



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**Doctorado**  
**PSICOBIOLOGIA**

**EL IMPACTO CLÍNICO DEL DIAGNÓSTICO INTERDISCIPLINAR EN EL  
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD (TDAH)  
EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LA COMUNIDAD DE VALENCIA:  
PROGRESIÓN SINTOMÁTICA Y MEDICIÓN DE POSIBLES  
COMORBILIDADES CLÍNICAS**

---

**Presentado por:**  
**Denise Ethel Medici**

Dirigido por:

Dra. D<sup>a</sup>. Manuela Martínez

Departamento de Psicobiología, UV

Co-Dirigido: Dra. D<sup>a</sup>. María M. Morales Suárez-Varela

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Bromatología,

Toxicología y Medicina Legal, UV

Dra. D<sup>a</sup>. Pilar Codoñer Franch

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, UV

**Valencia, 2015**





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Doña Manuela Martínez Ortiz, Directora del Departamento de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad de Valencia, Doña María M. Morales Suárez-Valera, Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública Bromatología, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Valencia y Doña Pilar Codoñer Franch, Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia, certifican que:

Doña Denise Ethel Medici ha realizado íntegramente bajo su dirección el presente trabajo “El impacto clínico del diagnóstico interdisciplinar en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) en un hospital público de la Comunidad de Valencia: progresión sintomática y medición de posibles comorbilidades clínicas, y que autorizan para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia, al considerar que se han alcanzado los objetivos inicialmente previstos.

Y para que conste, firme en presente certificado en Valencia 5 de octubre de 2015.

Fdo. Manuela Martínez Ortiz

Fdo. María M. Morales Suárez-Valera

Fdo. Pilar Codoñer Franch



## **Agradecimientos**

En primer lugar, deseo agradecer al Comité de Ética del Hospital Universitario Dr. Peset por interesarse y confiar en mi propuesta de investigación. Asimismo extendo el agradecimiento a la Dra. Pilar Codoñer Franch, Jefa del Servicio de Pediatría, por su profundo interés y a cada uno de los médicos pediatras y neurofisiólogos, porque sin su valoración y diagnóstico en Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) en niños, no hubiera sido posible abordar y obtener los resultados y el análisis del estudio propuestos.

También destaco y agradezco a tres pilares humanos y profesionales de infinita importancia para mí, las Dras. Manuela Martínez, María Morales Suárez-Valera y Pilar Codoñer Franch, cuyos perfiles científicos y sabiduría, te permiten recordar que, por suerte, el conocimiento, no se acaba nunca.

Y finalmente a mi marido e hijos por apreciar infinitamente la importancia del conocimiento y por comprender el extenso tiempo dedicado a este trabajo.

Denise Medici



A todos aquellos que me aprecian y comparten y valoran la atención clínica  
en este apasionante campo....

***“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía  
atómica: la voluntad”.*** Albert Einstein.



## **Acrónimos**

ATX: Atomoxetina

CETC: circuito estriado-tálamo-cortical

CI: cociente intelectual

CRH: corticotropina

CPT: *Continuous Performance Test*

DA: Dopamina

DAT: transportador de Dopamina

DPAC: Trastorno del Procesamiento Auditivo Central

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

EEG: Electroencefalograma

FDA: Food & Drugs Administration

fMRI: Resonancia Magnética Funcional

GG.BB: Ganglios Basales

HPA: Eje hipotalámico-hipófiso-adrenal

LC: Locus Coeruleus

MPH: Metilfenidato

NE: Noradrenalina

NET: transportador de Norepinefrina

NFB: Neurofeedback

PET: Tomografía de Emisión de Positrones

PEC: Potencial Evocado Cognitivo

qEEG: *quantitative* EEG/EEG cuantificado/Mapeo Cerebral

SNC: Sistema Nervioso Central

SPECT: Tomografía por Emisión Monofotónica

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad



## ÍNDICE

### MARCO TEÓRICO

1. Introducción.....	21
1.1 Breve historia sobre las definiciones y características clínicas del TDAH.....	24
1.2 Aspectos etiológicos y clínicos del TDAH.....	26
1.3 Diagnóstico y características clínicas del TDAH según el DSM IV.....	28
2. Alteraciones de la atención en el TDAH.....	30
2.1 Definición de atención.....	30
2.2 El lugar de la atención en el sistema cognitivo y sus relaciones .....	32
2.3 El proceso atencional.....	32
2.4 Características de la atención.....	34
2.5 Manifestaciones de la atención.....	35
2.6 Contribuciones etiológicas y clínicas para la Inatención e Hiperactividad.....	37
2.7 Estudios de neuroimagen y su evidencia en la sintomatología en TDAH.....	43
3. Factores de riesgo en el TDAH.....	47
3.1 Factores de riesgo pre y postnatales en el TDAH.....	47
3.2 Género, época del año y orden de nacimiento y edad del niño en el diagnóstico en el TDAH.....	53
4. Tratamiento farmacológico en el TDAH.....	57
5. Introducción a la Neurofisiología Clínica y Características de las pruebas.....	65
5.1 Descripción de las ondas cerebrales de un Mapeo Cerebral.....	68
5.1.2 Aportaciones del EEG en el TDAH.....	70
5.2 Introducción en el estudio del EEG cuantificado/qEEG/Mapeo o Cartografía Cerebral.....	70
5.2.1 Definición y concepto de Coherencia en el estudio de Mapeo Cerebral.....	72
5.2.2 Definición y concepto del cociente theta/beta en el estudio de Mapeo Cerebral.....	73
5.2.3 Utilidad clínica del Mapeo Cerebral en el TDAH.....	74

5.3 Introducción sobre Potenciales Evocados Cognitivos y su conocimiento en el TDAH.....	76
5.3.1 Técnica del Potencial Evocado Cognitivo Auditivo y Visual en el TDAH.....	83
6. Test de Atención Visual y Test de Atención Auditivo en el TDAH.....	84
7. Condiciones clínicas que pueden coexistir en el TDAH.....	85
7.1 El TDAH y sus dificultades en el lenguaje y en la lectura-escritura.....	85
7.2 El TDAH y patologías comunes en la infancia.....	87
7.3 El TDAH y Epilepsia.....	88
7.4 El TDAH y Depresión.....	89
7.5 El TDAH y Ansiedad.....	91
7.6 El TDAH y Trastornos en el Sueño.....	93
<b>2- HIPÓTESIS y OBJETIVOS.....</b>	<b>95</b>
<b>3- MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>101</b>
3.1 Diseño del estudio.....	105
3.1.2 Tipo de estudio.....	106
3.1.3 Ámbito del estudio.....	106
3.2 Sujetos participantes.....	107
3.2.1 Criterios de inclusión.....	108
3.2.2 Criterios de exclusión.....	108
3.2.3 Recogida y análisis de los datos.....	109
3.2.3 Descripción del proceso de toma de las pruebas neurofisiológica.....	111
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>115</b>
<b>1º parte</b>	
4. Descripción y análisis sobre fecundación, gestación, paridad y parto del niño con TDAH.....	117

4.1 Descripción y análisis sobre fecundación.....	117
Descripción de los resultados	
Tablas 1 y 2	
4.1.1 Descripción y análisis sobre la gestación.....	118
Descripción de los resultados	
Tablas 3 al 5	
4.1.2 Descripción y análisis sobre la paridad.....	118
Descripción de los resultados	
Tablas 5 al 6	
4.1.3 Descripción y análisis sobre el parto de los resultados.....	119
Descripción de los resultados	
Tablas 7 al 8	
4.2 Edad gestacional en el niño con TDAH.....	120
Descripción de los resultados	
Tablas 9 y 10.	
4.3 Nacimiento por cuatrimestre según el género y su relación con el diagnóstico en TDAH.....	122
Descripción de los resultados	
Tablas 11 y 12.	
4.4 Antecedentes perinatales en el niño con TDAH.....	123
Descripción de los resultados	
Tablas 13 y 14.	
4.5 Antecedentes post-natales inmediatos en el niño con TDAH.....	124
Descripción de los resultados	
Tablas 15 y 16.	
4.6 Ingresos en UCIN en el niño con TDAH.....	125
Descripción de los resultados	
Tablas 17 y 18.	

Características familiares del niño.	
4.6 Números de hijos en la familia.....	126
Descripción de los resultados	
Tablas 19 y 20	
4.6.1 Orden de nacimiento del niño con TDAH.....	128
Descripción de los resultados	
Tablas 21 y 22.	
Características socio-demográficas del niño	
4.7 Género de los niños diagnosticados con TDAH .....	130
Descripción de los resultados	
Tablas 23 y 24.	
Salud general del niño con TDAH	
4.8 Antecedentes generales en desarrollo y salud en el niño con TDAH.....	131
Descripción de los resultados	
Tablas 25 y 26	
4.8.1 Antecedentes ORL en el niño con TDAH.....	133
Descripción de los resultados	
Tablas 27 y 28	
4.8.3 Antecedentes OFT en el niño con TDAH.....	133
Descripción de los resultados	
Tabla 29 y 30	
4.8.4 Antecedentes de Alergología en el niño con TDAH.....	134
Descripción de los resultados	
Tablas 31 y 32	
4.8.5 Antecedentes de accidentes y lesiones en el niño con TDAH.....	136
Descripción de los resultados	
Tabla 33	
Diagnóstico y Tratamiento del TDAH	
4.9 Diagnóstico del TDAH según el DSM IV.....	136
Descripción de los resultados	
Tablas 34 y 35	

4.9.1 Diagnóstico en EEG en el niño con TDAH.....	138
Descripción de los resultados	
Tabla 36	
4.9.2 Diagnóstico en qEEG/Mapeo Cerebral en el niño con TDAH.....	139
Descripción de los resultados	
Tabla 37	
4.9.2.1 Coherencia en el qEEG en el niño con TDAH.....	140
Descripción de los resultados	
Tabla 38	
4.9.2.2 Cociente theta/beta en el qEEG en el niño con TDAH.....	140
Descripción de los resultados	
Tablas 39 y 40	
4.9.3 Diagnóstico en Potencial Evocado Cognitivo PEC (p300) Visual en el niño con TDAH.....	142
Descripción de los resultados	
Tabla 41	
4.9.3.1 Diagnóstico en Potencial Evocado Cognitivo PEC (p300) Auditivo en el niño con TDAH.....	142
Descripción de los resultados	
Tabla 42	
4.9.4 Diagnóstico en Test de Atención Visual en el niño con TDAH.....	143
Descripción de los resultados	
Tabla 43	
4.9.4.1 Diagnóstico en Test de Atención Auditivo en el niño con TDAH.....	144
Descripción de los resultados	
Tabla 44	
4.9.5 Tratamiento farmacológico del TDAH.....	145
Descripción de los resultados	
Tabla 45	

## Comorbilidad clínica y académica en el niño con TDAH

4.10 Condiciones que pueden coexistir en el niño con el TDAH.....	146
Descripción de los resultados	
Tablas 46 y 47	
4.10.1 Aspectos académicos e intervenciones Terapéuticas realizadas en el niño con TDAH.....	148
Descripción de los resultados	
Tablas 48 y 49	
Descripción y análisis socio-demográfico de los padres de los niños con TDAH	
4.11 Edad de las madres y de los padres.....	150
Descripción de los resultados	
Tablas 50, 51 y 52	
4.11.1 Educación de los padres.....	151
Descripción de los resultados	
Tabla 53 y 54	
4.11.2 Antecedentes clínicos patológicos de la madre del niño con TDAH.....	153
Descripción de los resultados	
Tablas 55 y 56	
4.11.3 Antecedentes familiares directos del niño con TDAH.....	154
Descripción de los resultados	
Tablas 57 y 58	

## **2º parte**

4.12 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según el género en el diagnóstico en TDAH.....	155
Descripción de los resultados	
Tablas 1 y 1(a)	
4.13 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según la naturaleza del embarazo en el diagnóstico en TDAH.....	155
Descripción de los resultados	
Tablas 2 y 2 (a), 3 y 3 (a), 4 y 4 (a).	

4.13.1 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según el tipo de embarazo en el diagnóstico en TDAH.....	156
Descripción de los resultados	
Tablas 3 y 3 (a)	
4.13.2 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según tipo de parto en el diagnóstico en TDAH.....	156
Descripción de los resultados	
Tablas 4 y 4 (a).	
4.14 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según condiciones académicas y sociales en el diagnóstico en TDAH.....	157
Descripción de los resultados	
Tablas 5 y 5 (a), 6 y 6 (a), 7 y 7 (a), 8 y 8 (a)	
4.14.1 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según apoyos y/o tratamientos terapéuticos realizados en el diagnóstico en TDAH.....	158
Descripción de los resultados	
Tablas 9 y 9 (a), 10 y 10 (a), 11 y 11 (a)	
4.15 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según el DSM IV en el diagnóstico en TDAH.....	161
Descripción de los resultados	
Tablas 12 y 12 (a)	
4.15.1 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según resultados EEG en el diagnóstico en TDAH.....	161
Descripción de los resultados	
Tablas 13 y 13 (a)	
4.15.2 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según resultados qEGG en el diagnóstico en TDAH.....	162
Descripción de los resultados	
Tablas 14 y 14 (a)	
4.15.2.1 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según coherencia qEEG en el diagnóstico en TDAH.....	162
Descripción de los resultados	
Tablas 15 y 15 (a)	

4.15.3 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según resultados en el PEC Visual en el diagnóstico en TDAH.....	163
Descripción de los resultados	
Tablas 16 y 16 (a)	
4.15.3.1 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según resultados en el PEC Auditivo en el diagnóstico en TDAH.....	163
Descripción de los resultados	
Tablas 17 y 17 (a)	
4.15.4 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según resultados en el Test de Atención Visual en el diagnóstico	
TDAH.....	164
Descripción de los resultados	
Tablas 18 y 18 (a)	
4.15.4.1 Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) según resultados Test de Atención Auditivo en el diagnóstico en	
TDAH.....	165
Descripción de los resultados	
Tablas 19 y 19 (a).	
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>167</b>
5.1 Limitaciones del estudio.....	186
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>189</b>
Referencias bibliográficas.....	195
Agradecimientos.....	5
Acrónimos.....	9





# MARCO TEÓRICO



## **MARCO TEÓRICO**

### **1. Introducción**

El presente estudio parte de un profundo interés científico por analizar el proceso de evaluación y diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) en niños por un Servicio de Pediatría de un hospital público, considerándose además que esta alteración neurobiológica representa una preocupación en varios ámbitos de la sociedad, desde la familia en sí misma, pasando por el colegio, hasta llegar a los profesionales sanitarios que, en definitiva, junto con la colaboración de los anteriores, tienen la obligación de no sólo diagnosticar y tratar sino de desarrollar estrategias de detección temprana y terapéuticas cada vez más efectivas.

El TDAH fue descrito por primera vez hace un siglo, en 1902, pero desde hace relativamente poco tiempo parece diagnosticarse con una creciente frecuencia en el ámbito infantil. Hace algunos años prácticamente ni se oía nombrar el TDAH en comparación con la enorme repercusión escolar, familiar y sanitaria actual, por lo tanto y siguiendo lo anteriormente comentado, el estudio se propone conocer qué está pasando con el diagnóstico en TDAH en un país desarrollado como España donde el acceso de medicación y/o terapias es más accesible.

Hoy en día, cuando hablamos de TDAH, se hace referencia a una diferencia leve o moderada, pero demostrable en el funcionamiento cerebral normal y el estudio se propone plantear y conocer, qué determina en el niño o adolescente con un cociente intelectual (CI) normal e incluso en algunos casos con un CI superior a lo normal, rinda poco en los estudios y, en el caso de los alumnos hiperactivos, tengan comportamiento socialmente indeseables.

El TDAH como en el resto de los trastornos en el neurodesarrollo, presentan una significativa heterogeneidad sintomática, que a lo largo del estudio se plantea identificar y validar aquellos posibles de ser cuantificados por biomarcadores clínicos y neurofisiológicos que le sirvan de guía en el proceso de diagnóstico al pediatra, que le permitan predecir los resultados en el desarrollo y monitorizar la respuesta a los diferentes tratamientos tanto farmacológicos como terapéuticos. Asimismo el estudio,

está dirigido al conocimiento de los aspectos relacionados con el desarrollo neurológico que comúnmente determinan el diagnóstico en TDAH durante la infancia o adolescencia, es decir, a aquellos relacionados con el desarrollo típico que encierran o no un pronóstico de riesgo como son las manifestaciones a corto o mediano plazo sobre el rendimiento escolar incluso con un CI normal, en el desarrollo y adquisición del lenguaje, en la interacción social dentro de su entorno familiar y escolar, en su autoestima, en su capacidad perceptiva sobre las consecuencias de sus actos y en el funcionamiento adaptativo, aspectos que son comúnmente observados y reconocidos en la clínica junto a una profunda revisión bibliográfica para ir centrando los objetivos pretendidos y cuyos resultados por sus características han sido divididos en dos partes.

Finalmente el estudio discutirá sobre las características clínicas válidas que se relacionen con rasgos específicos que pueden ayudar a estratificar individuos en el ámbito clínico y poder conocer si estos biomarcadores aún necesitan continuar siendo estudiados y/o ampliados.

### **1.1. Breve historia sobre las definiciones y tratamientos en TDAH**

En la *Royal College of Physicians* y en el año 1902, el británico Dr. George Still, informó sobre sus observaciones y conclusiones sobre impulsividad y mala conducta en niños, a los que etiquetó con un diagnóstico de "*defecto del control moral*" ("*Defect of Moral Control*").

En 1922, después de la pandemia del virus de la gripe, los síntomas del TDAH fueron descritos como un "*trastorno de la conducta postencefalítica*" (o encefalitis letárgica) en un intento inicial de describir las bases neurológicas para los síntomas de los casos descritos por Hohman y otros. En 1937, el Dr. Charles Bradley (Director Médico de la *Emma Pendleton Bradley House*) fue el primer médico que utilizó psicoestimulantes para tratar a niños hiperactivos. En 1955, el fármaco denominado Ritalin® compuesto por metilfenidato (MPH) fue el primer medicamento psicoestimulante aprobado e introducido por la Food & Drugs Administration para tratar niños con hiperactividad. A comienzos del 1960, el término "*Disfunción cerebral mínima*" era utilizado para caracterizar los síntomas del TDAH. A finales del 1960 el término fue cambiado por el de "*Trastorno de Hiperactividad en niños*" y la medicación psicoestimulante fue ampliamente prescrita para tratar los síntomas del TDAH. En

1967, el Dr. Barry Serman publicó sus estudios pioneros en electroencefalografía (EEG) donde identificó y denominó a un rango de frecuencias, Ritmo Sensorio-motor (*sensoriomotor rhythm*, SMR). En 1976, el Dr. Joel Lubar publicó sus trabajos preliminares usando el entrenamiento de SMR en niños hiperactivos. En 1980, la Asociación Americana de Psiquiatría utilizó el término "*Attention Deficit Disorder +/-*" (ADD) en la tercera edición del Manual de Diagnóstico y estadística de trastornos mentales (DSM-III) para describir a lo que anteriormente se denominó "*Trastornos de Hiperactividad en niños*". ADD/TDA y ADHD/TDAH fueron consideradas entidades de diagnóstico separadas (APA, 1980), con la designación ("+") y ("-") para indicar la presencia o ausencia de hiperactividad. El Trastorno por Déficit de la Atención +/- fue una patología oficialmente clasificada por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH). En 1987, la Asociación Americana de Psiquiatría cambió el nombre "*Attention Deficit Disorder +/-*" por "*Attention Deficit Hyperactive Disorder*" ADHD y fue caracterizado como una condición médica que puede causar problemas de conducta por diferentes causas como el estrés o cambios vitales importantes como un divorcio o la muerte de la pareja. En 1996 y tras el *Ritalin*®, la FDA aprobó la segunda medicación para el tratamiento del TDAH: el *Adderall*®. En 1998, la Asociación Americana de Medicina, declaró que el TDAH representa uno es los trastornos más estudiados. Desde el año 1999 a la actualidad, se han aprobado muchas medicaciones adicionales para el tratamiento del TDAH tales como el *Concerta*® y el *Metadate*® (ambos compuestos por metilfenidato, MPH), *Focalin*® (dexmetilfenidato) y *Strattera*® (atomoxetina, ATX) (1).

En el año 2002, el Dr. Vincent Monastra demostró mejorías en la sintomatología del TDAH en ambos grupos de estudio, uno con tratamiento farmacológico con *Ritalin*® y el otro con tratamiento de Neurofeedback (NFB), concluyendo que el NFB era tan efectivo para tratar los síntomas del TDAH como el *Ritalin*® y que el grupo que solo había recibido *Ritalin*® (sin Neurofeedback) perdía al cesar el tratamiento farmacológico toda la ganancia adquirida mientras estaban medicados, persistiendo la mejoría solo en aquellos que habían realizado NFB. El Dr. Thomas Rossiter repitió esos estudios, demostrando estadísticamente una mejoría clínicamente significativa en las medidas conductuales en el grupo con tratamiento en NFB similares al grupo con medicación psicoestimulante (2-3).

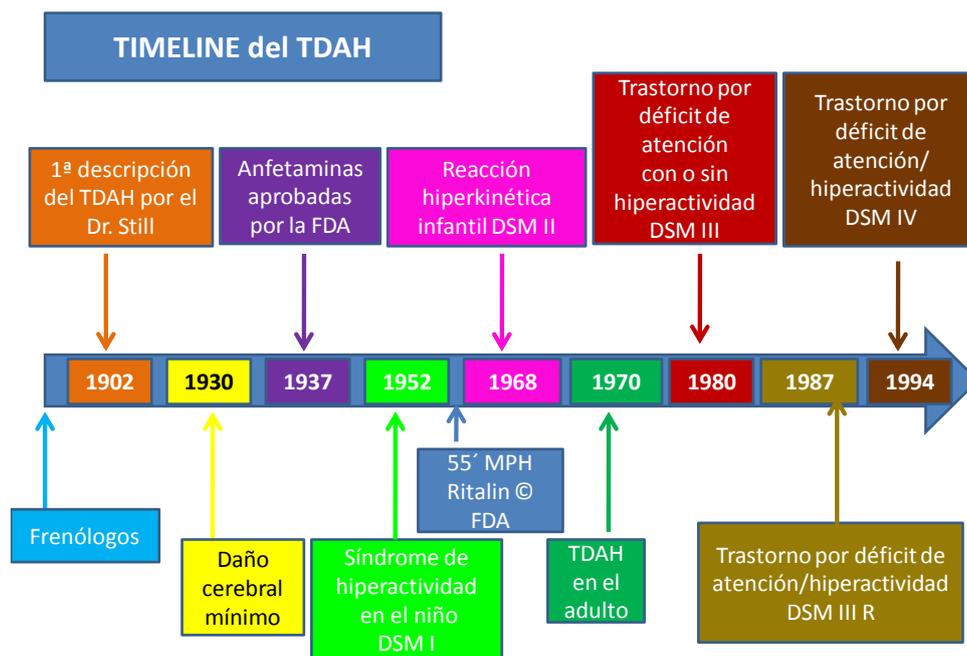


Diagrama de elaboración propia.

## 1.2 Aspectos etiológicos y clínicos del Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH)

El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) según los estudios epidemiológicos de *la American Academy of Pediatrics*, es el trastorno neurobiológico más frecuentemente diagnosticado en la niñez y adolescencia que afecta entre el 3 al 29 % este colectivo de pacientes según estudios internacionales (4). Asimismo, es considerado un trastorno multifactorial, en la que muchos genes, todos ellos participando en un pequeño efecto se cree que causan la enfermedad en presencia de condiciones ambientales desfavorables. La heredabilidad del trastorno se estima en alrededor de 76%, resultando aún difícil encontrar genes que subyacen a la enfermedad. Las características principales del TDAH son la falta de atención con o sin hiperactividad e impulsividad, lo cual puede resultar a lo largo de la vida, un trastorno con una carga social y económica significativa (5,6).

Anteriormente, se creía que los niños superaban la enfermedad, pero estudios recientes revelan que un 70 % de los niños no superan los problemas asociados con el síndrome durante la vida adulta, mostrando síntomas que interfieren en la

vida académica y social (7). El TDAH se asocia con desajustes sociales, dificultades académicas y comorbilidad psiquiátrica como, trastorno por ansiedad, baja autoestima, depresión, trastorno negativista-desafiante, causando importantes problemas en las actividades cotidianas del niño y, posteriormente, en la vida adulta (8). El TDAH constituye una de las causas más frecuentes de fracaso escolar y de problemas sociales en la edad infantil. Es un trastorno que puede persistir y manifestarse en la edad adulta en más de un 60% de los casos. Diversos estudios han encontrado que la calidad de vida de los adolescentes y adultos con diagnóstico infantil de TDAH se encuentra claramente relacionada con la gravedad y la comorbilidad de los síntomas del TDAH (9). En adultos con una forma residual de este trastorno, se ha encontrado una mayor frecuencia de anomalías de conducta con problemas laborales, en las relaciones familiares, abuso de drogas, accidentes y delincuencia (10).

La presencia de problemas de aprendizaje en niños con TDAH es de aproximadamente un 20 a un 30%. En la edad preescolar pueden tener dificultades en sus aprendizajes, entre los que se encuentran, alteraciones para comprender determinadas palabras o sonidos y/o con dificultades de expresión verbal. En la edad escolar, pueden mostrar problemas en la lectura, escritura, ortografía y/o en las matemáticas. Existen más de 250 diferentes tipos de trastornos de aprendizaje y, en algunos casos, al TDAH con trastornos de aprendizaje se le suman alteraciones conductuales. El porcentaje de comorbilidad en el TDAH con respecto a los trastornos de conducta ronda entre un 30 al 50%, del 35 al 75% en el Trastorno Oposicional-Desafiante, del 25 al 50% en Trastornos de ansiedad y del 15 al 75% en trastornos de humor (11-12).

La comorbilidad del TDAH con los trastornos del aprendizaje es del 8 al 39 % en ámbito de la lectura, del 12 al 30% en matemáticas, del 12 al 27% en ortografía, y del 30 al 39% en la escritura. Las relaciones sociales son también uno de los mayores problemas en niños con TDAH. Los padres, profesores e incluso sus propios compañeros, sistemáticamente indican que son niños muy agresivos, intrusivos, disruptivos y controladores, y con menores posibilidades de comunicar eficazmente en relación a su edad (13-14).

En la actualidad, existe una gran cantidad de datos psicofarmacológicos, genéticos, neuropsicológicos, y de neuroimagen que proporcionan una base sólida que permiten afirmar la existencia de alteraciones neurobiológicas en el TDAH. Por ejemplo, las alteraciones en los sistemas noradrenérgicos (Ne) y dopaminérgicos (Da) son los objetivos en el tratamiento farmacológico de los síntomas del TDAH. Además, el TDAH es un trastorno altamente heredable y en su etiología han sido implicados varios genes (15-17). También se han demostrado disfunciones en los lóbulos frontales, significativa regiones pre-frontales, tanto a nivel de neuroimagen estructural y funcional, como en tareas neuropsicológicas que miden la función ejecutiva (18-20), lo que demuestra la existencia un claro correlato neurobiológico. Algunos estudios ya han demostrado que las anomalías estructurales están relacionadas con deficiencias en el funcionamiento y otros han demostrado que el tratamiento farmacológico de las anomalías biológicas con psicoestimulantes puede mejorar estas alteraciones funcionales (21-22).

### **1.3 Diagnóstico y Características clínicas del TDAH según el DSM IV**

El Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad (TDAH) presenta con un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad como característica predominante de este trastorno. Según la cuarta edición revisada del Manual de Diagnóstico Estadístico de los trastornos mentales de la *American Psychiatric Association* (DSM-IV-TR), estos síntomas deben haber estado presente y haberse manifestado antes de la edad de 7 años en dos o más lugares habituales de la vida del niño, tales como la escuela y el hogar, contribuyendo en su deterioro social, académico y profesional. Estos síntomas, (falta de atención y/o hiperactividad-impulsividad) deben estar presentes al menos durante 6 meses. El DSM-IV-TR divide el TDAH en tres subtipos: (1) Tipo Combinado, que incluye síntomas tanto de falta de atención e hiperactividad-impulsividad; (2) Tipo Predominantemente Inatento, que incluye los síntomas de la falta de atención y (3) Tipo predominantemente Hiperactivo-Impulsivo, que incluye síntomas de hiperactividad-impulsividad. Este trastorno se ha convertido en uno de los más frecuentes en el marco de la psicopatología infantil y en los últimos 10 años, el número de niños diagnosticados con este trastorno se ha multiplicado por

cuatro. Los criterios para el diagnóstico de trastorno por déficit de atención según el DSM-IV son los siguientes:

---

#### DIAGNÓSTICO DE TDAH (DSM-IV) (23)

**Cumplir TODOS los criterios esenciales**

**+ 6 ó más de los 9 items de déficit de atención**

**+ 6 ó más de los 9 items de hiperactividad-impulsividad**

#### CRITERIOS ESENCIALES

**Duración:** los criterios sintomatológicos deben haber persistido al menos los últimos 6 meses.

**Edad de comienzo:** algunos síntomas deben haber estado presentes antes de los 6 años.

**Ubicuidad:** algún grado de disfunción debida a los síntomas deben haber estado presentes en dos situaciones o más (escuela, trabajo, casa, etc.).

**Disfunción:** los síntomas deben ser causa de una disfunción significativa (social, académica, familiar...). Un niño puede cumplir los 18 criterios del TDAH, pero si no le afectan su vida diaria no es un niño hiperactivo.

**Discrepancia:** los síntomas son excesivos comparándolos con otros niños de la misma edad y CI.

**Exclusión:** los síntomas no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

#### CRITERIOS DE DÉFICIT DE ATENCIÓN

1- A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.

2- A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.

3- A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.

4- A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el lugar de trabajo.

5- A menudo tiene dificultad para organizar tareas y actividades.

6- A menudo evita o le disgustan las tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.

7- A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades.

8- A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.

9- A menudo es descuidado en las actividades diarias.

#### CRITERIOS DE HIPERACTIVIDAD E IMPULSIVIDAD

---

---

1- A menudo mueve en exceso manos y pies o se mueve demasiado en su silla

2- A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.

3- A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en las que es inapropiado hacerlo.

4- A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.

5- A menudo está demasiado activo/a o parece que tenga un motor.

6- A menudo habla excesivamente.

7- A menudo responde antes de haber leído o escuchado las preguntas.

8- A menudo tiene dificultades para guardar su turno.

9- A menudo interrumpe o estorba a otros.

---

(23).

## 2. Alteraciones en la Atención

En primer lugar, para comprender cómo afecta el TDAH a los aprendizajes escolares, incluidas las matemáticas, se define qué es la atención en general, el lugar que ocupa la atención en el sistema cognitivo y su relación con otros procesos cognitivos, el conocimiento del proceso atencional, los tipos de atención, como también, sus características principales. En este apartado, se introducen estos aspectos generales sobre la atención para enriquecer el marco conceptual y posteriormente, describir sus implicancias etiológicas.

### 3. 1 Definición de atención

La atención, según García Sevilla (1997) es un mecanismo que pone en marcha una serie de procesos u operaciones gracias a los cuales somos más receptivos a los sucesos del ambiente y llevamos a cabo una gran cantidad de tareas de forma más eficaz. Este autor define la **atención** como el *mecanismo imputado directamente en la activación y el funcionamiento de los procesos y/u operaciones de selección, distribución y mantenimiento de la actividad psicológica* (24).

Los procesos implicados en la atención pueden ser de tres tipos:

1) Los *procesos selectivos*, que se ponen en funcionamiento al exigirnos dar respuesta a un solo estímulo o tarea en presencia de otros estímulos diferentes y diversos.

2) Los *procesos de distribución*, que se ponen en marcha cuando el ambiente nos exige atender a varias cosas a la vez y no, como en el caso anterior, centrarnos en un único aspecto del ambiente.

3) Los *procesos de mantenimiento o sostenimiento* de la atención, que se producen cuando tenemos que concentrarnos en una tarea durante períodos de tiempo relativamente amplios.

Estos mecanismos atencionales se ponen en marcha y se desarrollan adecuadamente, mediante las estrategias atencionales, que son procedimientos que están sometidos al control de la persona. Estas estrategias no son utilizadas por todas las personas de igual modo, ni se tiene la misma capacidad para utilizarlas de manera adecuada, detectando en nuestro estudio niños que se concentraron mejor que otros, por tanto, también niños que presentaron una mayor predisposición a la distracción y, por ello, peores resultados, como por ej.: en los *Test de atención*, denominados *Continuous Performance Tests CPT*).

La posibilidad de auto-modificación se conoce con el nombre de meta-atención y las estrategias destinadas a conocer y desarrollar mejor estos componentes se denominan estrategias meta-atencionales. A la hora de definir la atención existen, al menos, dos dimensiones:

a) La atención entendida como un mecanismo que activa determinadas operaciones o procesos de funcionamiento.

b) La atención como una habilidad que se compone de una serie de estrategias encaminadas a la optimización del uso de dichos procesos.

La primera de estas dimensiones se enmarca en el contexto de la Psicología básica y experimental. La segunda tiene más un carácter de aprendizaje y por tanto ha sido la de mayor interés en nuestro estudio y donde más dificultades observamos.

## 2.2 El lugar de la atención en el sistema cognitivo y sus relaciones

La actividad cognitiva se caracteriza por el funcionamiento conjunto e interactivo de los diferentes mecanismos y procesos (redes neurales) entre los cuales se encuentra la atención. Cada uno de ellos tiene una serie de funciones concretas y específicas. Pero, además, la atención no funciona de una manera aislada, sino que se relaciona directamente con los restantes procesos cognitivos. Los más estudiados han sido la percepción, la memoria, la inteligencia, la motivación y la emoción. La relación establecida entre la atención y cada uno de ellos ha sido muy variada. En el caso de la motivación y de la emoción, ambas determinan qué aspectos del ambiente se atiende de forma prioritaria y, por lo tanto, han sido consideradas como factores determinantes de la atención.

Con respecto a los procesos cognitivos, el que más estrechamente se ha vinculado con la atención ha sido la percepción. La atención se ha concebido en muchas ocasiones como un atributo de la percepción mediante el cual se selecciona mejor la información que es relevante para el organismo. En esta propiedad selectiva de la percepción aparecen dos efectos principales: que se perciban los objetos con mayor claridad, y que la percepción no se presente de manera desorganizada, ya que al seleccionar los datos, éstos se organicen en términos de fondo y figura.

Respecto a la atención y su relación con la inteligencia, ya a finales del siglo XIX se afirmaba que aquellas personas con mayor C.I. poseían una mayor capacidad para prestar atención. Hoy día, sin embargo se postula por un proceso en el que la atención puede ser conceptualizada como un componente estructural de la inteligencia. Desde esta concepción, los procesos atencionales además de seleccionar la información que entra, intervienen en el procesamiento activo de ésta.

## 2.3 El proceso atencional

Desde el momento en que los mecanismos atencionales se ponen en marcha, la actividad atencional pasa por tres fases: *inicio*, *mantenimiento* y *cese*.

La fase de *inicio* (conocida con el nombre de *captación de la atención*), se presenta o bien cuando se producen ciertos cambios en la estimulación ambiental, o cuando

empezamos la ejecución de una nueva tarea. En el primero de los casos, las propias características de los objetos captan involuntariamente nuestra atención, y la conducta más típica es la orientación de los receptores sensoriales a la fuente de estimulación; en el segundo, según el tipo de habilidades y/o destrezas que demande dicha tarea, se activarán unas u otras estrategias atencionales.

Hay ocasiones en que algunos objetos captan nuestra atención, pero inmediatamente dejamos de atenderlos. Sin embargo, para poder procesar la información que se nos presenta, o para poder desarrollar eficazmente una tarea, la atención ha de permanecer focalizada durante un cierto tiempo. Se considera que el mantenimiento de la atención comienza cuando han transcurrido 4-5 segundos desde que se inicia la fase de captación. La duración de este período de tiempo es variable, pero cuando el período de tiempo es considerablemente amplio, se habla de *atención sostenida*.

Por último, tras mantener la atención en una actividad determinada, llega un punto de *cese de la atención*, apareciendo cuando desaparece tal atención o se deja de centrarse en el trabajo que se estaba realizando. Perceptivamente, una de las manifestaciones más notorias del cese de la atención se producen cuando los objetos se presentan en el ambiente de manera repetida, disminuyendo la sensibilidad neuronal con una falta de nivel atencional para seguir prestando interés por el objeto. La respuesta en este caso, puede producir bien cansancio (por mantenimiento excesivo de del nivel de atención) o de aburrimiento, si además la tarea era monótona.

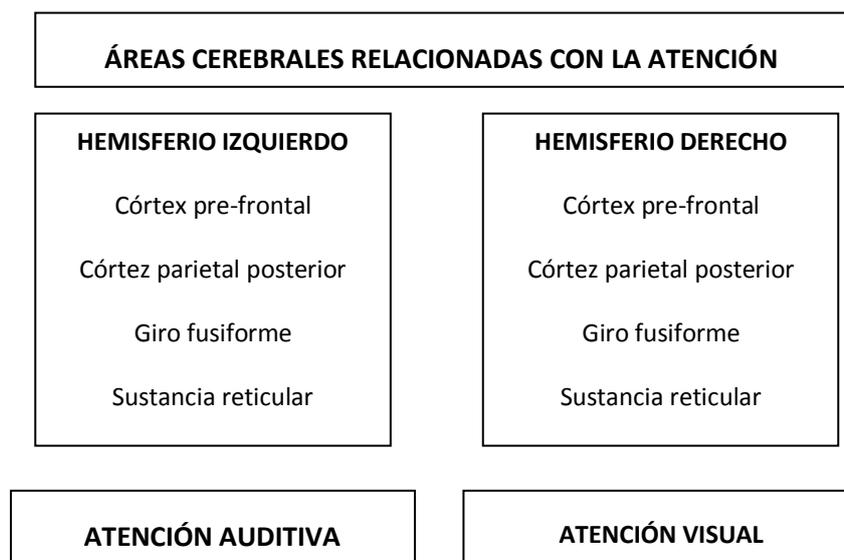


Diagrama de elaboración propia

## 2.4 Características de la atención

Las características más importantes de la atención son: amplitud o ámbito, intensidad, oscilación, y control.

### a) Amplitud.

Existe una evidencia clara de que podemos atender al mismo tiempo a más de una cuestión, a un proceso de decisión o a una respuesta. El concepto de amplitud de la atención hace referencia a la cantidad de información que el organismo puede atender al mismo tiempo, y al número de tareas que se pueden realizar simultáneamente.

El ámbito de la atención no es fijo sino variable, y su tamaño depende de diferentes variables, de modo que la amplitud de la atención puede verse ampliada considerablemente gracias al papel que ejerce la práctica.

### b) Intensidad

La *intensidad* de la atención, o *tono atencional*, se define como la cantidad de atención que se presta a un objeto o tarea, y se caracteriza por estar relacionada directamente con el nivel de vigilia y alerta (*arousal*) de un individuo: cuanto menos despiertos estemos menor es nuestro tono atencional; y por el contrario, cuando estamos bajo condiciones de alerta es cuando se intensifica dicho tono.

Las *fluctuaciones* atencionales aparecen cuando se producen cambios de intensidad en la atención y si se surge un descenso significativo de dichos niveles, se dice, que se hay un *lapsus* de atención. El tiempo que puede durar cada fluctuación puede ser variado: desde tan sólo unos milisegundos, hasta horas o incluso días. Cuando los cambios de intensidad de la atención son cortos y transitorios reciben el nombre de cambios *fásicos*, y cuando son largos y relativamente permanentes se les denomina cambios *tónicos*.

### c) Oscilamiento

El oscilamiento es otra característica de la atención, es decir, ésta cambia u oscila continuamente, bien porque se han de procesar dos o más fuentes de información, o bien porque se han de llevar a cabo dos tareas y se dirige alternativamente de una a otra. Este fenómeno se conoce con el nombre de *oscilamiento* o *desplazamiento* (*shifting*) de la atención. La capacidad para oscilar la atención es un tipo de flexibilidad que se manifiesta en situaciones diversas, pero muy especialmente en las que tenemos

que atender a muchas cosas al mismo tiempo o en aquéllas en que tenemos que reorientar nuestra atención porque nos hemos distraído. El tiempo de las oscilaciones de la atención puede ser variable.

#### d) Control

En la mayoría de las ocasiones el individuo ha de llevar a cabo tareas que le exigen unas respuestas determinadas con unos objetivos concretos. Se denomina *control atencional* (atención controlada) a aquel en el que la atención se pone en marcha y desarrolla una serie de mecanismos de funcionamiento eficientes en función de las demandas del ambiente.

Según García Sevilla, los aspectos que más directamente se relacionan con el control atención son

- Dirigir la forma en que se orienta la atención.
- Guiar los procesos de exploración y búsqueda.
- Aprovechar al máximo los medios de concentración.
- Suprimir al máximo las distracciones.
- Inhibir respuestas inapropiadas.
- Mantener la atención, a pesar del cansancio y/o el aburrimiento.

## 2.5 Manifestaciones de la atención

Como en cualquier otro proceso y/o actividad psicológica, la atención manifiesta una serie acciones que nos permiten hacer inferencias sobre los mecanismos de funcionamiento de la atención. Las acciones más importantes son:

a) La propia actividad generada por el sistema nervioso. Dichas actividades pueden ser internas o externas. Las primeras reciben el nombre de *fisiológicas* y las segundas *motoras*.

b) El rendimiento que el sujeto muestra en una serie de tareas en las que se supone que típicamente están implicados de forma importante los mecanismos atencionales. Las actividades implicadas en este tipo de tareas reciben el nombre de actividades *cognitivas*.

c) La atención va acompañada en la mayoría de los casos de una *experiencia subjetiva* de que "prestamos atención".

Seguidamente, se analiza de manera resumida cada una de ellas.

### **Actividad fisiológica**

El número de respuestas del sistema nervioso que se han relacionado directamente con el estudio de los procesos atencionales es importante. La mayoría de ellas han sido estudiadas en situaciones en las que aparecen estímulos interesantes (por ser novedosos) o aquellas situaciones en las que la persona ha de desarrollar y que exigen un gran nivel de concentración y esfuerzo mental, en los que los mecanismos atencionales se ponen en marcha, a la vez que el sistema nervioso emite una serie de cambios fisiológicos. Estos cambios fisiológicos que se producen a la vez que los procesos de atención reciben el nombre de *correlatos psicofisiológicos de la atención*, siendo los más importantes:

a) *Actividad cortical*:

- **Actividad electroencefalográfica.**- A nivel del sistema nervioso central, las neuronas de la corteza cerebral emiten de forma continua y espontánea una actividad eléctrica de un determinado potencial. Esta actividad se conoce con el nombre de *actividad electroencefalográfica (EEG)*, que nos informa del tono atencional general de un organismo. Este potencial eléctrico sufre variaciones irregulares que dependen del estado de sueño-vigilia en el que se encuentra el individuo, y se analizan en registros que describen una onda sinusoidal cuya frecuencia y voltaje puede variar. En un sujeto despierto y relajado las ondas EEG oscilan entre 8 a 10 hercios (Hz) y la amplitud entre los 40 y 50  $\mu\text{V}$ . A esta actividad se le denomina *actividad alpha*, pero cuando éste se encuentra muy atento se produce una reacción electroencefalográfica denominada patrón de activación o *desincronización EEG*, que consiste en la desaparición del ritmo alfa, que se sustituye por el *ritmo beta*, más rápido (de 18 a 30 hercios y amplitud que sobrepasa los 20  $\mu\text{V}$ ).

- **Potenciales evocados.**- Las neuronas corticales emiten otro tipo de actividad eléctrica que se superpone a la EEG, y que se produce en situaciones específicas como la aparición de un nuevo estímulo o cambios importantes en la estimulación ambiental, conociéndose con el nombre de *potencial evocado*: ondas con una determinada

latencia, amplitud y polaridad. Los potenciales evocados más directamente relacionados con la atención son:

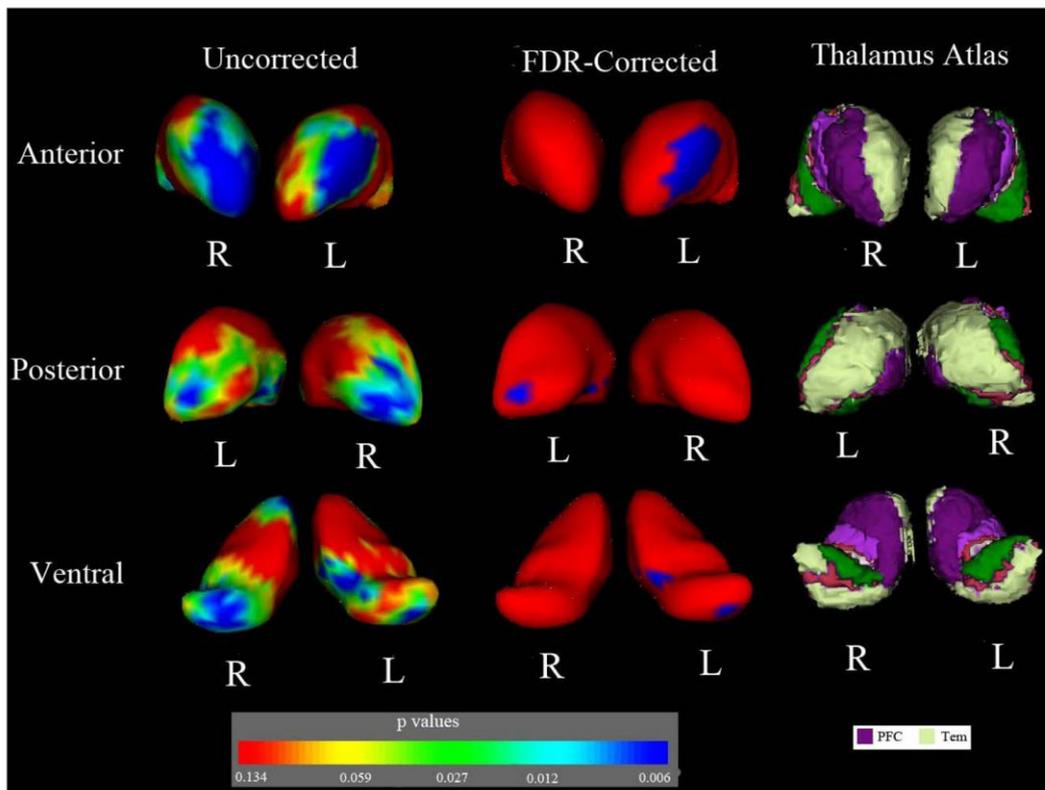
- El *P100*, que representa la activación de las áreas corticales relacionadas con el procesamiento de estímulos visuales.
- El *P300*, con una latencia entre 250 y 500 milisegundos, que se da en situaciones de "*espera activa*" o incertidumbre respecto a un estímulo de cualquier modalidad sensorial, siempre que el sujeto esté atendiendo e ignore otra información que se le presente.
- El *N1*, un potencial cerebral de polaridad negativa cuya latencia es de 50-150 milisegundos. Este potencial se asocia a características de la estimulación auditiva y a variables personales como es el nivel de activación.
- La *Variación Negativa Contingente (VNC)* es un potencial lento, cuya duración es superior a un segundo. Suele aparecer cuando el sujeto se encuentra en situaciones de espera atenta a la presencia de un estímulo, y se está preparando para llevar a cabo determinados movimientos cuando dicho estímulo aparece (24).

## **2.6 Contribuciones etiológicas para la Inatención e Hiperactividad en el TDAH**

Las teorías contemporáneas sobre la patogenia del TDAH proponen los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad como consecuencias de la disfunción en el circuito estriado-tálamo-cortical (CETC), vías donde subyacen entre otros procesos, las funciones ejecutivas y el control voluntario (25-27). El anormal funcionamiento de estas redes se cree que se produce a través de la producción de un estado de baja activación por la inadecuada supresión de los estímulos sensoriales irrelevantes y a la respuesta de comportamiento inmediata, desencadenando una falta de atención, hiperactividad e impulsividad, es decir, los principales síntomas que definen al TDAH. La mayoría de los estudios por imágenes anatómicas de los jóvenes con TDAH se han centrado en los Ganglios Basales (GG.BB) y en la corteza (28-35). El tálamo es un componente clave de la gran red CETC, que desde su salida en los GG.BB, transmite información y media en el flujo entre de los circuitos corticales. Estudios de neuroimagen funcional han demostrado que la activación de los circuitos CETC, incluidos el tálamo, es anormal en individuos con TDAH (36).

Con respecto a las causas neurobioquímicas de la TDAH, algunas investigaciones muestran que estos niños pueden presentar una disminución de los niveles en el metabolismo de las denominadas catecolaminas: noradrenalina y dopamina. Debido a esto, los medicamentos psicoestimulantes son a menudo tratamientos eficaces en estos niños, sobre todo en la reducción de la hiperactividad. Estos niños con medicación a menudo muestran una mejoría en la atención y disminución de la impulsividad. Sin embargo, un problema importante en los niños con TDAH en tratamiento farmacológico depende del estado básico del niño y de sus efectos a corto plazo. Por ejemplo, el metilfenidato (MPH), fármaco muy prescrito en esta patología, tiene un efecto relativamente breve sobre el Sistema Nervioso Central, con una duración de sólo 3 ó 4 horas. Tan pronto como la medicación se suspende, reaparecen los síntomas de inatención e hiperactividad propios del TDAH. Además, el MPH tiene numerosos efectos secundarios indeseables, tales como insomnio, pérdida de apetito, inhibición del crecimiento y la depresión. Los medicamentos estimulantes que se administran a adolescentes con TDAH, provocan la modificación de partes del EEG que se originan en el núcleo reticular del tálamo (37).

Todas estas investigaciones proporcionan una evidencia convincente para la presencia de alteraciones anatómicas y funcionales del tálamo en las personas con TDAH que comprometen el adecuado del estado de atención y la inquietud motora. Según Ivanov et. al (2010), resulta difícil encontrar alteraciones en los volúmenes del tálamo, cuando las anomalías anatómicas en la región se limitan a un pequeño número de subestructuras (38). De todas formas, varios estudios en neuroimagen estructural, han hallado diferencias significativas en los volúmenes del hipocampo (39), putamen (40-41), núcleo caudado (40), globo pálido (41), corteza frontal y en cerebelo en jóvenes con TDAH comparados con sujetos de control (42-44, Figura 1).



**Figura 1. Comparación de la forma del tálamo regional en cada hemisferio según los grupos de estudio, 19 niños con TDAH de Tipo Combinado y 18 niños sin TDAH.** La primera y segunda columna ilustran los mapas estadísticos usando la comparación basada en el vértice de cada tálamo entre los niños con TDAH y los niños controles sin TDAH. La tercera columna mostró en el grupo de TDAH que las regiones talámicas tenían anomalías en la conexión con el prefrontal y la corteza temporal. PFC = corteza prefrontal; Tem = corteza temporal. En la barra de un código de colores de los valores de p,  $p = 0,134$  ( $F = 2$ ),  $p = 0.059$  ( $F = 2,75$ ),  $p = 0.027$  ( $F = 3,5$ ),  $p = 0.012$  ( $F = 4,25$ ),  $p = 0.006$  ( $F = 5$ ) se les dio (libertad de grado: 3, 32). Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF III, Sharp WS, Giedd JN, Rapoport JL. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:647–655. (44).

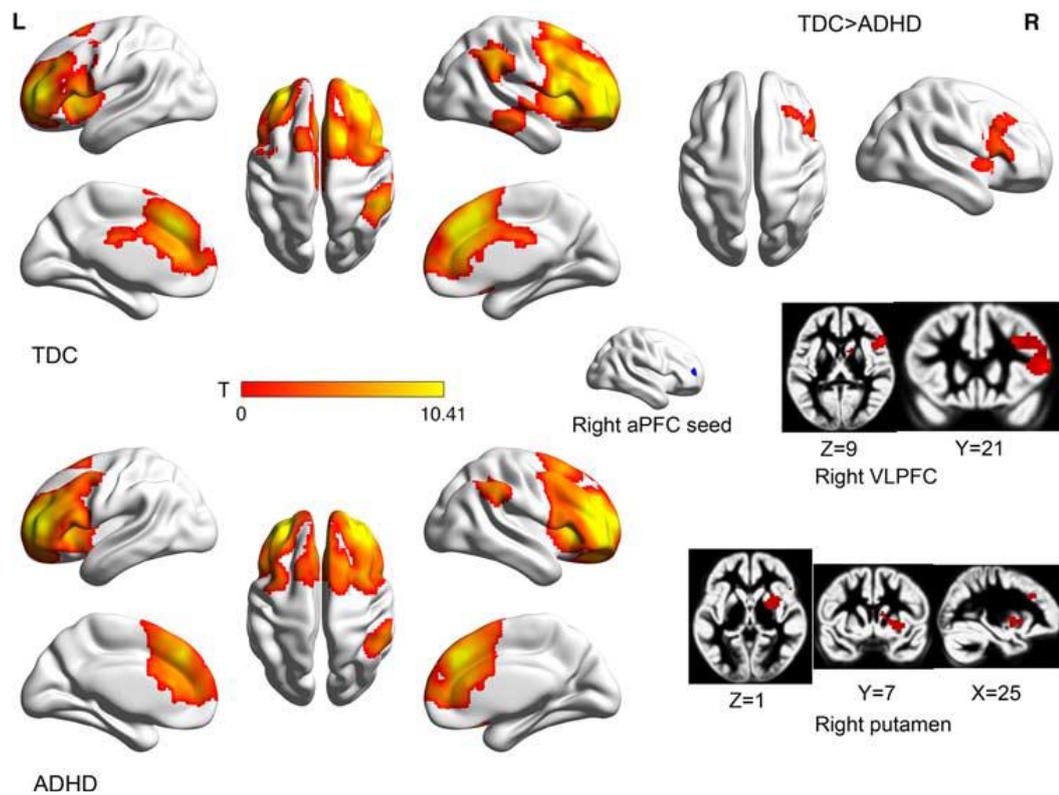
Los hallazgos morfológicos sugieren que los núcleos pulvinar y ventral en la región lateral del tálamo están involucrados en la fisiopatología del TDAH. Estas alteraciones morfológicas no se han relacionado con los efectos del tratamiento farmacológico o la presencia de condiciones comórbidas en el grupo de TDAH. Además, los volúmenes convencionales del tálamo en jóvenes con TDAH tratados con estimulantes tiende a ser mayor que en individuos no tratados ( $p=0,053$ ) y los volúmenes regionales en los tratados con fármacos psicoestimulantes, fueron significativamente mayores en el núcleo pulvinar bilateral. Finalmente, un menor volumen talámico observado en las en regiones bilaterales del núcleo ventral lateral y

en la región posterior izquierda del núcleo lateral se asociaron con más hiperactividad, mientras que un mayor volumen regional en el núcleo pulvinar derecho y los núcleos dorsal medial, se asociaron con más falta de atención. Lo primero sucede porque el núcleo pulvinar se proyecta a la corteza frontal y parietal, dos vías tálamo corticales que sustentan los procesos de atención. Estos circuitos son importantes para la búsqueda de estímulos y para distinguir entre estímulos somatosensoriales relevantes e irrelevantes (45). Dentro de esta red tálamo-cortical, el núcleo pulvinar integra y coordina las respuestas a estímulos auditivos y visuales (46-47). Las alteraciones morfológicas de este núcleo en jóvenes con TDAH, por lo tanto, pueden contribuir a las dificultades en la asignación y la dirección de recursos de atención hacia los estímulos relevantes. Además, éste núcleo talámico también se conecta con estructuras límbicas, incluyendo la amígdala (48-54).

Siguiendo con el conocimiento de las alteraciones anátomo-funcionales, se han comprobado amígdalas con volúmenes más pequeños en pacientes adultos con TDAH, sugiriendo que una respuesta emocional exagerada y un menor control de la impulsividad estarían asociados con volúmenes amigdalinos más pequeños en estos pacientes. Por otra parte, la amígdala derecha jugaría un papel importante en el control de la impulsividad y la amígdala izquierda, en el comportamiento (55). En un grupo de niños de diez a diecisiete años con TDAH, en una tarea de observación de imágenes de rostros con expresiones neutrales, temerosas y de enfado presentadas en una pantalla de computadora y a su vez proyectadas en un espejo en el escáner de la resonancia magnética, se recogió una menor activación amigdalina frente a las imágenes de temor, es decir, un déficit en las señales sociales relacionadas con la angustia. (56-57). El complejo basolateral de la amígdala se encarga de la regulación emocional, el condicionamiento del miedo y la atribución de la validez afectiva a los estímulos sensoriales (58-59). Por lo tanto, las perturbaciones de la red límbica-talámica podría interferir con el aprendizaje emocional y la regulación de los afectos, contribuyendo así a la desregulación emocional y afectiva, condiciones que afectan a muchos niños con TDAH (60-63).

Las investigaciones demuestran anomalías específicas en tálamo en los sujetos adultos y niños con TDAH. El tálamo probablemente juega un papel destacado en su sintomatología basado en la evidencia de que el tálamo genera el ritmo electroencefalográfico (EEG) del estado de vigilia junto a sus amplios circuitos de conexiones neuronales con áreas corticales y subcorticales (64). Las anomalías estructurales dentro del tálamo y la reducción en la integridad de los tractos de sustancia blanca entre el tálamo y las otras regiones del cerebro, como se muestra a partir de los resultados del estudio, pueden ser las bases anatómicas de la alteración en las representaciones cognitivas para los dominios de la atención y función ejecutiva en el TDAH. El núcleo ventrolateral del tálamo recibe proyecciones del cerebelo y se conecta recíprocamente con los GG.BB, corteza motora y la corteza premotora para formar una red sensoriomotora que impulsa la adquisición y puesta en práctica de conductas motoras aprendidas. Menores volúmenes regionales en este núcleo podrían contribuir a las alteraciones en la capacidad motora gruesa y fina, como asimismo, a una velocidad de procesamiento más lenta, como ha sido comprobado en niños con TDAH. (65-68).

En un meta-análisis de veintitrés estudios con fMRI que cumplieron con los criterios de inclusión, se investigó y comparó las anomalías durante la respuesta inhibitoria motora en adultos y niños con TDAH, detectándose una disminución significativa de esta respuesta inhibitoria en el grupo con TDAH en el área motora suplementaria, en ínsula, en el núcleo caudado y en el giro precentral, como también, un aumento de la actividad en el gyrus postcentral, en el gyrus frontal inferior y en el *precúneo* localizado en el lóbulo parietal superior. La disminución de la activación en el núcleo caudado derecho fue mayor en los niños con TDAH que en los adultos con TDAH. Estas disfunciones de varias áreas de inhibición motora pueden desempeñar un papel en la red de los mecanismos neuronales anormales de la inhibición como respuesta en el TDAH. La comparación de los niños y adultos subgrupos plantea la posibilidad de que la persistencia de anomalías funcionales del núcleo caudado puede ser un factor importante en la persistencia del TDAH (69, Figura 2).



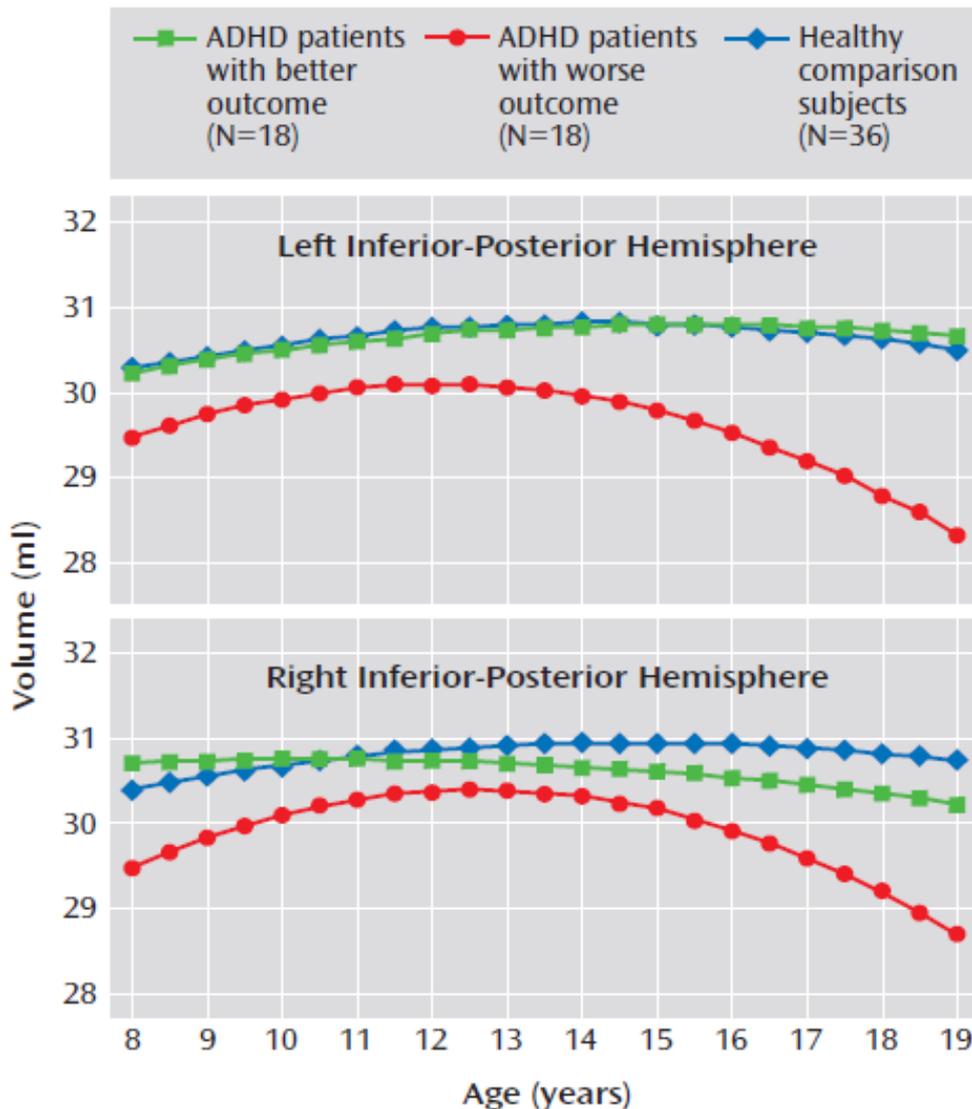
**Figura 2. Red de control frontoparietal y la diferencia entre los grupos niños con TDH y niños con desarrollo normotípico (TDC).** Los niños TDAH mostraron hipoconectividad entre la región anterior pre-frontal derecha (aPFC derecho), la región derecha del pars triangularis de giro frontal inferior, en la corteza prefrontal ventrolateral izquierda (CPFVL) y el núcleo putamen derecho ( $p < 0,05$ , a nivel de grupo de Gauss Campo Aleatorio corregido, clusterforming nivel voxel umbral de  $p < 0,01$ ). APFC: corteza prefrontal anterior; L: del lado izquierdo; R: del lado derecho. Lin HY, Tseng WY, Lai MC, Matsuo K, Gau SS. Altered Resting-State Frontoparietal Control Network in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015 Apr 30:1-14. (69).

En otro estudio, se compararon también resultados con fMRI entre niños con desarrollo normotípico y niños con TDAH, obteniéndose una menor conexión entre la parte anterior de la corteza prefrontal derecha (PFC) y la región ventrolateral derecha, y entre la PFC anterior izquierda y el lóbulo parietal derecho inferior. Adicionalmente, esta conexión inusual en el control de la red fronto-parietal, es asociada con los síntomas de impulsividad y con los de la conducta oposicionista desafiante del TDAH, como también, con la disminución en la inhibición y en el control de la atención. Los resultados apoyan la integración potencial del modelo de desconexión y el modelo de

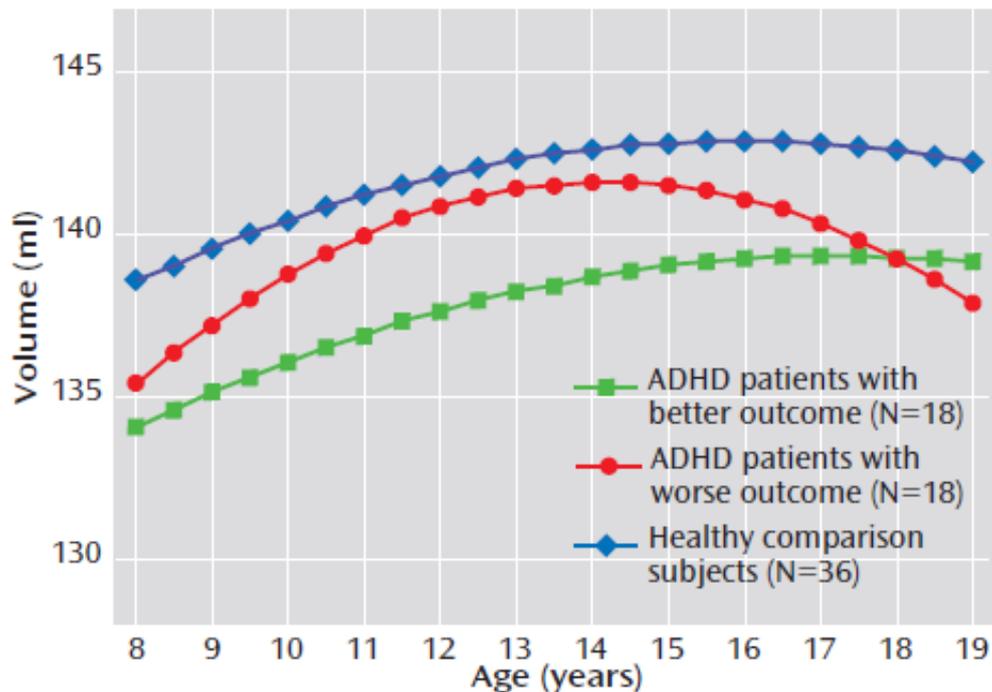
la disfunción ejecutiva para el TDAH. Una red neuronal atípica de control fronto-parietal puede jugar un papel fundamental en la fisiopatología del TDAH (70).

## **2.7 Estudios de neuroimagen y su evidencia en la sintomatología en TDAH**

Valera et Al. (2007) en un reciente meta-análisis de estudios neuroanatómicos concluyen que el TDAH se caracteriza por una reducción en los volúmenes de sustancia gris y blanca en algunas regiones de la corteza prefrontal. Las regiones que muestran las mayores diferencias, incluyen al cerebelo, a la región posterior del Cuerpo Calloso denominado Esplenio, el volumen total del hemisferio derecho y el núcleo caudado derecho. En síntesis, los estudios demostraron diferencias significativas en varias regiones frontales y cerebelosas evaluadas con técnicas de neuroimágenes (44, 71). En un grupo de 36 niños y adolescentes con TDAH, se observó una pérdida de volumen en el vermis cerebeloso superior y parece representar un sustrato importante sobre los cambios anatómicos fijos, no progresivos, que subyacen TDAH. La pérdida de volumen cerebeloso persiste independientemente de los resultados clínicos. Los sujetos con TDAH con una peor sintomatología clínica exhibieron una trayectoria descendente en los volúmenes de los lóbulos cerebelosos derechos e inferiorposterior izquierdo que se convirtieron progresivamente menores en la adolescencia en comparación con los sujetos con menor sintomatología TDAH (44, Figuras 3 y 4).



**Figura 3. Trayectoria del desarrollo izquierdo y derecho de los hemisferios comparando los sujetos con peor y menor sintomatología del TDAH y el grupo control sano.** En el desarrollo del hemisferio inferior-posterior izquierdo, hay diferencias entre el grupo con menor y el grupo con peor sintomatología TDAH,  $p = 0,003$ ; entre el grupo con peor sintomatología TDAH y el grupo sano,  $p = 0,008$ ; entre el mejor o menor sintomatología TDAH y el grupo sano, sin diferencias significativas (ns). En el desarrollo del hemisferio derecho inferior-posterior, diferencia entre el grupo con menor y el grupo con peor sintomatología TDAH,  $p = 0,01$ ; entre el grupo con peor sintomatología TDAH y el grupo sano,  $p = 0,01$ ; entre el grupo con mejor o de menor sintomatología TDAH y el grupo sano, ns (sin diferencias estadísticas significativas). Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF III, Sharp WS, Giedd JN, Rapoport JL. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:647–655. (44)



**Figura 4. Diferencias en la trayectoria del desarrollo del Cerebelo entre peor y menor sintomatología del TDAH y el grupo control sano.** Diferencia entre grupo con menor y peor sintomatología TDAH,  $p = 0,01$ ; entre el grupo de peor sintomatología TDAH y comparación con el grupo sano,  $p = 0,01$ ; entre un mejor o menor sintomatología TDAH y el grupo sano, ns. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF III, Sharp WS, Giedd JN, Rapoport JL. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:647–655. (44)

Los estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET), apoyan la noción de que existe una menor actividad en la corteza prefrontal en los sujetos con TDAH, sobre todo en tareas que representan un desafío intelectual. Los resultados en Tomografía por Emisión Monofotónica (SPECT) en el estudio del Dr. Amen refieren las mismas conclusiones. Los niños y adolescentes con TDAH fueron evaluados con alta resolución de imágenes SPECT cerebral para determinar si había similitudes con los hallazgos obtenidos en PET y qEEG. Cincuenta y cuatro niños y adolescentes con TDAH diagnosticados según los criterios Conners Rating Scale DSM-III-R y un grupo de control sin TDAH. Dos estudios SPECT cerebrales se realizaron en cada niño y en cada grupo, el primero estudio bajo una en situación de descanso y el segundo, bajo condiciones de estrés por la actividad intelectual presentada, que consistía en tareas de

concentración. El 65% del grupo TDAH revelaron disminución de la perfusión en la corteza prefrontal bajo estrés intelectual, en comparación con sólo el 5% en el grupo de control, resultando estos hallazgos consistentes con los hallazgos con PET y QEEG.

Recordemos que el SPECT es una técnica diagnóstica que permite visualizar la distribución tridimensional de un contraste radiactivo localizado en un volumen u órgano de interés, en este caso, el cerebro. Mediante el SPECT cerebral se obtienen imágenes ("cortes o secciones"), en cualquier plano espacial, que representan, según el radiofármaco empleado, la perfusión regional, la concentración de receptores cerebrales o la actividad metabólica de una lesión conocida o sospechada. En estado de reposo, la mayoría de las personas diagnosticadas de TDAH presentan una actividad normal en su cerebro. Cuando se realiza una tarea de concentración, sin embargo, en los sujetos diagnosticados con TDAH, se detecta una disminución de la actividad en la corteza prefrontal en lugar de su aumento, que se obtiene con normalidad en el grupo control sin TDAH.

Además los resultados de los estudios detectan una hipofunción en la corteza prefrontal en el TDAH que tiene una gran contribución genética, especialmente en lo que respecta a la participación de la dopamina en el cerebro. Una cantidad significativa de dopamina se detecta en los GG.BB, y los medicamentos estimulantes trabajan mejorando la disponibilidad de este neurotransmisor en esta zona del cerebro. Los GG.BB tienen un gran número de conexiones aferentes y eferentes con la corteza prefrontal, y parece que, cuando no hay suficiente dopamina en los GG.BB, entonces no hay suficiente "combustible" para conducirla hacia los lóbulos frontales, especialmente en situaciones en las que se precisa incrementar la concentración. Además de la contribución genética en el TDAH, el alcoholismo materno, la adicción a las drogas, los traumas perinatales, la ictericia, infecciones cerebrales y los traumatismos craneoencefálicos (a veces incluso leves, especialmente en la corteza prefrontal izquierda) pueden desempeñar un papel causal (72).

Un reciente estudio ha demostrando también diferencias de género en cuanto al volumen de la materia gris en niñas y niños con diagnóstico en TDAH no medicados. Encontraron en el diagnóstico un efecto de género por la presencia de volúmenes reducidos en la corteza cingulada anterior (CCA) ventral en los niños con TDAH en comparación con los niños con desarrollo neuro-típico, mientras que las niñas con

TDAH mostraron volúmenes aumentados en comparación con las niñas neuro-típicas. Teniendo en cuenta el papel fundamental desempeñado por la ACC ventral en la regulación emocional, se discute la posible contribución de estas alteraciones a los perfiles de los síntomas específicos de género en el TDAH (73).

Otros destacados investigadores, los doctores Levesque y Beauregard (2006) también estudiaron la CCA realizando un estudio aleatorio y controlado para comprobar con Resonancia Magnética Funcional (fMRI), el efecto en los sustratos neurales de la atención selectiva mientras dos grupos de niños con TDAH realizaban el test de Stroop. El grupo experimental fue entrenado en neurofeedback (NFB) y el grupo control no recibió sesiones de NFB. En la primera fase, y en ambos grupos, se observó la falta de actividad cerebral de la CCA durante la prueba de Stroop. Tras la aplicación de NFB (en ambos grupos) la tarea de Stroop provocó una importante activación en el lóbulo parietal superior izquierdo, pero destacándose mejorías en el grupo con NFB no sólo en la atención e hiperactividad, sino también por la activación significativa en la CCA, corteza prefrontal ventrolateral derecha, núcleo caudado izquierdo y en la sustancia negra (Locus Niger) izquierda. En el grupo control no hubo una activación significativa de estas regiones. Los resultados obtenidos en el grupo con entrenamiento con NFB sugieren que este entrenamiento tiene la capacidad de normalizar los sustratos cerebrales claves que median el funcionamiento de la de la atención selectiva y la respuesta inhibitoria en niños con TDAH (74).

### **3 Factores de Riesgo en el TDAH**

#### **3.1 Factores de riesgo pre y postnatal en el TDAH**

Aunque las causas del TDAH no se conocen aún en profundidad, sabemos la participación que tienen los factores genéticos y medioambientales, como por ejemplo, el estrés y/o la depresión materna prenatal, siendo considerado el primero el principal teratógeno para la Salud Pública. Es importante evitar la omisión, muchas veces presente, del modelo biopsicosocial y la influencia de la cultura y el medio en el proceso de adaptación en estos pacientes junto con el ambiente prenatal. La asociación entre el incremento del estrés prenatal y el nivel de la sintomatología del

TDAH no es una relación causal. Algunos datos prospectivos muestran que el estrés materno está asociado a trastornos relacionados con la regulación y control de la atención. Por ejemplo, en el estudio longitudinal de O'Connors, realizado durante los años 2002 y 2003, hallaron que la ansiedad en las fases finales del embarazo predisponía los síntomas de hiperactividad e inatención en niños varones de 4 años y en niños y niñas a los 8 años. Y esto puede ser a su vez, porque las madres que experimentan un profundo estrés prenatal pueden presentar ellas mismas una historia significativa de TDAH, representando un importante riesgo genético en sus futuros hijos (76-77). En el año 2007, la investigación de David Laplante, examinó la capacidad de juego en 52 niños de 2 años de edad expuestos a niveles altos y bajos de estrés por un desastre natural ocurrido en Canadá en 1998. En una sesión de juego no estructurada, observaron que los niños expuestos a altos valores de estrés, mostraron menos juego funcional y más juego estereotipado con menor diversidad, en comparación con los niños expuestos a bajo estrés. Concluyeron que niveles altos de estrés parecen afectar negativamente en el desarrollo del juego funcional. Asimismo en el 2004, Laplante ya sospechaba que los altos niveles de exposición al estrés prenatal, especialmente al comienzo del embarazo, podía afectar negativamente en el desarrollo cerebral del feto, que se refleja en habilidades intelectuales y lingüísticas, en general más bajas en los niños pequeños. Resulta fundamental indagar sobre la posible relación que existe entre el estrés prenatal, los neurotransmisores, los glucocorticoides y los llamados *programadores perinatales* en este colectivo de pacientes. El aumento en los glucocorticoides maternos durante el embarazo se relaciona con una mayor frecuencia de bajo peso al nacer y un aumento en la probabilidad de padecer las llamadas *enfermedades relacionadas con el estrés*: hipertensión arterial, diabetes tipo II, enfermedad isquémica cardíaca y trastornos afectivos. Los resultados sugieren una mayor vulnerabilidad o susceptibilidad del eje endocrino del recién nacido, que al afrontar posteriormente situaciones de estrés, se traduce en entidades clínicas, como la hipertensión arterial y la diabetes, que por sí mismas limitan la calidad de vida, y que, lamentablemente, están relacionadas con la depresión, así como enfermedades crónicas y discapacitantes. Durante el proceso de maduración y desarrollo prenatal algunos neurotransmisores y hormonas actúan sobre las células indiferenciadas, estimulando, modificando o retardando su proceso de diferenciación celular, motivo

por la cual, se los conoce como *programadores perinatales*. Los programadores perinatales son factores no genéticos (epigenéticos) capaces de estimular o modificar el programa genético, es decir, de permitir o modificar la expresión de la carga genética. El estrés prenatal sensibiliza a las hormonas maternas en el cerebro fetal, sensibilización que repercutirá en el niño en una disminución de la conducta social, aumento de la ansiedad ante situaciones nuevas, aumento de la asimetría metabólica cerebral y disminución del metabolismo de la dopamina (78-79). Estos cambios significan, que cuando el sujeto o el animal de investigación está sometido a estrés prenatal, sufren modificaciones o alteraciones de las respuestas de sensibilización, que más tarde, en el ambiente posnatal, ante situaciones de estrés, pueden precipitar la aparición de síntomas depresivos, que como se sabe, están relacionados con un compromiso del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). Cuando se hiperactiva este eje se suelen detectar valores elevados de cortisol plasmático, aumento de la secreción de neuroesteroides, alteraciones del ritmo circadiano, trastornos del sueño, anhedonia y dificultades de aprendizaje, características clínicas comúnmente observadas en niños con TDAH. Es bien conocido que la activación del Sistema Nervioso Simpático producida por estrés materno, causa cambios en la arteria intrauterina que consecuentemente reduce el riego sanguíneo hacia el feto. Esta disminución en el flujo de sangre hacia el embrión, puede dañar el desarrollo de los órganos, incluyendo el cerebro. El aumento de los niveles factor liberador de corticotropina (CRF) y de los glucocorticoides en la madre, modifican la programación del HPA del feto y modifican la plasticidad cerebral, alteraciones que se manifiestan no solamente en el bajo peso al nacer, sino en una hiperactividad del eje HPA del recién nacido que dificulta su adaptación al nuevo ambiente y lo hace más susceptible a padecer trastornos afectivos y somáticos.

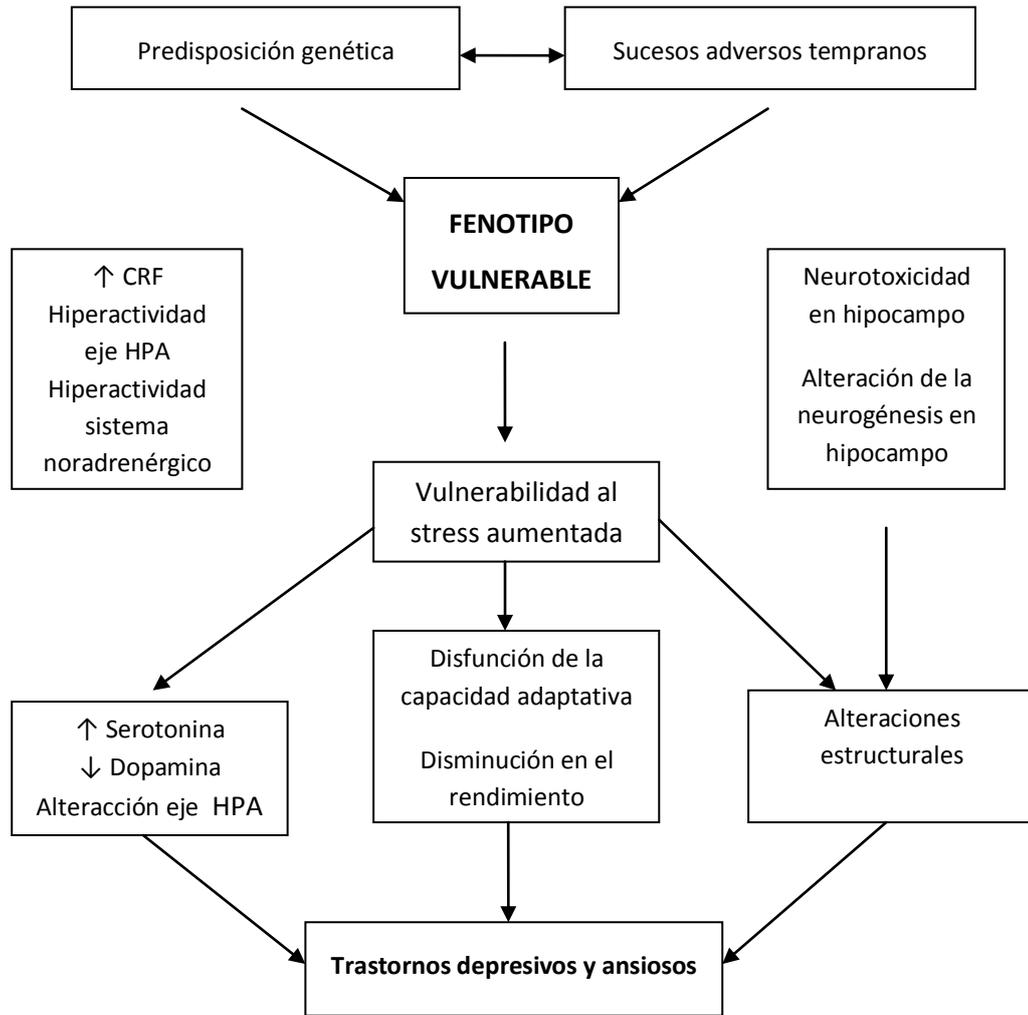


Diagrama de elaboración propia.

El afrontamiento del estrés prenatal es un sistema compartido entre el eje HPA de la madre y la producción de catecolaminas y hormonas por parte de la placenta. Aumentan las cifras de CRH como respuesta del organismo de la madre al estrés prenatal y como respuesta de la placenta a los cambios neurobiológicos del ambiente fetal. Si el estrés se torna crónico se alteran los mecanismos de retroalimentación del HPA. Alrededor del 50%-90% de la totalidad del cortisol que afecta al embrión o al feto es liberado a la sangre de la madre por la enzima 11B-hidroxiesteroide-deshidrogenasa como respuesta al estrés. Los glucocorticoides interfieren en el adecuado funcionamiento hormonal (prolactina) y de neurotransmisores (dopamina), que al

expresarse de forma temprana en el cerebro del feto, son considerados como *programadores perinatales*. El metabolismo de la dopamina en la corteza prefrontal regula el estado de alerta fisiológico conductual, razón por la cual los cambios producidos por el estrés prenatal se manifiestan como problemas de déficit de atención (79-80). La revisión de Avishai-Eliner et al. (2002) centrada en los eventos desencadenados por las señales de estrés durante los primeros años de vida a nivel molecular, concluye que el estrés juega un papel notable en el hipocampo durante los primeros años de vida. Asimismo, estos autores sugieren que la modulación del CRH ofrece un objetivo interesante y novedoso para prevenir los efectos negativos del estrés severo sobre el hipocampo durante los primeros años de desarrollo. Otro aspecto interesante es el momento durante el embarazo en que la madre experimentó estrés. Es bien conocido el impacto que provoca en el desarrollo del feto, por ejemplo, la viruela en el primer trimestre del mismo en comparación con el tercero y último (81).

Existen varias investigaciones que demuestran que durante la primera mitad de embarazo la presencia de estrés o tabaco, representan un impacto en la sintomatología del TDAH en comparación a si están presentes al final del embarazo. La cantidad de tabaco y de exposición al estrés en el primer período del embarazo, podría ser un marcador de cronicidad. Recordemos que fumar durante el embarazo sigue representando un problema y un reto para Salud Pública. Cerca de la mitad de las mujeres fumadoras continúan haciéndolo durante el embarazo. Como resultado de esto, anualmente, en Estados Unidos más de la mitad de un millón de niños fueron expuestos al tabaco por sus madres. El consumo prenatal de tabaco puede tener consecuencias adversas perinatales. Hijos de mujeres fumadoras durante el embarazo muestran trastornos en la conducta, incluyendo un incremento en el déficit de atención, dificultades de aprendizaje y trastornos cognitivos. Por tanto, existen claras evidencias que sugieren que el ambiente prenatal está relacionado con el TDAH (82).

La nicotina actúa sobre los receptores nicotínicos colinérgicos. Dichos receptores están presentes en las primeras etapas de la gestación, sugiriendo que las señales nicotínicas juegan un papel en el desarrollo neural. El cerebro fetal está protegido de varios neurotóxicos a través de la barrera placentaria, pero es exquisitamente vulnerable a la nicotina exógena porque contiene receptores

específicos a esta sustancia. La estimulación exógena de dichos receptores en un sistema nervioso inmaduro interactúa con los genes en la diferenciación de las células, provocando alteraciones en su funcionamiento. La OPPS (*Ottawa Prenatal Prospective Study*) estudió a niños de 13 a 18 años cuyas madres consumieron tabaco y marihuana durante el embarazo y analizaron el impacto cognitivo en dos áreas: las funciones ejecutivas y viso-percepción. Los resultados en los hijos de madres fumadoras de tabaco demostraron un déficit consistente en el cociente intelectual (CI) y mayor vulnerabilidad en memoria verbal, siendo más significativo en los niños pequeños. En cambio, en los hijos de las consumidoras de marihuana no se observó un impacto sobre el CI, pero sí en las tareas que requieren análisis visual y de la participación de las funciones ejecutivas (83-84). La investigación de Grekin et al. (2005), encontró una asociación entre el consumo de alcohol paterno y problemas de salud mental en los hijos, caracterizado por un déficit ejecutivo y delincuencia juvenil (85). Para Moffitt y Raine, el aumento en el riesgo de conducta antisocial en jóvenes puede ser secundario a la presencia de otros problemas, es decir, que el aumento de riesgo de problemas conductuales puede ocurrir indirectamente por efectos de nacimientos con bajo peso gestacional propios de la exposición a nicotina prenatal, por problemas perinatales y dificultades neuropsicológicas, haciendo que todo en su conjunto aumente el riesgo de desórdenes de la conducta futura en el individuo. Las complicaciones de nacimiento en combinación con el rechazo al niño durante la primera infancia predisponen conductas violentas. Los resultados ilustran la importancia crítica de la integración biológica con medidas sociales para entender completamente cómo se desarrolla la violencia y también sugieren que la atención prenatal, perinatal y las intervenciones de atención en la salud postnatal temprana podrían reducir significativamente la violencia (86-87).

En relación a las diferencias de género, no existe un claro consenso que vincule el estrés y el consumo de tabaco prenatal y el desarrollo secundario de un TDAH. Y esto se debe, principalmente, a que el número de niños participantes en la mayoría de las investigaciones son varones. Sin embargo, en un estudio más reciente, realizado por Alina Rodríguez del Departamento de Psicología de la Universidad de Uppsala, hallaron una fuerte asociación entre la exposición prenatal y el TDAH en el sexo masculino. Las claras diferencias de género en sus hallazgos pueden deberse a una mayor vulnerabilidad en los fetos masculinos que en los femeninos (88).

No solo el estrés materno prenatal puede afectar el cerebro del niño, sino también y muy probablemente, el medio postnatal inmediato es también muy importante en el desarrollo y maduración del cerebro del niño. Es decir, que no solo el estrés materno prenatal afecta el desarrollo del niño, sino que también resulta indispensable un ambiente postnatal adecuado y competente. Se plantea y debate mucho sobre el estrés principalmente durante el primer trimestre del embarazo, etapa caracterizada por su profunda vulnerabilidad para el desarrollo de las estructuras del Sistema Nervioso Central, pero se habla mucho menos sobre la relación madre-niño a nivel postnatal. Sabemos que el ambiente familiar es una entidad formativa en el desarrollo de cualquier niño, la cual provee factores protectores y, a la vez, actúa en ocasiones como una fuente de estrés. Se ha observado que la calidad de las relaciones y los patrones de interacción familiar podrían estar relacionados con el desarrollo y curso de diversos patrones de psicopatología de la niñez. La depresión materna postnatal, principalmente en las primeras semanas o meses posteriores al nacimiento, es un factor de riesgo conocido para problemas de conducta y emocionales en los niños (89). En un estudio con 177 niños de 7 a 13 años, se comprobó una asociación entre el diagnóstico de un trastorno de conducta y los aspectos de supervisión y funcionamiento familiar relacionados con la disciplina y ajuste parental, caracterizado por personalidad antisocial y abuso de sustancias por los padres (90).

### **3.2 Género, época del año del nacimiento y orden de nacimiento con respecto a los hermanos en el diagnóstico en el TDAH**

El aumento en el diagnóstico en TDAH se estima anualmente en un 3% entre los años 1997 y 2006. Un estudio nacional en EEUU concluye que existe un 11% de niños por arriba de los 4 años a los 17 años presentan TDAH, siendo actualmente un 8,8% diagnosticado de TDAH y un 6,1% recibe tratamiento farmacológico para el TDAH (91-92). La posibilidad de un aumento en la prevalencia en el diagnóstico del TDAH se debe a criterios menos estrictos y ha sido apoyado por estudios epidemiológicos y multidisciplinarios. La investigación epidemiológica ha demostrado que la prevalencia del TDAH, se reduce después de la aplicación de los criterios diagnósticos más rigurosos incluyendo el enfoque en otras condiciones que podrían

explicar los síntomas del TDAH (93-94). En la misma línea, los hallazgos clínicos previos han demostrado, que cuando se utiliza un modelo multidisciplinario, la preocupación en un número significativo de niños y adolescentes que presentan características clínicas propias del TDAH, podrán determinar si tienen otros diagnósticos primarios (95-96).

Los estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado una significativa proporción de niños diagnosticados con TDAH con respecto a las niñas, como también ocurre en otros desórdenes del desarrollo neurológico como en el autismo (97). La exposición fetal a la testosterona ha sido elevada en los niños que posteriormente son diagnosticados de autismo (98-102). Asimismo, los síntomas de TDAH son muy comunes en niños con autismo, dada la heterogeneidad en ambos trastornos, pueden existir subgrupos homogéneos con comorbilidad de autismo y de TDAH, siendo incluso los diferentes los criterios en ambos diagnósticos (103-104), existiendo una alta y precisa proporción de diagnóstico de ambos desórdenes, un 20% aproximadamente de niños británicos con 7 años con autismo reúnen criterios clínicos para el TDAH y viceversa (105). En el Autismo y en el TDAH, la extensa y común evidencia epigenética (106), genética (107-109) y de factores de riesgo ambiental como son la presencia de madres fumadoras y el stress materno durante el embarazo ha sido de interés científico significativo (110-114). Finalmente, si la elevada testosterona intrauterina representa una influencia en el autismo, podría también representar influencia en otros trastornos el desarrollo, motivo por el cual, encontramos una tasa mayor de madres cuyos hijos varones han sido diagnosticados con TDAH en comparación con el grupo control (115).

Continuando con la literatura científica, sigue siendo significativa la proporción de niños más propensos a ser diagnosticados con TDAH que las niñas, incluso en otros países, como en Brasil, Colombia e Irán, donde existe una alta frecuencia de diagnóstico en TDAH más elevada entre los niños que entre las niñas (116-118). En un estudio con una muestra de 1896 niños diagnosticados de TDAH que no difieren según la edad, los niños presentaron una disciplina más negativa, problemas del sueño, dificultades escolares, mayor proporción de notas suspendidas y de conductas disruptivas comórbidas en comparación con las niñas, y finalmente, son más propensos a recibir servicios de tratamiento. Los suspensos escolares parecían estar

más relacionados con los niños con TDAH que con las niñas. Entre los niños con TDAH, la probabilidad de suspensión escolar eran 2,3 veces mayor que para aquellos niños sin TDAH. Casi un la cuarta parte de los niños con TDAH (22.7%) en la muestra informaron que tenían notas suspendidas (119). Es posible que los niños con TDAH presenten mayores índices de molestia o angustia a los maestros y problemas con el trabajo escolar en comparación con las niñas, identificándose también, diferentes patrones de comorbilidad para niños y niñas con el TDAH de tipo combinado (TC). Los niños del grupo TC presentaban un mayor riesgo de depresión que las niñas contrastadas. Esta interacción podría estar asociada con los resultados de que los varones con TC presentaron más problemas en la escuela que las niñas. Por ejemplo, mientras que alrededor de un tercio de los niños con TC habían fracasado en un curso escolar y un cuarto de ellos, había sido suspendido o expulsado de la escuela durante el año pasado, ninguna de las niñas con TC, había tenido estas desmoralizadoras experiencias (120). El otro tipo de interacción indica que las niñas con TDAH de tipo Inatento (TI), presentaban un mayor riesgo para cualquier trastorno de ansiedad que los niños con este tipo de TDAH. Las niñas con TDAH de tipo Inatento tienen una prevalencia de este tipo de TDAH más alta que los varones (50,0% vs. 6,7%) (121-124).

Entre los años 2011 al 2013, el 9,5% de los niños estadounidenses con edades 4-17 años habían sido diagnosticados con TDAH. Este informe se suma a la investigación existente mediante el examen de la relación seleccionada entre demográfica, características socioeconómicas y la edad en el diagnóstico en TDAH en niños de 4 a 17 años y repartidos en tres grupos de edades: 4-5, 6-11 y 12-17. En los tres grupos de edad, la prevalencia de diagnóstico en TDAH para los varones fue mayor que la prevalencia en las niñas. Y la prevalencia por raza y etnia hispana del TDAH diagnosticado indicó que las diferencias entre estos grupos variada dependiendo de la edad del niño. Entre los niños de edades 4-5, no hubo diferencias raciales y étnicas significativas en la prevalencia del TDAH diagnosticado. Sin embargo, entre los niños con 6 a 11 años, la prevalencia del TDAH diagnosticado fue significativamente mayor entre los niños blancos no hispanos comparado con los niños hispanos. Y entre los niños de edades 12 a 17 años, fue significativamente mayor la prevalencia entre los niños blancos no hispanos en comparación con niños negros no hispanos como también, con niños hispanos. El alcance de este informe es limitado debido a que los

datos sólo describen las diferencias en la prevalencia de sujetos diagnosticados con TDAH realizados una vez y no indica variaciones en la prevalencia de TDAH sin diagnosticar (125).

Un estudio previo incluyó informes de los padres sobre los síntomas del TDAH de sus hijos, como también diagnósticos previos y estimaron que un poco menos de la mitad de los niños diagnosticados con TDAH que satisfacen los criterios de TDAH según el DSM-IV, habían sido diagnosticados por un profesional de la salud (126). Además, la mayor prevalencia entre los niños mayores, refleja que estos niños de más edad presentan la posibilidad de volver a ser diagnosticados con el TDAH. La investigación británica y estadounidense, sin embargo, ha aportado informes de los padres para hacerlo más válido y fiable en comparación con contar únicamente con los registros realizados por los servicios clínicos (127). Los datos de National Health Interview Survey (NHIS) proporcionan una recogida sistemáticamente de información sobre el TDAH diagnosticado, que puede ser utilizado para describir importantes diferencias demográficas y socioeconómicas en éste tan frecuente diagnóstico sobre la condición de la salud en los niños. En vista de los costos económicos y sociales asociados con TDAH y los beneficios potenciales del tratamiento, se justifica la vigilancia continua en el diagnóstico del TDAH (128).

Además la prevalencia de más niños con diagnóstico en TDAH comparado con las niñas con el mismo diagnóstico, estudiado desde el punto de vista neurobioquímico, indica que el sistema dopaminérgico madura más lentamente en los hombres que en las mujeres, pudiendo explicar en parte la prevalencia mayor de niños con TDAH. En un estudio, comprobaron que el nacimiento la amenaza de parto pre-término de los niños era un riesgo elevado y mientras que en las niñas, la rara condición de prolapso de cordón casi triplicó el riesgo de TDAH, concluyendo que algunos eventos relacionados con la madre, el embarazo, el parto y del recién nacido contribuyen al riesgo posterior TDAH con pocas diferencias de género (129-131).

Con respecto al orden de nacimiento entre los hermanos y su posible causalidad en la presencia de TDAH, los resultados son diversos. En un reciente estudio, demostró que el TDAH estaba asociado con el orden de nacimiento y que los niños nacidos en primer lugar con respecto a sus hermanos tenían casi el doble de riesgo de TDAH en comparación con otros órdenes de nacimiento (132). En otro

estudio anterior, el orden de nacimiento y la relación de género entre los hermanos, son independientes del diagnóstico de TDAH y apoyan el hecho de que los factores genéticos, en lugar de los factores ambientales, como el orden de nacimiento, se asocia con TDAH (133). Finalmente, otros investigadores, llegaron a la conclusión de que las posibilidades de ser el primero, segundo, tercero o nacer aún más tarde como si son hijos de solteros, las posibilidades de presentar TDAH son casi iguales. Este estudio proporciona evidencias de que el orden de nacimiento entre los hermanos no tiene ningún efecto en relación con el TDAH (134).

#### **4. Tratamiento farmacológico en el TDAH**

En un documento de 2007 sobre políticas y práctica en la salud mental en Europa, elaborado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y el Observatorio Europeo de Políticas y Sistemas Sanitarios, se aborda el problema del aumento del consumo de psicoestimulantes como fármacos indicados para el TDAH, tras exponer una amplia explicación de los cambios en la concepción y utilización de los psicofármacos. Este texto resalta la *“proliferación a partir de la década de los ’80 de las teorías sobre la especificidad de los neurotransmisores y receptores cerebrales como relacionables con síntomas psiquiátricos concretos, y que estos síntomas podían ser eliminados mediante fármacos diseñados específicamente para actuar sobre ellos,[...], teorías íntimamente implicadas en la proliferación de las categorías de enfermedad recogidas en cada edición sucesiva del DSM, [...] que abrió una oportunidad de mercado extraordinaria para las compañías farmacéuticas”* (135). Estas concepciones han inducido importantes variaciones en la prescripción de psicofármacos y, en el caso que nos ocupa, de los psicoestimulantes. Este documento subraya que, mientras que Estados Unidos (EE.UU) es la única región en la que los psicoestimulantes constituyen una proporción significativa del mercado de los psicofármacos (representaban ya en el año 2000 casi el 10% de las ventas), en Europa representaban alrededor del 0’5%. En 2001 la prescripción de psicoestimulantes en EE.UU. estaba en 6.488 UDE (unidades de dosificación estándar) por cada mil habitantes, mientras que en Europa era de 364 UDE por cada mil habitantes. Sin embargo, partiendo de una cifra basal baja, a lo largo de la década de los ’90 los psicoestimulantes presentaron un aumento de casi un 90%

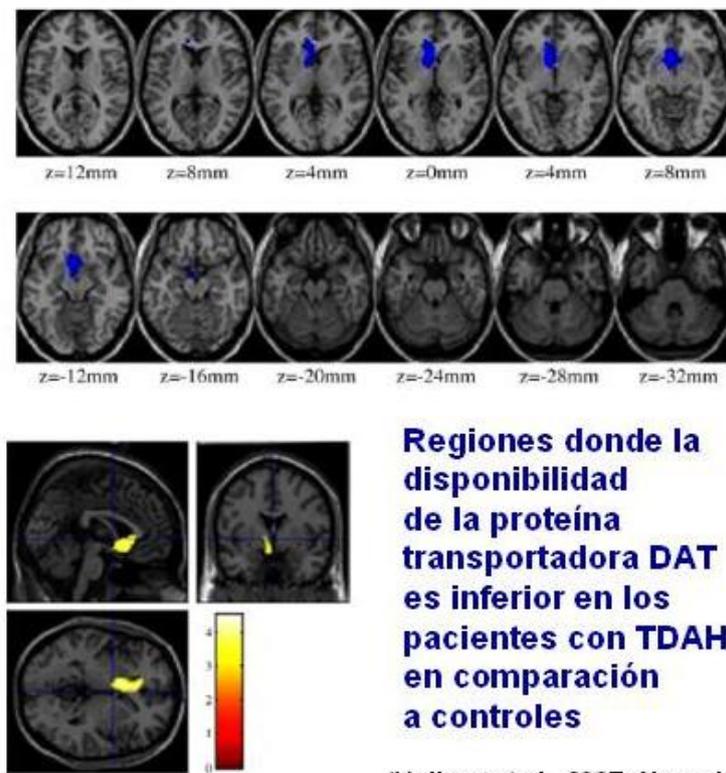
en Europa. Las cifras no son homogéneas entre los países europeos y, por ejemplo, los datos de 2002 reflejados en este documento muestran cómo el número de UDE por 1000 habitantes en España era de 262, en el Reino Unido y Alemania rondaban las 700, mientras que en Luxemburgo y Holanda eran de 1.191 y 1.423, respectivamente, siendo Irlanda y Francia los menores consumidores, con cifras entre 23 y 77 UDE por 1000 habitantes. Cifras más recientes corroboran esta tendencia dispar, con el ejemplo de los países nórdicos, donde a pesar de cifras semejantes de prevalencia del TDAH con EE.UU., el empleo de psicoestimulantes en Finlandia es mínimo en comparación con EE.UU. y mucho menor que en sus países vecinos (22 veces menor que en Islandia, 8 veces menor que en Noruega). La razón de esa disparidad se atribuye a que muchos psiquiatras islandeses recibieron su educación en EE.UU., mientras que en Finlandia permanece la influencia del psicoanálisis, o en el caso de Francia o Italia, al sentir general en cuanto a «drogar» a los niños, estando en Italia restringida la prescripción de psicoestimulantes (136).

El tratamiento farmacológico consiste en la prescripción del psicoestimulante denominado metilfenidato (MPH), sustancia a la que un 70 a 80% de los niños con TDAH suelen responder positivamente, pero cerca de un 20 a 30% no presentan cambios. Tras el cese del tratamiento psicofarmacológico los síntomas del TDAH suelen reaparecer (137). El tratamiento farmacológico tiene efectos secundarios serios a corto plazo, como dolor de cabeza y estómago, irritabilidad, disminución del apetito y problemas en el sueño y efectos negativos a largo plazo, como cambios en el ritmo cardíaco, aumento de la tensión arterial y ansiedad (138). Un estudio longitudinal (durante 8 años) en TDAH que abordó estos aspectos fue el denominado *Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder MTA*, patrocinado por la *National Institute of Mental Health* (NIMH). Este trabajo comparó los resultados obtenidos a partir de cuatro tratamientos diferentes en 579 niños con TDAH y asignados al azar en: (a) gestión y consumo de medicación, (b) terapia de comportamiento, (c) una combinación de (a) y (b) y (d) atención comunitaria habitual. Después de 14 meses, los primeros resultados mostraron inicialmente que los sujetos del grupo medicado y los del grupo combinado tenían importantes mejorías en los síntomas del TDAH, como por ejemplo en la conducta desafiante. La mitad de estos efectos habían desaparecido 10 meses después de haber completado el tratamiento. Después de 8 años de

seguimiento ya no había ninguna diferencia entre los cuatro grupos. Este estudio multicéntrico a gran escala demuestra claramente la falta de efectos a largo plazo de la medicación estimulante, de la terapia de comportamiento y del tratamiento multimodal (139).

Por otra parte, aún no se sabe con exactitud qué mecanismos neurobiológicos producen las diferencias morfológicas locales que observamos en el TDAH y parece que se atenúan las diferencias en los jóvenes TDAH tratados con estimulantes. La investigación genética ha confirmado que existe un gran componente hereditario en esta enfermedad y ha ayudado a identificar algunos de los genes asociados a ella. Entre ellos se encuentran varios genes asociados con el sistema catecolaminérgico incluyendo los genes de los receptores de dopamina (DRD4 y DRD5), el gen transportador de dopamina y el gen de la dopamina beta-hidroxilasa, que cataliza la conversión de dopamina a noradrenalina. Se cree que el TDAH es el resultado de anomalías en las regiones frontales del cerebro, especialmente la corteza prefrontal y estructuras y circuitos subcorticales asociados. La base del trastorno son las alteraciones de la neurotransmisión de catecolaminas. Los estudios han demostrado que los pacientes con TDAH han agotado los niveles de dopamina y norepinefrina y se piensa que es en gran parte, el resultado de una disfunción de sus respectivos sistemas de transportadores. La eficacia de los agentes estimulantes confirma que las anomalías de neurotransmisores visto en TDAH son de origen principalmente catecolaminérgica. El empobrecimiento de los niveles de dopamina y de norepinefrina sugieren que las alteraciones en la transmisión de catecolaminas puede contribuir a la patogénesis del TDAH y que los cambios en la plasticidad neuronal a nivel dendrítico, que están bajo la influencia moduladora de la sistema dopaminérgico, puede representar el fondo de los trastornos en la morfología del cerebro y la disfunción en su conectividad anatómica cerebral posterior (140-141). Los medicamentos para el TDAH interfieren posiblemente en el transportador de la dopamina (DAT), de manera indirecta en la activación de los receptores de la dopamina y la norepinefrina, implicados en la atención. Los medicamentos más comúnmente utilizados en el TDAH son para aumentar los niveles extracelulares de dopamina en las regiones cerebrales ricas en DAT. En las regiones del cerebro que se expresan tanto el DAT y como el transportador de norepinefrina (NET), las

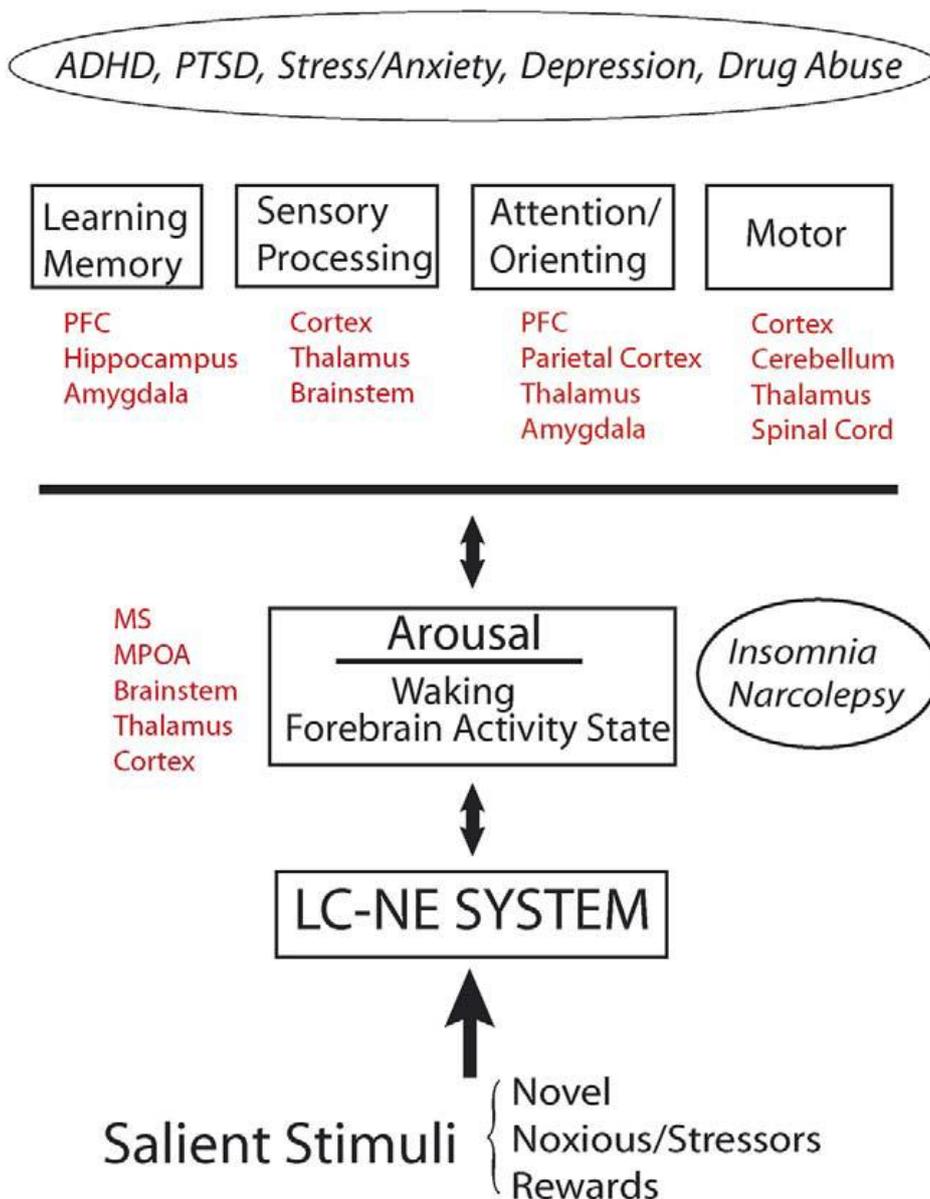
contribuciones relativas de la dopamina y la norepinefrina en la fisiopatología TDAH y la respuesta terapéutica es ofuscado por la capacidad de la red para eliminar la dopamina, así como la norepinefrina. Por lo tanto, los medicamentos para el TDAH están destinados al DAT o al NET con el propósito de dispersar ampliamente la dopamina y consignar el almacenamiento y la liberación de la misma junto a la regulación noradrenérgico y dopaminérgica (142-143, Figura 5).



**Figura 5.** Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. **Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder.** Biol Psychiatry. 2005 Jun 1;57(11):1410-5. (143).

También se sabe que la innervación de dopamina es más densa en los núcleos de la línea media del tálamo, en el núcleo dorsomedial en el lateral posterior y en los núcleos motores ventral lateral y ventral anterior. Esta distribución sugiere que la dopamina tiene un papel destacado en el tálamo para funciones como, la emoción, la atención, la cognición, en el procesamiento complejo somatosensorial y visual y en el control motor (144).

Por otro lado, el locus coeruleus (LC), región anatómica situada en el tallo cerebral e involucrado en la respuesta al pánico y al estrés, suministra norepinefrina a todo el SNC. Un trabajo reciente identifica al LC como un conjunto complejo de acciones conductuales y electrofisiológicas que tienen en común la facilitación del procesamiento de la información pertinente o relevante. Esto implica dos niveles básicos de acción. En primer lugar, el sistema contribuye a la iniciación y mantenimiento de la conducta y de los estados de actividad neuronal adecuados del prosencéfalo para la recogida de información sensorial (por ejemplo, caminar). En segundo lugar, en el estado de vigilia, este sistema modula la recolección y procesamiento de información sensorial a través de una notable diversidad de concentración que depende de las acciones sensoriales corticales y subcorticales, como son, la atención y los circuitos de memoria. La noradrenalina-dependiente de la modulación de alteraciones a largo plazo en la fuerza sináptica, la transcripción de genes y otros procesos sugieren un papel potencialmente crítico de este sistema neurotransmisor en dependientes de la experiencia, alteraciones en la función neuronal y el comportamiento. La capacidad de un determinado estímulo para aumentar la actividad de descarga del locus coeruleus aparece independiente del valor afectivo (apetitivo versus aversión). En conjunto, estas observaciones sugieren que el sistema del LC es un componente crítico de la compleja interacción y navegación con la arquitectura neuronal. Estas observaciones sugieren que la desregulación en la neurotransmisión del LC pueden contribuir a disfunción cognitiva y/o excitatoria asociadas con una variedad de trastornos psiquiátricos, incluyendo el TDAH, el sueño y trastornos de la excitación, así como ciertos trastornos afectivos, como el trastorno de estrés postraumático (145-147) (Figura 6).



**Figura 6. Relación entre los procesos fisiológicos básicos moduladas por el sistema-LC noradrenérgico (rectángulos) y el potencial de relevancia clínico de estas acciones (óvalos).** Una variedad de estímulos aversivos y apetitivos pueden provocar aumentos en la actividad LC de descarga tónica y / o fásica. La NE liberada por los eferentes LC modula una gran variedad de procesos conductuales y fisiológicos. Estos incluyen la conducta y la actividad neuronal del prosencéfalo. Los fallos del sistema LC-NE a este nivel de acción puede reflejarse con la asociación de la desregulación del nivel de excitación, ya sea con el insomnio o la narcolepsia. Además, la desregulación en este nivel se puede reflejar en la desregulación de una gran variedad de procesos cognitivos y afectivos. En el estado de vigilia, el sistema LC-NE actúa directamente dentro de los

circuitos sensoriales, atencionales, de memoria y motores. La desregulación de la neurotransmisión LC-NE a estos niveles de acción podrían estar asociados con una variedad de trastornos afectivos y cognitivos incluyendo el TDAH, trastornos afectivos, incluyendo el estrés y / o (PTSD, depresión) relacionado con la ansiedad, así como el abuso de drogas. Independientes de un papel etiológico en estos trastornos, manipulaciones de neurotransmisión noradrenérgica puede ser clínicamente eficaz a través de las acciones de neuromoduladores NE dentro de la desregulación de los circuitos corticales y subcorticales que dan lugar a los déficits cognitivos y afectivos específicos asociados con estos trastornos. En conjunto, estas medidas facilitan la interacción efectiva con un entorno en constante cambio. Los campos de proyecciones terminales LC asociados a cada proceso básico se enumeran junto con el proceso fisiológico específico (rojo texto). Proyecciones descendentes directas o indirectas de las estructuras corticales y subcorticales del prosencéfalo asociadas con el estado de comportamiento podrían proporcionar una modulación adicional, ya sea una descarga LC inhibitoria o de un feed-hacia adelante (indicados por flechas bidireccionales). La desregulación de estas vías podría contribuir a la desregulación del sistema de LC-NE en determinados trastornos clínicos. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42:33–84. (146)

A pesar de las altas tasas de prescripción de medicamentos, se sabe poco sobre las consecuencias del consumo de psicoestimulantes a largo plazo en sujetos con TDAH. Históricamente, el uso clínico de los estimulantes para el TDAH se ha basado en ensayo y error hasta alcanzar, si ocurre satisfactoriamente, el tratamiento óptimo. Al mismo tiempo, la investigación científica sobre el mecanismo de acción de los fármacos psicoestimulantes ha influido en los modelos neurobiológicos del TDAH, pero no se ha informado siempre su prescripción. Mientras que los dos principales tipos de estimulantes (metilfenidato y dexanfetamina) tienen muchas similitudes, también difieren un poco en el mecanismo y posiblemente, en la respuesta individual. Otra cuestión se relaciona con diferencias en el costo y disponibilidad agravada por la expectativa de su uso eficaz para la mejora de un amplio espectro de síntomas relacionados con el TDAH. Por lo tanto, existe una creciente necesidad para el tratamiento del TDAH de que los médicos para prescribir no sólo conocer el fármaco

más eficaz, sino también la dosis más adecuada según sus mecanismos de liberación y las necesidades correspondientes para cada paciente con TDAH. Con relación a esto último, el campo clínico está siendo testigo de la aparición de un enfoque de medicina personalizada en el TDAH, en el que las decisiones de tratamiento se adaptan a cada persona. Este cambio requiere también de un nuevo enfoque de investigación en la predicción de la respuesta al tratamiento. Dada la heterogeneidad de TDAH, un amplio perfil clínico de información puede ser necesario para capturar los indicadores de la respuesta al tratamiento más sensibles e individuales en cada persona. Estos perfiles también se beneficiarán con la integración de datos de las medidas directas obtenidas en escalas de evaluación clínica cognitiva cerebral. En conclusión, existe una necesidad de establecer un marco normativo más sólido que una línea de base para el tratamiento, así como las decisiones y discusiones para su diagnóstico, donde el crecimiento de bases de datos integradas en las neurociencias pueden ser muy importantes en este sentido (148).

En la actualidad no existe una modalidad terapéutica con suficiente eficacia a largo plazo para los niños con TDAH y que existe una necesidad de nuevos tratamientos con mejores resultados a largo plazo. Y considerando esto último, el tratamiento con Neurofeedback (NFB) se utiliza en la clínica como una intervención alternativa para tratar una serie de trastornos neurológicos. La extensa literatura publicada hasta el momento apoya en el uso de la técnica del NFB y también hay que destacar que en este momento es un tratamiento bien investigado en epilepsia y en TDAH. En el año 2009, la *Applied Psychophysiology & Biofeedback* (AAPB) y la *International Society of Neurofeedback & Research* (ISNR) publicaron un meta-análisis en el que concluyeron que el tratamiento con NFB en TDAH es “eficaz y específico”, es decir, posee un nivel 5 con importantes efectos satisfactorios para la inatención e impulsividad y efectos medios para la hiperactividad, dentro de los síntomas que caracterizan al TDAH (149). Los resultados con el NFB y la duración de sus beneficios entre los 6 meses y más de dos años, le convierte en una muy interesante y prometedora opción de tratamiento en el TDAH. Los niños mejoran el comportamiento y la atención después de ser tratados con NFB, y esos efectos se mantienen estables o incluso mejoran a los dos años después de la última sesión de entrenamiento llevada a cabo. A los dos años de seguimiento, aproximadamente la

mitad de los niños no cumplen los criterios diagnósticos del TDAH en absoluto. Los efectos a largo plazo del NFB pueden ser considerados como una sus principales ventajas en comparación con el tratamiento farmacológico (150).

Finalmente, recordemos que parte del debate público sobre si el fenómeno TDAH y la medicación psicoestimulante en los Estados Unidos, es parte del avance de la ciencia médica sobre un trastorno con bases neurobiológicas de larga incompreensión o si ha sido en gran medida "socialmente construido", como una respuesta a los problemas no médicos (151), tales como bajo rendimiento en las escuelas, el aumento de las demandas y expectativas académicas y familiares, que ya existían antes de la década de 1970 (152-154). Gran parte de la controversia con respecto al diagnóstico en TDAH y a los psicoestimulantes no está en el número relativamente pequeño de casos de niños con un claro y extremo TDAH (y que constituyen la mayoría de los sujetos en estudios de investigación clínica), sino en el número mucho mayor de niños con casos más leves de TDAH que representan la sombra del trastorno y que consumen psicoestimulantes en desacuerdo legítimo sobre si es el tratamiento óptimo y adecuado y si las políticas públicas deben adaptarse a ellos. Mientras tanto, los maestros, los padres, los médicos, los planes de salud y los responsables políticos están tratando de determinar, dentro de su esferas separadas, pero de influencia superpuesta, lo que es en lo mejor para millones de niños (155).

## **5. Introducción a la neurofisiología clínica y características de las pruebas neurofisiológicas**

El electroencefalograma (EEG) es la representación gráfica de la diferencia en voltaje entre regiones cerebrales. La señal es modificada por las propiedades de los tejidos, las propiedades conductivas del electrodo y por la orientación del generador cortical al electrodo. El origen de las señales eléctricas que constituyen el EEG es la suma de la actividad eléctrica de las distintas poblaciones neuronales existentes en la corteza cerebral, posiblemente modulada por células gliales. Es el resultado de la suma de potenciales post-sinápticos excitatorios e inhibitorios de las células piramidales, que se hallan dispuestas perpendicularmente a la corteza cerebral.

La Electroencefalografía, una de las técnicas neurofisiológicas, tiene su propia historia a partir de los primeros años 1920. La Electroencefalografía ha evolucionado enormemente desde el momento en que Hans Berger en 1924, fue capaz de grabar por primera vez una señal eléctrica en el cerebro de su hijo. Berger estaba obsesionado con tratar de encontrar potenciales eléctricos en el cerebro que estaban relacionadas con los fenómenos mentales, entre los que incluía la telepatía. Aunque no logró su objetivo final, fue capaz de establecer los fundamentos necesarios para el desarrollo de un poderoso instrumento para el análisis de la función cerebral cortical. Desde entonces, y con el uso de poderosas técnicas para el análisis de la señal (como Análisis de Fourier), comenzó también la de los EEG cuantitativos. Berger (1929), Dietsch (1932), Grass y Gibbs (1938), se encuentran entre los investigadores pioneros en el área de la informática EEG. Con una representación visual sofisticada de la señal analizada, comenzando con el espectro comprimido (diseñado por Bickford) y más tarde en forma de mapas del cerebro con el uso de algoritmos matemáticos (tales como lineal, cuadráticos o las interpolaciones Laplacian), es posible aumentar la capacidad de EEG para caracterizar con mayor precisión algunos de los parámetros en el análisis del EEG tales como la frecuencia, amplitud, localización y coherencia inter-hemisférica (Simetría y Sincronía) (156-158).

Con el desarrollo y avance tecnológico en el campo de la computación, la disposición de una mayor rapidez de procesamiento, monitores en color y la visualización del análisis del EEG, se dio un gran paso con la creación de la cartografía o mapeo cerebral (*brain mapping*).

Hay una serie de investigadores que han contribuido al desarrollo del EEG cuantificado o cartografía cerebral. Algunos de los pioneros en este campo fueron Brazier (1961), Nuwer (1988), Gevins (1980) y Dumermuth y Molinari (1967), sólo por mencionar unos pocos (159-166).

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad bioeléctrica cerebral a partir de electrodos dispuestos en el cuero cabelludo siguiendo el Sistema Internacional 10-20 de Jasper (Figura 7).

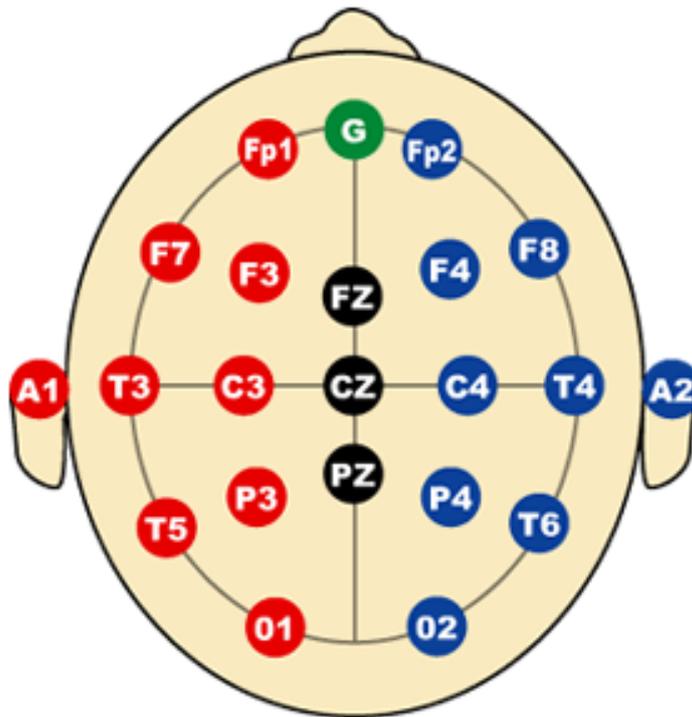


Figura 7: Sistema Internacional 10-20 de Jasper

En la actividad bioeléctrica cerebral se evalúan los siguientes parámetros:

1.- Ritmo o cantidad de ondas de una determinada actividad en un periodo de un segundo, hablándose de tantos ciclos/segundo o Hercios (Hz). Hay cuatro tipos de ritmos:

- Ritmo beta: ritmos a partir de 13 ciclos/ segundo.
- Ritmo alpha: ritmos entre 8 y 12 ciclos / segundo.
- Ritmo theta: ritmos entre 4 y 7 ciclos / segundo.
- Ritmo delta: ritmos iguales o inferiores a 3 ciclos / segundo

2.- Amplitud o expresión del voltaje de las ondas, siendo en reposo, vigilia y con los ojos cerrados, la actividad posterior la de mayor voltaje.

3.- Simetría. En condiciones normales, las regiones homólogas de ambos hemisferios presentan ritmos de la misma frecuencia y amplitud.

4.- Morfología. En términos generales, las actividades normales presentan ondas iguales y fusiformes, en contraposición a las ondas que aparecen como irregulares y de forma paroxística, de inicio brusco y no fusiforme propio de actividades patológicas.

5.- Organización temporal y espacial. En vigilia vemos que el ritmo alfa se localiza en áreas posteriores y el beta, más rápido y de menor amplitud, en áreas anteriores. Durante el sueño se ven ondas agudas en vertex y salvas hipnagógicas de distribución generalizada.

6.- Reactividad a estímulos, por ejemplo, el bloqueo alpha ante la apertura de los ojos.

### **3.1 Descripción de las ondas cerebrales de importancia en nuestro estudio**

#### **ONDAS DELTA**

Las ondas Delta se observan en el rango de frecuencia de 1-3 Hz y surgen principalmente en el sueño profundo y muy raras veces se pueden experimentar estando despierto.

Sus estados psíquicos correspondientes son el dormir sin sueños, el trance y la hipnosis profunda. Las ondas delta resultan de gran importancia en los procesos curativos y en el fortalecimiento del sistema inmunitario.

Génesis: Áreas corticales II, III y V (neuronas piramidales) en dipolos verticales dispuestos en forma paralela. Reflejan secuencias de procesos excitatorios e inhibitorios de las neuronas corticales y propiedades intrínsecas de las mismas (conductancia al potasio mediada por el calcio de larga duración, atenuada por acetilcolina). La supresión de las ondas lentas en el *arousal* se produce por la acción de neuronas colinérgicas del lóbulo frontal basal.

#### **ONDAS THETA**

Las ondas Theta se producen con una frecuencia de 4-7 Hz durante el sueño (o en meditación profunda, entrenamiento autógeno, yoga...), mientras actúan las formaciones del subconsciente.

Las características cognitivas de este estado son: memoria, mayor capacidad de aprendizaje, fantasía, imaginación e inspiración creativa.

Génesis: Áreas corticales límbicas (corteza entorrinal y cingular), hipocampo y circunvoluciones para-hipocampales. El área septal funciona como un marcapasos de este ritmo, siendo modulado posteriormente por fibras ascendentes tronco-

encefálicas. Existen estudios que afirman que el control del ritmo theta se hace por medio del sistema colinérgico septo-hipocampal, controlado por el núcleo reticular tronco-encefálico, aunque se sabe que hay un ritmo no colinérgico que también rige a este ritmo. La sincronización de este ritmo se realiza por medio de un sistema ascendente que sigue un curso rostral. Además, existen células en el diencefalo caudal que rigen este ritmo y descargan rítmicamente con el hipocampo. La corteza entorrinal activa a las células del giro dentado, que son los generadores principales de las ondas theta hipocampales.

### **ONDAS ALPHA**

Las ondas Alpha tienen una frecuencia de 8 –12 Hz y están asociadas con estados de relajación. Se registran especialmente momentos previos al sueño.

Sus efectos característicos son: relajación, pensamientos tranquilos y despreocupados, optimismo y un sentimiento de integración de cuerpo y mente.

Génesis: Sistemas tálamo-corticales y córtico-corticales, corteza auditiva (dendritas de neuronas piramidales capas IV y V), tálamo visual (núcleos geniculados lateral y pulvinar). El ritmo alpha de la corteza visual es generado por un dipolo a nivel del soma y dendritas basales de las neuronas piramidales de las capas IV y V.

Estos ritmos corticales emergen en pequeñas áreas corticales llamadas epicentros, desde los cuales la actividad se distribuye en diferentes direcciones a distancias de 4 mm, con una velocidad de propagación sobre la superficie cortical de 0.33m/s por medio de conexiones cortico-corticales. Existe un sistema de conexiones corticales de superficie paralela encargado de difusión de la actividad alpha.

### **ONDAS BETA**

Las ondas Beta originan un campo electromagnético en un rango de frecuencia comprendido entre 13 y 30 Hz. Se registran cuando la persona se encuentra despierta y en plena actividad mental. Los sentidos se hallan volcados hacia el exterior, de manera que la irritación, inquietud y temores repentinos pueden acompañar este estado.

Génesis: Paleocorteza, corteza olfatoria de la base del lóbulo frontal, corteza temporal (entorrinal), zona anterior de la corteza sensorio-motora y extensas regiones

cerebrales implicadas en el sentido del olfato. Los barbitúricos producen abundancia de actividad beta (167).

### **5.1 Aportaciones del EEG en el TDAH**

En los años ´70, Satterfield realizó una serie de estudios con EEG a niños con TDAH y encontró anomalías EEG incluyendo exceso de ondas lentas y aumento de la actividad epileptiforme. Estos hallazgos sugirieron un retraso madurativo fisiopatológico subyacente en el TDAH, denominado “underarousal” (168). Además, los niños con TDAH que tuvieron mayor exceso de actividad de ondas lentas tenían más probabilidades tener una respuesta positiva a la medicación estimulante, un hallazgo que encaja bien con las teorías de corticales sobre underarousal (169). Además, durante los últimos 40 años, se han realizado también numerosas investigaciones en qEEG con el TDAH que han ayudado a clarificar y perfeccionar estos primeros hallazgos (170-171).

### **5.2. Introducción en el estudio del EEG Cuantificado, *quantitative EEG (qEEG)*, Mapeo Cerebral o Cartografía Cerebral**

El qEEG realiza un análisis de la actividad de base electroencefalográfica en cada una de las áreas cerebrales, cuantificando la energía que corresponde a las diferentes bandas de las frecuencias de la señal EEG y aportando, por último, su representación gráfica en forma de mapas cromáticos. Su principal propósito es apoyar las pruebas electroencefalográficas con datos objetivos en forma numérica o gráfica.

El uso del qEEG en la práctica clínica para la evaluación de una amplia gama de trastornos mentales (incluidos traumatismos craneoencefálicos leves), ha sido ampliamente investigado, evaluado y revisado. Los resultados de los QEEG en TDAH realizados por Barry RJ et. Al. (2011) presentaron una mayor coherencia intra-hemisférica en delta y theta y lateralidad reducida (izquierdo > derecho) en el delta, alfa, beta y gamma. En el estudio de Chabot y Serfontein (1996), compararon los resultados de 407 qEEG en niños con TDAH y en 310 niños del grupo control, obteniéndose un 88% de especificidad y un 93,7% de sensibilidad para la distinción entre los niños con y sin TDAH y el conocimiento evidente de dos principales subtipos

neurofisiológicos. El grupo TDAH mostró diversos grados de actividad bio-eléctrica lenta, especialmente en las regiones frontales, como se observa en niños pequeños sin TDAH, mientras que el otro grupo sin TDAH, mostró un aumento en la actividad del EEG, especialmente en las regiones frontales. Finalmente, los investigadores, coinciden en que los niños con TDAH están caracterizados por un hipo-arousal qEEG que estaría representado por un retraso madurativo en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC). Estos resultados apoyan la re-conceptualización del TDAH basándose en que son las anomalías en el SNC las que provocan la enfermedad en lugar del perfil de comportamiento del niño y sostienen que el QEEG proporciona un conocimiento de sus status bio-eléctrico en los sujetos normales y una variabilidad de resultados neurofisiológicos dentro del colectivo TDAH que con valores altos de precisión permite determinar qué pacientes con TDAH responderán mejor a una medicación u otra según los resultados pre-qEEG y proporciona información funcional sobre la neurofisiología subyacente asociada con síntomas propios de un determinado síndrome (172-181).

En cuestiones médico-jurídicas, el qEEG puede proporcionar importantes pruebas empíricas de las anomalías funcionales que se correlacionan con síntomas de post-contusión por ejemplo, tras una lesión cerebral traumática leve. Robert Thatcher demostró que el QEEG reúne los cuatro factores de los criterios Daubert: (a) prueba de hipótesis, (b) estimaciones de los índices de error, (c) ambas revisadas y publicadas y (d) aceptación general. Y también sostuvo que los aspectos técnicos del QEEG en la medición de los efectos de la disfunción neurológica y psiquiátrica coincide con las normas de los conocimientos "técnicos" y "de otras especificaciones" según la Corte Suprema de Justicia (*General Electric Co c. Joiner, 1997; Kumho Tire Company, Ltd v. Carmichael, 1999*). El QEEG cumple con los conocimientos *standard* y las normas de los fallos de la Corte Suprema de Justicia de EE.UU considerándola "*una técnica científica y especializada*" y le otorga su apoyo y validez clínica en la evaluación de la naturaleza y la gravedad de los trastornos neurológicos.

Las indicaciones y perspectivas de los mapas de actividad eléctrica cerebral pueden resumirse en:

- 1).- Valoración funcional cuantificada de una lesión objetivada por técnicas de neuroimagen estructural.

- 2).- Valoración evolutiva en el tiempo cuantificada en las repercusiones de dichas lesiones en un determinado paciente.
- 3).- Valoración de áreas no lesionadas y exclusivamente afectadas en su función.
- 4).- Estudio de la dinámica electrogénica puesta en marcha por las distintas funciones cognitivas.
- 5) Estudio cuantificado del funcionalismo cerebral durante el sueño, relación sueño-vigilia, evolución y características del coma y de la muerte cerebral.
- 6).- Valoración cuantificada del proceso de la maduración cerebral y sus alteraciones.
- 7).- Análisis del carácter cuantificado de la acción sobre la electrogénesis (reflejo indirecto de su acción sobre el metabolismo y el flujo cerebral regional) tras la aplicación de fármacos con acción sobre el SNC (182-184).

### **5.2.1 Definición y Concepto de Coherencia en Mapeo Cerebral**

La coherencia en el Electroencefalograma (EEG) consiste en la medición de similitudes en la actividad cortical eléctrica de los electrodos entre regiones (185), y ha sido conceptualizado como la correlación de dominio en el tiempo entre dos señales en una banda de frecuencia determinada (186). La Coherencia proporciona información sobre el grado de conectividad entre las estructuras subyacentes registrada por un par de electrodos. Una coherencia elevada entre las dos señales de EEG ha sido interpretada como el reflejo de una fuerte conexión estructural o funcional entre las regiones corticales subyacentes (187).

La evidencia anatómica y neuropsicológica sugiere que el TDAH se caracteriza por una reducción del Cuerpo Calloso, de los lóbulos frontales, de los Ganglios Basales y del Cerebelo. En consonancia con estas redes neuroanatómicas, los déficits en la atención, en el procesamiento de la información, en la alerta, orientación y memoria de trabajo, estarían mediados principalmente por la corteza prefrontal. Los presentes hallazgos en TDAH sugieren un estado de conectividad deficiente entre los hemisferios frontales. Los investigadores sugieren que el retraso en la maduración en la regiones corticales (por ejemplo, en la región cingulada) son la clave y puede estar asociada con el TDAH, es decir, que además de los aspectos anatómicos, los déficits neuropsicológicos asociados con la disfunción de la corteza frontal, alteran la

conectividad funcional, particularmente entre las regiones frontales en el TDAH (188). Los estudios sobre la coherencia EEG informan que los niños con TDAH, incluyendo el TDAH de Tipo Inatento como así también el TDAH de tipo Impulsivo/Hiperactivo, presentan un típico aumento de la coherencia intra-hemisférica principalmente con respecto a la región frontal y central (189-190). En distancias cortas-medias entre electrodos esta elevación de la coherencia en niños con TDAH se ha registrado para la banda delta, incluso ha sido más evidente en las bandas theta y beta (191-193). Los valores a corta y mediana distancia entre electrodos están elevados en el hemisferio izquierdo

en los niños de control (191, 194) y esta lateralización izquierda disminuye en general en los típicos niños con TDAH, sobre todo en las bandas theta y alpha. A más larga distancia entre los electrodos, a veces se observa, una coherencia intra-hemisférica reducida para las bandas theta y alpha en el TDAH. Los niños típicos con el TDAH presentan un aumento de la coherencia inter-hemisférica frontal para las bandas delta y theta (193-195). Estos niños presentan una coherencia inter-hemisférica en la región temporal disminuida para la banda alpha (191, 193) y una coherencia interhemisférica central/parietal /occipital aumentada para la banda theta (193, 195-199). Patrones de EEG o fenotipos EEG, que se han identificado que a menudo puede ser vinculado a los patrones de comportamiento (200). Por ejemplo, el exceso de la actividad frontal de frecuencia theta es uno de los fenotipos observados en individuos que sufren dificultades de atención (201). Los conocimientos adquiridos a partir de los estudios en EEG contribuirán a un mayor y significativo conocimiento de estos trastornos del neurodesarrollo y permitirá el desarrollo de biomarcadores que pueden ayudar en el diagnóstico, pronóstico e intervención. Es necesario, sin embargo, utilizar enfoques de gran cabida, en lugar de ignorar, la heterogeneidad de diagnóstico y las diferencias individuales (202).

### **3.2.2 Definición y concepto de Cociente Theta/Beta ( $\theta/\beta$ ) en el Mapeo Cerebral**

El Cociente Theta/Beta ( $\theta/\beta$ ) es una medición de la potencia (amplitud de la onda al cuadrado) producido por las ondas cerebrales que alteran entre 3,5 y 28,0 Hz en los niños con TDAH (171) y ha sido a menudo reportado en la literatura por hallarse

aumentado en niños con este trastorno, especialmente desde el comienzo de este siglo. La relevancia de TBR en el TDAH se ha fortalecido desde las primeras hipótesis que se lo vinculaba a los aumentos de la actividad de ondas lentas que contribuían a esta relación con un estado de hipoactivación (203-204), una de las caracterizaciones principales de la enfermedad (205). Los aumentos tanto en actividad de la banda theta y en la relación theta/beta son dos de los hallazgos del EEG más confiables en el TDAH hasta la fecha. Esta asociación junto con el resultado de que en el TDAH aumentan los errores de omisión sugiere que la relación  $\theta/\beta$  puede ser el reflejo de una mayor impulsividad y de una dificultad para procesar y responder adecuadamente en tiempo y forma los estímulos presentados (206). Un meta-análisis reciente informó que este marcador  $\theta/\beta$  es muy robusto, con un tamaño de efecto de 3,08 (207) muy estable en el tiempo y con un intervalo de confianza de de 0,96 (208). Sin embargo, un reciente meta-análisis, incorpora datos estandarizados (misma condición de grabación de ojos abiertos y el mismo sitio de la grabación Cz EEG) llegó a la conclusión de que esta relación Theta/Beta no es un marcador de diagnóstico fiable para el TDAH y podría tener un valor en el pronóstico (209).

### **5.2.3 Utilidad del Mapeo Cerebral/qEEG en el TDAH**

En el caso de los niños con TDAH se han hecho estudios de análisis espectral antes y después del tratamiento farmacológico con metilfenidato (MPH), habiéndose demostrado una mejor respuesta clínica en pacientes con respuesta electroencefalográfica (sustitución de frecuencias lentas por ondas rápidas o beta). Así pues, podría predecirse antes de la instauración protocolizada del tratamiento, la respuesta clínica a largo plazo al MPH en función de la evolución del EEG sin y con el medicamento.

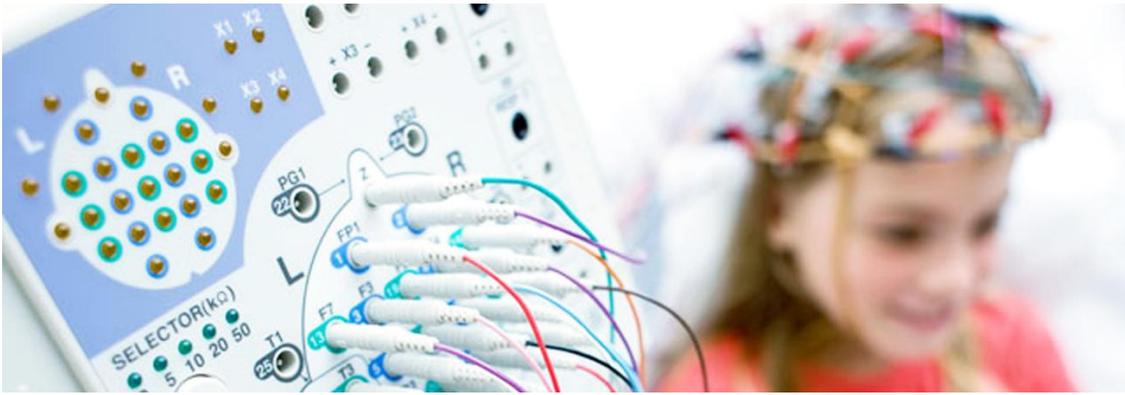
En algunos niños con TDAH los síntomas se provocan por ciertas comidas, tales como el azúcar de remolacha, determinados colorantes, el gluten del trigo, la leche de vaca, el plátano, huevos, cítricos, cacao, carne de vaca y/o de cerdo y nueces, y parece que esta provocación puede acompañarse de cambios en la actividad eléctrica local detectable por el qEEG (cambios significativos en la frecuencia beta 1 en los canales fronto-temporales). Estos cambios en la actividad eléctrica provocados por

el consumo de ciertos alimentos pueden resultar de una interacción alterada del SNC con el sistema gastrointestinal, ambos sistemas comparten neurotransmisores (sobre todo 5-HT) y receptores y constituyen un circuito integrado denominado sistema nervioso entérico o "*segundo cerebro*".

El qEEG parece ser uno de los pocos procedimientos de evaluación clínico capaz de proporcionar un marcador fisiológico independiente para el TDAH. De acuerdo con los resultados de los estudios de neuroimagen y en neurofisiología, en primer lugar los investigadores han encontrado pruebas de actividad más pobre en la corteza frontal y central, es decir en las regiones corticales de la línea media en aproximadamente 85-90% de los pacientes con TDAH. El principal indicador de baja activación electrofisiológica se ha identificado a través de la electroencefalografía cuantificada (qEEG) en el análisis de los pacientes con TDAH, incluyendo la siguiente: theta relativamente elevada, reducción relativa de alpha y beta, y elevación de la proporción de theta/alpha y de theta/beta a predominio más frontal y central, es decir en las regiones de la línea media (172, 177, 210-211).

Brown et Al. (2005), obtiene un segundo patrón de actividad bioeléctrica denominada "*hyperarousal*" caracterizada por el exceso de actividad beta y representando un subtipo diferente electrofisiológico del TDAH. Los resultados indicaron que los niños con exceso de beta representan un pequeño subconjunto independiente de los niños diagnosticados con TDAH, que consiste principalmente en el diagnóstico de TDAH de tipo combinado. Este grupo desde el punto de vista conductual fue similar a otros niños con TDAH, aunque el grupo con exceso de actividad beta, eran más propensos a las rabietas y estar de mal humor (212).

La investigación hasta la fecha ha identificado un número importante de correlatos EEG del TDAH que mantienen la promesa de mejorar nuestra comprensión de la disfunción/es del cerebro subyacente/s al trastorno (213). La guía TDAH 2004 publicado por la Academia Americana de Pediatría (AAP) predijo que ". . . nuevas técnicas de análisis de ondas cerebrales como electroencefalogramas cuantitativos ayudarán expertos a documentar más claramente la naturaleza neurológica y conductual del TDAH, allanando el camino para su mejor comprensión y tratamiento" (214) (Figura 8).



**Figura 8: qEEG/Mapeo Cerebral** (imagen de dominio público, cuyo uso no requiere licencias)

### **5.3 Introducción en el estudio del Potencial Evocado Cognitivo P300 y su conocimiento en el TDAH**

La audición es un proceso complejo, mucho más de lo que se considera habitualmente. Es así como desde la llegada del sonido al tímpano hasta la percepción de éste, un número importante de operaciones mecánicas y neurobiológicas tienen lugar dentro del sistema auditivo. Desde que la señal choca con la membrana timpánica ésta va siendo sometida a una serie de transformaciones a través de las cuales es convertida en señal eléctrica. Esta señal es transferida desde el oído a través de complejas redes neurales a diferentes áreas del cerebro, para su análisis y posterior reconocimiento o comprensión. Cuando nos referimos a las habilidades auditivas, lo primero que se piensa es en el proceso que ocurre en el oído, es decir, la habilidad de detectar la presencia del sonido. Cuando se presenta una pérdida auditiva en un individuo se asume que éste ha perdido de forma total o parcial la capacidad de detección de la presencia de sonido. Sin embargo, esta capacidad es sólo uno de los muchos procesos que ocurren dentro del sistema auditivo. Existen personas que no presentan problemas para detectar la presencia de un sonido, pero sí presentan otras dificultades auditivas como, por ejemplo, comprender conversaciones en ambientes ruidosos, seguir indicaciones verbales complejas, aprender nuevo vocabulario o idiomas. Estas dificultades pueden afectar tanto el normal desarrollo del lenguaje como al éxito académico o la efectividad comunicativa. A menudo estos individuos no son diagnosticados como pacientes con un problema auditivo, debido a que no presentan dificultades en la detección del sonido o no tienen problemas para reconocer el habla en situaciones ideales. Debido a esto se determina que poseen una

“audición normal”, atribuyéndose estas dificultades a un déficit de atención, problemas de motivación u otras causas.

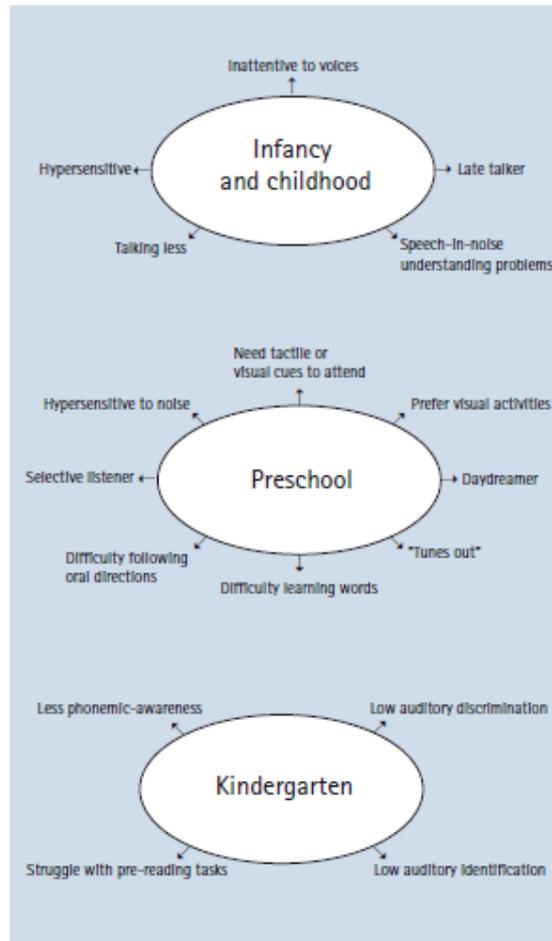
Después de más de 20 años de estudio de las funciones auditivas, en el año 1996 la *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA) estableció un consenso, en un intento de unificar los distintos enfoques, proponiendo la siguiente definición: “*Las Funciones Auditivas Centrales son los mecanismos y procesos del sistema auditivo responsables de las siguientes conductas: localización y lateralización del sonido, discriminación auditiva, reconocimiento de patrones auditivos, reconocimiento de aspectos temporales de la audición cómo resolución temporal, enmascaramiento temporal, integración temporal y ordenamiento secuencial; competencias auditivas con señales competitivas y degradadas*”. Todos estos procesos y mecanismos son aplicables tanto a señales verbales como no verbales”. La definición anterior es aún objeto de debate entre los expertos, pero a pesar de esto es considerada acertada y completa. En palabras simples, el término “*procesamiento auditivo*” puede ser definido como “*Qué hacemos con lo que escuchamos*”, es decir como la alteración en la capacidad para discriminar, recordar, reconocer o comprender la información auditiva en personas que normalmente presentan una inteligencia normal y una audición normal.

En los últimos años, según la *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA) ha habido un notable aumento de profesionales interesados en los Trastornos del Procesamiento Auditivo Central (DPAC). Por desgracia, este aumento de la conciencia ha dado lugar a una plétora de ideas falsas y desinformación, así como la confusión con respecto a lo que es justo (y no es) en un DPAC, ¿cómo se diagnostica un DPAC y cómo se trata la enfermedad? El término *procesamiento auditivo* se ha utilizado incorrectamente por profesionales en diferentes contextos, *atribuyéndole un sentido muy amplio* y por ello la etiqueta DPAC se ha utilizado (a menudo incorrectamente) a una amplia variedad de dificultades y trastornos. Como resultado de ello, hay algunos que cuestionan la existencia del DPAC como una entidad de diagnóstico y otros que asumen que el término DPAC es aplicable a cualquier niño o adulto que tiene dificultades de audición o de comprensión del lenguaje hablado. El propósito es aclarar algunas de estas cuestiones fundamentales. En su sentido más amplio, DPAC se refiere a la forma en que el Sistema Nervioso Central (SNC) utiliza la

información auditiva. Sin embargo, el SNC gestiona otros dominios cognitivos y también es responsable de funciones tales como memoria, atención y lenguaje, entre otros. Para evitar confusiones del DPAC con otros trastornos que pueden afectar a la capacidad de una persona a asistir, comprender y recordar, es importante destacar que el DPAC es un déficit auditivo y no es el resultado de otros déficits de orden superior cognitivo, lingüístico u otra dificultad relacionada. Existen muchos trastornos que en una persona pueden afectar a la capacidad para entender la información auditiva. Por ejemplo, en sujetos con TDAH la presencia de DPAC conlleva dificultades para comprender o recordar información verbal, sin embargo, el procesamiento y circuito auditivo neural de entrada en el SNC puede estar intacto. En lugar de ello, es el déficit de atención el que obstaculiza su capacidad para el acceso, uso y recuperación de la información auditiva que va llegando. Del mismo modo, en los niños con autismo con severas dificultades en la comprensión del lenguaje hablado, es el déficit global conocido como el autismo, el que causa las dificultades lingüísticas y no una disfunción auditiva.

En algunos casos, el DPAC puede coexistir con el TDAH u otros trastornos. En esos casos, sólo un cuidadoso y preciso diagnóstico puede ayudar a desentrañar los efectos relativos de cada uno. En el diagnóstico en niños con DPAC pueden coexistir una variedad de síntomas. Por ejemplo, pueden tener dificultades para la comprensión del habla en ambientes ruidosos, en la percepción sonora procedente de diferentes localizaciones y/o direcciones, en la discriminación verbal o en la posibilidad de comentar las diferencias entre sonidos similares del habla. A veces puede comportarse como si una pérdida auditiva estuviese presente y a menudo es un recurso utilizado para pedir aclaración o repetición. En el ámbito escolar, los niños con DPAC pueden tener dificultades con la ortografía, la lectura, la comprensión y la información presentada verbalmente en el aula. Con frecuencia, su desempeño en las clases que no dependen en gran medida de la exposición verbal es mucho mejor y, normalmente, son capaces de completar una tarea independiente una vez que saben lo que se espera de ellos. Sin embargo, es fundamental entender que estos mismos tipos de síntomas pueden ser evidentes en los niños que no presentan DPAC. También, cabe acalar que no todos los problemas en el aprendizaje del lenguaje idiomas se deben a un DPAC. Los niños diagnosticados con TDAH con frecuencia

presentan dificultades para realizar tareas que desafían el SNC. La relación entre el TDAH y DPAC se ha examinado desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva, audiología, y la neuropsicología (215 Figura 9, 218).



**Figura 9.** La imagen muestra una visión esquemática de las diferentes señales que conduce a un posible diagnóstico de DPAC. Es importante señalar que estos síntomas y signos pueden ser indicios de que un trastorno de procesamiento auditivo está presente. (215) [http://www.phonakpro.com/content/dam/phonak/b2b/C\\_M\\_tools/Library/background\\_stories/en/028\\_0039\\_02\\_bgs\\_edulink\\_200507.pdf](http://www.phonakpro.com/content/dam/phonak/b2b/C_M_tools/Library/background_stories/en/028_0039_02_bgs_edulink_200507.pdf)

El impacto de un DPAC en el lenguaje es particularmente evidente en la comprensión del lenguaje hablado. Adultos con patologías que afectan al SNC y niños con trastornos en el desarrollo del lenguaje o trastornos de aprendizaje tienen dificultades en la comprensión del lenguaje hablado, incluso cuando poseen un conocimiento de éste. Si alguno de estos individuos, además de su condición, tuviese un DPAC ciertamente esto último contribuiría de forma importante a sus problemas

de comprensión. Es importante considerar que los modelos contemporáneos del uso del lenguaje señalan que la comprensión de éste es más que un proceso en donde se analiza la señal acústica. Los oyentes no sólo necesitan identificar o estimar los aspectos de la señal sino también interpretar su valor lingüístico. Para acceder al significado se requiere la activación de la representación léxica, el análisis gramatical y juicio del contexto. Una investigación aborda la relación entre TDAH y problemas de aprendizaje (*learning disorders*, LD). La literatura describe datos empíricos a partir de un estudio de seguimiento prospectivo de 600 niños con dificultades en el habla y el lenguaje de inicio temprano. Los datos muestran una mayor prevalencia tanto de trastornos de aprendizaje y el TDAH en los niños con dificultades de desarrollo temprano del habla y del lenguaje. Por otra parte, en la muestra, los LD estuvieron significativamente asociados con el TDAH tanto al inicio como en el seguimiento. Además, los niños con problemas de aprendizaje aumentan las tasas de otros trastornos psiquiátricos como por ejemplo, trastornos de la conducta, trastornos del estado de ánimo o trastornos de ansiedad (219-221). Otro estudio demostró (mediante el registro de discriminación de dos tonos por medio de Potenciales Evocados Cognitivos en 18 niños con LD, 36 niños con problemas de aprendizaje y TDAH (TDAH-LD) y 26 niños controles), que la Amplitud de la onda del P300 fue significativamente menor en el LD y en TDAH-LD combinado, en comparación con los niños normales. No hubo diferencias entre los dos grupos LD y TDAH-LD. Se sugiere que la amplitud del P300 es menor en los niños con un síndrome TDAH-LD que refleja las dificultades cognitivas y de procesamiento, que a menudo coexisten con el TDAH en los niños y no está específicamente relacionada con un déficit de atención (222).

Existen numerosas investigaciones, donde se estudia el envejecimiento normal midiendo el P300, también en pacientes con trastornos neurológicos y psiquiátricos, asimismo, la respuesta a los psicoestimulantes en los sujetos con TDAH y los cambios producidos luego de un tratamiento en sujetos con DPAC, habiéndose demostrado con un éxito razonable que este potencial cognitivo es un medio eficaz para evaluar las alteraciones en la función cognitiva. Además, es proporcional a la cantidad de atención empleada en una determinada tarea y está asociada con el rendimiento en memoria superior. En definitiva, la amplitud del P300 es una manifestación de la actividad del

SNC que refleja la atención hacia los estímulos cuando la representación de la memoria se actualiza y va disminuyendo conforme decrece la relevancia de la tarea y la motivación y se incrementa conforme se reduce la probabilidad de aparición del estímulo. Por otro lado, se ha comprobado que la amplitud crece con el volumen cerebral y con una mayor comunicación inter-hemisférica y decrece con el deterioro del Cuerpo Calloso. Y la latencia de la onda del P300 se ha relacionado con la velocidad de procesamiento de la información, representando una medida de la velocidad del procesamiento cognitivo, es decir, del tiempo que tarda el sujeto en percibir y evaluar un estímulo para la actualización o puesta al día de la memoria y de la capacidad de procesamiento neuro-eléctrico. Cuanto más prolongada es la latencia, mayor es el tiempo empleado en el procesamiento de la información. Se ha encontrado una fuerte correlación entre la latencia del P300 y el rendimiento (capacidad, desempeño) mental, por lo que el P300 puede indicar los cambios mentales ocasionados por enfermedades cognitivas (223-224).

En un estudio piloto del Dr. Arns et Al. (2012), veintiún pacientes con TDAH fueron tratados con neurofeedback. Después del tratamiento los efectos sobre la falta de atención (FA), la hiperactividad/ impulsividad (HI) y los síntomas depresivos concomitantes fueron objeto de investigación. Hubo una mejoría significativa tanto para la FA como para la HI como también de los síntomas depresivos. Los efectos pre- y post-tratamiento en neurofeedback fueron la obtención de una mayor amplitud del potencial N200 y del P300. Los efectos del entrenamiento en SMR con neurofeedback dieron lugar a cambios satisfactorios en los Potenciales Cognitivos y en los Mapeos Cerebrales (225).

Un estudio examinó si los resultados del P300 visual y los déficits en el rendimiento escolar a menudo observado en niños con TDAH, son atribuibles a trastornos de conductas disruptivas comórbidas. Los sujetos fueron divididos en "el TDAH puro" (TDAH sin Trastorno Negativista Desafiante, Trastorno Obsesivo Compulsivo (ODD) o Trastorno de Conducta (CD) y en "el TDAH comórbido" (TDAH con ODD o CD) comparados con niños sanos (grupo control). Los resultados demostraron que en los sujetos TDAH con patología comórbida, pero no en los TDAH puros, existe una reducción significativa en la amplitud de P300 y pobre desempeño en esta tarea en comparación con los niños del grupo control. No se observaron diferencias en la

latencia o en el tiempo de reacción del P300. Si bien los niños TDAH del grupo con patología comórbida tenían más síntomas en comparación con el grupo TDAH puro, no cuenta en la medición reducida del P300, lo que sugiere que los déficits neuroconductuales observados son el reflejo de los efectos de los trastornos perturbadores y concurrentes en la infancia (226). Otro estudio sobre procesamiento auditivo automático utilizando el P300 Auditivo con niños con "TDAH puro" y niños con TDAH/CD, halló en el segundo grupo, peores resultados en el potencial evocado cognitivo, debido a la desregulación emocional y al déficit en atención pasiva reflejado en la tarea de procesamiento auditivo (227).

Un estudio se propuso evaluar las latencias prolongadas en los Potenciales Evocados Cognitivos Auditivos en niños con trastornos de procesamiento auditivo DPAC, y comparar estos resultados con un grupo normal de la misma edad, inteligencia y género. Los resultados mostraron un incremento significativo de latencia para la N100, P200, P300 en el grupo con DPAC. Además, el intervalo de latencia de interpicos de los P200-P300, fue significativamente mayor en el grupo clínico. En cuanto a las medidas de amplitud del P300 diferían significativamente entre los grupos. Estos resultados sobre las respuestas del P300 en niños varones en edad escolar han demostrado latencias en el P300 en aquellos que presentan DPAC, sugiriendo que los potenciales evocados cognitivos pueden ser útiles en la evaluación de los niños con el DPAC (228).

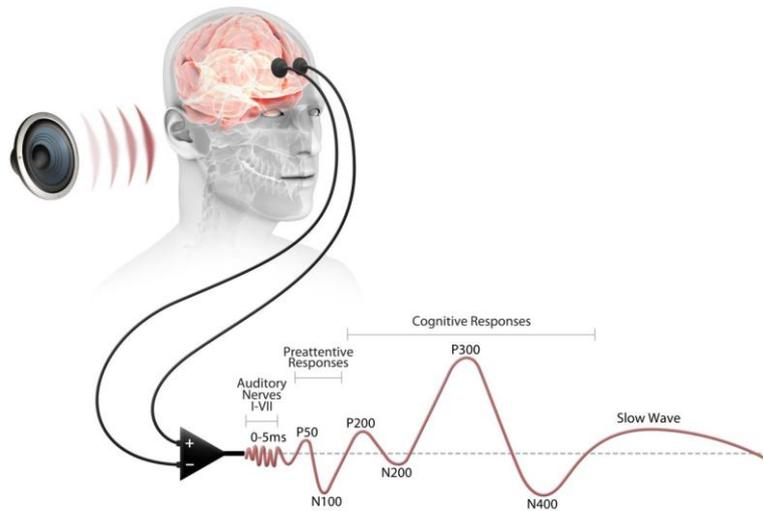
En cuanto a la utilidad del P300 en niños con TDAH, se han descrito anomalías en la amplitud, alargamiento de la latencia o alteraciones en ambos aspectos, probablemente por un retraso en la maduración en los cerebros de estos niños relacionados con los procesos de expectación, atención selectiva y elaboración sensorial de los estímulos auditivos que mejorarían con la medicación MPH. También se han descrito modificaciones tras la administración de MPH en niños con TDAH. Las alteraciones en el desempeño de la corteza prefrontal, de la corteza cingulada anterior y en consecuencia, la reducción de P300, presumiblemente subyacen en el déficit de la función ejecutiva de los niños con TDAH. La administración aguda de MPH produce cambios en el P300, modulando el potencial, mejorando su latencia, amplitud y en la distribución topográfica en regiones cerebrales, mejorando el procesamiento auditivo, pero no la recepción de la información (229-231).

La medición de los potenciales evocados cognitivos e incluso la medición con Test de Atención, también denominado *Continuous Performance test* (CPT) pre y post medicación pueden tener una gran utilidad clínica en la predicción de la respuesta a psicoestimulantes, especialmente al MPH, pudiendo utilizarse como test predictivo previo a la introducción a largo plazo de medicación (232).

### **5.3.1 Técnica de Potencial Cognitivo Auditivo y Visual (p300)**

La medición de la P300 es diferente de los otros potenciales evocados, en parte porque su respuesta, depende de los procesos de pensamiento internos y además, porque está menos influenciado por las características del estímulo presentado. Esta respuesta se produce cuando uno escucha una experiencia rara o inusual en la condición del estímulo. De piensa que la respuesta del P300 refleja una actualización en la memoria de trabajo y por ello, acompaña a las pequeñas experiencias "aha!". La respuesta en sí es lenta y con un amplio pico positivo que se puede producir entre 250 y 800 ms y puede superar los 10  $\mu$ V, y es probable que esté generada por múltiples neuronas, sobre todo en y alrededor del hipocampo, resultando esto coherente con la implicación del hipocampo en la formación de la memoria a corto plazo.

El potencial obtenido es la respuesta tras la presentación de un estímulo poco frecuente auditivo o visual (estímulo diana), para el cual se ha instruido al sujeto sobre la realización de una tarea concreta cuando se presenta de entre otra serie de estímulos repetidos y frecuentes (estímulos no diana), ante los cuales el individuo no debe realizar ninguna acción. El estímulo frecuente o no diana se presenta en un 80 % de las estimulaciones, mientras que el raro o diana aparecer por azar en el restante 20 % de las ocasiones. La respuesta neurofisiológica a los dos estímulos se registra por separado. La respuesta obtenida para el estímulo raro es un compuesto de dos ondas negativas (N1 y N2) y dos positivas (P2 y P3), donde el P300 aparece alrededor de los 300 ms y se relaciona con los procesos de anticipación, atención selectiva y de elaboración de la percepción de un estímulo al que el individuo debe dar una respuesta. La respuesta del P300 alcanza su máxima amplitud en los electrodos de línea media, es decir, en Cz y Pz (233) (Figura 10).



**Figura 10. Potencial Evocado Auditivo** (imagen de dominio público, cuyo uso no requiere licencias)

## 6. Test de Atención (Continuous Performance Test-CPT) en el TDAH

El Test de Rendimiento Continuo (CPT) es un estudio que mide la atención sostenida o lo que es lo mismo, el mantenimiento de la atención durante un tiempo, y está basado en el modelo de detección de señales (Signal Detection Theory), es decir, en la capacidad de discernir entre patrones de portadoras de información (llamado estímulo en los seres humanos) y patrones aleatorios que distraigan la información (llamado ruido, que constituyen los estímulos de fondo)(234). Brinda una buena medición de los procesos intermedios de la atención es decir entre la capacidad de enfocar y ejecutar y la capacidad de romper las perseveraciones en el proceso de atención sostenida sin retroalimentación durante la ejecución de la tarea. La corrección final de éste procedimiento tiene en cuenta las respuestas correctas e incorrectas en ambas modalidades sensoriales, es decir para estímulos visuales y auditivos. Cuando no responde al estímulo visual o auditivo pretendido presenta un **error de omisión** y permite la medición de la **inatención**. En la segunda parte del test, aparecen estímulos-frecuentes, y deberá inhibir la tendencia en responder cuando no debe hacerlo. Cuando el sujeto responde a un estímulo erróneamente, se denomina **error de comisión** y permite la medición de la **impulsividad**. También informa sobre el **tiempo de reacción** del sujeto para cada modalidad sensorial de la prueba (Visual y Auditivo).

Un CPT en una versión convencional consiste por ejemplo en responder a un estímulo "B" y no a cualquier otra letra. Se le presentan al paciente 200 imágenes o 200 sonidos, según el estímulo que el CPT registre. Cuarenta estímulos son objetivos (por ej. la letra "B" en el caso del CPT Visual) y sesenta son no objetivos (otras letras). Los estímulos se presentan al azar, aunque el estímulo objetivo está "bloqueado" por lo que aparece ocho veces durante cada minuto de la prueba.

Es una prueba muy utilizada debido a su fuerte relación a los trastornos en el desarrollo infantil, como asimismo, psiquiátricos. Su rendimiento bajo ha sido reportado en el TDAH, en dificultades en el aprendizaje, en el trastorno bipolar y esquizofrenia. Es sensible a la disfunción del SNC en general, y no es específico para cualquier condición particular. El CPT también es sensible a los efectos de diversos fármacos. En los niños con TDAH, el rendimiento en el CPT se mejora de forma fiable por estimulante medicamentos. El consumo de alcohol afecta negativamente al rendimiento de la CPT, pero la nicotina tiende a mejorar el rendimiento en la prueba. Ciertos medicamentos anticonvulsivos reducen el rendimiento en el CPT (234-236).

## **7. Condiciones que pueden coexistir con el TDAH**

### **7.1 El TDAH y sus dificultades en el lenguaje y en la lecto-escritura**

Otro aspecto clínico de consideración en el TDAH es el Trastorno de Lectura-Escritura (TLE), ambos considerados principales trastornos del desarrollo neurológico prevalentes en la infancia. El TLE afecta tanto a la lectura y a la escritura, y se caracteriza por deficiencias en la lectura de la palabra, en la lectura comprensiva y en la fluidez lectora (237). La presencia de un trastorno de lectura (TL) y de un Trastorno de la Expresión escrita (TEE) en niños con TDAH probablemente afecte las capacidades intelectuales. Los niños con TL presentan un desarrollo lectura limitada y de hecho disminuye su habilidad para recoger y conservar la información verbal (238), que en teoría debe estar vinculada a un CI verbal inferior. La investigación sugiere que la lectura y los trastornos de la escritura pueden ser el resultado de una disfunción neuropsicológica subyacente, específicamente en la memoria de trabajo verbal y en las habilidades de velocidad y procesamiento verbal (239). Se ha demostrado que ambos trastornos, TL y TDAH, son propensos a compartir una pequeña pero significativa genética en común

(240). Se han encontrado altas tasas de comorbilidad en ambos trastornos, por encima del 80% en los niños con TDAH y un 60% en los niños con trastorno de la lectura (TL). Aproximadamente el 40% de los niños que reunieron criterios para el TL o para el TDAH, también, cumplían los criterios para el otro trastorno (241). Aunque los problemas de aprendizaje de la lectura y los problemas para expresarse con claridad o entender lo que se dice pueden manifestarse en niños con TL y en niños con TDAH, estos problemas pueden ser causados por diferentes déficits subyacentes a nivel cognitivo o a nivel biológico (242). Aunque no se incluyen específicamente los trastornos del lenguaje (TL) en los Criterios de Diagnóstico en el TDAH, se conoce su afectación lingüística. Los TL generalmente se diagnostican cuando un niño muestra limitaciones significativas en su idioma, inhabilidades que no pueden explicarse por otros factores y cuando las dificultades en los aspectos estructurales del lenguaje representan hallazgos destacados (243). Los niños con TDAH y los niños con TL, manifiestan problemas de comprensión similares que pueden explicarse de dos maneras diferentes de acuerdo con sus diferentes etiologías. En el TDAH, los problemas de comprensión están muy probablemente relacionados con la alteración general de la atención, mientras que en el TL, están probablemente relacionados con problemas específicos del procesamiento fonológico y/o memoria de trabajo verbal (244). El dominio pragmático, de la memoria de trabajo verbal y el análisis del discurso verbal, parecen estar afectados en el TDAH, no sólo por los aspectos relacionados con las habilidades del lenguaje, sino también, por el déficit general en las funciones ejecutivas (245).

El estudio de los investigadores Bruce, Thernlund y Nettelbladt informó sobre la presencia de un 67% de alteraciones en el lenguaje en 76 niños suecos (11 años de edad media) con diagnóstico de TDAH. En otra muestra con niños holandeses de 4 años de edad, se encontró una fuerte conexión entre problemas en la conducta y problemas en el lenguaje pragmático. La alta hiperactividad se correlacionaba especialmente con el nivel de competencia pragmático. Sobre la base de estos hallazgos, los autores, afirmaron que la evaluación temprana de la competencia pragmática, puede conducir a la detección precoz del TDAH (246).

Ketalaars et al y Cohen et al., encontraron que casi el 64% de los niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años que eran pacientes ambulatorios infantiles cumplían los criterios de dificultades en el lenguaje y un 46% de estos niños presentaban un diagnóstico de TDAH. También alegaron que la evaluación sistemática del lenguaje rara vez se completa en niños con TDAH y sugirió que el déficit en el lenguaje es principalmente en la pragmática (247-248). En el año 2010, un grupo de investigadores, encontraron en un grupo de niños con TDAH y otro grupo con trastornos del espectro autista (TEA), una combinación de manifestaciones tempranas de LI en un 60% (249).

## **5. 2 El TDAH y Patologías comunes de la infancia**

En el TDAH también se ha estudiado las patologías comunes de la edad pediátrica. Las investigaciones, observan un aumento de la prevalencia y de la carga de las enfermedades atópicas, es decir, eccema, dermatitis atópica, rinitis y asma en las últimas décadas acompañado por un aumento mundial del diagnóstico en el TDAH (250-256).

En Otorrinolaringología, disfonías y nódulos laríngeos (257).

En Neurología, cefaleas y convulsiones febriles de la infancia (258-259).

En Oftalmología, la hipermetropía, miopía, estrabismo y ambliopía (“ojo vago”) son evidentes en el colectivo de niños con TDAH (260-261).

En nefrología pediátrica, la enuresis nocturna, representa una mayor incidencia en los niños y preocupa también la esfera emocional del afectado (262-265).

También, se ha informado la presencia de soplos y cardiopatías congénitas (266) y finalmente, la existencia de sobrepeso y obesidad tanto en niños como adolescentes con TDAH, que también, como la enuresis nocturna, trae aparejado consecuencias emocionales importantes, que si se suman a dificultades académicas, la situación resulta aún mucho más compleja (267-268).

La investigación prospectiva interdisciplinaria de alta calidad debe avanzar para comprender mejor los mecanismos que subyacen a la relación entre éstas enfermedades y el TDAH y poder establecer finalmente las estrategias de prevención y tratamiento dirigidos (268).

### 7.3 TDAH y Epilepsia

Una prevalencia moderadamente elevada de la actividad EEG epileptiforme se describe en los niños con TDAH sin epilepsia en comparación con los niños sanos, tanto durante la vigilia como durante el sueño. Además, muchos niños con TDAH desarrollan epilepsia. En un estudio del año 2008, diagnosticaron al 10% de los niños con TDAH con actividad epileptiforme (269). Hermann et al. Informó que en 23 pacientes con TDAH y epilepsia de inicio reciente, diecinueve presentaban síntomas del TDAH que precedieron a la aparición de las convulsiones. Un estudio epidemiológico mostró que el riesgo de epilepsia es de 2,5 veces mayor en los niños que ya han desarrollado los síntomas del TDAH (270-271). Esta asociación entre el TDAH y epilepsia son dos focos de atención en numerosos en estudios publicados recientemente, porque los niños con epilepsia tienen un riesgo significativo en presentar TDAH, que a menudo está acompañado por déficits en el rendimiento de la memoria de trabajo (272-274). Sin embargo, se han detectado fuertes similitudes entre frente a ambos diagnósticos, epilepsia y TDAH en niños varones, como su nivel de su respuesta farmacológica y a nivel neuronal en el comportamiento, favoreciendo la idea de que el TDAH con o sin epilepsia, comparten un causa subyacente neurobiológica fisiopatológica común, o dicho de otra forma, surge la hipótesis de que ambas condiciones podrían representar epifenómenos de un actividad subyacente común como así también sus anomalías en la red neurobiológica. La epilepsia, así como el TDAH pueden causar un impacto en los individuos afectando la vida social, escolar y emocional, siendo trastornos muy prevalentes en la infancia y la adolescencia. El uso de EEG en relación con el TDAH en los niños, también es importante enfatizar en el diagnóstico de la epilepsia comórbida (275).

## 7.4 TDAH y Depresión

La depresión en la infancia y la adolescencia se asocia con altas tasas de trastornos de ansiedad coexistentes, trastornos de comportamiento perturbador, y trastornos por uso de sustancias y con deficiencias en el rendimiento académico, relaciones con los compañeros, y las relaciones familiares (277). La depresión durante el la infancia y la adolescencia también predice los resultados negativos en la edad adulta, incluyendo los eventos estresantes de la vida, apoyo social bajo y baja satisfacción con la vida (278). Los niños y adolescentes con conjuntamente TDAH y depresión, presentan un mayor deterioro que los demás TDAH por su trastorno en el aislamiento (279-280). En combinación, el TDAH y el resultado la depresión en las deficiencias más significativas que, ya sea para el trastorno por sí solo. Por ejemplo, en comparación con los jóvenes con TDAH sin depresión, los jóvenes con TDAH con depresión comórbida se encuentran con un mayor riesgo de desarrollar el trastorno bipolar y el trastorno de oposición desafiante (ODD), y requieren significativamente intervenciones más intensivas, y los informes informas sobre más problemas psicosociales y familiares como el padecimiento de niveles más altos de estrés (281, 303).

Típicamente, la investigación sobre TDAH y/o depresión en la juventud se ha centrado en el análisis del nivel de afectación del trastorno (es decir, la juventud representada con uno o ambos trastornos). Sin embargo, la investigación sugiere que incluso los jóvenes con ambos diagnósticos e incluso en aquellos sin un diagnóstico sobre la afectación de uno u otro diagnóstico, TDAH o depresión, se demostró un considerable deterioro funcional con un riesgo significativo para el desarrollo de un trastorno psiquiátrico (282).

A pesar del impacto del TDAH comórbido y los síntomas depresivos en los jóvenes, pocos estudios han examinado los mecanismos que subyacen a esta relación (283). Un mecanismo prometedor es la capacidad de regulación emocional (RE), dado que el déficit en la capacidad de RE se ha asociado tanto con el TDAH como con los síntomas depresivos en los jóvenes (284-285). La RE se ha conceptualizado en una multitud de procesos (por ejemplo, en el control de la atención, en el procesamiento de la recompensa, en estados motivacionales, en la inhibición conductual) que participan en la

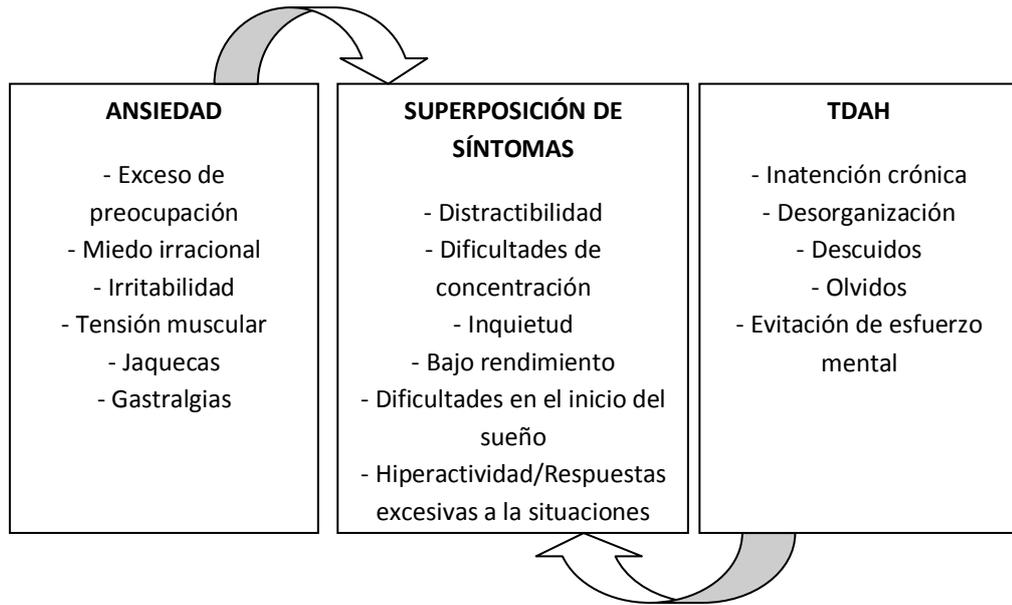
iniciación, modulación y expresión de los estados emocionales con el fin de alcanzar una meta o para adaptarse a las circunstancias externas (286). Esta definición es principalmente relevante para los jóvenes con síntomas de TDAH, ya que hace hincapié en el papel del esfuerzo en el control - la modulación deliberada de los estados emocionales y de los comportamientos posteriores, que implican la capacidad de enfocar de manera deliberada y desviar la atención, así como para inhibir o activar el según corresponda, un comportamiento (284, 287). Existe evidencia significativa que revela que los jóvenes con TDAH demuestran déficits en la RE en comparación con sus pares sin TDAH (288). Varios estudios sugieren que los jóvenes con TDAH demuestran una incapacidad para continuar una tarea cuando se sienten frustrados o incapacidad para buscar ayuda de sus padres, además de niveles extremos de afectos negativos, habilidades de resolución de problemas más limitadas y se centran más en los aspectos negativos de una tarea en comparación con los controles sanos. Los jóvenes con TDAH también presentan dificultades de identificación y de procesamiento de las emociones negativas (289-290). La investigación longitudinal ha demostrado que los jóvenes con diagnóstico en TDAH persistente en la edad adulta, manifiestan un nivel mayor de emociones impulsivas (definida por síntomas como, la baja tolerancia a la frustración, impaciencia, irritabilidad) en comparación con los jóvenes cuyas competencias relacionadas con TDAH en la edad adulta han remitido como así también, con aquellos que no tienen TDAH, y esto en su conjunto, contribuye a un déficit en las relaciones familiares, con los compañeros, financiera y laboral, por las características conductuales basadas en la "impulsividad emocional" (291).

Con respecto a los subtipos de TDAH, los trastornos, tales como la ansiedad o la depresión, son más comunes de observar en los niños con TDAH de tipo Inatento, que en aquellos con el TDAH de tipo Hiperactivo y/o de Tipo Combinado, que resultan ser niños más extrovertidos y con evidentes problemas sociales porque son muy impulsivos, porque cogen cosas que no les pertenecen, porque no pueden esperar su turno y porque actúan sin tener en cuenta en primer lugar los sentimientos de los demás. Los niños con TDAH de tipo Inatento tienden a una conducta socialmente aislada, ensimismada y con mayores probabilidades de ser introvertidos. Este subtipo, presenta una velocidad de respuesta lenta y es un niño menos activo (292).

## 7.5 TDAH y Ansiedad

Los trastornos de ansiedad y TDAH tienden a tener un inicio a una edad temprana, antes de la edad escolar y dar lugar a la cronicidad y deterioro (293-294). En un estudio, llegaron a la conclusión de que hay características modestas de la ansiedad y del TDAH en los primeros años de la educación preescolar, mientras que la desregulación emocional a la edad de 18 meses se asoció con síntomas de ansiedad y de TDAH, es decir, ambos coexistentes a la edad de 3 años. El estudio indica que es posible identificar características tempranas del TDAH y del trastorno de ansiedad a los 18 meses de edad. El estudio no pudo confirmar, si la desregulación emocional a la edad de sólo 18 meses predice la co-ocurrencia de la ansiedad y los síntomas de TDAH. El riesgo fue bajo pero estadísticamente significativo. Esto implica que la identificación de los niños en riesgo a los 18 meses es un desafío clínico. Existe un riesgo de sobre-identificación y de tratamiento a la edad preescolar a niños que no van a desarrollar TDAH o ansiedad en su futuro inmediato (295). Los estudios longitudinales en niños en edad escolar han encontrado continuidad de los síntomas para ambos trastornos de ansiedad y el TDAH, aunque con diversos subtipos de diferentes edades (296-298).

Un estudio comprueba en los trastornos de ansiedad, una tasa de prevalencia del 27,5%, lo que es consistente con los informes de los estudios asiáticos y occidentales anteriores. Entre los niños con TDAH y trastornos de ansiedad, más del 50% de ellos también tenían un trastorno de oposición desafiante o trastorno de conducta comórbido (ODD/CD), que produjo un odds ratio ajustada de 3,0 en el análisis multivariable para el trastorno de ansiedad con comorbilidad ODD/CD. Los trastornos de ansiedad se asociaron positivamente con síntomas de falta de atención en los niños con ambos trastornos (299).



**Diagrama con los síntomas de la Ansiedad, la superposición de síntomas y los síntomas del TDAH. Elaboración propia.**

## 7.6 TDAH y Trastornos del sueño

El vínculo entre el TDAH y trastornos del sueño no están claros. De acuerdo con un enfoque categórico, los trastornos específicos del sueño son una comorbilidad frecuente asociada con el TDAH. Sin embargo, los trastornos del sueño también pueden inducir síntomas de TDAH similares de acuerdo con un enfoque dimensional y se cree que son la consecuencia de la somnolencia diurna excesiva. Puede así ser difícil para los médicos diferenciar el diagnóstico de TDAH comórbido con un trastorno del sueño del trastorno del sueño con síntomas similares al TDAH (300). La evidencia en los estudios publicados que comparan el sueño en las personas con TDAH con controles con desarrollo típico son más concordantes y asocian el problema en el TDAH con: hipopnea y/o apnea y periférica, movimientos de las extremidades durante el sueño o motricidad nocturna. Los estudios en polisomnografía demuestran un aumento de la latencia en el inicio del sueño y un menor mantenimiento y duración del sueño, además, en el ámbito familiar, resistencia por parte del niño a la hora de acostarse, dificultades en el inicio del sueño, trastornos respiratorios nocturnos, despertares nocturnos, dificultades para despertarse por la mañana y somnolencia durante el día. Según estos conocimientos, es importante la comprensión de estas dificultades y sus relaciones cuando se desarrolla la evaluación y la gestión de los pacientes con TDAH. (301).



## **Hipótesis/Objetivos**



## 2. Hipótesis/Objetivos

Las hipótesis desde el comienzo de la presente Tesis fueron las siguientes:

- El niño con TDAH está siendo diagnosticado correctamente
- El diagnóstico interdisciplinar favorece el proceso de evaluación y diagnóstico
- El niño con TDAH presenta comorbilidades significativas
- El niño con TDAH recibe un tratamiento farmacológico basado en el conocimiento clínico profundo

### 2.1 Marco Teórico

En el pasado, la mayoría de los criterios para el diagnóstico del TDAH, se establecían sobre la base de evaluación del comportamiento o la presentación de los síntomas, pero, en la actualidad, existen estudios clínicos que permiten examinar y medir "el arousal" del paciente. Fisiológicamente, el nivel de excitación es generalmente considerado en términos del ciclo sueño / vigilia. No resulta raro ver a niños que tienen problemas para regular esta actividad. Las personas que están somnolientas o se quedan dormidas al estar quietos o que no pueden conciliar y/o mantener el sueño estando en la cama son ejemplos de lo que ocurre cuando existen diferencias en la regulación del arousal. Por eso es importante incluir información objetiva que puede proporcionar una mayor orientación sobre la fisiología del cerebro de un individuo y cómo esto podría afectar su nivel de activación como así también su rendimiento escolar y social en general y, por tanto, su respuesta al tratamiento farmacológico (179). En el análisis de los Mapeos Cerebrales de los niños del estudio, se observó un patrón de actividad eléctrica cerebral más lenta en comparación con la base de datos normativos. Parecía que había en algunos una falta o desajuste entre lo observado en el comportamiento "más despierto o inquieto" y patrones de EEG lento. Resumiendo, observando las proporciones de actividad theta/beta y theta/alpha conocemos el nivel activación cortical y el grado de maduración. Por lo tanto, en el estudio se analizó los resultados cuantitativos EEG en tiempo casi real de cada uno de los niños.

Tres preocupaciones principales fueron abordadas:

- (1) los síntomas basados en el *arousal* en general,
- (2) la identificación de regiones focales,
- (3) y los resultados en la coherencia EEG tanto intra como inter-hemisférica, es decir, la normalidad o déficit en la actividad bio-eléctrica compartida entre las diferentes localizaciones cerebrales estudiadas.

## 2.2 Cuestiones previas

Se analizó únicamente las HC que reunían los mismos criterios y estudios clínicos.

## 2.3 Justificación del trabajo de investigación y Objetivos

Este estudio de características clínica y epidemiológicas sobre TDAH en un Servicio de Pediatría en un hospital público, es el primero que se realiza en España con el propósito de promover la salud mental de la infancia y adolescencia, la prevención epidemiológica, el diagnóstico interdisciplinar clínico objetivo y temprano, la identificación de factores de riesgo y en definitiva, la prevención de problemas secundarios existentes en el TDAH, que permitirán desarrollar modelos predictivos tanto de detección y de diagnóstico interdisciplinario para mejorar la calidad de vida de estos niños. Todo lo anterior justifica y garantiza la viabilidad del proyecto y la consecución de los **objetivos** expuestos a continuación.

- 1- Determinar si el TDAH representa un diagnóstico sencillo y/o asequible para los pediatras en un Servicio de Pediatría de un hospital público.
- 2- Estudiar si los antecedentes perinatales y postnatales en el niño con TDAH deben ser considerados en el proceso de diagnóstico o no encierran importancia clínica.
- 3- Establecer si existe una relación entre el género del niño y el diagnóstico en TDAH.

- 4- Conocer si existe una asociación estacional entre la fecha de nacimiento del niño y el diagnóstico en TDAH, o entre su edad de nacimiento y el curso escolar. Es decir, si los niños nacidos en España durante el último trimestre del año, es decir, los más jóvenes del curso escolar, son más propensos a ser diagnosticados con TDAH y/o a recibir tratamiento farmacológico con psicoestimulantes. Asimismo conocer, si existe una relación en el orden de nacimiento entre los hermanos y el diagnóstico en TDAH.
- 5- Comprobar si existe una menor tolerancia por parte de los profesores escolares hacia los niños con TDAH y si el estudio podría explicar, si hay motivos para una mayor suspensión académica en niños diagnosticados con TDAH en comparación con niñas con TDAH.
- 6- Plantear si representa un factor de riesgo cognoscitivo en el TDAH las dificultades en la adquisición y/o en el desarrollo de las funciones lingüísticas.
- 7- Conocer si los niños con TDAH presentan dificultades en las relaciones sociales y si se valoran aspectos relacionados con disfunción familiar para con el niño diagnosticado con TDAH.
- 8- Estudiar si los niños con TDAH presentan una mayor comorbilidad, salud vulnerable, dificultades relacionadas con el sueño y vigilia y/o tendencia a accidentes o tropiezos frecuentes.
- 9- Determinar si existe una relación directa entre los resultados de los estudios no invasivos neurofisiológicos, denominados EEG, Mapeo Cerebral y Potenciales Evocados Cognitivos y el TDAH, es decir, si estos resultados constituyen un biomarcador en la detección, diagnóstico y seguimiento clínico.
- 10- Comprobar si los tratamientos farmacológicos se prescriben una vez analizados los resultados clínicos o directamente en cuanto el niño presenta dificultades escolares.
- 11- Establecer si los niños con TDAH de la Comunidad Valenciana están siendo correctamente diagnosticados en un hospital público de la Comunidad Valenciana.



# **Material y Método**



### **3. Material y Método**

Habiéndose recibido la aceptación y permiso de D. Vicent Valentín Segura, Presidente del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Dr. Peset, se procedió en el Servicio de Pediatría a la lectura y análisis de las historia clínicas (HC) de los niños diagnosticados con TDAH para su rigurosa selección.

En el estudio se realizó finalmente el análisis de las historias clínicas de 297 niños y adolescentes con una edad media de 9 años 10 meses (79 niñas y 218 niños) diagnosticados con TDAH. Todos y cada uno de ellos, reunían los criterios clínicos previamente establecidos. Se ha considerado importante no sólo el análisis de los diversos aspectos clínicos procedentes del niño, sino también aquellos procedentes de los progenitores.

Se consideró únicamente las HC de los niños nacidos y criados en Valencia y de padres españoles, motivo por el cual, se descartaron niños procedentes de adopciones nacionales e internacionales, incluso aquellas realizadas durante los primeros meses de vida del niño por el desconocimiento de factores epigenéticos y de antecedentes médicos personales y familiares. Además, fueron excluidos del estudio, los niños inicialmente diagnosticados de epilepsia o TCE durante la primera y/o segunda infancia, aún habiendo posteriormente recibido el diagnóstico de TDAH, es decir, quedaron excluidos niños con probable diagnóstico comórbido de TDAH. Asimismo, se descartaron, aquellas HC que presentaban una falta de seguimiento y control clínico por parte del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset por encima de los seis meses.

A continuación, se describe el examen médico realizado en cada niño del estudio:

## Examen médico:

---

**Evaluación cardíaca y neurológica:** completa

**Seguimiento de la visión y audición**

**Aspecto general:** adecuado

**Estado de hidratación y coloración cutánea-mucosa:** adecuados

**Pabellones auriculares:** sin dismorfias

**ACP:** entrada de aire bilateral sin ruidos patológicos

**Tonos cardíacos:** sin soplo

**Abdomen:** blando y depresible. Sin palpación de masas y/o organomegalias. Sin puntos dolorosos

**Actitud, tono y postura:** adecuados. Fuerza y sensibilidad conservada y simétrica

**Pupilas:** isocóricas y normorreactivas

**Pares craneales:** normales

**Reflejos osteotendinosos:** presentes y simétricos, no exaltados. No disimetría, no ataxia.

**Prueba de Romberg:** negativa

**Lenguaje:** conservado y coherente

---

Tabla de datos de elaboración propia

- Entrevista a los padres para determinar los síntomas y criterios clínicos para el diagnóstico en TDAH según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) con una duración sostenida de un mínimo de dos años tanto en el ambiente familiar como escolar, realizada en el Servicio de Pediatría y en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.
- Síntomas directos e indirectos relacionados con el TDAH (por ej. dificultades en el desarrollo y adquisición de los aprendizajes, déficits sociales y/o de adaptación, problemas en el sueño) en la vida familiar.
- Síntomas directos e indirectos relacionados con el TDAH fuera del contexto familiar, es decir, en el colegio y comunidad.

- Rendimiento académico (progresión escolar, informes escolares, ausentismo, apoyo y/o adaptación curricular, aspectos relacionados con su conducta o aspectos legales existentes).
- Presencia del 60% de los niños con tratamiento farmacológico. Se describe a continuación:

<b>Tipo de tratamientos farmacológicos presentes en los niños del estudio:</b>	
<b>Psicoestimulantes:</b>	
<b>Composición cualitativa</b>	<b>Nombre comercial</b>
<b>Methylphenidate (MPH) de liberación inmediata</b>	Rubifen©
<b>MPH de liberación prolongada</b>	Concerta©, Medikinet©
<b>MPH de liberación inmediata (30% de la dosis) y de liberación modificada (70% de la dosis)</b>	Equasym©
<b>Lisdexamfetamine (LDX)</b>	Vyvanse©
<b>No psicoestimulantes:</b>	
<b>Atomoxetine (ATX)</b>	Strattera©
<b>AED= antiepilépticos</b>	
<b>Levetiracetam</b>	Trileptal©
<b>Oxcarbazepine</b>	Keppra©
<b>Topiramate</b>	Topamax©

Tabla de datos de elaboración propia

### 3.1 Diseño

Con el propósito de reunir las HC de los sujetos de estudio y proceder a su análisis, se llevó a cabo el siguiente planning:

- 1- Selección de los niños diagnosticados con TDAH según el DSM-IV que cumplieran cada uno de los criterios clínicos previamente establecidos.
- 2- Presencia en las HC de datos relacionados con el embarazo y parto.

- 3- Presencia en las HC de datos procedentes de otras disciplinas médicas (ORL, OFT, Alergología, etc.)
- 4- Presencia en las HC de información procedente del colegio relacionada con el rendimiento académico y adaptación curricular.
- 5- Presencia en las HC de información procedente del colegio relacionada con apoyo escolar y/o Pedagogía Terapéutica.
- 6- Presencia en las HC de información procedente de otros profesionales fuera del ámbito hospitalario (Logopedia, Psicología, Musicoterapia, etc.).
- 7- Presencia en las HC de los resultados completos de los estudios neurofisiológicos.
- 8- Presencia en las HC del examen médico pediátrico completo.

### **3.1.2 Tipo de estudio**

Se procedió al Estudio de análisis retrospectivo de 1049 Historias Clínicas (HC) de niños y adolescentes diagnosticados con TDAH en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset, seleccionándose y analizándose estadísticamente los datos clínicos. En primer lugar, se procedió a la búsqueda y análisis estadístico de datos personales y clínicos de los niños con diagnóstico de TDAH que reunían los criterios clínicos previamente establecidos, y en segundo lugar, se continuó con el análisis sobre el impacto y relación del Trastorno Específico del Lenguaje en el diagnóstico TDAH.

### **3.1.3 Ámbito de estudio**

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

### 3.2. Sujetos de estudio

Pacientes del Servicio de Pediatría diagnosticados de TDAH mediante entrevistas clínicas y según los criterios del DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales).

Los perfiles de los niños de las HC incluidos en el estudio no presentaban diferencias significativas en cuanto a variables clínicas, psicológicas y sociales. Partiendo de esta homogeneidad en todos los participantes, finalmente fueron 297 HC (79 niñas y 218 niños) con nacionalidad española y con una edad establecida mayor de 6 y menor de 16 años (media de edad: 09,10 años) que reunieron los criterios clínicos establecidos.

En la siguiente tabla se describe la selección de los sujetos de estudio:

#### TOTAL EXCLUÍDOS

---

226 Nacidos entre 1990 y 1998

379 No fueron diagnosticados en forma interdisciplinaria

14 Presentaban TEA

47 Presentaban patología neurológica previa diagnosticada= TDAH comórbido (por ej. epilepsia, TCE, ACV)

09 Presentaban síndromes genéticos diagnosticados (por ej.: deleciones)

26 Adoptados a nivel nacional o internacional, en régimen de acogimiento familiar y/o nacidos en España de padres de origen extranjero

39 Presentaban estudios neurofisiológicos pero no continuaban siendo pacientes del Servicio de Pediatría del hospital

12 Datos inaccesibles

#### TOTAL INCLUÍDOS

N= 297 Reunían los criterios clínicos

N= 52 Mapeo Cerebral con cociente ( $\theta/\beta$ )

---

Tablas de datos de elaboración propia

### **3.2.1.- Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico en TDAH de ambos géneros nacidos y criados en España de padres españoles entre enero de 1999 a diciembre 2014 con una capacidad intelectual superior a 80.
- Pacientes con diagnóstico en TDAH con correcta asistencia a las revisiones pediátricas
- Pacientes con diagnóstico en TDAH que han cumplido con las indicaciones médicas pertinentes
- Pacientes con resultados de estudios neurofisiológicos

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico en TDAH realizado entre 1990 y 1998 ambos años incluidos, tengan o no una adecuada asistencia a las revisiones pediátricas establecidas.
- Pacientes con diagnóstico en TDAH de ambos géneros nacidos y criados en España de padres españoles entre enero de 1999 a diciembre 2014 con capacidad intelectual limítrofe o inferior y/o analfabetismo.
- Pacientes con diagnóstico en TDAH con edades >6 o <16 españoles, nacidos y criados en España o extranjeros
- Pacientes con diagnóstico en TDAH con edades de 6 a 16 años adoptados o nacidos y criados en España de padres extranjeros
- Pacientes con diagnóstico en TDAH con inasistencia a las revisiones pediátricas y/o incumplimiento de las indicaciones médicas pertinentes
- Pacientes con diagnóstico en TDAH sin estudios neurofisiológicos
- Pacientes con diagnóstico en TDAH posterior a daño cerebral adquirido, cirugías y/o enfermedades neurológicas, como por ej. Traumatismo Cráneo-Encefálico (TCE), Accidente Cerebro Vascular (ACV), Epilepsia y/o Síndrome de Gilles de la Tourette.

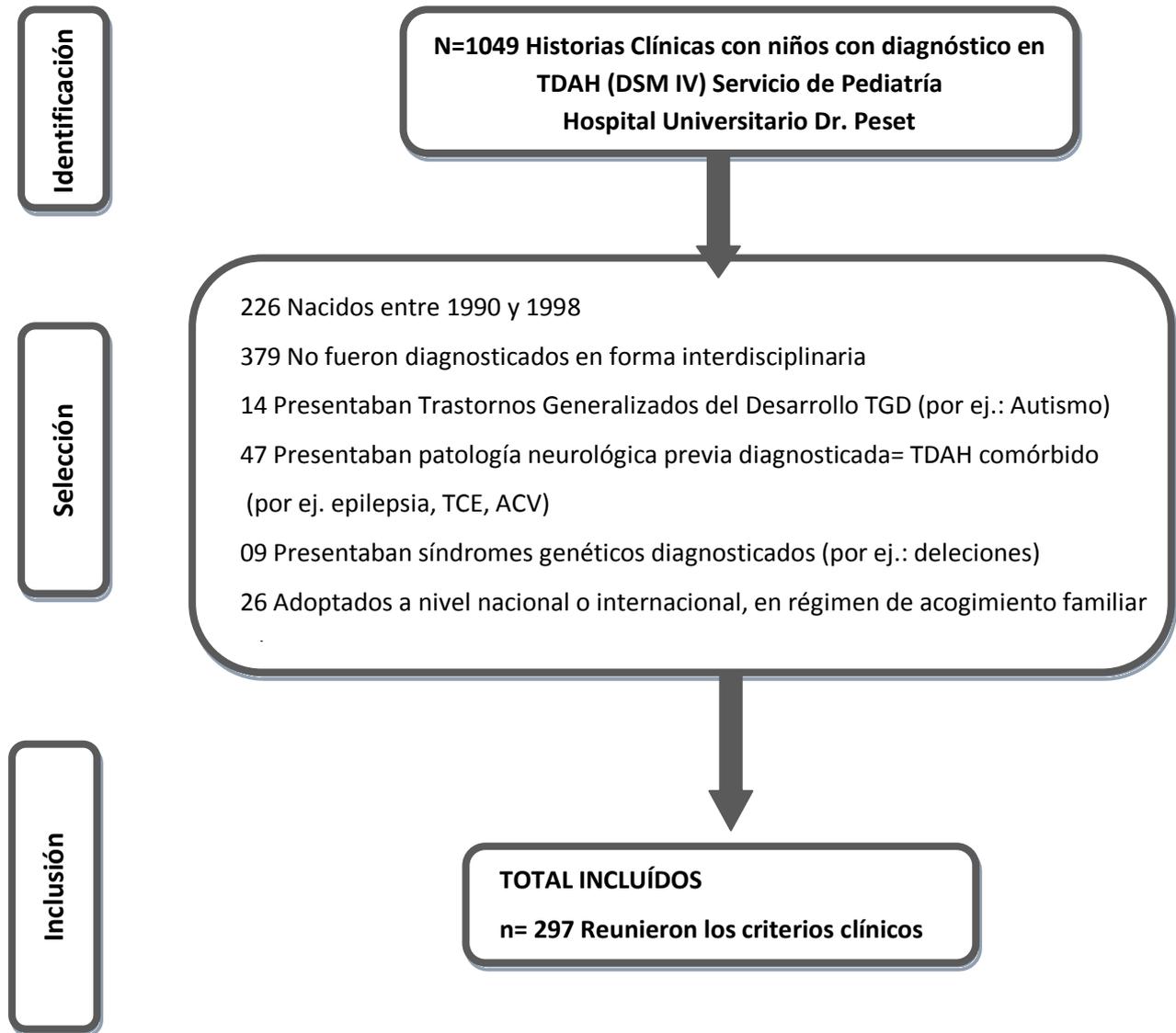
### 3.2.3- Recogida y Análisis de los estadísticos de los Datos

Los datos relacionados con el niño se registraron en una base de datos confidencial, para la utilización única y exclusiva en el proyecto y con los fines que han sido anteriormente comentados. Los datos sobre el diagnóstico de cada niño, tratamientos y circunstancias personales, así como los que hacen referencia a su evolución se recogieron de acuerdo a la ley 15/99 sobre Protección de Datos de Carácter Personal.

En la primera parte del estudio, se utilizaron para los datos descriptivos medidas de dispersión con el propósito de evaluar en qué medida los datos difieren entre sí estableciendo frecuencias (FR), porcentajes (%) y la p value, para indicar el nivel estadístico significativo, considerando  $p > 0,05$  no significativo y  $p < 0,001$  significativo estadísticamente. En análisis bivariado de las variables cuantitativas se utilizó el test de chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ).

En el segundo y último análisis, se realiza un estudio de cohorte, mediante el uso de regresión logística condicional, se calcularon los odds ratio (OR) con Intervalos de Confianza (IC) en un 95%, que inicialmente describen las asociaciones entre cada factor de riesgo clínico y el diagnóstico de TDAH. En el análisis entre el Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) y los subtipos de TDAH, como asimismo en ambos Potenciales Evocados Cognitivos, se recurrió en cada caso, al análisis estratificado.

Diagrama de flujo del estudio



### 3.2.4 Toma de Pruebas: Estudios Neurofisiológicos

Las HC seleccionadas de los niños con diagnóstico en TDAH reunían resultados de los estudios no invasivos neurofisiológicos, denominados electroencefalograma (EEG), Mapeo/Cartografía Cerebral (qEEG), Potenciales Evocados Cognitivos (PEC) Visual y Auditivo y los dos Test de Atención (Visual y Auditivo), realizados por el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

El equipo del Servicio es un Neuronix® Medicid de 36 canales. Los estudios y mediciones se realizaron entre las 9 y las 11 horas en una habitación aislada de ruidos externos, y habiendo cada niño recibido previamente instrucciones para intentar minimizar el parpadeo y los movimientos oculares.

Los Mapeos/Cartografías Cerebrales se obtuvieron a partir de la señal electroencefalográfica, registrándose 30 minutos de actividad bioeléctrica cerebral en todos los puntos del sistema internacional 10-20 de Jasper con electrodos de contacto convencionales, con referencia a ambos lóbulos de las orejas y una impedancia  $\leq 5 \text{ k}\Omega$ . La señal se adquirió, se amplificó y se filtró con el sistema digital EEG Medicid III/E, sincronizado con el estimulador psicofisiológico *Mind Tracer*. Los filtros fueron de 0,3-30 Hz. El EEG se analizó visualmente para eliminar los segmentos donde hubiera movimientos oculares o cualquier otro artefacto experimental. Se eliminaron también los segmentos donde la respuesta de los sujetos fue incorrecta o excedía el tiempo máximo (1.500 ms). Para el promedio de la señal EEG se utilizó el programa *EP Workstation versión 1.4*. En cada serie se promediaron al menos 30 respuestas del estímulo infrecuente. La señal se digitalizó a 200 Hz por canal con una época de registro de 1000 ms, incluidos los 100 ms previos al estímulo. Se ha valorado la potencia absoluta, la potencia relativa, la frecuencia media y la coherencia y se ha relacionado con el grado de maduración bioeléctrica cerebral. Dicho parámetro ha permitido valorar el ritmo de base, la presencia o no de grafoelementos (actividad paroxística, signos irritativos) o la reactividad, descartando así patología epileptiforme u otras alteraciones patológicas que podría contaminar el experimento. Durante el registro se han realizado maniobras de apertura y cierre de ojos, hiperventilación y fotoestimulación.

Los Potenciales Evocados Cognitivos (PEC) han sido realizados mediante el paradigma *oddball* en su modalidad Auditiva y Visual. En la modalidad Auditiva, los estímulos fueron presentados binauralmente. Los estímulos consistieron en un estímulo auditivo frecuente (la palabra “mano” en español) y de 300 ms de duración y uno infrecuente (la palabra “ojo”), de 280 milisegundos de duración. Los estímulos se presentaron con una proporción de 80 y 20%, respectivamente. En la modalidad visual, PEC Visual, han sido presentados estímulos en el centro de un monitor que consistían en imágenes frecuentes (un árbol, 80%) e infrecuentes (un balón, 20%), ambos con una duración de 700 ms. El orden de aparición de los estímulos en ambas modalidades fue aleatorio, presentándose un estímulo cada 1.500 ms. Ambas condiciones experimentales se han realizado por separado y, en ellas, los niños, debieron prestar atención y presionar un botón ante cada aparición del estímulo infrecuente o diana. Cada experimento ha consistido en 200 estímulos distribuidos en las proporciones anteriormente mencionadas. Posteriormente, se analizaron las ondas registradas en cada electrodo para los estímulos frecuentes e infrecuentes en la modalidad auditiva y en la visual. La latencia del componente P300 se ha definido como el punto de máxima amplitud positiva en cada área después de los componentes exógenos N1-P2-N2. La amplitud se midió respecto a la línea de base pre-estímulo.

Cada Test de Atención, Visual y Auditivo, tiene una duración de cinco minutos, un total de 160 estímulos frecuentes (Go) y 40 estímulos no frecuentes (No-Go), distribuidos cada medio segundo y un tiempo de exposición de un segundo.

En cada HC se ha valorado las siguientes variables:

- EEG normal o alterado para su edad.
- Cartografía normal o alterada para su edad.
- Potencial Evocado Cognitivo Visual normal o alterado para su edad.
- Potencial Evocado Cognitivo Auditivo normal o alterado para su edad.
- Test de Atención Visual y Auditivo. Grado y Tipo de afectación de la capacidad de atención para su edad.



# RESULTADOS



## 4. RESULTADOS

### 1º PARTE

En el desarrollo de esta primera parte de los resultados, se utilizó para los datos descriptivos medidas de dispersión con el propósito de evaluar en qué medida los datos difieren entre sí, estableciendo frecuencias (FR), porcentajes (%) y la p value, para indicar el nivel estadístico significativo, considerando  $p > 0,05$  no significativo y  $p < 0,001$  es significativo estadísticamente. En análisis bivariado de las variables cuantitativas se utilizó el test de chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ).

Se analizaron los resultados de los EEG y en los Mapeos/Cartografías Cerebrales, en la forma de análisis EEG común, junto a las estimaciones de la Potencia Absoluta, de la Potencia Relativa y de frecuencia media en delta, theta, alpha y beta, el cociente theta/beta y la coherencia intra-hemisférica e inter-hemisférica.

En cada uno de los Potenciales Evocados Cognitivos, se analizaron los resultados en latencia y amplitud. Finalmente, los resultados en el Tiempo de Reacción, los errores de Omisión y los errores de Comisión presentes en ambos Test de Atención.

### 4. Fecundación, gestación, paridad y parto del niño con TDAH

**4.1 Tipo de fecundación.** La fecundación natural o con tratamiento en los niños con TDAH arrojan resultados estadísticamente significativos en ambos tipos en el presente estudio ( $p < 0,001$ ). Tabla 1. Según los resultados hallados de Desiree Silva, son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) con el presente estudio. Tabla 2

Variables	FR	%	IC	p
Natural	261	87,87	83,48-91,25	
Con tratamiento (FIV)	15	5,05	2,95-8,36	$P < 0,001$

Variables	FR	%	IC	p
Con tratamiento (FIV)	79	0,27	0,24-0,37	$P < 0,001$ Silva D, 2014*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*131

**4.1.1 Tipo de gestación.** La gestación única o múltiple, en los niños con TDAH arrojan resultados estadísticamente significativas en ambos tipos ( $p < 0,001$ ). Tabla 3.

Según los resultados hallados sobre la gestación múltiple de los niños con TDAH del estudio de Field, son estadísticamente significativas con el presente estudio ( $p < 0,001$ ). Tabla 4.

**Tabla 3. Tipo de Gestación**

Variables	FR	%	IC 95%	p
Única	261	87,87	83,48-91,25	
Múltiple	18	6,06	3,74-9,57	$p < 0,001$

**Tabla 4. Gestación según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Múltiple	5	9,87	2,94-14,44	$p < 0,001$ Field SS, 2014*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*328

**4.1.2 Tipo de Paridad.** La paridad primípara (15,82%, IC 95% 15,82-26-45) y múltipara (61,28%, IC 95% 73,53-84,39) de los niños diagnosticados con TDAH del presente estudio arrojan resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Tabla 5.

La paridad primípara (49,64% IC 95% 46,19-53-05) y múltipara (50,35%, IC 95% 46,91-53,80) de los niños con TDAH estudiados por Linnet, arrojan resultados estadísticamente significativas en ambos tipos ( $p < 0,001$ ) con respecto al presente estudio. Tabla 6.

**Tabla 5. Tipo de Paridad**

Variables	FR	%	IC 95%	p
Primípara	47	15,82	15,60-26,45	
Múltipara	182	61,28	73,53-84,39	$p < 0,001$

**Tabla 6. Paridad según estudios previos**

Variables	FR	%	IC 95%	p
primípara	414	49,64	46,19-53,08	$p < 0,001$ Linnet KM, 2006*

<b>múltipara</b>	420	50,35	46,91-53,80	p=<0,001	Linnet KM, 2006
------------------	-----	-------	-------------	----------	-----------------

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*336

**4.1.3 Tipo de Parto.** El parto natural (74,00%, IC 95% 68,27-78,57) o cesárea (26,00%, IC 95% 21,11-31,78) de los niños con TDAH, arroja diferencias estadísticamente significativas en ambos tipos de parto (p=<0,001). Tabla 7.

En el tipo de parto, estudiado y comparado con los autores, los resultados son estadísticamente significativos (p=<0.001) en parto natural con el estudio de Silva y Colvin y de Amiri y en parto por cesárea con Amiri donde fue muy elevada (62,80% IC 95% 55,88-70,11). Los resultados en parto por cesárea de Silva y Colvin (p=0,677) se corresponden al presente estudio. Tabla 8.

<b>Variables</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>P. Natural</b>	219	74	68,27-78,57	
P. Natural Niña	59	20	15,57-24,95	
P. Natural Niño	160	53,7	48,02-58,69	p=<0,001
<b>P. cesárea</b>	77	26	21,11-31,37	p=<0,001
P. cesárea Niña	20	6,3	4,26-10,36	p=<0,001
P. cesárea Niño	57	20	14,96-24,23	p=<0,001

<b>Variables</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	
<b>P. Natural</b>	15775	60,48	59,83-61,07	p=0,026	Silva D, 2014*
<b>P. Natural</b>	61	37,2	29,88-45,11	p=0,007	Amiri S, 2012*
<b>P. cesárea</b>	7134	27,35	26,81-27,89	p=0,677	Silva D, 2014*
<b>P. cesárea</b>	103	62,8	55,88-70,11	p=<0,001	Amiri S, 2012*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*131-324

**4.2 Edad Gestacional.** Los niños diagnosticados con TDAH nacidos a término representan el grupo mayor (78,8%) frente a los niños nacidos a término con bajo peso gestacional (5,86%) y a los niños nacidos pre-término (13,10). En el estudio, hay el doble de niños con TDAH nacidos pre-término en comparación con los nacidos a término con bajo peso gestacional (13,10% y 5,86%, respectivamente). Es mayor el grupo de niños diagnosticados con TDAH nacidos a término con bajo peso gestacional (n=15, 5,00%) que las niñas (n=2, 0,70%) nacidas bajo las mismas condiciones. Las tres condiciones de nacimiento arrojan resultados estadísticamente significativos. Tabla 9. Con respecto a la edad gestacional de los niños diagnosticados con TDAH según estudios previos, los resultados totales de los niños recién nacidos a término obtenidos por Harris y por Silva (2014) se correlacionan con los del presente estudio. Son resultados estadísticamente significativos con relación al género obtenidos por Silva (2014), y los totales de Law (p=0,027) y de Silva (2015) (p=<0,001). Con respecto al total de niños diagnosticados con TDAH recién nacidos a término con bajo peso gestacional (RN a T c/BGP>2500), los resultados Silva (2014), según el género (niña p=0,285, niño p=0,103) se corresponden con el presente estudio. Los resultados totales de los niños diagnosticados con TDAH recién nacidos pre-término (RN pre T <36s semanas) obtenidos por Field (p=0,105) se correlacionan con el presente estudio y en el resto de los autores, los resultados totales son estadísticamente significativos (p=<0,001) como también los son por género con respecto al presente estudio. Tabla 10.

**Tabla 9. Edad Gestacional**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>Recién Nacido (RN) a Término Total</b>	234	78,80	75,57-84,97	
Niña	69	23,25	19,09-29,19	
Niño	165	55,55	50,97-62,63	p=<0,001
<b>RN a T con BPG &gt;2500 Total</b>	17	5,86	3,55-9,39	
Niña	2	0,70	0,11-2,74	
Niño	15	5,00	3,02-8,56	p=<0,001
<b>RN pre T &lt;36 Total</b>	39	13,10	9,84-18,04	
Niña	8	2,70	1,25-5,44	
Niño	31	10,40	7,30-14,62	p=<0,001

**Tabla 10. Edad Gestacional según estudios previos**

Variable		FR	%	IC 95%	p	
<b>RN a Término</b>	<b>Total</b>	45	55,00	44,12-66,54	p=<0,001	Field SS, 2014*
	<b>Total</b>	4419	94,52	93,82-95,15	p=0,042	Harris MN, 2013*
	<b>Total</b>	40	12,00	8,65-15,83	p=<0,001	Silva D, 2015*
	<b>Total</b>	1403	10,80	10,27-11,34	p=0,165	Silva D, 2014*
	Niña	297	10,15	9,09-11,31	p=<0,001	
	Niño	1106	11,00	10,38-11,61	p=<0,001	
<b>RN a T con BPG &gt;2500</b>	<b>Total</b>	1318	10,14	9,63-10,68	p=0,027	Silva D, 2014
	Niña	226	7,72	6,79-8,76	p=0,285	
	Niño	887	8,81	8,26-9,38	p=0,103	
<b>RN pre T &lt;36</b>	<b>Total</b>	5	6,20	2,29-14,44	p=0,105	Field SS, 2014
	<b>Total</b>	137	2,93	2,47-3,46	p=<0,001	Harris MN, 2013
	<b>Total</b>	40	12	9,15-16,69	p=<0,001	Silva D, 2015
	<b>Total</b>	11585	90,00	88,62-89,70	p=<0,001	Silva D, 2014
	Niña	2629	21,00	19,55-20,94	p=<0,001	
	Niño	8956	69,00	68,13-69,73	p=<0,001	

**4.3 Fecha de Nacimiento por cuatrimestre y según el género.** Los niños diagnosticados con TDAH del estudio nacidos en el tercer (32,99%) y último cuatrimestre (40,40%) en comparación con los nacidos en primer cuatrimestre (26,60%), presentan un incremento significativo en el diagnóstico en TDAH, manteniéndose en los tres trimestres más del doble de niños diagnosticados que de niñas. Tabla 11.

$\chi^2$  es  $p=0,004$ , indicando que la fecha de nacimiento con relación al calendario escolar, indicaría un dato a considerar en la clínica y diagnóstico del TDAH. Tabla 11.

Los resultados de Morrow sobre la fecha de nacimiento y género y su relación con el diagnóstico en TDAH son estadísticamente significativos, exceptuando el nacimiento de los niños durante el primer cuatrimestre y de las niñas en el tercero y último, que se corresponden a los obtenidos en el presente estudio. Al agruparse por cuatrimestres los datos del autor, en lugar de mes a mes como lo realiza en su estudio, debido a que la muestra del presente estudio es muy pequeña en comparación con la de Morrow ( $n=937.943$ ), se obtiene un sesgo estadístico. Tabla 12.

**Tabla 11. Fecha de nacimiento por cuatrimestre y por género**

Variable		FR	%	IC 95%	p
<b>1º cuatrimestre</b>	<b>Total</b>	79	26,60	21,73-32,07	
	Niña	24	8,08	5,35-11,93	
	Niño	55	18,52	14,36-23,50	p=<0,001
<b>2º cuatrimestre</b>	<b>Total</b>	98	32,99	27,73-38,70	
	Niña	16	5,38	3,21-8,77	
	Niño	82	27,61	22,67-33,13	P=<0,001
<b>3º cuatrimestre</b>	<b>Total</b>	120	40,4	34,81-46,24	
	Niña	38	12,80	9,32-17,26	
	Niño	82	27,60	22,67-33,13	p=0,007

**Tabla 12. Fecha de nacimiento por cuatr. y por género según estudios previos**

Variable		FR	%	IC 95%	p	
<b>1º cuatrimestre</b>	Niña	149426	15,90	15,85-16,00	P=<0,001	Morrow RL, 2012*
	Niño	157839	16,82	16,75-16,90	P=0,514	
<b>2º cuatrimestre</b>	Niña	158243	16,87	16,79-16,94	P=<0,001	Morrow RL, 2012
	Niño	166132	17,71	17,63-17,78	P=0,003	
<b>3º cuatrimestre</b>	Niña	149028	15,88	15,81-15,96	P=0,207	Morrow RL, 2012
	Niño	157270	16,76	16,69-16,84	P=<0,005	

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher  $\chi^2$ = prueba de Pearson, \*339

**4.4 Antecedentes perinatales del niño.** En los antecedentes perinatales de los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos en todos los tipos de antecedentes analizados (p=<0,001). Tabla 13.

Los resultados en los antecedentes perinatales de los niños diagnosticados con TDAH analizados y comparados con Silva y Harris, son estadísticamente significativos (p=<0,001) con respecto al presente estudio. Tabla 14.

**Tabla 13. Antecedentes perinatales del niño**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>Presenta Total</b>	45	15,15	11,37-19,85	
<b>Fractura clavícula/parálisis flexo superior</b>	2	0,67	0,11-2,67	p=<0,001
<b>Céfalo-hematoma</b>	1	0,33	0,01-2,15	p=<0,001
<b>Pérdida de bienestar fetal</b>	2	0,67	0,11-2,67	p=<0,001
<b>Distress fetal</b>	19	6,40	4,00-9,97	p=0,005
<b>Doble circular</b>	3	1,01	0,26-3,17	p=<0,001
<b>Reanimación cardio-resp./Hipoxia</b>	5	1,70	0,62-4,10	p=<0,001

**Tabla 14. Antecedentes perinatales del niño según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p	
<b>Distress fetal</b>	3555	13,63	13,21-14,05	p=0,002	Silva D, 2014*
<b>Doble circular</b>	1803	6,9	6,60-7,22	P=0,006	Silva D,2014
<b>Doble circular</b>	1	0,02	0,00-0,17	*	Harris MN, 2013*
<b>Reanimación cardio-resp. Hipoxia</b>	9	0,19	0,09-3,37	*	Harris MN, 2013

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*131-130

**4.5 Antecedentes postnatales inmediatos.** En los antecedentes postnatales de los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos en todos los tipos de antecedentes analizados (p=<0,001). Tabla 15.

En los antecedentes postnatales inmediatos en la enfermedad de la membrana hialina/distress respiratorio de los niños diagnosticados con TDAH según el estudio de Harris MN, sus resultados son estadísticamente significativos con respecto al presente estudio (p=<0,001). Tabla 16.

**Tabla 15. Antecedentes postnatales inmediatos del niño**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>Presenta Total</b>	38	12,8	9,32-17,26	
<b>Síndrome bradicardioapneico</b>	7	2,38	1,03-5,00	p=<0,001
<b>Criotorquidia</b>	4	1,34	0,65-5,45	p=<0,001
<b>Enf. Membrana Hialina/Distress resp.</b>	17	6,1	3,47-9,17	p=0,004
<b>Hipotonía</b>	2	0,67	0,11-2,67	p=<0,001
<b>Ictericia</b>	6	2,01	0,82-4,56	p=<0,001
<b>Sepsis generaliza</b>	1	0,33	0,01-2,15	p=<0,001
<b>Hernia umbilical</b>	1	0,33	0,01-2,15	p=<0,001

**Tabla 16. Antecedentes postnatales inmediatos del niño según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>Enf. Membrana Hialina/Distress resp.</b>	10	0,21	0,10-0,40	p=<0,001 Harris MN, 2013*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*130

**4.5.1 UCI en el TDAH.** En los niños diagnosticados con TDAH ingresados en la UCI se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=<0,001). Tabla 17.

En los niños diagnosticados con TDAH ingresados en la UCI y estudiados por Harris, los resultados son estadísticamente significativas con respecto al presente estudio (p=<0,001). Tabla 18.

**Tabla 17. Ingresados en UCIN**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>No ingresados</b>	231	80	72,53-82,28	
<b>Sin datos</b>	40	13		
<b>Ingresados</b>	20	7	7,02-14,24	p=<0,001

**Tabla 18. UCIN según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>Ingresados</b>	17	0,74	0,44-1,21	p=<0,001 Harris MN, 2013*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*130

## Características familiares del niño

**4.6 Números de hijos en la familia.** En el tamaño de las familias de los niños diagnosticados con TDAH, se obtiene un 15,82% de familias con un solo hijo (n=47), un 48,80% con dos hijos (n=144), un 9,41% con tres hijos (n=29), un 2,02% con 4 hijos (n=6) y en el caso de 5 hijos o más de 5, ambas familias solo representan un 0,67% (n=2), siendo el tamaño de las familias con 2 hijos la más representativa. Asimismo, se observa que las familias con uno, dos y tres hijos, arrojan diferencias estadísticamente significativas según el género, pero en las familias con cuatro o más hijos, no recogemos diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el sexo de los niños debido a la presencia de muy pocas familias con ese tamaño en el estudio. Tabla 19.

En el tamaño de las familias de los niños diagnosticados con TDAH de los autores, los resultados de Field y Guerra-Prado se corresponden con los del presente estudio en las familias con un hijo ( $p= 0,819$  y  $p=0,335$ , respectivamente) y en las familias con dos hijos ( $p=0,632$ ). En el estudio de Guerra-Prado, como en la nuestra, la familia con dos hijos, arroja la mayor proporción de casos. Con tres hijos y cuatro o más hijos, se obtienen resultados estadísticamente significativos con relación al presente estudio. Tabla 20.

**Tabla 19. Número de hijos**

<b>Variables</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p=</b>
<b>1 hijo</b>	47	15,82	15,67-26,56	
<b>Niña</b>	14	4,71	3,52-10,30	
<b>Niño</b>	33	11,11	10,30-19,87	p=0,003
<b>2 hijos</b>	144	48,48	56,50-69,36	
<b>Niña</b>	31	10,43	9,56-18,89	
<b>Niño</b>	113	38,04	42,91-56,22	p=0,003
<b>3 hijos</b>	28	9,42	8,45-17,42	
<b>Niña</b>	10	3,36	2,24-8,15	
<b>Niño</b>	18	6,06	4,86-12,39	p=0,003
<b>4 hijos</b>	6	2,02	1,07-5,91	
<b>Niña</b>	1	0,33	0,02-2,79	
<b>Niño</b>	5	1,68	0,81-5,32	p=0,218
<b>5 hijos</b>	2	0,67	0,15-3,47	
<b>Niña</b>	1	0,33	0,02-2,79	
<b>Niño</b>	1	0,33	0,02-2,79	p=0,478
<b>&gt;5 hijos</b>	2	0,67	0,15-3,47	
<b>Niña</b>	1	0,33	0,02-2,79	
<b>Niño</b>	1	0,33	0,02-2,79	p=0,478

**Tabla 20. Número de hijos según estudios previos**

<b>Variables</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p=</b>	
<b>1 hijo</b>	11	17	9,29-29,09	p=0,819	Field SS, 2014*
<b>1 hijo</b>	74	19,24	15,47-23,59	p=0,335	Guerro-Prado D, 2014*
<b>2 hijos</b>	27	33,33	23,24-47,38		Field SS, 2014
<b>2 hijos</b>	199	51,7	46,57-56,76	p=0,632	Guerro-Prado D, 2014
<b>3 hijos</b>	6	7,4	2,02-16,01		Field SS, 2014
<b>3 hijos</b>	79	20,5	16,66-24,97	p=<0,001	Guerro-Prado D, 2014

<b>≥4 hijos</b>	33	8,6	6,06 -11,94	P=0,005	Guerro-Prado D, 2014
-----------------	----	-----	-------------	---------	----------------------

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*328-306

**4.6.1 Orden de nacimiento del niño con respecto a sus hermanos.** En el orden de nacimiento de los niños diagnosticados con TDAH con respecto a sus hermanos, se observa que los niños nacidos en el primer, segundo, cuarto lugar y quinto, representan en comparación con las niñas con el mismo diagnóstico y en el mismo orden de nacimiento, resultados estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), siendo únicamente la excepción, el nacimiento en el tercer lugar ( $p = 0,127$ ). En el grupo de estudio de la muestra donde los niños son muchos más que las niñas, la relación entre género y diagnóstico en TDAH, el orden de nacimiento de los niños en el primer lugar es significativamente elevado en comparación con las niñas (48,24% y 11,40%, respectivamente) y los otros órdenes de nacimiento.

$\chi^2 = p < 0,001$  sobre las cinco tamaños de las familias, es un resultado estadísticamente significativo. Tabla 21.

En estudios previos realizados sobre el orden de nacimiento de los niños diagnosticados con TDAH con respecto a sus hermanos, los resultados se corresponden a los obtenidos en el presente estudio, como así también, es el primer lugar de nacimiento es el más representativo (63,50%, 53,52% y 59,00%, respectivamente). Tabla 22.

**Tabla 21. Orden de nacimiento con respecto a sus hermanos**

Variables	FR	%	IC 95%	p
<b>1º hijo</b>	136	59,64	52,95-66,01	
Niña	26	11,4	7,71-16,43	
Niño	110	48,24	41,62-54,92	p=<0,001
<b>2º hijo</b>	81	35,52	29,39-42,15	
Niña	16	7,01	4,19-11,35	
Niño	65	28,51	22,84-34,91	p=<0,001
<b>3º hijo</b>	7	3,07	1,35-6,48	
Niña	1	0,33	0,02-2,79	
Niño	6	2,63	1,07-5,91	p=0,127
<b>4º hijo</b>	3	1,31	0,34-4,11	
Niña	1	0,33	0,02-2,79	
Niño	2	0,87	0,15-3,47	p=<0,001
<b>5º hijo</b>	1	0,33	0,02-2,79	
Niña	0	0	0,00-2,06	
Niño	1	0,33	0,02-2,79	p=<0,001
<b>&gt;5 hijos</b>	1	0,33	0,02-2,79	
Niña	0	0	0,00-2,06	
Niño	1	0,33	0,02-2,79	p=<0,001

**Tabla 22. Orden de nacimiento con respecto a sus hnos. según estudios previos**

Variables	FR	%	IC 95%	P	
<b>1º hijo</b>	108	63,5	55,76-70,66	p=0,700	Ghanizadeh A, 2012*
	114	53,52	46,58-60,32	p=0,494	Marin AM, 2014*
	38	59	46,37-71,24	p=0,984	Field SS, 2014*
<b>2º hijo</b>	41	24,1	18,04-31,38	p=0,073	Ghanizadeh A, 2012
	88	41,31	34,68-48,26	p=0,404	Marin AM, 2014
<b>3º hijo</b>	14	8,2	4,74-13,69	p=0,031	Ghanizadeh A, 2012
	9	4,22	2,07-8,13	p=0,531	Marin AM, 2014
<b>4º hijo</b>	7	4,1	1,81-8,63	p=0,162	Ghanizadeh A, 2012
	1	0,46	0,02-2,99	p=0,670	Marin AM, 2014

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher,  $\chi^2$ = prueba de Pearson, \*327-132-328

## Características socio-demográficas del niño

**4.7 Género de los niños diagnosticados con TDAH.** En los niños diagnosticados con TDAH del estudio, el género masculino es mayor (73,40%) con respecto al género femenino (26,60%) y es un resultado estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Tabla 23.

En los niños diagnosticados con TDAH por Mañek y Silva, el género masculino es mayor (63,40% y 76,60%, respectivamente) con respecto al género femenino (36,60% y 23,40%, respectivamente) en los sujetos estudiados con el mismo diagnóstico, resultados que se correlacionan con los del presente estudio, siendo incluso aún los resultados del presente estudio más próximos a los obtenidos por Silva. Tabla 24.

**Tabla 23. Género TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Niña	79	26,6	21,73-32,07	
Niño	218	73,4	67,92-78,26	$p < 0,001$

**Tabla 24. Género TDAH según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Niña	60	36,6	29,31-44,49	$p = 0,104$ Malek A, 2012*
Niño	104	63,4	55,50-70,68	$p = 0,341$
Niña	75	23,4	18,92-28,45	$p = 0,471$ Silva D, 2014*
Niño	246	76,6	71,54-81,07	$p = 0,725$

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*118-131

**4.8 Antecedentes generales en desarrollo y salud en el niño con TDAH.** En los antecedentes sobre la salud general en los niños diagnosticados con TDAH, se obtuvo resultados estadísticamente significativas en todos los tipos analizados ( $p < 0,001$ ).

Tabla 25.

En los antecedentes sobre la salud general en los niños diagnosticados con TDAH estudiados por los autores, los resultados son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) en cefaleas/migrañas por Guerra-Prado, Genizi y Arruda, en obesidad/sobrepeso por Khalife, exceptuando únicamente, la obesidad a los 16 años ( $p = 0,146$ ) que coinciden con nuestros datos totales, como así también ocurre con los obtenidos en Asma ( $p = 0,705$ ) y Diabetes Mellitus ( $p = 0,889$ ) por Guerra-Prado. Tabla 26.

**Tabla 25. Salud y Desarrollo TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Presenta antecedentes en su salud	127	42,76	37,09-48,61	
Déficits en el desarrollo motor	37	12,46	9,02-16,88	p=<0,001
Broncoespasmos en la infancia	6	2,02	0,82-4,56	p=<0,001
Insuficiencia resp. vías aéreas altas	31	10,43	7,30-14,62	p=<0,001
Convulsiones febriles de la infancia	4	1,34	0,42-3,64	p=<0,001
Enuresis 1º nocturna	15	5,05	2,95-8,36	p=<0,001
Neumonía	4	1,34	0,42-3,64	p=<0,001
Criptorquidia	4	1,34	0,11-2,67	p=<0,001
Artritis idiopática juvenil	1	0,33	0,01-2,15	p=<0,001
Meningitis vírica de la infancia	1	0,33	0,01-2,15	p=<0,001
Cefaleas/Migrañas	24	8,08	5,35-11,93	p=<0,001
Asma	9	3,03	1,48-5,87	p=<0,001
Obesidad/Sobrepeso	6	2,02	0,82-4,56	p=<0,001
Diabetes Miellitus	2	0,67	0,11-2,67	p=<0,001

**Tabla 26. Salud del niño TDAH según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p	
Cefaleas/Migrañas	2	0,5	0,08-1,86	p=<0,001	Guerro-Prado D, 2014*
Cefaleas/Migrañas	21	19,8	22,26-46,44	p=0,003	Genizi J, 2013*
Cefaleas/Migrañas	114	4,8	3,97-5,73	p=0,015	Arruda MA, 2010*
Asma	11	2,68	1,35-4,67	p=0,705	Guerro-Prado D, 2014
Sobrepeso a los 8 a	916	13,2	10,63-12,01	p=<0,001	Khalife N, 2014*
Sobrepeso a los 16 a	288	4,1	3,16-3,98	p=0,073	
Obesidad a los 8 a	787	11,8	9,09-10,37	p=<0,001	
Obesidad a los 16 a	238	3,6	2,58-3,33	p=0,146	
Diabetes Mellitus	2	0,5	0,08-1,86	p=0,889	Guerro-Prado D, 2014

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher,

\*306-305-259-312

**4.8.1 Antecedentes ORL del niño TDAH.** En los antecedentes médicos procedentes de ORL en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos en todos los aspectos clínicos analizados ( $p < 0,001$ ). Tabla 27.

$\chi^2$  de las 6 patologías es  $p < 0,001$ .

En los antecedentes sobre Nódulos laríngeos=disfonía procedentes de ORL en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados del estudio de Barona-Lleo, son estadísticamente significativos con respecto al presente estudio ( $p < 0,001$ ). Tabla 28.

**Tabla 27. Antecedentes ORL del niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Presenta antecedentes Total	77	26	21,11-31,37	
Amigda/adenoidectomía	34	12,1	8,16-15,76	$p < 0,001$
Otitis 1/2	4	1,4	0,42-3,64	$p < 0,001$
Laringitis a repetición	10	3,5	1,72-6,29	$p < 0,001$
Otitis ½+laringitis a repetición	2	0,7	0,11-2,67	$p < 0,001$
Sinusitis	1	0,3	0,01-2,15	$p < 0,001$
Nódulos laríngeos=disfonía	26	8,75	5,90-12,71	$p < 0,001$

**Tabla 28. Antecedentes ORL del niño TDAH según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Nódulos laríngeos=disfonía	25	78,12	59,55-90,05	$p < 0,001$ Barona-Lleo L, 2015*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher,  $\chi^2$ = prueba de Pearson, \*257.

**4.8.2 Antecedentes OFT.** En los antecedentes médicos OFT en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativas en todos los aspectos clínicos analizados ( $p < 0,001$ ) como también, entre los cinco diagnósticos OFT ( $\chi^2$   $p = 0,003$ ). Tabla 29.

En los antecedentes médicos OFT en los niños diagnosticados con TDAH estudiados por los autores, los resultados son estadísticamente significativos con el presente estudio en todos los aspectos clínicos analizados ( $p < 0,001$ ). Tabla 30.

**Tabla 29. Antecedentes OFT del niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>Presenta antec. Total</b>	37	12,45	9,09-16,88	
<b>Miopía</b>	21	7,07	4,53-10,76	$p=0,026$
<b>Astigmatismo</b>	4	1,4	0,42-3,64	$p < 0,001$
<b>Estrabismo</b>	7	2,35	1,03-5,00	$p=0,003$
<b>Hipermetropía</b>	3	1,01	0,26-3,17	$p < 0,001$
<b>Astigm/hipermetropía</b>	2	0,67	0,11-2,67	$p < 0,001$

**Tabla 30. Antecedentes OFT del niño TDAH según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p	
<b>Miopía</b>	22	43	29,62-57,67	$p < 0,001$	Mezer E, 2012*
<b>Miopía</b>	8	19	9,14-34,62	$p=0,021$	Grönlund MA, 2007*
<b>Astigmatismo</b>	10	19,6	10,28-33,54	$p < 0,001$	Mezer E, 2012
<b>Astigmatismo</b>	10	24	12,58-39,80	$p < 0,001$	Grönlund MA, 2007
<b>Estrabismo</b>	3	5,88	1,53-17,22	$p < 0,001$	Mezer E, 2012
<b>Estrabismo</b>	10	24	12,58-39,80	$p < 0,001$	Grönlund MA, 2007
<b>Hipermetropía</b>	10	19,6	10,28-33,54	$p < 0,001$	Mezer E, 2012
<b>Hipermetropía</b>	10	24	12,58-39,80	$p < 0,001$	Grönlund MA, 2007

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher,  $\chi^2$ = prueba de Pearson, \* 260-261

**4.8.3 Antecedentes de Alergología.** En los antecedentes médicos procedentes de Alergología en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos en todos los aspectos clínicos analizados ( $p < 0,001$ ). Tabla 31.

En los resultados sobre los antecedentes procedentes de Alergología en los niños diagnosticados con TDAH estudiados por los autores con relación a los del presente

estudio, son estadísticamente significativos ambos resultados en atopia ( $p < 0,002$ ) y en asma por Bierderman ( $p < 0,001$ ) y por Secnik ( $p = 0,007$ ), mientras que los resultados en asma por Guerra-Prado ( $p = 0,630$ ) y por Calam ( $p = 0,970$ ) se corresponden a los obtenidos en el presente estudio. Tabla 32.

**Tabla 31. Antecedentes Alergología del niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>Presenta antecedentes Total</b>	48	16,16	12,26-20,95	
<b>Atopia</b>	23	7,74	5,07-11,54	$p < 0,001$
<b>Asma</b>	6	2,02	0,82-4,56	$p < 0,001$
<b>Rinitis</b>	7	2,36	1,03-5,00	$p < 0,001$
<b>Psoriasis inversa</b>	2	0,67	0,11-2,67	$p < 0,001$
<b>Alergia alimentaria</b>	6	2,02	0,82-4,56	$p < 0,001$
<b>Alergias varias*</b>	3	1,01	0,26-3,17	$p < 0,001$

**Tabla 32. Antecedentes de Alergología del niño TDAH según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p	
<b>Atopia 3-10 años</b>	73	15,08	12,07-18,65	$p = 0,002$	Schmitt J, 2010*
<b>Atopia</b>	4	0,97	0,31-2,65	$p = 0,002$	Guerra-Prado D, 2014*
<b>Asma</b>	11	2,68	1,41-4,89	$p = 0,633$	Guerra-Prado D, 2014
<b>Asma</b>	13	9,28	2,80-8,60	$p < 0,001$	Biederman J, 1995*
<b>Asma</b>	30	2	1,37-2,87	$P = 0,970$	Calam R, 2005*
<b>Asma</b>	5	0,22	0,08-0,54	$P = 0,007$	Secnik K 2005*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*250- 306- Bierderman J y Secnik K según revisión de Schmitt J-251.

\*animales/gramíneas/olivos/ácaros

**4.8.5 Antecedentes de accidentes/lesiones del niño TDAH.** En los antecedentes relacionados con accidentes en los niños diagnosticados con TDAH, se encontraron resultados estadísticamente significativos en todos los tipos analizados ( $p < 0,001$ ) como también, entre los seis tipos ( $X^2 p = 0,001$ ). Tabla 33.

**Tabla 33. Antecedentes de accidentes/lesiones del niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
<b>Presenta antecedentes Total</b>	52	17,5	13,45-22,42	
<b>contusiones MMS/MMI</b>	43	14,49	10,78-19,11	
<b>fracturas MMS/MMI</b>	2	0,67	0,11-2,67	
<b>contusión + fracturas</b>	2	0,67	0,11-2,67	
<b>cortes</b>	1	0,33	0,01-2,15	
<b>TCE leves</b>	1	0,33	0,01-2,15	
<b>esguinces</b>	3	1,01	0,26-3,17	$p < 0,001$

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher

## Diagnóstico del TDAH

**4.9 Diagnóstico del TDAH según el DSM IV.** En cuanto al diagnóstico en los niños con TDAH según el DSM-IV del presente estudio comparado con el género, se obtiene una mayor proporción de TDAH de tipo Inatento en niñas y una mayor proporción de TDAH de tipo Combinado en niños, independientemente del número de niños según el sexo. Entre los 3 tipos de diagnóstico en TDAH los resultados son estadísticamente significativos (Test chi cuadrado 3 subtipos:  $p < 0,001$ ). Tabla 34.

En el estudio de Bauermeister sobre el diagnóstico TDAH (DSM-IV) en niños, los resultados son estadísticamente significativos en ambos géneros para TDAH de Tipo Inatento y para TDAH de Tipo Combinado, mientras que los resultados en el TDAH de Tipo Hiperactivo/Impulsivo se corresponden a los obtenidos en el presente estudio. Tabla 35.

**Tabla 34. Criterios de Diagnóstico del TDAH (DSM-IV)**

Variable		FR	%	IC 95%	p
<b>TDAH Inatento (I)</b>	Niña	53	17,84	13,75-22,78	
	Niño	88	29,62	24,56-35,23	P=0,007
<b>TDAH Hiperactivo/impulsivo (H/I)</b>	Niña	7	2,35	1,03-5,00	
	Niño	31	10,43	7,30-14,62	P=0,005
<b>TDAH Combinado (C)</b>	Niña	18	6,06	3,73-9,57	
	Niño	95	32	26,78-37,66	p=<0,001
<b>TDAH /S de Asperger</b>	Niña	1	0,33	0,01-2,15	
	Niño	4	1,34	0,43-3,64	P=0,369

**Tabla 35. Criterios de Diagnóstico del TDAH (DSMIV) según estudios previos**

Variable		FR	%	IC 95%	p	
<b>TDAH I</b>	Niña	12	1,31	0,71-2,34	p=<0,001	Bauermeister JJ, 2007*
	Niño	35	3,56	2,53-4,97	P=0,009	
<b>TDAH H/I</b>	Niña	42	4,6	3,36-6,20	P=0,258	Bauermeister JJ, 2007
	Niño	60	6,1	4,73-7,84	P=0,156	
<b>TDAH C</b>	Niña	14	1,53	0,87-2,61	P=0,027	Bauermeister JJ, 2007
	Niño	36	3,66	2,61-5,09	p=<0,001	

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*335

**4.9.1 EEG en el niño con TDAH.** Los resultados en los EEG de los niños diagnosticados con TDAH, son estadísticamente significativos entre los resultados totales normales y alterados, como también entre el resultado del EEG y el género del niño estudiado ( $p < 0,001$ ). Tabla 36.

<b>Tabla 36. Estudios de Diagnóstico EEG del niño TDAH*</b>				
<b>Variable</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Normal N</b>	223	75,08	70,20-80,30	
<b>Alterado A</b>	72	24,24	19,29-29,79	$p < 0,001$
Niña N	55	18,51	14,46-23,66	
Niña A	20	6,73	4,29-10,43	$p < 0,001$
Niño N	168	56,56	51,07-62,63	
Niño A	52	17,5	13,55-22,56	$p < 0,001$

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher

\*EEG realizados por la mañana y con ojos abiertos

**4.9.2 qEEG en el TDAH.** Los resultados en los qEEG de los niños diagnosticados con TDAH son estadísticamente significativos entre los resultados totales normales y alterados, entre el resultado del qEEG y el género del niño participante, como también, entre los diferentes tipos de alteraciones qEEG ( $p < 0,001$ ). Tabla 37.

<b>Tabla 37. Estudios de Diagnóstico qEEG/Mapeo Cerebral del niño TDAH</b>				
<b>Variable</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Normal N</b>	96	32,3	24,56-35,23	
<b>Alterado A</b>	201	67,7	64,76-75,43	$p < 0,001$
Niña N	25	8,4	5,62-12,32	
Niña A	54	18,2	14,06-23,14	$P = 0,004$
Niño N	71	23,9	19,25-29,24	
Niño A	147	49,5	46,34-57,97	$p < 0,001$
<b>Tipo de alteración qEEG</b>				
<b>delta ↑ región anterior</b>	42	14,14	9,61-17,63	$p < 0,001$
<b>delta ↑ Fronto-Temporal</b>	10	3,36	1,72-6,29	$p < 0,001$
<b>delta ↑ reg. posterior</b>	12	4,04	2,20-7,13	$p < 0,001$
<b>delta ↑ gral. (ant-post)</b>	20	6,73	4,26-10,36	$p < 0,001$
<b>delta/theta ↑ reg. ant</b>	31	10,43	7,30-14,62	$p < 0,001$
<b>delta/theta ↑ reg. post.</b>	5	1,7	0,62-4,10	$p < 0,001$
<b>theta ↑ reg. ant.</b>	26	8,74	5,90-12,71	$p < 0,001$
<b>theta ↑ gral.</b>	24	8,1	5,35-11,93	$p < 0,001$
<b>alpha ↑ reg. ant.</b>	10	3,4	1,72-6,29	$p < 0,001$
<b>delta/alpha ↑ reg. ant.</b>	12	4,04	2,20-7,13	$p < 0,001$
<b>alpha ↓ reg. ant.</b>	10	3,4	1,72-6,29	$p < 0,001$

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher

**4.9.2.1 Coherencia qEEH en el TDAH.** Los resultados en la coherencia del qEEG de los niños diagnosticados con TDAH son estadísticamente significativos entre los datos normales y alterados y entre los diferentes tipos de alteraciones analizadas ( $p < 0,001$ ).

Tabla 38.

<b>Tabla 38. Coherencia qEEG del niño con TDAH</b>				
<b>Variable</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Normal N</b>	132	45	39,01-50,62	
<b>Alterado A</b>	163	55	49,37-60,99	$P=0,017$
<b>↑Coherencia intra-hemisférica delta theta frontal (F)</b>	68	23	18,45-28,36	$p < 0,001$
<b>↓Coherencia intra-hemisférica alpha</b>	24	8,10	5,35-11,93	$p < 0,001$
<b>↓Coherencia inter-hemisférica delta theta F</b>	43	14,50	7,59-15,00	$p < 0,001$
<b>↑Coherencia inter-hemisférica delta theta F/Parietal</b>	28	9,40	6,50-13,56	$p < 0,001$
<b>Niña N</b>	33	12,00	7,93-15,48	
<b>Niña A</b>	46	16,00	11,74-20,35	$p < 0,001$
<b>Niño N</b>	99	33,00	28,25-39,30	
<b>Niño A</b>	117	39,00	34,00-45,51	$p=0,023$

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher

**4.9.2.2 Cociente theta/beta en el qEEG en el TDAH.** El cociente theta/beta de los qEEG, entre  $\theta/\beta$  normal y  $\theta/\beta$  alterados en los niños y en los  $\theta/\beta$  alterados en las niñas, los resultados son estadísticamente significativos. Los resultados  $\theta/\beta$  alterados en los niños con respecto al total de  $\theta/\beta$  alterados no son estadísticamente significativos ( $p=0,193$ ). Tabla 39.

Los resultados del cociente theta/beta de los niños diagnosticados con TDAH de los autores coinciden con los del presente estudio, exceptuando únicamente los obtenidos por Ogrim ( $p < 0,001$ ). Tabla 40.

**Tabla 39. Cociente theta/beta  $\theta/\beta$  en el qEEG del niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Normal N	6	2,02	4,77-24,12	
Alterado A ( $\theta/\beta$ aumentado $\uparrow$ )	46	88,46	75,87-95,22	P=0,036
Niña N	3	1,01	1,50-16,92	
Niña A	15	5,05	17,54-43,27	p=<0,001
Niño N	3	1,01	1,50-16,92	
Niño A	31	10,43	45,12-72,68	p=0,193

**Tabla 40. Cociente  $\theta/\beta$  en el qEEG del niño TDAH según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p	
Alterado A $\uparrow$	316	86	81,79-89,17	p=0,612	Monastra VJ, 1999*
Alterado A $\uparrow$	87	90	81,43-94,67	p=0,817	Monastra VJ, 2001*
Alterado A $\uparrow$	138	86,8	80,29-91,45	p=0,754	Snyder SM, 2008*
Alterado A $\uparrow$	23	25	16,81-35,30	p=<0,001	Ogrim G, 2012 *
Alterado A $\uparrow$	55	79,71	67,97-88,08	p=0,199	Lubar, 1991*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher,  
\*210-208-207-359-203

**5.9.3 Potenciales Evocados Cognitivos Visuales en el TDAH.** Los PEC Visuales de los niños diagnosticados con TDAH, se obtiene entre PEC normal y PEC alterado, entre los PEC alterados según el sexo y entre en los tipos de alteración PEC, resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Tabla 41.

<b>Tabla 41. Estudios de Diagnóstico PEC* Visual del niño TDAH</b>				
<b>Variable</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Normal</b>	62	21,3	4,63-10,98	
<b>Alterado A TOTAL</b>	229	78,7	73,44-83,16	$p < 0,001$
<b>Niña A</b>	64	22	17,45-27,28	
<b>Niño A</b>	165	56,7	50,78-52,43	$p < 0,001$
<b>Tipo de alteración</b>				
Latencia N/Amplitud A	98	33,7	28,32-39,46	$p < 0,001$
Latencia A/Amplitud N	28	9,6	6,59-13,75	$p < 0,001$
Latencia A/Amplitud A	103	35,4	29,96-41,22	$p < 0,001$

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher  
\*PEC= Potencial Evocado Cognitivo

**4.9.3.1 Potenciales Evocados Cognitivos Auditivos en el TDAH.** Los resultados en los PEC Auditivos de los niños diagnosticados con TDAH entre PEC normal y PEC alterado, entre los PEC alterados según el sexo y en los tipos de alteración PEC, son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Tabla 42.

<b>Tabla 42. Estudios de Diagnóstico PEC* Auditivo del niño TDAH</b>				
<b>Variable</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Normal</b>	21	7	1,04-5,05	
<b>Alterado A TOTAL</b>	273	93	89,12-95,41	$p < 0,001$
<b>Niña A</b>	67	23	18,20-28,07	
<b>Niño A</b>	206	70	64,42-75,17	$p < 0,001$
<b>Tipo de alteración</b>				
Latencia N/Amplitud A	77	26,2	21,33-31,67	$p < 0,001$
Latencia A/Amplitud N	42	14,3	10,59-18,93	$p < 0,001$

Latencia A/Amplitud A	154	52,5	46,50-58,18	p=<0,001
-----------------------	-----	------	-------------	----------

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher  
 \*PEC= Potencial Evocado Cognitivo

**4.9.4 Test de Atención Visual en el TDAH.** Los resultados en el Test de Atención Visual en los niños diagnosticados con TDAH entre test normal y test alterado, entre los tests alterados según el género y en la alteración Go/NOGO con Errores de Omisión, son estadísticamente significativos (p=<0,001), mientras que los dos restantes tipos de alteraciones, no son estadísticamente significativos. Tabla 43.

**Tabla 43. Estudios de Diagnóstico Test de Atención Visual del niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Normal	96	33,7	28,28-39,53	
Alterado A	189	66,3	60,69-71,95	p=<0,001
Niña A	51	17,17	13,77-23,03	
Niño A	138	46,46	42,66-54,55	p=<0,001
<b>Tipo de alteración</b>				
Go/NO-GO E. de Omisión Total	141	49,5	43,54-55,41	P=0,007
Go/NO-GO E. de Comisión Total	174	61	55,10-66,69	P=0,545
Respuesta en Tiempo Total	165	58	51,91-63,65	P=0,170

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher

**4.9.4.1 Test de Atención Auditiva en el TDAH.** Los resultados en los test de Atención Visual en los niños diagnosticados con TDAH entre test normal y test alterado, entre los tests alterados según el sexo y entre los tipos de alteraciones de los tests, son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Tabla 44.

**Tabla 44. Estudios de Diagnóstico Test de Atención Auditivo del niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Normal	60	21	16,56-26,34	
Alterado A	225	79	73,46-83,24	$p < 0,001$
Niña A	53	18,46	14,24-23,55	
Niño A	172	60	53,98-65,60	$p < 0,001$
<b>Tipo de alteración</b>				
Go/NO-GO E. de Omisión Total	158	55,5	49,09-60,87	$p < 0,001$
Go/NO-GO E. de Comisión Total	202	70,4	64,67-75,53	$P = 0,021$
Respuesta en Tiempo Total	184	64,11	58,23-69,70	$p < 0,001$

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher,

**4.9.5 Tratamiento Farmacológico.** Los resultados sobre el tipo de tratamiento farmacológico en los niños diagnosticados con TDAH son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Tabla 45.

<b>Tabla 45. Tratamiento farmacológico</b>				
<b>Variable</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>No presenta</b>	122	41,1	35,46-46,92	
<b>Presenta</b>	175	58,9	53,07-64,53	$P < 0,001$
MPH*	120	40,4	34,81-46,24	$P = 0,006$
MPH+AED*	12	4,04	3,21-8,77	$P < 0,001$
ATX*	11	3,7	1,95-6,71	$P < 0,001$
MPH+ATX	1	0,3	0,01-2,15	$P < 0,001$
LDX*	13	4,37	2,95-8,36	$P < 0,001$
MPH+Risperidona	7	2,3	1,03-5,00	$P < 0,001$
MPH suspendida	11	3,7	1,95-6,71	$P < 0,001$

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher

\*MPH=methylphenidate (Rubifen®, Concerta®, Medikinet®)

\*AED=antiepilépticos Levetiracetam, Oxcarbazepine y Topiramate  
(Trileptal®, Keppra®, Topamax®)

\*ATX=atomoxetine (Strattera®)

\*LDX=lisdexamfetamine (Vyvanse®)

## Comorbilidad clínica y académica en el niño con TDAH

**4.10 Condiciones que pueden coexistir en el niño con el TDAH.** Los resultados sobre la presencia o no de Condiciones que pueden coexistir en el TDAH en los niños diagnosticados de TDAH del estudio, son estadísticamente significativos en todos los aspectos analizados ( $p < 0,001$ ), exceptuando la presencia de TEL y de Síndrome de Asperger en el género masculino. Tabla 46.

Los resultados sobre la presencia o no de Condiciones que pueden coexistir en los niños diagnosticados con TDAH de los autores, son estadísticamente significativos en todos los aspectos analizados ( $p < 0,001$ ), exceptuando en Discalculia y Ansiedad, ambos estudios de Ogrim y en Enuresis por Shreeram que se corresponden con los del presente estudio. Tabla 47.

**Tabla 46. Condiciones que pueden coexistir con el TDAH en el niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	P
No presenta TEL	145	48,80	43,02-54,65	
Presenta TEL	152	51,20	45,34-56,97	P=0,740
No presenta Trast. Lectura-escritura (Dislexia)	127	42,76	37,09-48-61	
Presenta Trast. Lectura-escritura (Dislexia)	170	57,23	51,38-62,90	P=0,004
No presenta Discalculia	265	89,20	84,99-92,40	
Presenta Discalculia	32	10,80	7,59-15,00	$p < 0,001$
Sin dificultades de relación c/sus pares/diádica	223	75,00	69,68-79,81	
Con dificultad de relación c/sus pares/diádica	74	25,00	20,18-30,31	$p < 0,001$
No presenta Depresión/Ansiedad	172	58,00	52,06-63,55	
Presenta Depresión/Ansiedad	83	28,00	23,62-34,18	$p < 0,001$
Presenta Depresión	42	14,20	10,78-19,11	$p < 0,001$
Presenta Ansiedad	41	14,00	10,48-18,74	
Presenta rasgos Síndrome de Asperger	5	1,68	0,62-4,10	
Niña	1	1,00	0,05-6,18	
Niño	4	4,00	1,27-10,41	P=0,365
No presenta Tics	260	87,00	83,11-90,97	
Presenta Tics	39	13,00	9,61-17,63	$p < 0,001$

Motores	4	1,30	0,43-3,64	
Fónicos	13	4,40	2,45-7,55	
Motores Fónicos y Fónicos	22	7,40	4,80-11,15	P=0,002
<b>No presenta Trastornos del sueño</b>	241	81,10	76,12-85,33	
<b>Presenta Trastornos del sueño</b>	56	18,90	15,87-25,31	P=<0,001
Insomnio por ausencia de límites	7	2,35	1,25-5,44	P=<0,001
Enuresis nocturna	15	5,10	2,95-8,36	P=<0,001
Roncador	3	1,01	0,26-3,17	P=<0,001
Despertares nocturnos	11	3,70	1,95-6,71	P=<0,001
S de Retraso de fase	3	1,01	0,26-3,17	P=<0,001
S de piernas inquietas	3	1,01	0,26-3,17	P=<0,001
Bruxismo	3	1,01	0,26-3,17	P=<0,001
Catatrenia (quejido nocturno)	4	1,70	0,43-3,64	P=<0,001
Terrores nocturnos	2	0,70	0,11-2,67	P=<0,001
Somnolencia	5	1,70	0,62-4,10	P=<0,001
<b>No presenta Epilepsia</b>	225	75,75	70,39-80,43	
<b>Presenta Epilepsia</b>	72	24,35	19,69-29,79	P=<0,001
<b>Presenta Enuresis 1ª nocturna</b>	10	3,37	1,72-6,29	
Niña	2	0,67	0,11-2,67	
Niño	8	2,70	1,25-5,44	P=0,055

**Tabla 47. Condiciones que pueden coexistir con el TDAH en el niño TDAH según estudios previos**

Variable	FR	%	IC 95%	p	
<b>Presenta TEL</b>	31	21,00	15,41-29,50	p=<0,001	Bauermeister JJ, 2007*
<b>Presenta Discalculia</b>	15	14,85	8,82-23,63	P=0,272	Ogrim G, 2012*
<b>Presenta dif. de relación c/sus pares</b>	92	56,00	47,83-63,41	P=<0,001	Hoza B, 2005*
<b>Presenta Depresión</b>	10	6,70	3,59-12,82	P=0,029	Bauermeister JJ, 2007
<b>Presenta Depresión</b>	68	21,3	17,03-23,30	P=0,020	Silva D, 2015*
<b>Presenta Ansiedad</b>	34	23,77	17,23-31,75	P=0,012	Bauermeister JJ, 2007

Presenta Ansiedad	169	52,60	47,34-58,54	p=<0,001	Silva D, 2015
Presenta Ansiedad	12	11,90	6,55-20,20	P=0,665	Ogrim G, 2012
Presenta rasgos Síndrome de Asperger	5	4,95	1,83-11,71	P=0,148	Ogrim G, 2012
Presenta Trastornos del sueño	45	31,46	24,10-39,84	P=0,003	Bauermeister JJ, 2007
Presenta Epilepsia 6-18 a	2843	15,63	15,10-16,17	P=<0,001	Chou IC, 2013*
Presenta Epilepsia 8-11 a	3	10,00	2,61-27,67	p=0,095	Fonseca LC, 2008*
Presenta Enuresis 1º nocturna	100	9,00	7,25-10,63	P=0,044	Shreeram S, 2009*
	Niña	32	2,51	1,95-4,00	p=0,198
	Niño	68	6,21	4,70-7,56	P=0,216
Presenta Enuresis 1º nocturna	35	12,10	6,99-13,45	P=<0,001	Mellon MW, 2013*
Presenta Enuresis 1º nocturna	165	17,60	15,02-19,94	P=0,010	Joinson C, 2007*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher,  
 \*335-359-288-303-274-270-264-263-207

#### 4.10.1 Aspectos académicos e intervenciones Terapéuticas en el niño con TDAH.

Los resultados sobre aspectos académicos e intervenciones terapéuticas en los niños diagnosticados con TDAH son estadísticamente significativos todos los aspectos analizados ( $p<0,001$ ). Tabla 48.

En los aspectos académicos e intervenciones terapéuticas en los niños diagnosticados con TDAH por Bauermeister JJ, su resultado en intervención con PT/apoyo escolar es estadísticamente significativo ( $p<0,001$ ), exceptuando el resultado total en la repetición de curso escolar que se corresponde con el del presente estudio. Tabla 49.

**Tabla 48. Aspectos académicos e intervenciones terapéuticas en el niño TDAH**

Variable	FR	%	IC 95%	p
Presenta Rendimiento escolar bajo	90	30,30	25,19-35,92	
Presenta Rendimiento escolar bajo	207	69,70	64,07-74,80	P=<0,001
Repetidor de curso escolar/ACI*	72	24,20	19,56-29,60	
Niña	14	4,70	2,70-7,96	
Niño	58	19,50	15,26-24,59	P=<0,001
Recibe PT*escolar/Apoyo escolar	107	36,00	30,61-41,80	
Sin Tto. Logopédico escolar/privado	209	70,00	64,76-75,43	
Con Tto. Logopédico escolar/privado	88	30,00	24,56-35,23	P=<0,001
Sin Tto. Psicológico escolar/privado	276	92,30	4,53-10,76	
Con Tto. Psicológico escolar/privado	21	7,70	4,53-10,76	P=<0,001

**Tabla 49. Aspectos académicos e intervenciones terapéuticas en el niño TDAH según estudios previos**

Variable	F	%	IC 95%	p	
Repetidor de curso escolar	32	22,37	16,01-30,25	P=0,788	Bauermeister JJ, 2007*
Niña	3	6,90	0,54-6,48		
Niño	29	27,60	14,20-27,98	P=0,005	
Recibe PT* escolar/Apoyo escolar	35	24,65	17,84-32,50	P=0,015	Bauermeister JJ, 2007

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*335

\*adaptación curricular individualizada (ACI), \*pedagogía terapéutica.

## Descripción y análisis socio-demográfico de los padres de los niños con TDAH

**4.11 Edad de las madres.** En la edad de las madres de los niños diagnosticados con TDAH, hay diferencias estadísticamente significativas en todas la edades analizadas ( $p < 0,001$ ), siendo los 30-34 años (31,57%, IC 95% 23,37-41,04) la edad media más representativa de las madres de los niños, habiendo comenzado la edad materna con 19 años hasta los 45 años. El 5% de madres mayores de 40 años partiendo de una base de  $n=114$ , es un valor estadísticamente significativo. Tabla 50.

En la edad de las madres de los niños diagnosticados con TDAH del estudio de Silva et. Al, comparando los hallazgos del presente estudio, arroja resultados estadísticamente significativas en todas la edades analizadas ( $p < 0,001$ ). La edad materna más representativa de los niños con TDAH se encuentra comparativamente en un rango de edad menor, es decir, entre 25-29 años (34%) y una presencia menor de madres mayores de 40 años. Tabla 51.

**Tabla 50. Edad materna en el momento del embarazo (años)**

Variables	FR	%	IC	p
<24	20	17,54	11,29-26,03	
25-29	29	25,43	17,95-34,61	
30-34	36	31,57	23,37-41,04	
35-39	24	21,05	14,20-29,89	
>40	5	4,38	1,62-10,43	P=0,001

**Tabla 51. Edad materna en el del embarazo (años) según estudios previos**

Variables	FR	%	IC	p
<24	3890	29,9	29,15-30,74	Silva D, 2014*
25-29	4433	34,12	33,30-34,94	
30-34	3265	25,13	24,39-25,88	
35-39	1231	9,47	8,98-9,99	
>40	172	1,32	1,13-1,53	P=<0,001

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*131

**4.11.1 Edad de los padres.** En la edad de los padres de los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos en todas las edades analizadas ( $p < 0,001$ ), siendo la edad paterna más representativa de los padres de los niños con TDAH entre los 30-34 años (50,00%). Tabla 52.

**Tabla 52. Edad paterna en el momento del embarazo (años)**

Variables	FR	%	IC	p
<24	1	1,19	0,06-7,37	
25-29	15	17,85	10,66-28,06	
30-34	42	50	38,97-61,02	
35-39	14	16,66	9,73-26,72	
>40	12	14,28	7,91-24,01	P=0,001

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher

**4.11.2 Educación de los padres.** En los resultados sobre el nivel de estudios de los progenitores de los niños con TDAH (datos de escolarización en 41 madres y en 49 padres), las madres con graduado escolar (46,30%) son más comparando el mismo nivel educativo en los padres (30,60%), siendo éstos últimos caracterizados proporcionalmente por la falta de titulación en graduado escolar (44,90%) y por tanto, la característica más elevada entre los distintos niveles académicos.  $\chi^2$  de los 4 niveles de estudios en las madres fue de  $p=0,005$  y en los padres,  $p=0,002$ . Tabla 53.

En los resultados sobre el nivel de educación de los progenitores de los niños con TDAH obtenidos por los autores, comparando las madres sin graduado escolar de Malinda Harris con el presente estudio, los resultados son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Con respecto, a los resultados de Guerra-Prado y de Law en titulación de graduado escolar materna ( $p=0,612$ ,  $p=0,187$ , respectivamente), como asimismo, los obtenidos por Harris y Guerra-Prado en tituladas universitarias ( $p=0,410$ ,  $p=0,631$ , respectivamente), se corresponden a los obtenidos en el presente estudio. En lo que respecta a la titulación en graduado escolar paterna obtenida por Law ( $p=0,402$ ) se ha observado, como en las madres con el mismo nivel de estudios, que también se correlacionan con el presente estudio. Tabla 54.

**Tabla 32. Nivel de educación de los padres**

<b>Variables</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
<b>Madre</b>				
s/graduado escolar	15	36,60	20,93-50,00	
c/graduado escolar	19	46,30	28,68-58,85	
BUP	2	4,80	0,79-16,70	
Diplomado/Licenciado Univ.	8	19,50	8,71-33,23	P=0,005
<b>Padre</b>				
s/graduado escolar	22	44,90	33,13-62,87	
c/graduado escolar	15	30,60	19,96-48,13	
BUP	2	4,10	0,75-16,03	
Diplomado/Licenciado Univ.	10	20,40	10,72-34,76	p=0,002

**Nivel de educación de los padres según estudios previos**

<b>Variables</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>	
<b>Madre s/ graduado escolar</b>	264	5,64	5,01-6,35	p=<0,001	Harris MN, 2013*
<b>Madre c/graduado escolar</b>	160	38,09	34,70-43,95	p=0,612	Guerro-Prado D, 2014*
<b>Madre c/graduado escolar</b>	16	25,81	15,89-38,73	p=0,187	Law EC, 2014*
<b>Madre BUP</b>	1433	30,65	31,05-33,83	p=0,002	Harris MN, 2013
<b>Madre Universitario</b>	1166	24,94	25,09-27,71	p=0,410	Harris MN, 2013
<b>Madre Universitario</b>	93	22,00	18,78-27,10	p=0,631	Guerro-Prado D, 2014
<b>Padre c/graduado escolar</b>	26	41,94	29,74-55,12	p=0,402	Law EC, 2014

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher,

\*130-306-307-

**4.11.3 Antecedentes patológicos prenatales maternos.** Los antecedentes patológicos prenatales maternos con relación al género de los niños diagnosticados con TDAH (niña 12%, IC 95% 2,02-7,13, niño 8,76% IC 95% 5,90-12-71), no arrojan resultados estadísticamente significativos ( $p=0,281$ ). Se recogen resultados estadísticamente significativas en cada uno de los antecedentes patológicos maternos ( $p<0,001$ ) con relación al total de los mismos ( $n=38$ ). Tabla 55.

En los antecedentes patológicos prenatales maternos en los niños diagnosticados con TDAH estudiados por los autores, los resultados sobre de los antecedentes maternos sobre sangrados de S. Amiri se corresponden con el presente estudio (1,01% IC 95% 0,26-3,17; 3,70% IC 95% 1,49-8,15, respectivamente), como también, en preclampsia (2,35% IC 95% 1,03-5,00; 3,70% IC 95% 1,49-8,15) y en amenaza de aborto (2,70% IC 95% 1,25-5,44; 1,80% IC 95% 0,47-5,67). Tabla 56.

**Tabla 55. Antecedentes patológicos maternos prenatales**

<b>Variables</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p=</b>
<b>Presenta Totales</b>	38	12,40	6,46-13,48	
<b>Niña</b>	12	4,04	2,20-7,13	
<b>Niño</b>	26	8,75	6,18-13,09	$p=0,281$
<b>Tipo de Antecedentes</b>				
legrados previos	3	1,01	0,26-3,17	$p<0,001$
preeclampsia	7	2,35	1,03-5,00	$p<0,001$
oligoamnios	4	1,34	0,43-3,64	$p<0,001$
desprendimiento placenta	1	0,33	0,01-2,15	$p<0,001$
amenaza de aborto	8	2,70	1,25-5,44	$p<0,001$
VIH	1	0,33	0,01-2,15	$p<0,001$
epilepsia	2	0,67	0,11-2,67	$p<0,001$
diabetes gestacional	7	2,35	1,03-5,00	$p<0,001$
placenta previa	2	0,67	0,11-2,67	$p<0,001$
hiperplasia suprarrenal congénita	1	0,33	0,01-2,15	$p<0,001$
incompatibilidad RH	1	0,33	0,01-2,15	$p<0,001$
endometriosis	1	0,33	0,01-2,15	$p<0,001$

**Tabla 56. Antecedentes patológicos maternos prenatales en estudios previos**

Variables Tipos de antec.	FR	%	IC 95%	p	
preclampsia	6	3,70	1,49-8,15	p=0,115	Amiri S, 2012*
amenaza de aborto	3	1,80	0,47-5,67	p=0.623	Amiri S, 2012
sangrado	6	3,70	1,49-8,15	p=0,802	Amiri S, 2012

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*324

**4.11.4 Antecedentes clínicos de familiares directos.** Los antecedentes clínicos de familiares directos en los niños con diagnóstico en TDAH, como son la presencia de un 16,50% en TDAH, un 11,80% en Epilepsia y un 19,90% en enfermedades neuropsiquiátricas, son resultados en los tres diagnósticos estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ), información preguntada y/o comentada espontáneamente por los padres en la consulta pediátrica. Tabla 57.

Los antecedentes clínicos de los familiares directos de los niños con diagnóstico en TDAH evaluados por Desiree Silva (67,70%) y por Law en dos tipos de diagnóstico, TDAH y enfermedades neuropsiquiátricas (55,65%), son resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) con respecto al presente estudio. Tabla 58.

**Tabla 57. Antecedentes clínicos familiares directos**

Variables	FR	%	IC 95%	p
s/TDAH	248	83,50	78,67-87,43	
c/TDAH	49	16,50	12,56-21,32	$p < 0,001$
c/Epilepsia	35	11,80	8,45-16,13	$p < 0,001$
c/Enf. Neuropsiquiátricas*	59	19,90	15,57-24,95	$p < 0,001$

**Tabla 58. Antecedentes clínicos familiares directos según estudios previos**

Variables	FR	%	IC 95%	p	
con TDAH	214	67,70	61,17-71,74	$p < 0,001$	Silva D, 2014*
c/Enf. Neuropsiquiátricas	138	55,65	49,22-61,89	$p < 0,001$	Law EC, 2014*

FR: frecuencia relativa, %: proporción, IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%, p: valores Fisher, \*131-307

\*esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, ansiedad

## 2º parte.

En la segunda y última parte del análisis de los resultados, se realizó un estudio de cohorte, mediante el uso de regresión logística condicional, calculamos los odds ratio (OR) con Intervalos de Confianza (IC) en un 95%, que inicialmente describen las asociaciones entre cada factor de riesgo clínico y el diagnóstico de TDAH.

**4.12 TEL edad y género en el diagnóstico de TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) en los niños diagnosticados con TDAH con relación a la edad y género, no hallamos diferencias significativas, mientras que el sexo masculino, la presencia de TEL representa un incremento en el riesgo de más del doble (OR=2,62, IC 95% 1,47-4,67) para el diagnóstico de TDAH. Tabla 1 y 1 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 1. Edad y Género del niño</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
Edad	11,70±2,20	11,56±2,35	0,604
Sexo niño	110 (72,4)	37 (25,5)	
Sexo niña	42 (27,6)	37 (25,5)	0,680

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 1 (a). Género</b>	2,62 (1,47-4,67)

**4.13 TEL y naturaleza del Embarazo en el diagnóstico del TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al embarazo natural y con tratamiento de fertilidad en las madres de los niños con TDAH, son resultados estadísticamente no significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 2 y 2 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 2. Embarazo natural/con tto.</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
Embarazo natural	143 (95,3)	137 (94,5)	
Embarazo tto. (FIV)	7 (4,7)	8 (5,5)	0,740

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 2 (a) Embarazo natural/tto.</b>	0,84 (0,30-2,37)

**4.13.1 TEL y Tipo de Embarazo en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL), no hay riesgo de embarazo múltiple con respecto al natural en las madres de los niños con TDAH, pero existe un incremento en el tratamiento por embarazo frente al biológico (1,05), sin diferencias estadísticas probablemente por el tamaño de la muestra. Tabla 3 y 3 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 3. Embarazo único/múltiple</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
Embarazo único	114 (94,7)	135 (93,1)	
Embarazo múltiple	8 (5,3)	9 (6,2)	0,553

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 3 (a). Embarazo único/múltiple</b>	1,05 (0,39-2,82)

**4.13.2 TEL y Tipo de Parto en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al parto natural y al parto por cesárea en las madres de los niños con TDAH, son resultados estadísticamente no significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 4 y 4 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 4. Parto natural/cesárea</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
<b>Parto Natural</b>	105 (70,0)	45 (30,0)	
<b>Parto por cesárea</b>	113 (77,9)	32 (22,1)	0,121

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 4 (a). Parto natural/cesárea</b>	1,51 (0,89-2,56)

#### 4.14 TEL y Trastorno de lectura-escritura en el diagnóstico en el TDAH.

En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) en los niños diagnosticados con TDAH con relación al Trastorno de lectura-escritura, los resultados son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH, donde la presencia del muy elevado riesgo de 59,34 representa un 100% de probabilidades de presentar TDAH. Tabla 5 y 5 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 5. Trastorno de la lectura-escritura</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
<b>No presenta Trastorno de la lectura-escritura</b>	10 (6,6)	117 (80,7)	
<b>Presenta Trastorno de la lectura-escritura</b>	142 (93,4)	28 (19,4)	0,001

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 5 (a). Sin y Con Trast. de la lectura-escritura</b>	59,34 (27,68-127,18)

**4.14.1 TEL y relación social en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación a las dificultades de relación social con sus pares en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados estadísticamente no significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 6 y 6 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 6. Relación c/sus pares/diádica</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
Sin dificultad de relación c/sus pares/diádica	78 (51,3)	77 (53,1)	
Con dificultades de relación c/sus pares/diádica	74 (52,1)	68 (47,9)	0,758

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 6 (a). Sin y Con dificultad relación c/sus pares</b>	0,93 (0,59-1,47)

**4.14.2 TEL y rendimiento escolar en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación a las dificultades en el rendimiento escolar en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH y con una probabilidad en el riesgo que alcanza casi el triple (OR 2,87) para el diagnóstico en TDAH. Tabla 7 y 7 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 8. Rendimiento escolar</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
Sin dificultades en el rendimiento escolar	30 (19,7)	60 (41,4)	
Con dificultades en el rendimiento escolar	122 (80,3)	85 (58,6)	0,001

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 8 (a). Sin y Con dific. de rendimiento escolar</b>	2,87 (1,71-4,82)

**4.14.3 TEL y Repetición curso escolar en el diagnóstico en TDAH.** En nuestro estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación a las a la repetición del curso escolar en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados no son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 8 y 8 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	P
<b>Tabla 8. Repetición curso escolar</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
No ha repetido curso escolar/sin ACI	105 (69,1)	120 (82,8)	
Ha repetido curso escolar/con ACI	47 (30,9)	25 (17,2)	0,006

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 8 (a) Sin y Con repetición curso escolar</b>	0,47 (0,27-0,81)

**4.14.4 TEL y Apoyo escolar en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al apoyo escolar en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados no son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 9 y 9 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 9. Pedagogía terapéutica/Apoyo escolar</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
Sin PT/apoyo escolar	82 (53,9)	108 (34,6)	
Con PT/apoyo escolar	70 (46,1)	37 (25,5)	0,001

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 9 (a). Sin y Con PT/apoyo escolar</b>	0,40 (0,25-0,66)

**4.14.5 TEL y Logopedia en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al haber recibido Tratamiento en Logopedia en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH y con una probabilidad en el riesgo muy elevada (OR 26,36) el diagnóstico en TDAH. Tabla 10 y 10 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 10. Tratamiento Logopédico</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
No ha recibido tto. Logopédico	70 (46,1)	135 (95,9)	
Ha recibido tto. Logopédico	82 (53,9)	6 (4,1)	0,001

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 10 (a). Sin y Con Tto. Logopédico</b>	26,36 (10,96-63,40)

**4.14.6 TEL y Psicología en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al haber recibido Tratamiento Psicológico en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados no son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 11 y 11 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tbala 11. Tratamiento Psicológico</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
Sin tto. Psicológico escolar/privado	139 (92,7)	135 (93,1)	
Con tto. Psicológico escolar/privado	11 (7,3)	10 (6,9)	1,000

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 11 (a). Sin y Con Tto. Psicológico</b>	0,94 (0,38-2,28)

**4.15 TEL y Diagnóstico según el DSM IV.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) en los niños diagnosticados con TDAH con relación al diagnóstico del TDAH según el DSM-IV de niños con TDAH, se obtienen resultados estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH donde el elevado riesgo es de 7,17 veces más de probabilidades de presentar TDAH de tipo Inatento y TDAH de tipo Combinado. Tabla 12 y 12 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 12. Diagnóstico DSM IV</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
TDAH Tipo I	79 (52,3)	61 (42,1)	
TDAH Tipo I/H	6 (4,0)	33 (22,8)	
TDAH Tipo C	63 (41,7)	48 (33,1)	P=<0,0001

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 12 (a). Diagnóstico TDAH DSM-IV</b>	7,17 (3,69-13,9)
	7,17 (3,90-13,1)

**4.15.1 TEL y EEG en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al EEG en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados no son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 13 y 13 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 13. Neurofisiología Clínica/EEG</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
EEG Normal	114 (76,0)	109 (75,2)	
EEG status epileptiforme	36 (24,0)	36 (24,8)	0,869

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 13 (a). EEG normal/epileptiforme</b>	1,05 (0,61-1,78)

**4.15.2 TEL y qEEG en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al Mapeo Cerebral/qEEG en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados no son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 14 y 14 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 14. Neurofisiología Clínica/qEEG</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
qEEG Normal	49 (32,2)	47 (32,4)	
qEEG Alterado	103 (67,8)	98 (67,6)	0,974

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 14 (a). qEEG normal/alterado</b>	1,01 (0,62-1,64)

**4.15.2.1 TEL y Cociente theta/beta en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al cociente theta/beta del qEEG/Mapeo Cerebral en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados no son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 15 y 15 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 15. Neurofisiología Clínica/ <math>\theta/\beta</math> ratio</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
Cz, $\theta/\beta$ ratio Normal	4 (19,0)	2 (6,5)	
Cz, $\theta/\beta$ ratio Alterado	17 (81,0)	29 (93,5)	0,163

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 15 (a). Cz, <math>\theta/\beta</math> ratio normal/alterado</b>	0,59 (0,27-1,28)

**4.15.3 TEL y PEC Visual en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación a los Potenciales Evocados Cognitivos Visuales en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados no son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 16 y 16 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)		SI	NO	p
<b>Tabla 16. Neurofisiología Clínica/PEC Visual</b>		x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
PEC Visual Normal		31 (20,9)	31 (21,7)	
<b>PEC Visual Alterado</b>	<b>Latencia N/amplitud A</b>	55 (37,2)	43 (30,1)	
<b>PEC Visual Alterado</b>	<b>Latencia A/Amplitud N</b>	16 (10,8)	12 (8,4)	
<b>PEC Visual Alterado</b>	<b>Latencia A/Amplitud A</b>	46 (31,1)	57 (39,9)	0,372

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 16 (a). PEC Visual/ subtipos de alteraciones</b>	1,12 (0,83-1,52)
	1,14 (0,76-1,77)
	0,84 (0,64-1,24)

**4.15.3.1 TEL y PEC Auditivo en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación a los Potenciales Evocados Cognitivos Auditivos en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados no son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH. Tabla 17 y 17 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 17. Neurofisiología Clínica/PEC Auditivo</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
PEC Auditivo Normal	13 (8,7)	8 (5,6)	
<b>PEC Auditivo Alterado Latencia N/amplitud A</b>	30 (20,0)	47 (32,6)	
<b>PEC Auditivo Alterado Latencia A/Amplitud N</b>	23 (15,3)	19 (13,29)	
<b>PEC Auditivo Alterado Latencia A/Amplitud A</b>	84 (56,0)	70 (48,6)	0,091

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 17 (a). PEC Auditivo/ subtipos de alteraciones</b>	0,63 (0,62-1,03)
	0,88 (0,57-1,37)
	0,88 (0,61-1,27)

**4.15.4 TEL y Test de Atención Visual en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al Test de Atención Visual en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH y con una probabilidad en el riesgo de casi el doble (OR 1,71) para el diagnóstico en TDAH. Tabla 18 y 18 (a).

Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)	SI	NO	p
<b>Tabla 18. Test de Atención Visual</b>	x±SI/fr (%)	x±SI/fr (%)	
<b>Test de Atención Visual Normal (N)</b>	40 (27,8)	56 (39,7)	
<b>Test de Atención Visual Alterado (A)</b>	104 (72,2)	85 (60,3)	0,033

TEL y su relación con el TDAH	OR (CI 95%)
<b>Tabla 18 (a). Test de Atención Visual N/A</b>	1,71 (1,04-2,82)

**4.15.4.1 TEL y Test de Atención Auditivo en el diagnóstico en TDAH.** En el presente estudio, la presencia o no del Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) con relación al Test de Atención Auditivo en los niños diagnosticados con TDAH, los resultados son estadísticamente significativos para el diagnóstico en TDAH y con una probabilidad en el riesgo de casi de 1,25 para el diagnóstico en TDAH. Tabla 19 y 19 (a).

<b>Trastorno Específico del Lenguaje (TEL)</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>p</b>
<b>Tabla 19. Test de Atención Auditivo</b>	<b>x±SI/fr (%)</b>	<b>x±SI/fr (%)</b>	
<b>Test de Atención Auditivo Normal (N)</b>	28 (19,2)	32 (22,7)	
<b>Test de Atención Auditivo Alterado (A)</b>	118 (80,8)	108 (76,6)	0,444

<b>TEL y su relación con el TDAH</b>	<b>OR (CI 95%)</b>
<b>Tabla 19 (a). Test de Atención Auditivo N/A</b>	1,25 (0,71-2,21)



# DISCUSIÓN



#### **4. DISCUSIÓN**

El presente estudio ha sido dirigido al conocimiento clínico de la heterogeneidad sintomática y fenotípica del niño con diagnóstico en TDAH, más allá de lo que clínicamente evalúa y diagnostica el DSM IV. Finalmente, analizar datos personales y clínicos en ambos padres que han sido también estudiados previamente por la literatura científica dentro de las dificultades en el desarrollo en general, para comprender la contribución de los biomarcadores neurofisiológicos como a todos los aspectos hallados, con el propósito de colaborar en la detección temprana del TDAH en la atención pública sanitaria.

En primer lugar, se ha obtenido en un total de 297 niños diagnosticados con TDAH, datos, antecedentes y resultados de estudios clínicos en cada uno de ellos, principal objeto de presente estudio, como así también, datos socio-demográficos homogéneos en cuanto a nacionalidad y perfil económico y cultural en ambos progenitores y finalmente, antecedentes médicos maternos.

Comenzando por el análisis del tipo de fecundación de los niños diagnosticados con TDAH del presente estudio, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, se sabe que no significa que la diferencia sea grande, importante o significativa en el sentido estricto de la palabra y que sólo indica que no hay diferencias, pero dentro de la clínica, si las puede haber y en forma evidente. Las mujeres que se someten a una fecundación in vitro de embriones (FIV), sufren un complicado embarazo, estrés físico y psicológico y emociones negativas, que pueden afectar la salud durante el embarazo y el desarrollo del feto. Se ha estudiado, en mujeres en tratamiento FIV que el estrés psicológico aumentó significativamente durante las primeras 20 semanas de embarazo, pero no aumentó en forma destacada en las participantes con embarazo espontáneo (308). Y como se ha desarrollado en Factores de riesgo pre y postnatal en el TDAH, elevados niveles de exposición fetal al estrés prenatal, especialmente al comienzo del embarazo, podía afectar negativamente en el desarrollo cerebral del feto, que se reflejará en habilidades intelectuales y lingüísticas (76-80).

No se obtuvo diferencias estadísticas significativas entre la gestación única y múltiple, sin embargo, y como se ha comentado anteriormente, entre los factores de riesgo clínicos para nacimientos de niños prematuros se incluyen, no sólo características demográficas y hábitos en el comportamiento, sino también antecedentes obstétricos, incluyendo preeclampsia y diabetes mellitus gestacional, comentados anteriormente, como así también los embarazos múltiples (320). En nuestro estudio, 18 niños gemelos diagnosticados con TDAH nacieron <36 semana de edad gestacional y en 13 de ellos, el peso gestacional era inferior a la semana de nacimiento, por lo tanto, clínicamente en estos casos, el embarazo múltiple tuvo una mayor riesgo en la salud de la madre y en el feto en desarrollo.

En el estudio, la paridad múltipara con respecto a la primípara representa proporcionalmente más del triple. Y con relación al tamaño de las familias de los niños diagnosticados con TDAH, las familias con 2 hijos la más representativa en el estudio. Observamos que las familias con uno, dos y tres hijos, arrojan diferencias estadísticamente significativas según el género, pero en las familias con cuatro o más hijos, no recogemos diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el sexo de los niños por el escaso número de ellas. Es importante recordar, que los padres a cargo de la crianza de varios hijos donde uno de ellos está diagnosticado con TDAH, en comparación con familias con niños sanos, presentan mayores niveles de stress, predisposición a un comportamiento más negativo con los hijos y menor adaptabilidad (323).

En lo que respecta al tipo de parto de las madre de los niños diagnosticados con TDAH, obtenemos un 26% de cesáreas, como obtiene Silva et. Al ( $p=0,677$ ) (131), representando igualmente una proporción muy elevada si tenemos en cuenta no solo el tamaño de la muestra, sino también, que el parto por cesárea es un factor de riesgo en los niños con TDAH (131, 324-325).

En cuanto al orden de nacimiento de los niños diagnosticados con TDAH con respecto a sus hermanos no representa un valor estadístico significativo, sin embargo, es proporcionalmente elevado el nacimiento en el primer lugar y en la relación entre género y diagnóstico en TDAH. El primer lugar es también significativamente elevado en comparación con las niñas (48,24% y 11,40%, respectivamente) y con respecto a los

demás posiciones de nacimiento entre los hermanos, datos que coinciden también con los autores (132, 327-328).

Adentrándose específicamente en los datos clínicos de los niños con diagnosticado en TDAH relacionado con el género, los resultados demuestran claramente una mayor y significativa proporción de niños (73,40%) con respecto a las niñas (26,60%) con el mismo diagnóstico, siendo la misma que encontramos en la literatura científica, donde la suma e interacción de diversos factores neurobiológicos y ambientales parecen ser determinantes para que se diagnostiquen más del doble de niños con TDAH (125-130, 335). Asimismo, las niñas diagnosticadas con TDAH de Tipo Inatento y los niños con TDAH de Tipo Combinado representan los dos perfiles clínicos destacados por género en el TDAH, siendo éstas características clínicas en el comportamiento según la literatura científica una causa directa que determina más niños que niñas diagnosticados (97, 115-124).

Sobre las condiciones en el nacimiento de los niños diagnosticados con TDAH existe un importante interés en la prematuridad y en el bajo peso al nacer. Estas desventajas en la interrupción en el desarrollo prenatal pueden predecir a largo plazo resultados perjudiciales comorbilidades psiquiátricas y cognitivas en el niño con TDAH (131, 303, 336-338).

Es interesante observar cómo se va incrementando el diagnóstico de TDAH en los niños a medida que nos acercamos a diciembre, donde según el calendario escolar en España, representa a los niños más jóvenes del curso. Partimos con un proporción en el primer cuatrimestre que casi se duplica en el tercero (26,40% vs 40,40%). Richard Morrow obtiene la misma conclusión en su extensa investigación con 937.943 niños con TDAH. En los resultados hallamos un sesgo por haber reagrupado sus datos en cuatrimestres por ser nuestra muestra muy pequeña en comparación con la suya, motivo por el cual, se pierden sus evidentes hallazgos obtenidos mes a mes sobre cómo aumenta el diagnóstico en TDAH a medida que se acerca diciembre (339).

En el estudio, también se destacan las condiciones de desarrollo psico-físico y en la salud general en el niño diagnosticado con TDAH. Llama la atención, la presencia de un 12,46% en dificultades en el desarrollo motor, que luego en la clínica se observa con la presencia de niños con TDAH con escasas habilidades motrices finas y gruesas y un juego manual y exploratorio pobre. Si tenemos en cuenta que durante la infancia,

las experiencias de movimiento son cruciales para proporcionar oportunidades de aprendizaje y la promoción del desarrollo de importantes habilidades cotidianas, tales como el uso correcto de los cubiertos, dibujo y jugar con juguetes y juegos. El reconocimiento de la importancia de la evolución de la competencia motriz para el desarrollo social y emocional está aumentando también debido a los numerosos estudios que muestran una relación significativa entre estos dominios (340). Además, surge la hipótesis de que los problemas psicosociales son consecuencias secundarias de los problemas en el desarrollo motor (341), déficits que tienden a aparecer cada vez más cuestionados en el niño por las demandas sociales y por los compañeros en los años escolares (342). Los problemas en el dominio lo social en niños con dificultades motoras también han sido reportados por los padres y el nivel de destreza es observado dentro de la clínica (343). Hoy en día, si a las dificultades cognoscitivas que presentan los niños con TDAH, se le suma la inhabilidad en el deporte y/o en el juego, probablemente conlleve en el niño consecuencias emocionales, por lo tanto, evaluar estas destrezas y fomentar su práctica, son imprescindibles para mejorar las destrezas motrices en general y para desarrollar las emociones positivas que provocan las actividades físicas y lúdicas. Otra condición en la salud del niño con TDAH, son la presencia de un 8,08% de cefaleas. A pesar de que la prevalencia de dolores de cabeza en los niños con TDAH, así como su asociación con la duración y la frecuencia de dolor de cabeza son aún contradictorias, ambas condiciones, TDAH y dolor de cabeza, influyen entre sí de forma simultánea en las dificultades de concentración, hiperactividad y en los síntomas conductuales inadecuados, como así como también en el estrés familiar y/o escolar, siendo los dolores de cabeza un indicador psicológico (258, 344). Resumiendo, los dolores de cabeza frecuentes en el niño pueden aumentar la distracción (345) y deteriorar los aprendizajes posteriores (259). En cuanto al 5,05% de enuresis nocturna primaria (ENP) en las historias clínicas de los niños con TDAH donde esto fue preguntado, dato básico dentro de la anamnesis si tenemos en cuenta los numerosos problemas psicológicos informados por los padres de los niños con enuresis en comparación con aquellos niños que no presentan enuresis (346), consideramos un aspecto en el desarrollo válido de ser tenido cuenta dentro de la clínica del niño TDAH. En un estudio de imágenes por fMRI en memoria de trabajo con los niños con ENP mostraron una reducción significativa de la actividad en el cerebelo

posterior izquierda en comparación con los controles (347). Otro estudio en fMR demostró una baja activación en la corteza prefrontal derecha y un aumento de la actividad en el hemisferio izquierdo en niños con ENP en comparación con los controles sanos durante la inhibición de la respuesta motora, indicando una red anormal de las áreas del cerebro durante la respuesta de inhibición en los niños con NE primaria (348). Y en relación con la importancia de los resultados neurofisiológicos en el presente estudio, la P300 presenta anomalías en niños con ENP por latencias prolongadas P300 (349-350) o una reducción de P300 amplitud en región parietal (Pz) (351) que proporciona evidencia del déficit en la maduración uniforme de estructuras corticales mayores, especialmente en el circuito de la corteza motora.

En cuanto al antecedente procedente de ORL sobre un 10,43% de insuficiencia respiratoria por obstrucción en las vías aéreas altas y un 12,10% de amigdalectomía y/o adenoidectomía en los niños con TDAH, son antecedentes interesantes en el estudio considerando que una investigación previa demostró una disminución de los síntomas del TDAH a los dos-trece meses posteriores a la cirugía, sugiriendo que la mejoría posterior a la adenoamigdalectomía indicaba que los síntomas del TDAH están también relacionados con los trastornos del sueño para respirar (352).

El antecedente procedente de OFT de un 12,45% de insuficiencia en la convergencia ocular en los niños con TDAH, resultan relevantes en el presente estudio porque se han demostrado que junto a déficits oculares, a menudo se acompañan de bajo rendimiento escolar y de pobres habilidades en la lectura, ambas dificultades existentes en las historias clínicas los niños con TDAH analizadas. Incluso se ha postulado que el tratamiento de insuficiente y subyacente anomalía en la convergencia ocular podría mejorar el funcionamiento de los niños diagnosticados con TDAH (261). Aunque la gama y el espectro de alteraciones oculares varían sustancialmente entre los estudios, su existencia junto con otras dificultades neurológicas y en el comportamiento, pueden obstaculizar el desarrollo general de los niños con TDAH. Como ametropía y heterotropía pueden ser tratadas fácilmente y potencialmente mejorar el funcionamiento de estos niños, es aconsejable realizar un examen oftalmológico como parte de la evaluación de rutina (260).

En lo que respecta a un 16,16% de patologías alérgicas en los niños con TDAH según datos procedentes de Alergología, un 7,74% está caracterizado por la presencia

de atopias, enfermedades que junto con el asma han sido asociadas con el TDAH, aunque sus mecanismos subyacentes requieren mayor aclaración (256). Un estudio reciente realizado por la *National Health Insurance Research Database* (NHIRD) demostró que pacientes pediátricos con trastornos alérgicos tuvieron un sustancial aumento en las probabilidades de desarrollar TDAH. Los niños con eccema y asma se diagnostican con mayor frecuencia en niños con TDAH que en los niños sin TDAH, sin representar el asma un mayor riesgo para el TDAH (250). Estudios recientes han proporcionado algunas posibles explicaciones para la asociación entre el asma y el TDAH. En primer lugar, las citoquinas inflamatorias liberadas durante la alergia pueden pasar la barrera hematoencefálica (353) y activar mecanismos neuroinmunes que involucran a los circuitos cerebrales de la conducta y las emociones relacionados con TDAH (354). Imágenes por fMRI muestran que la corteza cingulada anterior y la ínsula están implicadas en la evaluación de la estimulación afectiva sensorial, en la regulación de las respuestas homeostáticas y en la percepción visceral. En las personas con asma y otras condiciones relacionadas con el estrés, estas regiones del cerebro pueden ser hipersensibles a las señales aferentes emocionales y fisiológicas específicas de la enfermedad, que pueden contribuir a la desregulación de los procesos periféricos, como ocurre durante un episodio atópico (355).

En los EEG de la muestra de los niños con TDAH se han obtenido la detección en un 24,24% de los resultados la presencia de actividad epileptiforme, comprobándose según la literatura de que existe en los niños puede existir sintomatología suficiente para el diagnóstico en TDAH y asimismo un estatus bioeléctrico subclínico alterado (270-274). Estos resultados brindan un mayor y completo diagnóstico, el adecuado seguimiento clínico y la puesta en marcha de sugerencias terapéuticas necesarias relacionadas con sus dificultades en la conducta y en las funciones cognitivas (273-275). Un posible método de integración podría incluir la realización en la evaluación clínica regular del TDAH de una serie de pruebas específicas y/o denominadas, biomarcadores. En una serie tal, una toma de algoritmo podría establecerse de tal manera que el poder de la sensibilidad de detección de casos médicos podría ser combinado con el poder potencial de la especificidad de un biomarcador (184). Se identificó al EEG como parte de un perfil clínico mayor que predijo la respuesta positiva al fármaco psicoestimulante denominado metilfenidato

(determinado por la reducción de los síntomas), como se así como los efectos secundarios (169). Cabe recordar, que en comparación con la RMI, el EEG es tolera mucho mejor los artefactos de movimiento y las grabaciones son posibles en ambientes naturales, ambos aspectos facilita el estudio en lactantes y en niños. Estas posibilidades han dado lugar a una amplia comprensión de los patrones EEG del desarrollo del cerebro, proporcionando así una base para el estudio del desarrollo atípico. Por otra parte, EEG proporciona un método para medir los presuntos mecanismos de trastornos del neurodesarrollo subyacentes, como la conectividad neuronal aberrante y la interrupción de la excitación cortical, ambos de los cuales tienen sus raíces en las aberraciones de interneuronas corticales y en los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Han sido bien documentadas las oscilaciones en estado de reposo de la maduración cerebral en la primera infancia, desde una disminución de las oscilaciones lentas (bandas delta y theta) a un aumento de la actividad de más alta frecuencia (bandas beta y gamma), es decir, a medida que el niño crece disminuye la actividad biológica lenta, aumentando la rápida y la coherencia interhemisférica (176). Resumiendo, por más de 40 años, la investigación EEG ha tratado de caracterizar y cuantificar la neurofisiología del TDAH, más consistentemente asociándolo con aumento de la actividad theta frontocentral banda y el aumento de la relación theta/beta ( $\theta / \beta$ ) durante el descanso comparación con los sujetos controles sin TDAH. Informes recientes sugieren que, si bien estas medidas de EEG muestran fuerte validez discriminante para el TDAH, la heterogeneidad EEG también es significativa entre los individuos diagnosticados de TDAH (171).

La coherencia intra e inter-hemisférica en los Mapeos Cerebrales se encuentra alterada en el 55% de los niños del estudio y siendo el aumento de la coherencia intra-hemisférica en las bandas delta y theta, predominantemente en las áreas frontales del cerebro, como también lo han observado los investigadores y la disminución de la coherencia inter-hemisférica delta frontal, las alteraciones más representativas como también lo han observado los investigadores (173-174, 176, 198). También cabe destacar que en 43 mapeos (14,50%), hubo disminución de la coherencia inter-hemisférica para alpha en 27 niñas y sólo en 16 niños, se corresponde con la literatura donde son leves los síntomas en hiperactividad e impulsividad, como en las niñas en el estudio que presentan proporcionalmente mucho más TDAH de Tipo Inatento que tipo

Hiperactivo/Impulsivo o de Tipo Combinado, y este patrón EEG se ha visto relacionado con ello (176, 356-357). Como la Coherencia en el qEEG mide simultáneamente una banda de frecuencia de la actividad cortical eléctrica entre diferentes lugares de colocación de los electrodos en el cuero cabelludo, es considerada un referente de las características estructurales y funcionales cerebrales y también, brinda una descripción de cómo diferentes partes del cerebro se relacionan durante la ejecución de tareas, proporcionando información sobre el grado de conectividad entre las estructuras subyacentes resultante del registro de un par de electrodos. El aumento o disminución de la coherencia entre las dos señales de EEG se ha interpretado como el reflejo de una fuerte o pobre conexión estructural o funcional entre las regiones corticales subyacentes (187), así que por todo lo comentado, la información sobre la coherencia puede colaborar en el diagnóstico y por lo tanto, merece seguir siendo estudiada.

Continuando los resultados neurofisiológicos, el 67,70 % de mapeos cerebrales están alterados principalmente por un incremento de la actividad de las ondas lentas (delta y theta) en regiones frontales, es decir, una desviación y un retraso en la maduración cerebral por un aumento de la actividad de las ondas lentas (delta y theta), resultando su desviación madurativa localizada específicamente en regiones frontales y centrales (n=42 con delta aumentada en reg. anteriores, n=31 delta/theta aumentadas en reg. anteriores, n=26 theta aumentada en reg. anteriores), habiendo una incidencia menor de retraso madurativo localizado en regiones posteriores (n=12 delta aumentada en reg. posteriores, n=24 delta/theta aumentadas en reg. posteriores), resultados que coinciden con los obtenidos por muchos investigadores como Robert Chabot, Adam Clarke, Joni Saby, Matijn Arns, MJ Hobbs, Josep Lubar y JN Saby (173-174, 177-179, 181, 189, 201, 203-204, 358). También, en 20 niños se obtiene un aumento de la banda alpha en regiones anteriores, siendo 14 de ellos, niñas, resultados EEG que coinciden con Clarke en su estudio sobre diferencias EEG según el género (177). Finalmente, en los pacientes con TDAH, los resultados qEEG con actividad lenta en regiones frontales, el tratamiento con fármacos psicoestimulantes responde favorablemente (359).

En la medición del cociente theta/beta (TBR) un 46 de un total de 52 Mapeos Cerebrales, es decir el 88,46% alterados y considerando que es una medición de la potencia (amplitud de la onda al cuadrado) producido por las ondas cerebrales que

alteran entre 3,5 y 28,0 Hz en los niños con TDAH (171) y ha sido a menudo reportado en la literatura por hallarse aumentado en niños con este trastorno, especialmente desde el comienzo de este siglo, resulta un dato relevante en el presente estudio (359). La relevancia de TBR en el TDAH se ha fortalecido desde las primeras hipótesis que se lo vinculaba a los aumentos de la actividad de ondas lentas que contribuían a esta relación con un estado de hipo-activación (203-204), una de las caracterizaciones principales de la enfermedad (205). Los aumentos tanto en actividad de la banda theta y en la relación theta/beta son dos de los hallazgos del EEG más confiables en el TDAH hasta la fecha. Esta asociación junto con el resultado de que en el TDAH aumentan los errores de omisión sugiere que la relación  $\theta/\beta$  puede ser el reflejo de una mayor impulsividad y de una dificultad para procesar y responder a los estímulos presentados adecuadamente en tiempo y forma. Un meta-análisis reciente informó que este marcador  $\theta/\beta$  es muy robusto, con un tamaño de efecto de 3,08 (171) muy estable en el tiempo y con un intervalo de confianza de de 0,96 (208). Sin embargo, un reciente meta-análisis, incorpora datos estandarizados (misma condición de grabación con ojos abiertos y la misma localización de grabación, en Cz) llegó a la conclusión de que esta relación Theta / Beta no es un marcador de diagnóstico fiable para el TDAH y que podría tener un valor en el pronóstico (360). Sin embargo, un índice theta/beta elevado es consistente con los hallazgos en los estudios en neuroimágenes que revelan un riego sanguíneo reducido, una actividad metabólica reducida, diferencias en la activación y un volumen decreciente del lóbulo frontal en muchos pacientes con TDAH (31). En otro estudio con niños con TDAH, se ha encontrado una correlación positiva significativa entre el valor en la banda theta y las puntuaciones de falta de atención en la versión coreana del ADHD Rating Scale (K-ARS) sobre la actividad de las regiones anteriores y centrales de los pacientes con TDAH. Además, la potencia theta fue significativa y positivamente correlacionada con los tiempos de reacción y con los errores de comisión de los denominados Continuous Performance Test (CPT), sugiriendo finalmente, que el qEEG en reposo puede ser utilidad clínica para correlacionar el TDAH (361). Es decir, posiblemente, puede aplicarse para distinguir subgrupos que responden de manera diferente a los diversos tratamientos. Esto ya ha sido ilustrado en la investigación, estudiándose la relación entre los parámetros de EEG y respuesta al tratamiento con medicamentos estimulantes (362).

Los Potenciales Evocados Cognitivos (PEC) Visual y Auditivo, estudio no invasivo con una magnífica resolución temporal, se encuentran alterados en las mediciones de latencia y/o amplitud en un 78,70% y 93,00% respectivamente. Las ondas de los PEC están asociadas con el flujo de información sensorial de la actividad funcional procedente de varias áreas corticales, o dicho de otra forma, la suma de múltiples fuentes generadas en diferentes lugares y asociados con diferentes procesos neuronales.

Las desviaciones en latencia y amplitud en pacientes diagnosticados de TDAH fueron informados en varios estudios previos (223-224, 227-231). Recordando que la amplitud refleja los recursos de atención asignados o empleados y la latencia, la velocidad de clasificación, cabe destacar la repercusión que estos componentes alterados tienen en el rendimiento intelectual, motivo por el cual han relacionados con los procesos cognitivos. Si los niños con TDAH presentan una amplitud disminuida que parece no normalizarse con la edad, su impacto junto con la sintomatología propia del TDAH, probablemente se vea reflejado en el potencial académico (363).

En el TDAH existen varias condiciones que pueden coexistir en el niño con TDAH. En primer lugar en el presente estudio se comprueba que fueron significativas las dificultades en los aprendizajes. El Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) se encuentra en el 51,20% y las dificultades en la lectura y escritura en el 57,23%, motivo por el cual, se realizó un análisis específico que más adelante se describe, mientras que en el momento del estudio, los déficits emocionales, tales como la depresión y ansiedad en un 28,00% y las dificultades en la relación social con los demás niños en un 25,00%, fueron menos acusados. En las HC se ha comprobado que los padres de los niños con evidentes dificultades académicas y/o de conducta, estaban más angustiados en comparación con los padres de los niños más pequeños que estaban iniciando la Educación Primaria donde aún las exigencias académicas no son tan acusadas, atribuyéndose más el motivo del problema a sus rasgos familiares o incluso a ellos mismos, pero también, aportaban comentarios acerca de una franca previsión de fracaso escolar para sus hijos. También se ha detectado que los padres de niños con problemas de relación y adaptación social con fracaso escolar presentaban mayores dificultades generales, por lo tanto, estaban aún peor que los anteriores padres y niños comentados. Muchos investigadores han estudiado la ansiedad y depresión en niños

con TDAH, siendo resultados relativos en las diferencias de género por sus diversas variables, probablemente debidas a las diferencias en características de la muestra y por los criterios utilizados por los investigadores para definir el trastorno. Algunos estudios reportan pocas diferencias coexistentes en la sintomatología y problemas entre los géneros, con la excepción del comportamiento menos perjudicial en las niñas (9, 38), mientras que otros sugieren que las adolescentes pueden sufrir más ansiedad, la depresión y el rechazo de los compañeros que los niños (25) o chicas jóvenes con TDAH (22). Un seguimiento clínico desmostró que las niñas con TDAH tenían 2,4 veces más probabilidades que los niños de un ingreso psiquiátrico en la edad adulta, caracterizándose por puntuaciones bajas en hiperactividad pero con problemas serios de externalización (10). Otros investigadores, como Bauermeister, argumentan en contra de la hipótesis de que las secuelas y los riesgos para el TDAH sean sistemáticamente diferentes entre niños y niñas. En sus conclusiones sobre las asociaciones similares entre los resultados de las variables, la excepción general es la suspensión o expulsión escolar, siendo las niñas las que presentan una mejor competencia escolar. La magnitud de la relación de los odds ratios para esta interacción fue superior a 11,3, lo que significa que la asociación es más de 11 veces más fuerte para los niños que en las niñas. Este hallazgo es intrigante porque, si bien la suspensión o expulsión de la escuela por lo general se explica por la presencia de comportamientos inadecuados externalizados, ambos sexos presentan tasas similares de trastornos del comportamiento disruptivo (335). De todas formas, retomando la importancia que representan los indicadores o alarmas tempranas de que algo en el niño no está evolucionando adecuadamente, es importante detectar la presencia de ansiedad en los niños, incluso aún siendo pequeños, porque hay un perfil de características molestas propias de la ansiedad y el TDAH en los años de educación infantil, habiéndose asociado la desregulación emocional a la edad de 18 meses con síntomas de ansiedad, de TDAH y la existencia compartida de TDAH y ansiedad a la edad de 3 años (364) .

En lo que respecta a la edad en el momento del embarazo de los progenitores (114 madres y 84 padres) de los niños diagnosticados con TDAH del estudio, se obtienen diferencias estadísticamente significativas en todas las edades maternas y paternas analizadas ( $p < 0,001$ ), como también, en los obtenidos en las

madre por Silva D. et al (303). Se comprueba que la edad materna más representativa de los niños con TDAH es entre los 30-34 años (31,57%) mientras que en los autores, se encuentra en edades menores, es decir, de 25-29 años y la edad paterna más representativa de los niños con TDAH es de 30-34 años (50,00%). Asimismo, se obtiene el triple de madres mayores de 40 años (4,38%) en comparación con los hallazgos de los autores (1,32%), motivo por el cual la edad mayor de las madres de los niños con TDAH merece continuar siendo estudiado en una muestra mayor, como así también y bajo las mismas circunstancias, si una edad  $\leq 20$  materna y paterna, aumenta el riesgo para el diagnóstico en TDAH como se ha comenzado a estudiar (304).

Sobre el nivel de educación de los progenitores del niño con TDAH se ha valorado desde la falta de graduación escolar hasta la obtención de titulación universitaria. La importancia en el nivel de escolarización materna y su impacto en la crianza y educación de los hijos, está ampliamente estudiado científicamente. Se ha reunido en la muestra el conocimiento del nivel de estudios en 44 madres y 49 padres. Durante el proceso de diagnóstico en el Servicio de Pediatría y en el Servicio de Neurofisiología Clínica, se ha detectado en las HC comentarios acusados que revelan preocupación constante y una dinámica familiar desbordada ante los síntomas y las dificultades escolares de sus hijos, no sólo por los datos que comparten, sino por cómo los cuentan. Las madres con estudios obtienen trabajos más cualificados, desencadenando mejores condiciones socio-económicas durante la infancia de sus hijos y así mismo, si esto último está presente, se consultan más las dificultades en el desarrollo con el médico (305)

Es elevada la proporción de madres y padres sin graduado escolar y lo es también en las madres según los datos obtenidos por Harris. La proporción de madres y padres con graduado escolar es semejante a la obtenida por Guerra-Prado D y Law EC (306-307). La proporción en estudios superiores en ambos progenitores del presente estudio es semejante a los obtenidos por los autores.

En cuanto a los antecedentes patológicos prenatales maternos, observamos que no hay un elevado riesgo de estos antecedentes en relación al género del niño en el diagnóstico del TDAH ( $p=0,281$ ). Sin embargo, que la  $p=>0,05$ , no sea estadísticamente significativa, no quiere decir que no lo sea desde el punto de vista clínico, sobre todo considerando nuestro el tamaño de la muestra. En ambos casos,

niña y niño, este tipo de antecedente clínico materno probablemente sea junto a otros más, aspectos interesantes de ser considerados en el TDAH. La amenaza de aborto ( $p < 0,001$ ) en 8 madres en un total de 38 antecedentes patológicos pre-natales maternos, es muy relevante clínicamente y su riesgo, probablemente dependerá de otros factores. Asimismo, siete madres con diabetes materna gestacional, es un dato por sí mismo, también clínicamente significativo. El desarrollo de diabetes materna gestacional (DMG) coincide con el período rápido del desarrollo del cerebro fetal (Henrichs J, 2008; Jokhi RP, 2011- 309-310). Sin embargo, las consecuencias neuroconductuales a largo plazo se han mantenido relativamente inexploradas (311). Los resultados de los pocos estudios que han examinado este campo, hallaron déficits en las funciones motoras fina y gruesa (312-313), menor coeficiente intelectual verbal (314), deterioro del lenguaje (315), mayor falta de atención e hiperactividad (311, 313-316), y más pobre funcionamiento cognitivo general (317). La diabetes materna gestacional y un bajo nivel estado socioeconómico, especialmente ambos en combinación, aumenta el riesgo de TDAH en la infancia. Los esfuerzos de prevención a largo plazo deben ser dirigidos a las madres con DMG para evitar el desarrollo subóptimo neuroconductual y mitigar el riesgo de TDAH entre su descendencia (318). Los antecedentes de desprendimiento placentario moderado y de sangrado, estuvieron presentes en cuatro madres, y es otro dato clínico materno del embarazo interesante en nuestro estudio, por ser considerado uno de los distintos mecanismos para la patogénesis de trabajo de parto prematuro que ha descrito la literatura científica (319), y que en nuestro estudio, representó el nacimiento prematuro en tres niños. Además, siete madres presentaron preeclampsia durante el embarazo, representando como en los anteriores antecedentes, un hallazgo clínico y estadísticamente significativo, ya que en cinco niños, desencadenó nacimientos pre-término (320-321). En un estudio del 2014, el riesgo de TDAH se mantuvo elevado en los niños expuestos a tabaquismo materno, preeclampsia, infecciones urinarias maternas, partos inducidos y nacimientos pre-término, independientemente de su sexo. Para los niños, la amenaza de un prematuro trabajo de parto representó un riesgo elevado, y para las niñas la condición poco común de prolapso de cordón casi se triplicó el riesgo de TDAH. Algunas circunstancias relacionadas con la madre con respecto al embarazo y parto y específicamente, al recién nacido, contribuyen en el

riesgo posterior de TDAH con pocas diferencias respecto al género (303). En otro estudio, se demostró también que la preeclampsia es un factor de riesgo para el TDAH (322).

En cuanto a los antecedentes clínicos de familiares directos del niño diagnosticado con TDAH, entendiéndose por directos a aquellos que son consanguíneos, es decir, que existe una relación por el lazo directo de sangre, se obtiene un resultado total elevado (48,20%) de patologías relacionados con TDAH, Epilepsia y enfermedades neuropsiquiátricas. A pesar de la alta heredabilidad de 70 a 80% en el TDAH (329-330), ha sido difícil identificar los genes que subyacen a este trastorno. En un reciente estudio noruego mediante el estudio denominado *genome-wide association* (GWA), herramienta útil para el descubrimiento de nuevas variantes de riesgo que permite una libre interrogación e hipótesis de todo el genoma, identificó genes implicados en la regulación de la expresión génica y la adhesión celular que dada su heterogeneidad siguen siendo estudiado (331). La falta de hallazgos de asociación genética robustas en el TDAH puede explicarse por su naturaleza poligénica y multifactorial (332-333). Un factor potencialmente importante adicional puede ser la heterogeneidad genética de los subtipos de TDAH relacionados con la edad (infancia frente ADHD adulto) que pueden tener diferentes mecanismos genéticos subyacentes. Está bien establecido, por ejemplo, que la edad influye de manera relevante en el rendimiento cognitivo del TDAH (334).

## **Resultados 2º parte**

En la segunda parte del análisis de los datos, demostrar si las dificultades en el lenguaje constituyen una prevalente y frecuente comorbilidad en el TDAH, aportando un mayor conocimiento para su detección temprana y para la realización del diagnóstico diferencial que permita poner en marcha medidas terapéuticas y/o psicoeducativas dirigidas a aminorar los síntomas, es uno de los principales propósitos de este estudio. Detectar y saber cuándo en un niño el lenguaje presenta signos evidentes de alarma en su desarrollo y adquisición, no es una tarea fácil para el pediatra que no es un experto en lenguaje, motivo por el cual, muchas veces, ésta detección se realiza más tarde de lo conveniente y/o surge pronto o tarde por los educadores del niño. La literatura científica, sobre en niños con TDAH estudiados por

la literatura científica, comprueban déficits receptivos (365), incluso los TDAH de tipo inatento, la inatención parece estar vinculada también con dificultades en la comprensión del lenguaje, con una actitud que aparentemente no escuchan y no siguen las instrucciones del maestro de instrucciones (366). Dificultades pragmáticas, en la memoria de trabajo verbal y el análisis del discurso parecen ser afectados en el TDAH, no sólo por estar en parte relacionados con las habilidades del lenguaje, sino también a las funciones ejecutivas en general (215-232, 367). Incluso, las dificultades principalmente en comprensión verbal, en organización sintáctica y pragmática, frecuentemente observado en el TDAH, nos despista con un intacto procesamiento fonológico (368). Los niños con TDAH tienen una mayor prevalencia de problemas de lenguaje que los niños controles, y los problemas de lenguaje en niños con TDAH contribuyen notablemente a un funcionamiento académico pobre (369). Por lo tanto, en niños con TDAH la comorbilidad con trastornos del lenguaje deben ser consistentemente detectados y, cuando está presente, ser tenido en cuenta para desarrollar estrategias de intervención individuales, siendo la falta de atención un buen indicador en el trastorno del lenguaje.

Nuevamente las dificultades en el lenguaje y en la lectura y escritura, están también más presentes en los niños en comparación con las niñas con TDAH, déficits cognoscitivos que desencadenan bajo rendimiento académico, más suspensos en las notas escolares e incluso un mayor consumo de recursos de atención escolar y asistencia terapéutica en los niños (335), como hemos podido comprobar en los niños con TDAH estudiados (237-250).

En el análisis del TEL entre embarazo único y múltiple en las madres de los niños con TDAH, los resultados no estadísticamente significativos, pero hay un incremento en su riesgo (OR 1,05), mientras que entre embarazo sin y con tratamiento de fertilidad, no se obtiene un incremento de riesgo del segundo con respecto al primero dentro del diagnóstico de TDAH.

El análisis sobre el TEL y su relación con el Diagnóstico TDAH (DSM-IV) en los niños del estudio, se observa un riesgo de un 7,17 veces más de presentar un TEL aquellos niños con diagnóstico de TDAH de tipo Inatento y/o Combinado.

En el análisis del TEL relacionados con la presencia del Trastorno de la lectura-escritura (TLE), observamos una asociación muy elevada junto al diagnóstico del TDAH.

La relación entre déficit del lenguaje y trastorno de la lectura-escritura con el TDAH, han sido encontrados en diversos investigadores. Los niños con TDAH con dificultades en la lectura-escritura presentan también antecedentes de dificultades en el desarrollo del lenguaje (370) como encontramos en el presente estudio. Helland, encuentra un 80,70% de niños TEL con TDAH y un 42,6% de niños con TDAH pero sin TEL, siendo el grupo más afectado el que cursa con TDAH y TEL porque el niño presenta limitaciones en sus habilidades lingüísticas que no se pueden explicar bajo otros factores y dificultades pragmáticas, es decir, dificultades en su uso social y de interpretación bajo diversos contextos (371). Los niños con TDAH con una mayor prevalencia de problemas de lenguaje después de ajustarse el estudio los factores sociodemográficos y comorbilidades y compararlo con niños con TDAH sin dificultades en el lenguaje, encontraron que los primeros tenían más problemas por presentar un nivel pobre de lectura, como así también el cálculo matemático y la competencia académica, sin diferencias significativas de género y siendo más común las las dificultades lingüísticas en el TDAH de tipo Combinado. Contrariamente a lo esperado por los autores, los problemas de lenguaje no fueron asociados con un peor funcionamiento social, precepción paterna que podría ir cambiando a medida que avanza la escolarización primaria de sus hijos (369), porque los problemas en el lenguaje pueden ejercer una mayor influencia en la competencia social, como en las relaciones con los compañeros, a medida de que se convierten cada vez más complejas con la edad (372).

En el análisis sobre TEL y su relación con las dificultades de relación social con sus pares en los niños con TDAH, arroja un valor no significativo estadísticamente, pero considerando lo anteriormente comentado sobre las dificultades pragmáticas y de comprensión verbal contextual, sumada la presencia de la frecuente presencia de ansiedad en los niños con TDAH, se produce un impacto negativo, para hacer y mantener amigos y/o en la interacción social en general con otros, es claramente observado en la clínica y en la literatura científica (372-374).

En el análisis sobre TEL y su relación con las dificultades en el rendimiento académico, representa un riesgo cercano al triple (OR 2,87, IC 95% 1,71-4,82), siendo un resultado muy próximo con los 72 niños que han repetido y/o cursan con adaptación curricular. Y como en la investigación de Bauermeister, los niños están más afectados en el ámbito de los aprendizajes escolares en comparación con las niñas

(335). Si se detectan las anteriores dificultades cognitivas presentes en el lenguaje y en la lectura-escritura, éste posible desenlace podría evitarse, como recurrir a la adaptación de las medidas pedagógicas necesarias para mejorar la situación académica y afectiva del niño con TDAH. Siguiendo esta línea, llama la atención que el apoyo escolar y/o Pedagogía Terapéutica, no arroje un riesgo significativo considerando lo anteriormente comentado y observando en cambio, que el tratamiento logopédico, representa un riesgo muy elevado (OR 26,36, IC 95% 10,96-63,40) para el diagnóstico en TDAH.

En los análisis de TEL junto a los resultados EEG y qEEG, se obtienen resultados significativos (OD 1,05 y OD 1,01 respectivamente), representando en el primer lugar, la actividad alterada o paroxística debe ser considerada aún cuando el resultado en el índice de confianza (IC 95% 0,61-1,78) no es significativo (269-275). La gravedad de la epilepsia también fue identificada como un factor determinante para la asociación con el TDAH (382). Algunos estudios han demostrado que la presencia de anomalías electroencefalográficas son más frecuentes en los pacientes con TDAH en comparación con la población en general, y también se cuestionan cuál es el riesgo de convulsiones en pacientes con TDAH cuando demuestran descargas epileptiformes en el EEG (194, 384-385). Y en cuanto a las dificultades en el lenguaje y los resultados qEEG, el TEL y una anomalía caracterizada por el aumento de las ondas theta durante condiciones de reposo, más evidentes en las regiones frontales, representan ambos datos, aspectos importantes y consistentes encontrados en pacientes con TDAH (172, 177, 188, 210-212, 385) .

Los análisis sobre TEL junto a los resultados en los Tests de Atención, Visual y Auditivo, arrojan valores predictivos e indicadores que permiten acercarnos al diagnóstico de TDAH de manera objetiva y cuantitativa, porque cuando existen déficits en las habilidades del lenguaje asociadas al TDAH que parecen razonables de detectar, el nivel defectuoso en la atención, interfiere en la adquisición y/o desarrollo del lenguaje. Estos resultados coinciden con los de Ramzi Hasson que de la misma manera los niños fueron significativamente más impulsivos, decir, presentaron una mayor cantidad de Errores de Comisión que las niñas (89,10% fueron resultados en los niños) (379), mientras pero no se ha encontrado ninguna diferencia en la falta de atención que provoca Errores de Omisión. En lo que respecta al género, la diferencia en este

resultado estaría determinada por una mayor presencia de impulsividad por parte de los niños y que según el diagnóstico de los niños del estudio, estaría relacionada también a una muy mayor proporción de niños con TDAH Tipo Hiperactivo/Impulsivo y de TDAH Tipo Combinado. Otro aspecto encontrado en ambos Test de Atención, es la alteración en el Tiempo de Respuesta/Tiempo de Reacción (TR), siendo según las investigaciones, una velocidad lenta en los niños con TDAH consistente con la incapacidad para suprimir los frecuentes ritmos espontáneos y naturales del estado de reposo del cerebro durante la actividad en esfuerzo cognitivo (380-381) que no sólo responsable de la mayor variabilidad en el TR (382-383), sino que también puede estar relacionados con anomalías sustancia blanca en el TDAH (384). Estos resultados en definitiva, sugieren que el TDAH está relacionado con dificultades en las tareas de atención sostenida y en otros procesos cognitivos superiores dirigidos al procesamiento de la información por la incapacidad en la transición (o en el mantenimiento en la transición), es decir, de un estado de descanso a estado activo cognitivo (381).

### **5.1 Limitaciones del estudio**

Considerado el TDAH como una patología multifactorial, sería oportuno e imprescindible que en el proceso de evaluación y seguimiento de los niños diagnosticados con TDAH por parte de los Servicios de Pediatría de los hospitales públicos, se estableciera un protocolo de uso sistemático para conocer con objetividad y para futuras investigaciones el medio donde el niño se desarrolla ampliando el interrogatorio clínico en la anamnesis y/o con la entrega de una documentación basada en preguntas dirigidas a los progenitores sobre otros datos precisos e interesantes en el niño, como por ejemplo, sus condiciones y características relacionadas con el confort y distribución de la vivienda (si duerme solo, si su habitación es silenciosa, luminosa y ventilada, si tiene o no ordenador o TV dentro o fuera de su habitación), el nivel de estudios de los padres y la presencia o no de la lectura dentro del hogar no sólo de la escolar obligatoria, sino también, la lectura por su placer en sí misma. Paralelamente, cuantificar los hábitos maternos y paternos en cuanto a consumo de tabaco, medicamentos, drogas y/o alcohol durante el embarazo

y durante la infancia del niño, las horas diarias semanales que el niño está en compañía con cada uno de ellos y con sus hermanos, el tiempo destinado al ocio, excursiones, actividades recreativas (cine, teatro, museos, exposiciones) y/ viajes.

No se ha podido comprobar estudios cuantitativos de despistaje clínico y/o inicio de diagnóstico diferencial en los niños del estudio por debajo de los 6 años de edad. Identificar correctamente síntomas tempranos en niños menores de 4 años que posteriormente a la edad de 8-9 años son diagnosticados con TDAH, TEL, Asperger y/o Epilepsia subclínica, resulta un desafío para los pediatras, no expertos en neurodesarrollo y con un tiempo de atención limitado a cada niño y su familia, motivo por el cual, ante las primeras sospechas fundamentadas por los padres y el profesorado de Educación Infantil, recurrir a un biomarcador no invasivo como son las pruebas neurofisiológicas, permitiría en el caso de estar alterados sus resultados, poner en marcha medidas terapéuticas y/o educativas, disminuyendo su incidencia sintomática en la Educación Primaria e se evitará su incompreensión y/o la falta de medidas de ayuda en curso.

A la dinámica interdisciplinaria, Pediatría y Neurofisiología, sin la incorporación de profesionales con vasta experiencia en el campo de la Neuropsicología Clínica, específicamente en TDAH, Autismo y Asperger y de la Logopedia, específicamente en el Trastorno Específico del lenguaje (TEL) y en Dislexia, aún no representa una unidad de detección, diagnóstico y seguimiento clínico en los trastornos del desarrollo infanto-juvenil al nivel de los estándares internacionales.



# **CONCLUSIONES**



## 6. CONCLUSIONES

1- El proceso de evaluación y diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) continua siendo difícil debido a su significativa complejidad etiológica y fenotípica y a su variada y amplia comorbilidad.

2- Se identifica que el tipo de fecundación, de embarazo y de parto, como también, la paridad, el tipo de gestación, la edad gestacional del niño en el momento del nacimiento, los antecedentes perinatales y postnatales en los niños diagnosticados con TDAH y los antecedentes de la salud materna y de los familiares directos, arrojan resultados estadísticamente significativos y relevantes en el proceso de identificación y posterior diagnóstico.

3- Se valora que una adecuada evaluación y diagnóstico del TDAH interdisciplinario dentro del sistema público sanitario, amplía el conocimiento sobre su caracterización fenotípica y, confirma la existencia de una mayor proporción de niños en comparación con las niñas con el mismo diagnóstico en TDAH.

4- Se comprueba que resulta más rápido y asequible la detección de los subtipos Hiperactivo/Impulsivo y Combinado, resultando ambos subtipos de TDAH los más frecuentemente diagnosticados en la infancia y adolescencia. Los nacidos durante el último cuatrimestre del año, se encuentran proporcionalmente más diagnosticados y cursan con un rendimiento académico pobre, con adaptación curricular y/o repetición del curso.

5- Se identifica que el avance en el conocimiento de posibles dificultades en el desarrollo de los niños, está permitiendo que las viejas apreciaciones y comentarios verbales familiares, tales como “es un soñador”, “está en su mundo”, “lo que ocurre es que es tímido”, “no le gusta hablar”, “es muy callado”, han dejado de ser consideradas características de la personalidad o de actitud. Cuando la actitud del niño se acompaña de déficits sociales y/o académicos, los pediatras, aprecian que al niño algo le está ocurriendo y que merece ser estudiado y diagnosticado.

6- Se ha comprobado que en la consulta pediátrica, la conducta inatenta, impulsiva y/o hiperactiva, a veces sobrepasa o confunde la detección de déficits en el lenguaje, y no necesariamente en el habla que pueden coexistir frecuentemente en el TDAH.

7- Se ha comprobado la existencia de retrasos en la adquisición y/o déficits en el desarrollo del lenguaje y tratamientos en Logopedia en los niños del estudio. El acompañamiento y asesoramiento familiar por el Servicio de Pediatría sobre la importancia que representa el lenguaje en el desarrollo cognoscitivo de sus hijos, ha desencadenado una mayor y mejor estimulación lingüística paterna y/o la participación profesional de Logopedas.

8- Se identifica, comprensión de las dificultades emocionales en los niños y/o de problemática parenteral como factores de riesgo en el TDAH, descartándose confusión y favoreciendo decisiones clínicas oportunas. La detección pediátrica de sintomatología depresiva y/o ansiosa en los niños con diagnóstico en TDAH ha reducido el riesgo emocional evitado la remediación por el bajo funcionamiento conductual y académico. Los niños son derivados oportunamente a las Unidades de Salud Mental Infantil (USMI).

9- Se observa que las dificultades generales en la salud y los accidentes o tropiezos del niño con TDAH del estudio son atendidos por los demás servicios del hospital (ORL, OFT, Alergia, Traumatología).

10- Los estudios neurofisiológicos denominados: EEG, Mapeo Cerebral (coherencia y cociente theta/beta), Potenciales Evocados Cognitivos y Test de Atención brindan una mayor conocimiento en el proceso de valoración y diagnóstico de las complejas patologías del desarrollo, como es el TDAH y permite comprobar la existencia o no de epilepsia.

11- Se observa que al brindar un diagnóstico en TDAH a la familia del niño realizado en forma interdisciplinaria por profesionales procedentes de la neurofisiología y pediatría con experiencia en TDAH y según los avances en los últimos veinte años en esas disciplinas, una estrategia clínica competente que evitaría el sobre e infradiagnóstico y acortaría los plazos para obtenerlo.

12- Se ha podido comprobar que en la decisión pediátrica para la prescripción farmacológica, se evalúa la severidad de los síntomas y el déficit en el funcionamiento en general influenciado por múltiples factores que actúan concurrente y independientemente. Los pediatras no deciden la prescripción de un medicamento en solitario o sin informar activa y participativamente a los progenitores, sino que se arriba a ella colectivamente y considerando los resultados neurofisiológicos y académicos que en conjunto, les permite una decisión clínica correcta.

13- Finalmente, se comprueba que los resultados obtenidos han sido muy significativos y constituyen un claro ejemplo de que los niños y adolescentes diagnosticados con TDAH por los Pediatras de un Servicio de Pediatría en un hospital público, quienes previamente detectan la presencia de aspectos sintomáticos y evolutivos, coinciden con las observaciones y resultados que la literatura científica de las últimas dos décadas viene comprobando sobre este trastorno y que los resultados, por lo tanto, no obedecen a una cuestión sociocultural propia de la ciudad de Valencia.



# **Bibliografía**



## **Bibliografía**

- 1 - Kirk L. Neurofeedback protocols for Subtypes of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Handbook of Neurofeedback by Evans J. The Haworth Medical Press, 2007; cap. 5, 274-276.
- 2 - Monastra VJ, Monastra DM, George S. The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2002;27(4):231-49.
- 3 - Rossiter T. The effectiveness of neurofeedback and stimulant drugs in treating AD/HD: part II. Replication. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2004;29(4):233-43.
- 4- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-94.
- 5- Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, et al Economic impact of childhood and adult attention deficit /hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:990-100
- 6- Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*. 2009;126(1):13-50
- 7- Barkley RA, Fischer M, Fletcher K, Smallish L. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2004; 45:2 pp 195-211.
8. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child* 2005; 90 (Suppl 1):i2-i7.
9. Klassen AF, Miller AR, Fine S. Health related quality of life in children and adolescent who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004; 114:e541-7.
10. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*, 2005; 162 (9):1621-7.
11. Wender E. Managing Stimulant Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Update. *Pediatrics in Review* Vol. 23 No. 7, 2002 pp. 234 -236

12. Barkley, RA, DuPaul, GJ, McMurray, MB. A comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity. *J Consult Clinical Psychology* 1990; 58:775-89.
13. Johnston, C, Pelham WE, Murphy HA. Peer relationships in ADHD and normal children: A developmental analysis of peer and teacher ratings. *Journal Abnorm Child Psychol*, 1985 Volume 13 (1), 89-100.
14. Pope AW, Bierman KL, Mumma GH. Relations between hyperactive and aggressive behavior and peer relations at three elementary grade levels. *J Abnorm Child Psychol*. 1989 Jun; 17(3):253-67.
15. Pliszka, SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005, 57:1385–1390.
16. Faraone SV. Etiology and pathophysiology of adult attention deficit hyperactivity disorder. *Prim Psychiatry* 2004a, 11: 28–40.
17. Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult attention deficit/hyperactivity disorder? Results of a population screen of 1019 adults. *J Atten Disord* 2005, 9(2):384 –391.
18. Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Neuropsychology* 2004, 18:485–503.
19. Bush G, Valera EM, Seidman LI. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005, 57:1273–1284.
20. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of adult ADHD. *Biol Psychiatry* 2005, 57:1263–1272.
21. Mehta MA, Goodyer IM, Sahakian BJ. Methylphenidate improves working memory and set-shifting in AD/HD: Relationships to baseline memory capacity. *J Child Psychol Psychiatry* 2004, 45:293–305.
22. Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian B. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004, 55:1031–1040.
23. López-Ibor A, Juan J, Valdés Miyar. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: 2002, Masson.

24. García Sevilla J. *Psicología de la Atención*. Madrid: Síntesis Psicología, 1997.
25. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288:1740–1748.
26. Kimura M, Minamimoto T, Matsumoto N, Hori Y. Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system. *Neuroscience Research* 2004; 48:355–360.
27. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1129:105–118.
28. Rowe DL, Robinson PA, Lazzaro IL, Powles RC, Gordon E, Williams LM. Biophysical modeling of tonic cortical electrical activity in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neurosci* 2005; 115:1273–1305.
29. Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, Folley BS, Cooper K, Mazur-Hopkins P, Kofman O, Singer HS, Denckla MB, Pearlson GD, Kaufmann WE. MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 2002; 116:63–81.
30. Kelly AM, Margulies DS, Castellanos FX. Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9:401–407.
31. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288:1740–1748.
32. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1263–1272.
33. Durston S, Fossella JA, Mulder ML, Casey BJ, Ziermans TB, Vessaz MN, Van Engeland H. Dopamine transporter genotype conveys familial risk of attention-deficit/hyperactivity disorder through striatal activation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:61–67.
34. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9:184–195.

35. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1273–1284.
36. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP: The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47:1051–1062.
37. Rowe DL, Robinson PA, Gordon E. Stimulant drug action in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): inference of neurophysiological mechanisms via quantitative modelling. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:324–335.
38. Ivanov I, Bansal R, Hao X, Zhu H, Kellendonk C, Miller L, Sanchez-Pena J, Miller AM, Mallar Chakravarty M, Klahr K, Durkin K, Greenhill L, Peterson BS. Morphological Abnormalities of the Thalamus in Youths With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167: 397-408.
39. Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson BS. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:795–807.
40. Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, Simmons A, Williams SC, Santosh PJ, Taylor E. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31:1425–1435.
41. Sobel LJ, Bansal R, Maia TV, Sanchez J, Mazzone L, Durkin K, Liu J, Hao X, Ivanov I, Miller A, Greenhill LL, Peterson BS. Basal ganglia surface morphology and the effects of stimulant medications in youth with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2010 Aug;167(8):977-86.
42. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie JF, Rajapakse JC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:607–616.
43. 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; 362:1699–1707

44. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF III, Sharp WS, Giedd JN, Rapoport JL. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:647–655.
45. Romanski LM, Giguere M, Bates JF, Goldman-Rakic PS. Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1997; 379:313–332.
46. Wester K, Irvine DR, Hugdahl K: Auditory laterality and attentional deficits after thalamic haemorrhage. *J Neurol* 2001; 248:676–683
47. McAlonan K, Cavanaugh J, Wurtz RH. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature* 2008; 456:391–394
48. Arend I, Rafal R, Ward R. Spatial and temporal deficits are regionally dissociable in patients with pulvinar lesions. *Brain* 2008; 131:2140–2152.
49. Kastner S, O'Connor DH, Fukui MM, Fehd HM, Herwig U, Pinsk MA. Functional imaging of the human lateral geniculate nucleus and pulvinar. *J Neurophysiol* 2004; 91:438–448
50. Jones EG, Burton H. A projection from the medial pulvinar to the amygdala in primates. *Brain Res* 1976; 104:142–147
51. Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* 1997; 387:588–630
52. Ohman A. The role of the amygdala in human fear: automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30:953–958
53. Das P, Kemp AH, Liddell BJ, Brown KJ, Olivieri G, Peduto A, Gordon E, Williams LM. Pathways for fear perception: modulation of amygdala activity by thalamo-cortical systems. *Neuroimage* 2005; 26:141–148.
54. Liddell BJ, Brown KJ, Kemp AH, Barton MJ, Das P, Peduto A, Gordon E, Williams LM. A direct brainstem-amygdala-cortical “alarm” system for subliminal signals of fear. *Neuroimage* 2005; 24:235–243
55. Tajima-Pozo K, Ruiz-Manrique G, Yus M, Arrazola J, Montañes-Rada F. Correlation between amygdala volume and impulsivity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 2015 May 28:1-6.
56. Marsh AA, Finger EC, Mitchell DG, Reid ME, Sims C, Kosson DS, Towbin KE, Leibenluft E, Pine DS, Blair RJ. Reduced amygdala response to fearful expressions in

children and adolescents with callous-unemotional traits and disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165:712–720.

57. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Ann NY Acad Sci* 2003; 985:356–369.

58. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26:321–352

59. Winstanley CA, Theobald DE, Cardinal RN, Robbins TW: Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci* 2004; 24:4718–4722.

60. Levy F. Synaptic gating and ADHD: a biological theory of comorbidity of ADHD and anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1589–1596.

61. Pliszka SR. Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9:525–540.

62. Bailey T, Joyce A. The role of the thalamus in ADHD symptomatology and treatment. *Appl Neuropsychol Child*. 2015 Apr-Jun;4(2):89-96

63. Xia S, Li X, Kimball AE, Kelly MS, Lesser I, Branch C. Thalamic shape and connectivity abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2012 Nov 30;204(2-3):161-7.

64. Jeljeli M, Strazielle C, Caston J, Lalonde R. Effects of ventrolateral-ventromedial thalamic lesions on motor coordination and spatial orientation in rats. *Neurosci Res* 2003; 47:309–316.

65. Fabre-Thorpe M, Levesque F. Visuomotor relearning after brain damage crucially depends on the integrity of the ventrolateral thalamic nucleus. *Behav Neurosci* 1991; 105:176–192

66. Pitcher TM, Piek JP, Hay DA. Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45:525–53

67. Whitmont S, Clark C. Kinaesthetic acuity and fine motor skills in children with attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary report. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:1091–1098

68. Piek JP, Dyck MJ, Francis M, Conwell A. Working memory, processing speed, and set-shifting in children with developmental coordination disorder and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:678–683.
69. Lei D, Du M, Wu M, Chen T, Huang X, Du X, Bi F, Kemp GJ, Gong Q. Functional MRI Reveals Different Response Inhibition Between Adults and Children With ADHD. *Neuropsychology*. 2015 May 4.
70. Lin HY, Tseng WY, Lai MC, Matsuo K, Gau SS. Altered Resting-State Frontoparietal Control Network in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015 Apr 30:1-14
71. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61:1361–1369.
72. Amen DG, Carmichael B. High Resolution Brain SPECT Imaging in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Ann Clin Psychiatry*, Vol. 9, No. 2, 1997, 81-86.
73. Villemonteix T, De Brito SA, Slama H, Kavec M, Balériaux D, Metens T, Bajiot S, Mary A, Peigneux P, Massat I. Grey matter volume differences associated with gender in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A voxel-based morphometry study. *Dev Cogn Neurosci*. 2015 Jun 11;14:32-37
74. Lévesque J, Beauregard M, Mensour B. Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2006, 20;394(3):216-21..
75. O'Connors TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years: report from the Avon Longitudinal Study of Parents and children. *The British Journal of Psychiatry*. 2002, 180, 502-508.
76. O'Connors TG, Heron J, Golding J, Glover V. ALSPAC Study Team. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: A test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003, 44: 1025-1036.
77. Laplante DP, Zelazo P, Brunei A, King S. Functional Play at 2 Years of Age. Effects of Prenatal Maternal Stress. *Infancy*. 2007; 12 (1), 69–93.

78. Laplante DP, Barry RG, Brunet A, Galbaud du Fort G, Meaney ML, Saucier J, Zelazo PR, King S. Stress during pregnancy affects intellectual and linguistic functioning in human toddlers. *Pediatric Research*. 2004, 56, 400–410.
79. Weintock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol*. 2001, 65(5): 427-51.
80. Avishai-Eliner, S., Brunson, K. L., Sandman, C. A., & Baram, T. Z. Stressed-out, or in (utero)? *Trends in Neuroscience*, 2002, 25, 518–524.
81. Weissman M, Warner V, Wickramaratne P, Kandel D. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38:892–899
- 83- Milberger S, Biederman J, Faraone S, Jones J. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. *J Clin Child Psychol*. 1998;27: 352–358.
- 84- Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J, Jarvelin MR. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1028-40.
- 85- Grekin ER, Brennan PA, Hammen C. Parental alcohol use disorders and child delinquency: the mediating effects of executive functioning and chronic family stress. *J Stud Alcohol*. 2005;66(1):14-22.
- 86- Moffitt T. The neuropsychology of conduct disorder. *Dev Psychopathol*. 1993; 5:135–152.
- 87- Raine A, Brennan P, Mednick S. Birth complications combined with early maternal rejection at age one predispose to violent crime at age 18 years. *ArchGen Psychiatry*. 1994;51:984–988
- 88- Rodriguez A, Gunilla B. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2005, 46:3, 246-254.
- 89- Murray L, Cooper PJ. Effects of postnatal depression on infant development. *Arch Dis Child* 1997;77:99-101 doi:10.1136/adc.77.2.99.

- 90- Frick PJ, Lahey BB, Loeber R, Stouthamer-Loeber M, Christ MA, Hanson K. Familial risk factors to oppositional defiant disorder and conduct disorder: parental psychopathology and maternal parenting. *J Consult Clin Psychol*. 1992 Feb;60(1):49-55.
- 91- Perou R, Bitsko RH, Blumberg SJ. Centers for Disease Control and Prevention. Mental health surveillance among children—United States, 2005-2011. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(suppl 2):1035.
- 92- Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):34-46.
- 93- Rohde LA, Biederman JEA, Busnello H, Zimmermann M, Schmitz S, Martins, Tramontina S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Jun;38(6):716-22.
- 94- Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2008, 17:245–260.
- 95- Pearl PL, Weiss RE, Stein MA. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001, 931:97–112.
- 96- Pearl PL, Weiss RE, Stein MA. Mimics of ADHD: medical and neurological conditions. 2005. Pp. 97–112. In L. A. Adler, T. J. Spencer and T. E. Wilens, eds. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- 97- Ghanizadeh A. Distribution of symptoms of attention deficit-hyperactivity disorder in schoolchildren of Shiraz, south of Iran. *Arch Iran Med* 2008; 11: 618-624.
- 98- Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biol* 2011; 9: e1001081
- 99- Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav* 2007; 51: 597-604.
- 100- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 2009, 195, 7-14.

- 101- Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G., Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Archives of General Psychiatry*, 2004,61, 618-627.
- 102- van der Meer JM, Oerlemans AM, van Steijn DJ, Lappenschaar MG, de Sonnevile LM, Buitelaar JK, Rommelse NN. Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(11):1160-1172.e3.
- 103- Russell G, Rodgers LR, Ukoumunne OC, Ford T. Prevalence of parent-reported ASD and ADHD in the UK: findings from the Millennium Cohort Study. *J Autism Dev Disord*. 2014 Jan;44(1):31-40.
- 104- Rommelse NN, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2010, 19, 281-295.
- 105- Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 May;49(5):535-42.
- 106- Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJ. Prenatal Maternal Stress Associated with ADHD and Autistic Traits in early Childhood. *Front Psychol*. 2011 Jan 19;1:223.
- 107- Kroger A, Hanig S, Seitz C, Palmason H, Meyer J, Freitag CM. Risk factors of autistic symptoms in children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 561-570.
- 108- Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J, Kahn RS. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):e1054-63.
- 109- Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 Mar;46(3):246-54.
- 110- Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Apr;41(4):378-85.

- 111- Button TM, Thapar A, McGuffin P. Relationship between antisocial behaviour, attention-deficit hyperactivity disorder and maternal prenatal smoking. *Br J Psychiatry*. 2005 Aug;187:155-60.
- 112- Nomura Y, Marks DJ, Halperin JM. Prenatal exposure to maternal and paternal smoking on attention deficit hyperactivity disorders symptoms and diagnosis in offspring. *J Nerv Ment Dis*. 2010 Sep;198(9):672-8.
- 113- Ghanizadeh A. Factor analysis on ADHD and autism spectrum disorder DSM-IV-derived items shows lack of overlap. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 797-798.
- 114- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(8):837–44.
- 115- Lesesne CA, Visser SN, White CP. Attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children: association with maternal mental health and use of health care resources. *Pediatrics* 2003;111(5):1232–7.
- 116- Fontana RS, Vasconcelos MM, Werner J Jr, Góes FV, Liberal EF. ADHD prevalence in four Brazilian public schools. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Mar;65(1):134-7.
- 117- Pineda D, Ardila A, Rosselli M, Arias BE, Henao GC, Gomez LF, Mejia SE, Miranda ML. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4- to 17-year-old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol*. 1999 Dec;27(6):455-62.
- 118- Malek A, Amiri S, Sadegfard M, Abdi S, Amini S. Associated factors with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study. *Arch Iran Med*. 2012 Sep;15(9):560-3.
- 119- Bauermeister JJ, Shrout PE, Chávez L, Rubio-Stipec M, Ramírez R, Padilla L, Anderson A, García P, Canino G. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 Aug;48(8):831-9.
- 120- Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2005, 44, 159–168.
- 121- Christner J, O'Brien JM, Felt BT, Harrison RV, Kochhar PK, Bierman B. Attention-deficit hyperactivity disorder. Ann Arbor, Mich.: University of Michigan Health System; 2013. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=46415&search=adhd>. January 3, 2014.

- 122- Wolraich M, Brown L, Brown RT. Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-1022.
- 123- Floet AM, Scheiner C, Grossman L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Rev*. 2010;31(2):56-69.
- 124- Levy F, Hay D, Bennett K, Mc Stephen M. Gender differences in ADHD subtype comorbidity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2005 44, 368–376.
- 125- Pastor P, Reuben C, Duran C, Hawkins L. Association between diagnosed ADHD and selected characteristics among children aged 4-17 years: United States, 2011-2013. *NCHS Data Brief*. 2015 May;(201):1-8.
- 126- Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161(9):857–64. 2007.
- 127- Ford T, Hamilton H, Dosani S, Burke L, Goodman R. The children’s services interview: validity and reliability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 42(1):36–49. 2007.
- 128- Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Perou R, Blumberg SJ. Convergent validity of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder diagnosis: A cross-study comparison. *JAMA Pediatr* 167(7):674–5. 2013.
- 129- Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(10):990–1002. 2012.
- 130- Harris MN, Voigt RG, Barbaresi WJ, Voge GA, Killian JM, Weaver AL, Colby CE, Carey WA, Katusic SK. ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: a population-based birth cohort. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):e630-6
- 131- Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):e14-22.

- 132- Marín AM, Seco FL, Serrano SM, García SA, Gaviria Gómez AM, Ney I. Do Firstborn Children Have an Increased Risk of ADHD? *J Atten Disord*. 2014 Oct;18(7):594-7.
- 133- Ghanizadeh A, Abotorabi-Zarchi M, Mohammadi MR, Firoozabadi A. Birth Order and Sibling Gender Ratio of a Clinical Sample of Children and Adolescents Diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Iran J Psychiatry*. 2012 Summer;7(3):109-13.
- 134- Berger I, Felsenthal-Berger N. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Birth Order. *J Child Neurol*. 2009 Jun;24(6):692-6.
- 135- Ministerio de Sanidad y Consumo. Observatorio del Sistema Nacional de Salud de la Dirección General de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Salud mental en Europa: políticas y práctica. Líneas futuras en salud mental. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. Disponible en:  
<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/saludMentalEuropa.pdf>
- 136- Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. 1998, New York: Guilford.
- 137- Golstein S, Golstein M. Managing Attention Disorders in Children: A Guide for the Practitioners. 1990, New York: Wiley.
- 138- Gunkelman JD, Johnstone J. Neurofeedback and the Brain. *Journal of Adult Development*, 2005, 12, 93-98.
- 139- Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, Epstein JN, Hoza B, Hechtman L, Abikoff HB, Elliott GR, Greenhill LL, Newcorn JH, Wells KC, Wigal T, Gibbons RD, Hur K, Houck PR. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 May; 48(5):484-500.
- 140- Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3 suppl 2):S39-S45.
- 141- Kasperek T, Theiner P, Filova A. Neurobiology of ADHD From Childhood to Adulthood: Findings of Imaging Methods. *J Atten Disord*. 2013 Oct 4.

- 142- Arnsten AF, Scahill L, Findling RL. Alpha2-Adrenergic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: emerging concepts from new data. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:393–406.
- 143- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1410-5
- 144- García-Cabezas M, Rico B, Sánchez-González M, Cavada C. Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus. *Neuroimage* 2007; 34:965–984.
- 145- Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28:403–450
- 146- Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42:33–84
- 147- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Prog Brain Res* 2000; 126:165–182
- 148- Hermens DF, Rowe DL, Gordon E, Williams LM. Integrative neuroscience approach to predict ADHD stimulant response: a review, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2006, 6, 753-763.
- 149- Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40(3):180-9.
- 150- Gani C, Birbaumer N, Strehl U. Long term effects after feedback of slow cortical potentials and of theta-beta-amplitudes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *International Journal of Bioelectromagnetism* 2008 Vol. 10, No. 4, pp. 209-232.
- 151- Diller LH. The run on Ritalin. *Attention deficit disorder and stimulant treatment in the 1990s. Hastings Cent Rep*. 1996 Mar-Apr;26(2):12-8
- 152- Timimi S, Taylor E. ADHD is best understood as a cultural construct. *Br J Psychiatry*. 2004 Jan;184:8-9.

- 153- Conrad P. The shifting engines of medicalization. *J Health Soc Behav.* 2005 Mar;46(1):3-14.
- 154- Conrad P, Leiter V. Medicalization, markets and consumers. *J Health Soc Behav.* 2004;45 Suppl:158-76.
- 155- Mayes R, Erkulwater J. Medicating Kids: Pediatric Mental Health Policy and the Tipping Point for ADHD and Stimulants. *Journal of Policy History* 06/2008; 20(03):309 - 343.
- 156- Berger H. Über das Elektroenkephalogram des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* 1929, 87: 527-70.
- 157- Dietsch G. Fourier-Analyse von Elektrenkephalogrammen des Menschen. *Pflugers Arch.* 1932:230:106-12
- 158- Grass AM, Gibbs FA. A Fourier transform of the electroencephalogram. *J. Neurophysiology*, 1938, 1, 521–526.
- 159- Brazier MA. Computer techniques in EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiology*, 1961, S20, 2-6.
- 160- Dumermuth G, Fluhler H. Some modern aspects in numerical spectrum analysis of multichannel electroencephalographic data. *Medical and Biological Engineering*, 1967, 5, 319-331.
- 161- Dumermuth G, Molinari L. Spectral analysis of the EEG. Some fundamentals revisited and some open problems. *Neuropsychobiology.* 1987;17(1-2):85-99. Review.
- 162- Nuwer MR. Quantitative EEG: I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1988, 5, 1-43.
- 163- Gevins AS, Schaffer RE. A critical review of electroencephalographic (EEG) correlates of higher cortical functions. *CRC Critical Reviews in Bioengineering* 1980, 4, 113-164.
- 164- Gevins AS. Analysis of the electromagnetic signals of the human brain: Milestones, obstacles, and goals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1984, 31, 833-850.
- 165- Gevins AS. Quantitative Human Neurophysiology. Experimental techniques in human neuropsychology. Hannay (Ed.) 1986 (pp. 419- 456). New York: Oxford Press.
- 166- Gevins AS. High resolution EEG. *Brain Topography*, 1993, 5, 321-325.

- 167- Laibow R. Medical Applications of Neurobiofeedback. Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback by Evans J & Abarbanel A. Academic Press; 1999, cap. 4, 99-100.
- 168- Satterfield JH, Cantwell DP, Satterfield BT. Pathophysiology of the hyperactive child syndrome. Archives of General Psychiatry, 1974. 31: p. 839-844.
- 169- Satterfield JH, Cantwell DP, Saul R, Lesser L, Podosin R. Response to stimulant drug treatment in hyperactive children: Prediction from EEG and neurological findings. Clinical Neurophysiology, 1973. 121: p. 1511-1518.
- 170- Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention deficit/ hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. Clin Neurophysiol, 2003. 114(2): p. 184-98.
- 171- Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. J Clin Neurophysiol, 2006. 23(5): p. 440-55.
- 172- Chabot RJ, Merkin H, Wood LM; Davenport TL. Sensitivity and specificity of QEEG in children with attention deficit of specific developmental learning disorders. Clin Electroencephalogr 1996;27:26-34.
- 173- Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. Biol Psychiatry. 1996;40(10):951-63.
- 174- Hobbs MJ, Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG abnormalities in adolescent males with AD/HD. Clin Neurophysiol. 2007 Feb;118(2):363-71.
- 175- Chabot RJ, Orgill AA, Crawford G, Harris MJ, Serfontein G. Behavioral and electrophysiologic predictors of treatment response to stimulants in children with attention disorders. J Child Neurol. 1999; 14(6):343-51.
- 176- Barry RJ, Clarke AR, Hajos M, Dupuy FE, McCarthy R, Selikowitz M. EEG coherence and symptom profiles of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clin Neurophysiol. 2011;122(7):1327-32.
- 177- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity. Clinical Neurophysiology. 2001, 112:815-826.
- 178- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. Electroencephalogram differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychophysiology. 2001, 38:212-221.

- 179- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. Excess beta activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an atypical electrophysiological group. *Psychiatry Research*, 2001;103:205-218.
- 180- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112:2098-2105.
- 181- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Brown CR. EEG evidence for a new conceptualization of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*. 2002, 113:1036-1044.
- 182- Thatcher RW. EEG operant conditioning (biofeedback) and traumatic brain injury. *Clin Electroencephalogr* 2000; 31(1): 38-44.
- 183- Thatcher RW. EEG database guided neurotherapy. In: Evans JR, Abarbanel A, (eds). *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback*. San Diego: Academic Press; 1999.
- 184- Thatcher RW, Biver CJ, North DM. Quantitative EEG and the Frye and Daubert standards of admissibility. *Clin Electroencephalogr* 2003; 34(2):39-53..
- 185- Lubar J, White N, Swartwood M, Swartwood J. Methylphenidate effects on global and complex measures of EEG. *Paediat Neurol* 1999;21:633-7.
- 186- Shaw J. An introduction to the coherence function and its use in the EEG signal analysis. *J Med Eng Technol* 1981;5:279-88
- 187- Fein G, Raz J, Brown F, Merrin E. Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *EEG Clin Neurophysiol* 1988;69:581-4.
- 188- Murias M, Swanson JM, Srinivasan R. Functional connectivity of frontal cortex in healthy and ADHD children reflected in EEG coherence. *Cereb Cortex*. 2007 August ; 17(8): 1788-1799.
- 189- Chabot R, Merkin H, Wood L, Davenport T, Serfontein G. Sensitivity and specificity of QEEG in children with attention deficit or specific developmental learning disorders. *Clin Electroencephalogr* 1996;27:26-34.
- 190- Chabot R, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:951-63.

- 191- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone SJ, Hsu C, Bond D, Wallace M, Magee C. Age and gender effects in EEG coherence. II. Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Neurophysiol* 2005;116:977–84.
- 192- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M. EEG coherence in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two DSM-IV types. *Clin Neurophysiol*. 2002 Apr;113(4):579-85.
- 193- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone S, Abbott I, Croft R, Magee C, Hsu C, Lawrence C. Effects of methylphenidate on EEG coherence in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Int J Psychophysiol* 2005;58:4–11.
- 194- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone SJ, Hsu C, Magee C, Lawrence C, Croft R. Coherence in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and excess beta activity in their EEG. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1472–9.
- 195- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone SJ, Rushby JA. Age and gender effects in EEG coherence. I. Developmental trends in normal children. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2252–8.
- 196- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M. Age and gender effects in EEG coherence. III. Girls with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Neurophysiol* 2006;117:243–51.
- 197- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M. EEG coherence in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Clin Neurophysiol* 2007;118:356–62.
- 198- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M. EEG coherence in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbid reading disabilities. *Int J Psychophysiol* 2009b;71:205–10.
- 199- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone SJ, Hsu C, Magee C, Lawrence C, Croft R. Coherence in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and excess beta activity in their EEG. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1472–9.
- 200- Johnstone J, Gunkelman, J, Lunt J. Clinical database development: Characterization of EEG phenotypes. *Clinical Electroencephalography and Neuroscience*, 2005, 36, 99\_107.

- 201- Arns M, Gunkelman J, Breteler M, Spronk D. EEG phenotypes predict treatment outcome to stimulants in children with ADHD. *Journal of Integrative Neuroscience* 2008, 7, 421\_438.
- 202- Jeste SS, Frohlich J, Loo SK. Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol.* 2015 Apr;28(2):110-6.
- 203- Lubar JF. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback Self Regul.* 1991;16(3):201–25.
- 204- Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative-analysis of EEG in boys with attention-deficit hyperactivity disorder - controlled-study with clinical implications. *Pediatr Neurol.* 1992;8(1):30–6.
- 205- Satterfield JH, Dawson ME. Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology.* 1971;8(2):191–7.
- 206- van Dongen-Boomsma M, Lansbergen MM, Bekker EM, Kooij JJ, van der Molen M, Kenemans JL, Buitelaar JK . Relation between resting EEG to cognitive performance and clinical symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 2010. 469(1): p. 102-6.
- 207- Snyder SM, Quintana H, Sexson SB, Knott P, Haque AF, Reynolds DA Blinded, multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample. *Psychiatry Res.* 2008 Jun 30;159(3):346-58.
- 208- Monastra VJ, Lubar JF, Linden M, The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology*, 2001. 15(1): p. 136-44.
- 209- Arns M, Gordon E. Quantitative EEG (QEEG) in psychiatry: Diagnostic or prognostic use? *Clin Neurophysiol.* 2014 Aug;125(8):1504-6.
- 210- Monastra VJ, Lubar JF, Linden M, Van Deusen P, Green G, Wing W, Phillips A, Fenger TN. Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology.* 1999 Jul;13(3):424-33.
- 211- Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatr Neurol.* 1992 Jan-Feb;8(1):30-6.

- 212- Brown CR, Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Magee C. Event-related potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder of the predominantly inattentive type: an investigation of EEG-defined subtypes. *Int J Psychophysiol.* 2005 Oct;58(1):94-107.
- 213- Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(2):171-83.
- 214- Reiff MI, Thomas C. ADHD: A Complete and Authoritative Guide. Chicago: American Academic of Pediatrics, 2004.
- 215- Building the Link between Hearing, Understanding and Learning. Phonak Hearing Systems, Switzerland. Marzo, 2012 Disponible en:  
[http://www.phonakpro.com/content/dam/phonak/b2b/C\\_M\\_tools/Library/background\\_stories/en/028\\_0039\\_02\\_bgs\\_edulink\\_200507.pdf](http://www.phonakpro.com/content/dam/phonak/b2b/C_M_tools/Library/background_stories/en/028_0039_02_bgs_edulink_200507.pdf)
- 216- Chermak G., Hall III J. Musiek F. Diferencial Diagnosis and Management of CAPD and Attention Deficit Hyperactivity disorder. *J Am Acad Audiol* 1999; 10: 289-303.
- 217- Zenker F., Barajas JJ. Las funciones Auditivas Centrales. *Auditio: Revista Electrónica de Audiología.* Noviembre 2003. Vol. 2, Núm. 2, 31-41. Disponible, Marzo 2012:  
<http://www.auditio.com/docs/File/vol2/2/020203.pdf>
- 218- American Speech-Language Hearing Association. Central auditory processing: Current status of research and implications for clinical practice. *American Journal of Audiology*, 1996; 5 (2): 41-54.
- 219- Cantwell DP, Baker L. Association between attention deficit-hyperactivity disorder and learning disorders. *J Learn Disabil.* 1991;24(2):88-95.
- 220- Frank Y, Seiden JA, Napolitano B. Event related potentials to an 'oddball' paradigm in children with learning disabilities with or without attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroencephalogr* 1994; 25: 13641.
- 221- Polich J. P300: clinical utility and control of variability. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1998, 15, 14-33.
- 222- Winsberg BG, Javitt DC, Silipo GS. Electrophysiological indices of information processing in methylphenidate responders. *Biol Psychiatry* 1997 Sep 15; 42(6):434-45.

- 223- Jirsa RE, Clontz KB. Long latency auditory event-related potentials from children with auditory processing disorders. *Ear Hear* 1990; 11:222-232.
- 224- Jirsa, RE. The clinical utility of the P3 ERP in children with auditory processing disorders. *J Sp Hear Res* 1992; 35:903-912.
- 225- Arns M, Drinkenburg W, Leon Kenemans J. The Effects of QEEG-Informed Neurofeedback in ADHD: An Open-Label Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012 Mar 24.
- 226- Yoon HH, Iacono WG, Malone SM, Bernat EM, McGue M. The effects of childhood disruptive disorder comorbidity on P3 event-related brain potentials in preadolescents with ADHD. *Biol Psychol*. 2008 Dec;79(3):329-36.
- 227- Du J, Li J, Wang Y, Jiang Q, Livesley WJ, Jang KL, Wang K, Wang W. Event-related potentials in adolescents with combined ADHD and CD disorder: a single stimulus paradigm. *Brain Cogn*. 2006 Feb;60(1):70-5.
- 228- Paul-Jordanov I, Bechtold M, Gawrilow C. Methylphenidate and if-then plans are comparable in modulating the P300 and increasing response inhibition in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010 Nov;2(3):115-26.
- 229- Ozdag MF, Yorbik O, Ulas UH, Hamamcioglu K, Vural O. Effect of methylphenidate on auditory event related potential in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Oct;68(10):1267-72.
- 230- Seifert J, Scheuerpflug P, Zillesen KE, Fallgatter A, Warnke A. Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *J Neural Transm*. 2003 Jul;110(7):821-9.
- 231- Enger T, Gruzelier JH. Leaned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport* 2001;12:4155-9.
- 232- Monasta VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep*. 2008 Oct;10(5):432-8.
- 233- Stanislaw H, Todorov N. Calculation of signal detection theory measures. *Behavior research methods, instruments, & computers: a journal of the Psychonomic Society*, 1999 Inc 31 (1): 137-49

- 234- Wada N, Yamashita Y, Matsuishi T, Ohtani Y, Kato H. The test of variables of attention (TOVA) is useful in the diagnosis of Japanese male children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Dev.* 2000 Sep;22(6):378-82.
- 235- Wu YY, Huang YS, Chen YY, Chen CK, Chang TC, Chao CC. Psychometric study of the test of variables of attention: preliminary findings on Taiwanese children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Jun;61(3):211-8.
- 236- Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H, Moore AN. Evaluating vigilance deficits in ADHD: a meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol.* 2012 May;121(2):360-71.
- 237- Wigal SB, Maltas S, Crinella F, Stehli A, Steinhoff K, Lakes K, Schuck S. Reading performance as a function of treatment with lisdexamfetamine dimesylate in elementary school children diagnosed with ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2012, 16, 23-33.
- 238- Pennington BF, Bishop DVM. Relations among speech, language, and reading disorders. *Annual Review of Psychology* 2009, 60, 283-306.
- 239- Willcutt EG, Petrill SA, Wu S, Boada R, DeFries JC, Olson RK, Pennington BF. Comorbidity between reading disability and math disability concurrent psychopathology, functional impairment, and neuropsychological functioning. *Journal of Learning Disabilities* 2013, 46, 500-516.
- 240- Willcutt E G, Pennington BF, De Fries J. A twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 2000, 96, 293-301.
- 241- Helland WA, Biringier E, Helland T, Heimann M. Exploring language profiles for children with ADHD and children with Asperger syndrome. *Journal of Attention Disorders* 2012, 16, 34-43.
- 242- Whitehouse A JO, Watt H J, Line E A, Bishop D VM. Adult psychosocial outcomes of children with specific language impairment, pragmatic language impairment and autism. *International Journal of Communication Disorders* 2009, 44, 511-528.

- 243- Helland WA, Posserud MB, Helland T, Heimann M, Lundervold AJ. Language Impairments in Children With ADHD and in Children With Reading Disorder. *J Atten Disord*. 2012 Oct 16.
- 244- Bellani M, Moretti A, Perlini C, Brambilla P. Language disturbances in ADHD. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2011, 20, 311-315.
- 245- Bignell S, Cain K. Pragmatic aspects of communication and language comprehension in groups of children differentiated by teacher ratings of inattention and hyperactivity. *British Journal of Developmental Psychology* 2007, 25, 499-512.
- 246- Bruce B, Thernlund G, Nettelbladt U. ADHD and language impairment: A study of parent questionnaire FTF (Five to Fifteen). *European Child and Adolescent Psychiatry* 2006, 15, 52-60.
- 247- Ketalaars MP, Cuperus J, Jansonius K, Verhoeven L. Pragmatic language impairment and associated behavioural problems. *Int J Lang Commun Disord*. 2010 Mar-Apr;45 (2):204-14.
- 248- Cohen NJ, Vallance DD, Barwick M, Im N, Menna R, Horodezky NB, Isaacson L. The interface between ADHD and language impairment: an examination of language, achievement, and cognitive processing. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2000, 41, 353–362.
- 249- Hagberg BS, Miniscalco C, Gillberg C. Clinic attenders with autism or attention-deficit/hyperactivity disorder: Cognitive profile at school age and its relationship to preschool indicators of language delay. *Research in Developmental Disabilities* 2010, 31, 1-8.
- 250- Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention deficit /hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy* 2010; 65: 1506-24.
- 251- Calam R, Gregg L, Goodman R. Psychological adjustment and asthma in children and adolescents: the UK Nationwide Mental Health Survey. *Psychosom Med*. 2005 Jan-Feb;67(1):105-10.
- 252- Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, Chen TJ, Bai YM. Asthma and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide population-based prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 1208-14.

- 253- Yang MT, Lee WT, Liang JS, Lin YJ, Fu WM, Chen CC. Hyperactivity and Impulsivity in Children with Untreated Allergic Rhinitis: Corroborated by Rating Scale and Continuous Performance Test. *Pediatr Neonatol*. 2014 Jun;55(3):168-74.
- 254- Suwan P, Akaramethathip D, Noipayak P. Association between Allergic Sensitization and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011 Mar;29(1):57-65.
- 255- Pelsser LM, Buitelaar JK, Savelkoul HF. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: A hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009 Mar;20(2):107-12.
- 256- Tsai MC, Lin HK, Lin CH, Fu LS. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder in pediatric allergic rhinitis: a nationwide population-based study. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 41-6.
- 257- Barona-Lleo L, Fernandez S. Hyperfunctional Voice Disorder in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). A Phenotypic Characteristic? *J Voice*. 2015 Apr 7.
- 258- Parisi P, Verrotti A, Paolino MC, Ferretti A, Raucci U, Moavero R, Villa MP, Curatolo P. Headache and attention deficit and hyperactivity disorder in children: common condition with complex relation and disabling consequences. *Epilepsy Behav* 2014; 32: 72-5.
- 259- Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME. Migraine, tension-type headache, and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a population-based study. *Postgrad Med*. 2010 Sep;122(5):18-26
- 260- Mezer E, Wygnanski-Jaffe T. Do children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder have ocular abnormalities? *Eur J Ophthalmol*. 2012 Apr 2:0.
- 261- . Grönlund MA, Aring E, Landgren M, Hellström A. Visual function and ocular features in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, with and without treatment with stimulants. *Eye (Lond)*. 2007 Apr;21(4):494-502.
- 262- Park S, Kim BN, Kim JW, Hong SB, Shin MS, Yoo HJ, et al. Nocturnal enuresis is associated with attention deficit hyperactivity disorder and conduct problems. *Psychiatry Investig* 2013; 10: 253-8.
- 263- Mellon MW, Natchev BE, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Barbaresi WJ. Incidence of enuresis and encopresis among children with attention

deficit/hyperactivity disorder in a population-based birth cohort. *Acad Pediatr* 2013; 13: 322-7.

264- Shreeram S, He JP, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas KR. Prevalence of Enuresis and Its Association With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among U.S. Children: Results From a Nationally Representative Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Jan;48(1):35-41.

265- Park S, Kim BN, Kim JW, Hong SB, Shin MS, Yoo HJ, Cho SC. Nocturnal Enuresis Is Associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Conduct Problems. *Psychiatry Investig*. 2013 Sep;10(3):253-8.

266- Hansen E, Poole TA, Nguyen V, Lerner M, Wigal T, Shannon K, Wigal SB, Batra AS.. Prevalence of ADHD symptoms in patients with congenital heart disease. *Pediatr Int* 2012; 54: 838-43.

267- Cortese S, Castellanos FX. The relationship between ADHD and obesity: implications for therapy. *Expert Rev Neurother*. 2014 May;14(5):473-9.

268- Cook BG, Li D, Heinrich KM. Obesity, Physical Activity, and Sedentary Behavior of Youth With Learning Disabilities and ADHD. *J Learn Disabil*. 2014 Jan 21.

269- Sand T, Breivik N, Herigstad A. Assessment of ADHD with EEG. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013 Feb 5;133(3):312-6.

270- Fonseca LC, Tedrus GM, Moraes Cd, Vicente Machado Ad, Almeida MP, Oliveira DO. Epileptiform abnormalities and quantitative EEG in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Sep;66(3A):462-7.

271- Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(7):731-6.

272- Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130: 3135-48.

273- Baptista-Neto L, Dods A, Rao S, Whitney J, Torres A, Gonzalez-Heydrich J. An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:77-84.

- 274- Chou IC, Chang YT, Chin ZN, Muo CH, Sung FC, Kuo HT, Tsai CH, Kao CH. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(3):e57926.
- 275- Bechtel N, Kobel M, Penner IK, Specht K, Klarhöfer M, Scheffler K, Opwis K, Schmitt-Mechelke T, Capone A, Weber P. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood epilepsy: a neuropsychological and functional imaging study. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):325-33.
- 276- Horowitz JL, Garber J. The prevention of depressive symptoms in children and adolescents: A meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2006 Jun;74(3):401-15.
- 277- Franko DL, Striegel-Moore RH, Bean J, Tamer R, Kraemer HC, Dohm, FA. Psychosocial and health consequences of adolescent depression in Black and White young adult women. *Health Psychology* 2005, 24(6), 586–593
- 278- Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Mick E, Spencer TJ, McCreary M. New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2008, 47(4), 426–434,
- 279- Chronis-Tuscano A, Molina BS, Pelham WE, Applegate B, Dahlke A, Overmyer M. Very early predictors of adolescent depression and suicide attempts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2010, 67(10), 1044–1051
- 280- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years, part II. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1996; 35:1575–1583.
- 281- Bussing R, Mason DM, Bell L, Porter P, Garvan C. Adolescent outcomes of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse community sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010; 49:595–605.
- 282- Seymour KE, Chronis-Tuscano A, Iwamoto DK, Kurdziel G, Macpherson L. Emotion Regulation Mediates the Association Between ADHD and Depressive Symptoms in a Community Sample of Youth. *J Abnorm Child Psychol*. 2014 May;42(4):611-21.

- 283- Martel MM, Nigg JT. Child ADHD and personality/temperament traits of reactive and effortful control, resiliency and emotionality. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009; 46:1437–1444.
- 284- Durbin C, Shafir D. Emotion regulation and risk for depression. JRZ Abela & HL Hankin editors. *Handbook of depression in children and adolescents*. New York: Guilford; 2008 (p. 149-176).
- 285- Eisenberg N, Spinrad TL. Emotion-related regulation: sharpening the definition. *Child Development*. 2004; 75:334–339.
- 286- Rothbart MK, Posner MI. Temperament, attention, and developmental psychopathology. In: Cicchetti, D.; Cohen, D., editors. *Developmental psychopathology. Developmental neuroscience*. Vol. 2. Hoboken: Wiley; 2006. p. 465-501.
- 287- Maedgen JW, Carlson CL. Social functioning and emotion regulation in attention-deficit/ hyperactivity disorder subtypes. *Journal of Clinical Child Psychology*. 2000; 29:30–42.
- 288- Hoza B, Mrug S, Gerdes AC, Hinshaw SP, Bukowski WM, Gold JA, Kraemer HC, Pelham WE Jr, Wigal T, Arnold LE. What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Consult Clin Psychol*. 2005 Jun;73(3):411-23.
- 289- Walcott C, Landau S. The relation between disinhibition and emotion regulation in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2004; 33:772–782.
- 290- Norvilitis J, Casey R, Brooklier K, Bonello P. Emotion appraisal in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and their parents. *Journal of Attention Disorders*. 2000; 4:15–26.
- 291- Barkley RA, Fischer M. The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010; 49:503–513.
- 292- Diamond D. Attention-deficit disorder (attention-deficit/ hyperactivity disorder without hyperactivity): a neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). *Dev Psychopathol*. 2005 Summer;17(3):807-25.

- 293- Lavigne JV, Arend R, Rosenbaum D, Binns HJ, Christoffel KK, Gibbons RD. Psychiatric disorders with onset in the preschool years: I. Stability of diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, 37(12):1246–1254.
- 294- Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Kipp H, Ehrhardt A, Lee SS, Willcutt EG, Hartung CM, Chronis A, Massetti G. Three year predictive validity of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in children diagnosed at 4–6 years of age. *Am J Psychiatry* 2004, 161(11):2014–2020.
- 295- Overgaard KR, Aase H, Torgersen S, Reichborn-Kjennerud T, Oerbeck B, Myhre A, Zeiner P. Continuity in features of anxiety and attention deficit/hyperactivity disorder in young preschool children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Sep; 23(9):743-52.
- 296- Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, Poulton R. Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64(6):651–660.
- 297- Larsson H, Dilshad R, Lichtenstein P, Barker ED. Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 2011, 52(9):954–963.
- 298- Bauermeister JJ, Bird HR, Shrout PE, Chavez L, Ramirez R, Canino G. Short-term persistence of DSM-IV ADHD diagnoses: influence of context, age, and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011, 50(6):554–562.
- 299- Shea CK, Lee MM, Lai KY, Luk ES, Leung PW. Prevalence of Anxiety Disorders in Hong Kong Chinese Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2014 Dec. pii: 1087054714562830 18.
- 300- Bioulac S, Micoulaud-Franchi JA, Philip P. Excessive Daytime Sleepiness in Patients With ADHD-Diagnostic and Management Strategies. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Aug;17(8):608.
- 302- Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2015 Mar;7(1):1-18. *Sleep Med Rev*. 2014 Aug;18(4):349-56.

- 303- Silva D, Houghton S, Hagemann E, Bower C. Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Pregnancy Risk Factors and Parent Mental Health. *Community Ment Health J*. 2015 Aug;51(6):738-45
- Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):e14-22.
- 304- Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, Lehti V, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomäki S, Gissler M, Sourander A. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jun;54(6):487-94.e1.
- 305- Genizi J, Gordon S, Kerem NC, Srugo I, Shahar E, Ravid S. Primary headaches, attention deficit disorder and learning disabilities in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2013 Jun 27;14:54.
- 306- Guerro-Prado D, Mardomingo-Sanz ML, Ortiz-Guerra JJ, García-García P, Soler-López B. Evolución del estrés familiar en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. doi:10.1016/j.anpedi.2014.12.004.
- 307- Law EC, Sideridis GD, Prock LA, Sheridan MA. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):659-67
- 308- Shih FF, Chen CH, Chiao CY, Li CR, Kuo PC, Lai TJ. Comparison of Pregnancy Stress Between In Vitro Fertilization/Embryo Transfer and Spontaneous Pregnancy in Women During Early Pregnancy. *J Nurs Res*. 2015.
- 309- Henrichs J, Schenk JJ, Schmidt HG. Fetal size in mid- and late pregnancy is related to infant alertness: the generation R study. *Dev Psychobiol*. 2009;51(2):119-130.
- 310- Jokhi RP, Whitby EH. Magnetic resonance imaging of the fetus. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(1):18-28.
- 311- Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Mar; 105(1):53-72.
- 312-. Khalife N, Kantomaa M, Glover V, Tammelin T, Laitinen J, Ebeling H, Hurtig T, Jarvelin MR, Rodriguez A. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms

are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Apr;53(4):425-36

313- Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:(suppl 1) 681-689.

314- Ornoy A, Wolf A, Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):F10-F14.

315- Dionne G, Boivin M, Séguin JR, Pérusse D, Tremblay RE. Gestational diabetes hinders language development in offspring. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1073-e1079.

316- Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005; 3(2):104-113

317- Veena SR, Krishnaveni GV, Srinivasan K, et al. Childhood cognitive ability: relationship to gestational diabetes mellitus in India. *Diabetologia*. 2010;53(10):2134-2138.

318- Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, Yoon M, Loudon H, Stone J, Halperin JM. Exposure to Gestational Diabetes Mellitus and Low Socioeconomic Status: Effects on Neurocognitive Development and Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(4):337-343.

319- Lockwood CJ. Testing for risk of preterm delivery. *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 23, no. 2, pp. 345–360, 2003.

320- Georgiou HM, Di Quinzio MK, Permezel M, Brennecke SP. Predicting Preterm Labour: Current Status and Future Prospects. *Dis Markers*. 2015;2015:435014.

321- Kane SC, Costa Fda S, Brennecke S. First trimester biomarkers in the prediction of later pregnancy complications. *Biomed Res Int*. 2014;2014:807196.

322- Lahti J, Raikkonen K, Kajantie E, et al. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 1167–74.

- 323- DuPaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, VanBrakle J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 May;40(5):508-15.
- 324- Amiri S, Malek A, Sadegfard M, Abdi S. Pregnancy-related maternal risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder: a case-control study. *ISRN Pediatr*. 2012;2012:458064.
- 325- Valdimarsdóttir M, Hrafnisdóttir AH, Magnússon P, Gudmundsson OO. The frequency of some factors in pregnancy and delivery for Icelandic children with ADHD. *Laeknabladid*. 2006 Sep;92(9):609-14
- 326- Marín AM, Seco FL, Serrano SM, García SA, Gavia Gómez AM, Ney I. Do Firstborn Children Have an Increased Risk of ADHD? *J Atten Disord*. 2014 Oct;18(7):594-7.
- 327- Ghanizadeh A, Abotorabi-Zarchi M, Mohammadi MR, Firoozabadi A. Birth Order and Sibling Gender Ratio of a Clinical Sample of Children and Adolescents Diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Iran J Psychiatry*. 2012 Summer;7(3):109-13.
- 328- Field SS. Interaction of genes and nutritional factors in the etiology of autism and attention deficit/hyperactivity disorders: a case control study. *Med Hypotheses*. 2014 Jun;82(6):654-61.
- 329- Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010 Mar; 33(1):159–80.
- 330- Freitag CM, Rohde LA, Lempp T, Romanos M. Phenotypic and measurement influences on heritability estimates in childhood ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Mar; 19(3):311–23.
- 331- Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye LT, Tamnes CK, Fladby T, Aase H, Zeiner P, Reichborn-Kjennerud T, Knappskog PM, Knudsen GP, Andreassen OA, Johansson S, Haavik J. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS One*. 2015 Apr 13;10(4):e0122501.
- 332- Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I, Hawi Z, et al. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2012 Feb;169(2):186–94.

- 333- Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at15q13.3. *Am J Psychiatry*. 2012 Feb; 169(2):195–204.
- 334- Rommelse NN, Altink ME, Arias-Vasquez A, Buschgens CJ, Fliers E, Faraone SV, et al. A review and analysis of the relationship between neuropsychological measures and DAT1 in ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Dec 5; 147B(8):1536–46.
- 335- Bauermeister JJ, Shrout PE, Chávez L, Rubio-Stipec M, Ramírez R, Padilla L, Anderson A, García P, Canino G. ADHD and gender: are risks and sequel of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry*. 2007.
- 336- Linnert KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child*. 2006 Aug;91(8):655-60.
- 337- Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetalorigins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology*, vol. 31, no. 6, pp. 1235–1239, 2002.
- 338- Mcintire JDD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, no. 16, pp. 1234–1238, 1999.
- 339- Morrow RL, Garland EJ, Wright JM, Maclure M, Taylor S, Dormuth CR. Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *CMAJ*. 2012 Apr 17;184(7):755-62.
- 340- Goulardins JB, Rigoli D, Loh PR, Kane R, Licari M, Hands B, Oliveira JA, Piek J. The Relationship Between Motor Skills, Social Problems, and ADHD Symptomatology: Does It Vary According to Parent and Teacher Report? *J Atten Disord*. 2015 Apr 10. pii: 1087054715580394.
- 341- Cairney, Rigoli, D, Piek, J. Developmental coordination disorder and internalizing problems in children: Theenvironmental stress hypothesis elaborated. *Developmental Review* 2013 , 33, 224-238.

- 342- Piek, JP, Bradbury GS, Elsley SC. Motor coordination and social–emotional behaviour in preschool-aged children. *International Journal of Disability, Development and Education* 2008, 55, 143-151
- 343- Cummins A, Piek J.P, Dyck MJ. Motor coordination, empathy and social behaviour in school-aged children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2005, 47, 437-442
- 344- Aromaa M, Rautava P, Helenius H, Sillanpaa ML. Factors of early life as predictors of headache in children at school entry. *Headache* 1998;38(1):23–30.
- 345- Virtanen R, Aromaa M, Koskenvuo M, Sillanpää M, Pulkkinen L, Metsähonkala L, et al. Externalizing problem behaviors and headache: a follow-up study of adolescent Finnish twins. *Pediatrics* 2004;114:981–7.
- 346- von Gontard A, Equit M. Comorbidity of ADHD and incontinence in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Feb;24(2):127-40.
- 347- Yu B, Guo Q, Fan G, Ma H, Wang L, Liu N. Evaluation of working memory impairment in children with primary nocturnal enuresis: evidence from event-related functional magnetic resonance imaging. *J Paediatr Child Health* 2011; 47:429–435
- 348- Lei D, Ma J, Du X, Shen G, Tian M, Li G (2012) Altered brain activation during response inhibition in children with primary nocturnal enuresis: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 33:2913–2919
- 349- Freitag CM, Roßhling D, Seifen S, Pukrop R, von Gontard A. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:278–284.
- 350- Iscan A, Ozkul Y, Unal D, Soran M, Kati M, Bozlar S, Karazeybek AH. Abnormalities in event-related potential and brainstem auditory evoked response in children with nocturnal enuresis. *Brain Dev* 2002; 24:681–687.
- 351- Karlidag R, Ozisik HI, Soylu A, Kizkin S, Sipahi B, Unal S, Ozcan. Topographic abnormalities in event-related potentials in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Neurourol Urodyn* 2004. 23:237–240.
- 352- Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014 Aug;18(4):349-56

- 353- Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6:18-22.
- 354- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27:24-31.
- 355- Rosenkranz MA, Busse WW, Johnstone T, Swenson CA, Crisafi GM, Jackson MM, Bosch JA, Sheridan JF, Davidson RJ. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:13319-13324.
- 356- Biederman J, Mick E, Faraone S, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *American Journal of Psychiatry* 2002, 159, 36–42.
- 357- Carlson CL., Shin M, Booth J. The case for DSM-IV subtypes in ADHD. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1999, 5, 199–206.
- 358- Saby JN, Marshall PJ. The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Dev Neuropsychol* 2012; 37:253–273.
- 359- Ogrim G, Kropotov J, Brunner JF, Candrian G, et al. Predicting the clinical outcome of stimulant medication in pediatric attentiondeficit/ hyperactivity disorder: data from quantitative electroencephalography, event-related potentials, and a go/no-go test. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:231–42.
- 360- Arns M, Gordon E. Quantitative EEG (QEEG) in psychiatry: Diagnostic or prognostic use? *Clin Neurophysiol*. 2014 Aug;125(8):1504-6.
- 361- Roh SC, Park EJ, Park YC, Yoon SK, Kang JG, Kim DW, Lee SH. Quantitative Electroencephalography Reflects Inattention, Visual Error Responses, and Reaction Times in Male Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015 Aug 31;13(2):180-7
- 362- Arns M, Gunkelman J, Breteler M, Spronk D. EEG phenotypes predict treatment out come to stimulants in children with ADHD. *Journal of Integrative Neuroscience* 2008, 7,421–438.
- 363- Doehnert M, Brandeis D, Schneider G, Drechsler R, Steinhausen HC. A neurophysiological marker of impaired preparation in an 11-year follow-up study of

attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):260–270.

364- Overgaard KR, Aase H, Torgersen S, Reichborn-Kjennerud T, Oerbeck B, Myhre A, Zeiner P. Continuity in features of anxiety and attention deficit/hyperactivity disorder in young preschool children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Sep;23(9):743-52.

365- Safaa Refaat El Sady , Ahlam Abdel-Salam Nabeih, Eman Mohamed A. Mostafa, Abdelrahim A. Sadek. Language impairment in attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, Volume 14, Issue 4, October 2013, Pages 383–389.

366- Bellani M, Moretti A, Perlini C, Brambilla P. Language disturbances in ADHD. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011 Dec;20(4):311-5.

367- Cohen NJ, Vallance DD, Barwick M, Im N, Menna R, Horodezky NB, Isaacson L. The interface between ADHD and language impairment: an examination of language, achievement, and cognitive processing. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2000, 41, 353–362.

368- Kibby MY, Kroese JM, Krebbs H, Hill CE, Hynd GW. The pars triangularis in dyslexia and ADHD: A comprehensive approach. *Brain Lang*. 2009 Oct;111(1):46-54.

369- Sciberras E, Mueller KL, Efron D, Bisset M, Anderson V, Schilpzand EJ, Jongeling B, Nicholson JM. Language problems in children with ADHD: a community-based study. *Pediatrics*. 2014 May;133(5):793-800.

370- Pennington BF, Bishop DV. Relations among speech, language, and reading disorders. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:283-306.

371- Helland WA, Posserud MB, Helland T, Heimann M, Lundervold AJ. Language Impairments in Children With ADHD and in Children With Reading Disorder. *J Atten Disord*. 2012 Oct 16.

372- Durkin K, Conti-Ramsden G. Young people with specific language impairment: a review of social and emotional functioning in adolescence. *Child Lang Teach Ther*. 2010;26:107–123.

373- Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clin Psychol Rev*. 2008 Apr;28(4):692-708.

- 374- Yee Mikami A, Normand S. The importance of social contextual factors in peer relationships in children with ADHD. *Current Developmental Disorders Reports* March 2015, Volume 2, Issue 1, pp 30-37
- 375- Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1083-1091.
- 376- Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2002;26:125-129.
- 377- Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002;25: 91-110.
- 378- Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2012;17:374–83.
- 379- Hasson R, Fine JG. Gender Differences Among Children With ADHD on Continuous Performance Tests: A Meta-Analytic Review. *J Atten Disord*. 2012 Apr;16(3):190-8.
- 380- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102:9673–9678.
- 381- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertrial variability in human behavior. *Neuron*. 2007; 56:171–184.
- 382- Castellanos FX, Kelly C, Milham MP. The restless brain: Attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Canadian Journal of Psychiatry-  
Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2009; 54:665–672.
- 383- Sonuga-Barke EJS, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007; 31:977–986.
- 384- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2007; 61:1361–1369.

385- Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H, Moore AN. Evaluating Vigilance Deficits in ADHD: A Meta-Analysis of CPT Performance. *J Abnorm Psychol.* 2012 May;121(2):360-71.