



Universidad de Murcia

Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología

Tesis Doctoral

**Subtipos electrofisiológicos de personas diagnosticadas de Trastorno por
Déficit de Atención con o sin Hiperactividad: características e
implicaciones psicofisiológicas y educativas**

Realizada por:

D. Moisés Aguilar Domingo

Dirigida por:

Dr. D. Jesús Gómez Amor y Dra. Dña. Eva Herrera Gutiérrez

2013

AGRADECIMIENTOS

Primero y antes de nada, quiero expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis doctoral, el Dr. Jesús Gómez Amor y la Dra. Eva Herrera Gutiérrez, por su dedicación, atención y valiosas aportaciones.

Asimismo, dar las gracias a todo el equipo humano de Neurometrics, a María José, a Diego, a Olga, a Carmen, a Bira, a Alba y a Antonio, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer e iluminar mi mente y por haber puesto en mi proyecto todo su esfuerzo y cariño, pues han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Agradecer hoy y siempre a mi familia porque a pesar de no estar presentes físicamente, sé que están siempre a mi vera, y está claro que si no fuese por el esfuerzo realizado por ellos mis estudios de tercer ciclo no hubiesen sido posibles. A Gema, y a mis hijos Pablo e Irene. A mis padres Vicente y Pilar.

También es de agradecer la paciencia que han tenido mis pacientes, tanto los niños como sus familias, que tanto me han enseñado y a los que tanto les debo.

A la directora técnica de la Asociación ADA±HI de Murcia, Josefa López Ortuño, y al Dr. Francisco Javier Manzanera, por ser las personas que han estado más tiempo a mi lado en el momento en que se gestó el desarrollo de esta tesis doctoral, porque en su compañía las cosas malas se convierten en buenas y el camino se hace menos árido.

Cómo no, debo reconocer el exhaustivo trabajo y minuciosidad con que el Dr. Juan Diego Cervantes ha revisado cada una de las mediciones y electroencefalogramas realizados a nuestros pacientes.

Por último, agradezco en gran medida el apoyo, el interés y la amistad del Profesor Jury Kropotov y su equipo de trabajo, el ingeniero Bernhard Wandernoth, el Dr. Jay Gunkelman, así como al profesor Hans-Jurgen Kühle, a la Dra. Maribel Montes, al Dr. Gabriel Giménez, a la Dra. Loreto Brotons, a la Dra. Marta Torreblanca, al Dr. Iván Ruiz y a Mari Luz Soletto, por compartir sus experiencias y conocimientos con mi persona. Sin todos ellos esta tesis no sería una realidad.

ÍNDICE

Introducción y objetivos.....	6
PARTE I. MARCO CONCEPTUAL.	12
Capítulo 1. ¿Qué conocemos en la actualidad de los pacientes con trastornos del aprendizaje?	13
1.1. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	13
1.2. Criterios diagnósticos de TDAH.....	16
1.3. Estudios Etiológicos	17
1.4. Subgrupos diagnósticos TDAH	19
1.5. Epidemiología e incidencia.....	22
Capítulo 2. Neurociencia sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.	24
2.1. En busca de una teoría unificada sobre el TDAH	24
2.2. Factores etiológicos	28
2.3. Endofenotipos putativos y comportamiento.	36
2.4. Hiperactividad motora y dopamina.	38
2.5. Fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH	45
2.6. Inhibición de respuestas	46
2.7. Alteración de circuitos de recompensa	50
2.8. Procesamiento temporal	54
2.9. Memoria de trabajo	56
Capítulo 3. Electroencefalografía y potenciales evocados.	60
3.1. Electroencefalografía	60
3.2. Electroencefalografía cuantitativa	65
3.3. Potenciales cognitivos relacionados con acontecimientos discretos (PRAD).....	74
3.4. Análisis Independiente de componentes.....	80

3.5. LORETA y sLoreta	83
Capítulo 4. Implicaciones psicoeducativas.	86
4.1. Funcionamiento académico del alumnado con TDAH	86
4.2. QEEG como instrumento evaluativo del funcionamiento académico	91
4.3. Implicaciones para la intervención en alumnos con TDAH y problemas de aprendizaje	94
PARTE II. MARCO EMPÍRICO.	96
Capítulo 5. Estudio de Campo: Descripción y análisis.	97
5.1. Introducción	97
5.2. Objetivos e hipótesis	98
5.3. Método	99
5.3.1. Tamaño muestral y sujetos analizados	99
5.3.2. Entrevista clínica	101
5.3.3. Adquisición de datos electromagnéticos	102
5.3.4. Tarea experimental: paradigma GO/NOGO	103
5.3.5. Análisis estadístico y redes neurales.....	105
5.3.6. Reducción de la dimensionalidad	108
5.3.7. Máquinas de Soporte Vectorial (Support Vector Machine, SVM)	108
5.3.8. Selección del modelo	111
5.3.9. Primeros estudios aplicando modificaciones en las tareas GO/NOGO	117
Capítulo 6. Resultados.	119
6.1. Datos de comportamiento y promediado general de los PRAD	119
6.2. Fiabilidad de la descomposición AIC al dividirla por la mitad	123
6.3. Conjunto de componentes independientes	124
6.4. Comparación con estudios convencionales de PRAD	129
6.4.1. Componentes relacionados con la visión	129

6.4.2. Componentes ejecutivos	130
6.4.3. Componentes Novelty	132
6.4.4. Datos clínicos y de comportamiento	134
6.4.5. Componentes independientes PRAD	136
6.5. Clasificación	137
6.6. Cuantificación de las diferentes escalas clínicas a través de datos neurofisiológicos	147
6.7. Distintos endofenotipos TDAH	150
Capítulo 7. Discusión y conclusiones finales.	166
7.1. Discusión	166
7.2. Conclusiones finales	173
Capítulo 8. Perspectivas de futuro.	176
Referencias	178
Anexos	204
Anexo 1: Formulario clínico.....	203
Anexo 2: Cuestionario Daniel Amen	204
Anexo 3: Ondas PRAD más comunes	209
Anexo 4: Estudios clínicos de potenciales evocados en el trastorno por déficit de atención donde existe disfunción sensorial/ejecutiva	210
Tablas ANOVA	211
Glosario de Términos	216
Glosario de Abreviaturas	225

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

La pregunta que ha suscitado toda esta línea de investigación ha sido: ¿En qué parte del cerebro de un paciente con T.D.A.H (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad), está esa disfunción que genera los síntomas que conocemos?

A falta de una teoría general sobre el funcionamiento del cerebro, es muy posible que su poder computacional resida en el refinado patrón de conexiones entre neuronas, cuyas reglas generales fueron ya descritas por Santiago Ramón y Cajal, hace un siglo.

Existen dos explicaciones alternativas, aunque no excluyentes entre sí, sobre la forma en que las neuronas alcanzan sus "dianas" y operan sus conexiones precisas durante las fases del desarrollo: la hipótesis de la afinidad química o reconocimiento molecular y la hipótesis de la actividad neuronal (Zigmond, Bloom y Cols., 2003).

Debemos la primera al propio Cajal. En su versión moderna, modificada por Roger W. Sperry (1913-1994) y su escuela, la hipótesis del reconocimiento molecular sugiere que cada neurona tiene especificada una identidad molecular que le permite ser reconocida por otras neuronas que entran en conexión con ella. De esta manera, en una simplificación didáctica de la teoría, el problema que entraña la organización de miles de millones de proyecciones, lo ha resuelto la evolución al especificar un "listín de teléfonos" en el que cada neurona porta un número molecular que difiere, en su estructura química, del de las otras; además del número, cada neurona tiene asignada una dirección espacial en el interior del cerebro. Esta hipótesis se ha empleado con éxito en la explicación del desarrollo de la proyección retino-tectal de los anfibios, la construcción del sistema nervioso ventral del saltamontes y la *Drosophila* y el desarrollo de las proyecciones comisurales en la médula espinal (Llinás, Rodolfo y cols., 1985).

La hipótesis de la actividad neuronal fue esbozada, entre otros, por Paul Weiss, maestro de Sperry. Destacó la importancia de la actividad neuronal en el desarrollo (Weiss, 1972). En los últimos treinta años, esta segunda teoría ha logrado explicar el desarrollo de la proyección tálamo-cortical de la corteza visual de mamíferos, gracias al trabajo pionero de los primeros neurocientíficos de la Facultad de Medicina de Harvard, y continuado actualmente por los miembros de su escuela (Wiesel y Hubel, 1981; Byrne y Roberts, 2009).

La corteza constituye la parte de cerebro más reciente, desde el punto de vista filogenético. Surgió hace unos 200 millones de años, durante el Mioceno. Se expande en los mamíferos, particularmente entre los primates, hasta ocupar la mayor parte del cerebro en el hombre (Carter, 1998).

Por el estudio de lesiones en pacientes neurológicos y animales de laboratorio, sabemos hoy que la corteza es necesaria para muchas actividades, entre otras: percepción sensorial, actividades motoras voluntarias, almacenamiento de distintos tipos de memorias, actividad consciente, imaginación e ideación de situaciones futuras. El interés que revisten estas funciones para la vida humana ha convertido a la corteza en una de los objetivos primordiales de la investigación neurobiológica.

La corteza consta de seis capas horizontales. Está formada básicamente por neuronas piramidales, cuyas conexiones fueron descritas por Cajal, quien propuso que la corteza estaba constituida por múltiples repeticiones de un circuito modular de columnas verticales de neuronas que se extienden desde la sustancia blanca hacia la superficie o sustancia gris (Lorente de Nó y Cajal, 1922). Dos grupos de investigadores de universidades diferentes se sirvieron de métodos electrofisiológicos y anatómicos para demostrar que la corteza visual y la somatosensorial están subdivididas en columnas de neuronas con similares funciones (Mountcastle, 1978; Wiesel y Hubel, 1981).

El problema de cómo se organiza en el desarrollo la arquitectura columnar de la corteza fue abordado también por Hubel y Wiesel. Su contribución principal fue el descubrir que el desarrollo de las columnas de dominancia ocular de la corteza visual del gato estaba controlado por la actividad neuronal generada por estímulos visuales. Sus resultados demostraron que, durante un período del desarrollo del animal (el llamado período crítico), el patrón de actividad neuronal generado por los estímulos externos podía cambiar las conexiones tálamo-corticales, en virtud de la regla según la cual las conexiones que se utilizan quedan asentadas, en tanto que desaparecen las conexiones menos utilizadas. Así, en nuestro similar telefónico, la red telefónica de una gran ciudad será modificable durante los primeros meses, pasados los cuales cada usuario sólo estaría conectado a aquellos números con los que habló con más frecuencia.

Esta regla empleada por el sistema visual constituye un ejemplo de la llamada “regla de Hebb” (Hebb, 1946), de la universidad de McGill, más conocida por su versión popular y

axiomatizada por Wolf Singer: “las neuronas que disparan a la vez, acaban estableciendo conexiones entre sí”.

Modernos métodos de mapeo cerebral, como la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la resonancia nuclear magnética (RNM), nos permiten detectar disminuciones de las dimensiones de la corteza cerebral en los lóbulos frontales o de algunas estructuras subcorticales, como los ganglios basales o el tálamo en los niños con TDAH, así como disminuciones de la actividad metabólica de estas zonas cerebrales. A la vez, los parámetros del EEG cuantitativo, como la ratio theta/beta, en niños con TDAH, puede estar significativamente aumentada (de dos a tres veces), respecto al mismo parámetro medido en niños normales.

Por tanto, la aplicación del EEG cuantitativo en el diagnóstico y monitorización del tratamiento de pacientes con TDAH se está extendiendo cada vez más. Cuando hablamos del término QEEG, en un sentido amplio, se incluyen todos los métodos para analizar todos los parámetros del electroencefalograma (EEG), como la amplitud, la energía espectral, la coherencia, las fases, los potenciales evocados cognitivos, los fenómenos de sincronización / desincronización, etc., así como los métodos de comparación estadística de parámetros EEG, con datos normalizados, para poder detectar correlaciones objetivas del trastorno. Por ejemplo, los métodos de EEG cuantitativo permiten a los investigadores encontrar una prueba objetiva, de que los niños con TDAH tienen un incremento estadísticamente significativo de las ondas de baja energía en el espectro, en las regiones centrales y frontales del cerebro; mientras que las ondas de elevada energía están disminuidas. Otro término por el que también se conoce al EEG cuantitativo es el de Neurometría (John, 1979).

La tomografía cerebral electromagnética, juega un papel importante en la neurometría. En la actualidad, la tomografía cerebral de baja resolución electromagnética (LORETA), parece ser el sistema más extendido. El LORETA, permite al clínico, conocer la fuente eléctrica que genera el componente del EEG o del potencial evocado y determinar qué área cortical es la responsable de una disfunción cerebral específica. Esta tecnología se asocia al nombre de Roberto Pascual Marqui, del Instituto Key de Zurich.

Para tratar problemas cerebrales, que muestran desviaciones de los parámetros del QEEG con respecto a la normalidad, el neurofeedback ha sido empleado ampliamente los últimos años. El neurofeedback supone un nuevo abordaje del tratamiento del TDAH. Se basa

en la habilidad humana de cambiar voluntariamente un estado cerebral junto con los ritmos EEG, que reflejan dicho estado. Por ejemplo, en el grupo de niños con TDAH que tienen disminuida la energía de altas frecuencias (ritmo beta), 20-40 sesiones del tipo entrenamiento beta, consiguió incrementar el ritmo beta y como resultado mejoró mucho la sintomatología TDAH, así como obtuvo mejoría importante del comportamiento escolar.

La medicina hasta la última parte del siglo XIX se enfrentaba al problema de que los diagnósticos médicos eran fenomenológicos y descriptivos en su naturaleza. Esta deficiencia supuso un importante obstáculo al progreso científico ya que los grupos de pacientes, etiquetados de una forma, sufren de una variedad de trastornos diferentes y comparten ciertas características en común de tipo fenomenológico en un momento en el tiempo. Virchow fue el pionero de los estudios de patología, demostrando que las anormalidades a nivel fisiológico de cualquier enfermedad debían ser diagnosticadas en base a la etiopatogenia y no basadas en la fenomenología como hasta la fecha. El uso de la etiopatogenia hizo posible la aparición de clasificaciones científicas a nivel diagnóstico, teniendo en cuenta que la dependencia de la fenomenología podía ser útil clínicamente, pero no se traduciría en avances científicos a corto plazo.

Los psiquiatras más famosos de finales del siglo XIX decidieron hacer autopsias a sus pacientes en busca de agentes etiológicos o marcadores patofisiológicos. Pero pronto se vieron frustrados, al menos en la mayoría de las ocasiones, salvo en el caso de la sífilis o el mixedema, pues producían alteraciones neurológicas que explicaban los síntomas de los pacientes. En la mayoría de ellos no encontraron nada a nivel microscópico. Psiquiatras como Kraepelin abandonaron las autopsias y regresaron a las evaluaciones clínicas longitudinales, siguiendo el curso de la enfermedad en el tiempo y observando el resultado final. Desde Kraepelin muchos esfuerzos se han realizado para poder crear una clasificación científica de las enfermedades mentales, pero todas de limitada utilidad.

Cuando aparecen las técnicas de neuroimagen se tenía la esperanza de que por fin se podría estudiar la función del cerebro vivo, identificando la patofisiología si no la etiología. En nuestro caso hemos escogido el análisis neurométrico (QEEG) porque es otra opción como para otros grupos de investigación lo ha sido la neuroimagen. Tal decisión está basada en que el espectro de energía del EEG en reposo de sujetos sanos, es altamente predictivo y es regulado por complejos sistemas homeostáticos neuroquímicos y neuroanatómicos. Este sistema tiene una base genética y poseemos datos normalizados de gran cantidad de grupos

de edad, pudiéndose repetir y replicar los resultados independientemente de nuestra ubicación. Los resultados son independientes de la edad, la raza, la lengua o la cultura. Además los resultados obtenidos presentan gran estabilidad temporal, sensibilidad y especificidad. Se trata de datos muy objetivos, que no precisan especial colaboración por parte del paciente, y son independientes del lenguaje. Es un test muy económico, no invasivo, fácil de realizar y los datos se pueden compartir y procesar de forma sencilla. Finalmente, se usan métodos (LORETA) con los que obtenemos imágenes en tres dimensiones sobre la localización neuroanatómica de los probables generadores anatómicos y de las anomalías observadas en el QEEG que hemos grabado, superponiendo cortes cerebrales de un atlas probabilístico de RNM.

Después de definir el papel del EEG cuantitativo en la evaluación clínica y en el tratamiento de pacientes con problemas del aprendizaje y trastornos atencionales, en esta tesis se pretende examinar a fondo el papel de la electrofisiología en la evaluación de la función cerebral en pacientes con tales trastornos. El trabajo se centrará en los métodos de digitalización y análisis de la señal EEG, así como la utilidad clínica de comparar las características específicas obtenidas en un grupo de pacientes contra los valores normalizados. El estado actual del EEG cuantitativo tiene como objetivo fundamental extraer información que sea útil para la práctica clínica y educativa.

El QEEG, ha sido revisado en el caso de la demencia, trastornos emocionales, traumas craneales moderados, problemas del aprendizaje y trastornos atencionales, así como en la esquizofrenia (APA, 2008; Kaplan y Sadock's, 2011). El papel clínico incluye la detección de organicidad como causa de la disfunción cerebral, junto con la posibilidad de establecer diagnósticos diferenciales y localizar actividad epiléptica. A esta lista habría que añadir la posibilidad de determinar qué medicación es la más apropiada para el tratamiento, monitorizar la respuesta al tratamiento y delinear la etiología subyacente a los problemas del aprendizaje.

Es por ello que nuestro objetivo fundamental es investigar la presencia de agrupaciones según parámetros del QEEG y de los potenciales evocados dentro de una muestra de sujetos diagnosticados de TDAH, según criterios DSM-IV-TR. La identificación de los distintos subgrupos de personas con TDAH podrá aportar considerables avances en el uso del QEEG para la evaluación y el diagnóstico del TDAH. Además, la confirmación de la existencia de gran variabilidad de biomarcadores electromagnéticos (endofenotipos) dentro de la población

TDAH podrá tener consecuencias, como independizar según la biología del sujeto el tratamiento farmacológico, el protocolo de neurofeedback o de electroestimulación cerebral, así como el abordaje psicoeducativo y psicoterapéutico. Sería interesante también ver cómo estas medidas terapéuticas podrían modificar tanto los problemas de inadaptación escolar, como las dificultades de aprendizaje y de rendimiento académico de este particular grupo de alumnos.

Desde un enfoque multifactorial (Herrera-Gutiérrez y cols., 2003, 2011; Lasa, 2007), el comportamiento hiperactivo no es sólo un problema médico, sino que se conceptualiza también como una función del ambiente o contexto y de las habilidades del niño, de manera que los factores orgánicos por sí solos no son suficientes para dar cuenta de la aparición o curso evolutivo de este trastorno.

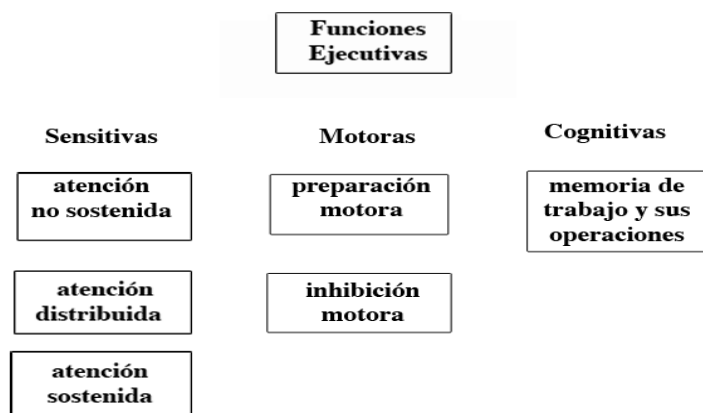
MARCO CONCEPTUAL

CAPÍTULO 1. ¿Qué conocemos en la actualidad de los trastornos de la atención?

1.1. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Los síntomas de los pacientes con TDAH se definen a nivel cognitivo y por lo tanto son bastante subjetivos. Esta subjetividad da lugar a variaciones en la estimación de la incidencia del TDAH en niños: según el grupo investigador (APA, 1994, 2000: Root y Resnick, 2003) la incidencia puede variar del 2 al 5%, de la población global de niños. Los niños con TDAH no muestran alteraciones de la percepción sensorial, ni de la organización de los actos motores o de la memoria a largo plazo. Sin embargo, son otras operaciones psicológicas, las que están alteradas en estos niños. En concreto, la función ejecutiva (Figura 1.1), adopta una posición muy específica entre el resto de operaciones o funciones psicológicas que caracterizan el comportamiento humano. Se trata de un sistema específico del cerebro humano, responsable de la realización y control operativo. Es un sistema formado por estructuras corticales y subcorticales, que se conectan entre ellas mediante bucles de retroalimentación ("feedback"), lo que hace posible la autorregulación de la actividad cortical de los lóbulos frontales.

Figura 1.1. La Función Ejecutiva.



En España, el término "disfunción cerebral mínima" (DCM) se usó en el pasado como un tópico convencional para definir este problema. A muchos padres los médicos les comentaban que su hijo mostraba importantes signos de inmadurez cerebral.

El TDAH se caracteriza por las siguientes alteraciones comportamentales (APA, 1994, 2000):

1. Inatención, cuando el niño no es capaz de concentrarse en una tarea sencilla y específica, durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, a un niño

con TDAH le es difícil concentrarse en el estudio de una lección durante 45 minutos en clase.

2. Impulsividad, o incapacidad para inhibir (suprimir) una reacción a determinado estímulo. Un niño con TDAH actúa antes de pensar; no existen frenos.
3. Actividad motriz excesiva.

Muy a menudo, los síntomas arriba señalados se describen, en conjunto, como hiperactividad cuando la actividad motora o la locuacidad del sujeto es más prominente que en casos normales. Los varones son al menos tres veces más hiperquinéticos que las chicas que tienen el problema (Fernández-Jaén, A., 2006).

La naturaleza del TDAH es heterogénea. Entre las posibles causas biológicas del trastorno, la más importante es la herencia o las alteraciones del flujo sanguíneo en edades tempranas del crecimiento fetal. Muchas de estas disfunciones son causadas por diferentes factores como, por ejemplo, el tabaquismo, el alcoholismo o los problemas emocionales durante el embarazo. Respecto a los factores socioeconómicos, como el status económico familiar, el nivel intelectual de los padres, o las reacciones alérgicas a aditivos específicos de los alimentos, hay mucha tinta derramada, pero poca evidencia científica de su influencia en el desarrollo del TDAH (Kollins S.H, y cols, 2005).

Como hemos comentado anteriormente, modernos métodos de mapeo cerebral, como la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la resonancia nuclear magnética (RNM), nos permiten detectar disminuciones de las dimensiones del córtex de los lóbulos frontales o de algunas estructuras subcorticales (como los ganglios basales o el tálamo) en los niños con TDAH, así como disminuciones de la actividad metabólica de estas zonas cerebrales. A la vez los parámetros del EEG cuantitativo, como la ratio theta/beta, en niños con TDAH, puede estar significativamente aumentada (de dos a tres veces), respecto este mismo parámetro cuando lo medimos en niños sin TDAH (Monastra y cols., 2005).

Muchos de los problemas de los TDAH comienzan cuando el niño llega a la edad escolar, cuando los profesores y los padres se dan cuenta que los niños se mueven sin parar y molestan. No son capaces de permanecer sentados cuando escuchan una lección o intentan hacer una tarea doméstica, su atención se distrae fácilmente y su rendimiento académico es insuficiente, pese a que sus capacidades intelectuales sean buenas.

Los adolescentes con TDAH no tienen frenos y es muy difícil para ellos decir no a las drogas. Además, los psicoestimulantes como la cocaína o las anfetaminas, pueden producir un efecto similar al terapéutico (Barkley y cols., 2003). Estas drogas activan las regiones corticales frontales y por lo tanto reducen los síntomas de TDAH. Si unimos a todo ello la baja autoestima, las dificultades de relación con sus padres, familiares y amigos, con frecuencia están abocados a escasos logros académicos y pierden el interés por seguir estudiando. Todos estos factores hacen que los niños con TDAH y los adolescentes formen parte de un grupo de riesgo en conductas adictivas. Para un chico con TDAH es mucho más probable comenzar a consumir sustancias que para un chico sin este trastorno (Biederman y cols., 2002).

En la mayoría de casos, el TDAH no desaparece con la edad. Continúa con efectos negativos en la vida adulta de la persona. Investigaciones científicas (Young y Bramham, 2007) muestran que una parte significativa de los convictos tenían TDAH cuando eran niños. Un gran porcentaje de accidentes domésticos y de tráfico tienen lugar en sujetos que tienen TDAH. También las personas con TDAH a menudo pierden el trabajo, se divorcian y terminan en la calle.

Por ello, en numerosos lugares del mundo, se emplean muchos recursos en la investigación del diagnóstico y tratamiento del TDAH. En Estados Unidos existen cientos de centros dedicados al diagnóstico y tratamiento de este trastorno, así como muchas asociaciones cuya finalidad es asistir a los niños con TDAH y a sus familias. Cada año se celebran decenas de conferencias y reuniones científicas, relacionadas con el tema, con ayuda del gobierno y de las autoridades sanitarias, además de que se dedican importantes partidas económicas a este campo.

El TDAH, además de ser un trastorno heterogéneo frecuentemente se acompaña de otros problemas como los tics, el síndrome de Gilles de Tourette, la dislexia, la disgrafía, la discalculia, el autismo, el trastorno obsesivo compulsivo, y los trastornos de conducta. Es por ello, y debido a la subjetividad existente en la evaluación de los síntomas del paciente con TDAH, que resulta necesario desarrollar métodos objetivos para realizar un diagnóstico y un tratamiento adecuado (Biederman y cols., 1992).

Los efectos de las anfetaminas en los síntomas del TDAH se descubrieron en 1930. Modernos métodos diagnósticos, como la tomografía por emisión de positrones, nos han permitido conocer el mecanismo por el que estas sustancias actúan sobre las neuronas. En

investigaciones con psicoestimulantes del tipo metilfenidato (Rubifen), se ha visto cómo se inhibe el mecanismo de recaptación de dopamina en las neuronas de los ganglios basales (Valdizán, 2004).

La experiencia clínica usando esta clase de medicamentos nos ha enseñado ciertas limitaciones en su aplicación para el tratamiento. Primero, algunos niños con TDAH no muestran una reacción positiva con los psicoestimulantes; segundo, este tipo de medicinas pueden causar diversos efectos secundarios; y tercero, los efectos que producen son a corto plazo, siendo preciso tomar el medicamento durante largos periodos de tiempo. Nuevas drogas como la Atomoxetina (Strattera) también nos han enseñado sus limitaciones, pues sólo ayudan a un subgrupo muy determinado de pacientes con TDAH y, por supuesto, tienen otros efectos adversos, no despreciables. En la actualidad se están evaluando otros tratamientos alternativos para corregir los problemas de las personas con TDAH.

1.2. Criterios diagnósticos.

Cuando se habla de TDAH en general, se piensa en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años. Cada año se diagnostica en este grupo de edad del 2 al 5 % de casos. Es más frecuente en varones (70-80%). Sin embargo, los síntomas característicos de inatención, distraibilidad, hiperactividad motora, agitación y falta de control de impulsos afectan por igual a los jóvenes y a las personas adultas (First y cols., 2003). En líneas generales, estos niños y adolescentes adoptan un patrón de conducta que no se corresponde con su edad, grado de desarrollo e inteligencia.

La disminución de la atención da a menudo, la impresión de que el niño carece de interés y está predispuesto a los olvidos y el caos. La hiperactividad motora explica la agitación del pequeño; los niños hiperactivos no paran de saltar, hacer ruido, moverse de un lado para otro, molestar a los demás y no respetan ninguna regla. A veces, se comportan de forma necia y teatral y se convierten en los payasos de las aulas. La falta de control de la impulsividad se manifiesta por precipitación, fugacidad en las tareas y cambios frecuentes de ánimo. El niño actúa sin pensar, no tiene paciencia, interrumpe a los demás y se vuelve en ocasiones irascible (Incorvaia y cols., 1999).

Estos síntomas cardinales del TDAH aparecen, sobre todo, en situaciones que exigen esperas largas. Así, en los jardines de infancia, los problemas se manifiestan en los corros de

sillas; más adelante, se reproducen en las aulas o en casa con los deberes (Castellanos y cols., 2003). Sin embargo, los pequeños saben afrontar situaciones nuevas, de corta duración, el contacto directo con una sola persona o actividades estimulantes, como el juego, la televisión o los deportes. Los niños TDAH además de muy despiertos, suelen ser unos maestros de la improvisación (Orjales, 2001-2002).

Según la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) editado por la APA en el año 2000. Se trata de un trastorno neurológico del comportamiento caracterizado por distracción moderada a severa, períodos de atención breve, inquietud motora, inestabilidad emocional y conductas impulsivas. Tiene una muy alta respuesta al tratamiento, aunque se acompaña de altas tasas de comorbilidad psiquiátrica (Biederman y cols., 2002).

1.3. Estudios Etiológicos.

La investigación ha resaltado el papel primordial desempeñado por los genes. Lo pusieron de relieve Anita Tapar, de la universidad de Cardiff, en el año 1999, y Philip Aherson, del King's College de Londres, en 2001 en sus respectivos metanálisis según estos estudios. Los padres de los niños con TDAH también presentaron a su vez este síndrome con una frecuencia mucho mayor que los padres adoptivos o los padres de niños no afectados. Aparte de las comparaciones entre gemelos uni y bivitelinos, los estudios sobre el tema señalan que el TDAH obedece casi en un 80% a factores hereditarios.

Por eso, en estos últimos años, los investigadores se han afanado en buscar los posibles genes alterados en los niños con TDAH. Los trabajos giran alrededor de varios factores hereditarios que intervienen en la transmisión de la información entre las neuronas cerebrales. Se cuentan, entre los factores implicados, genes que codifican proteínas que controlan la circulación de la dopamina en las sinapsis, o genes que codifican transportadores dopaminérgicos para trasladar este neurotransmisor fuera del espacio sináptico para que esta no pueda adherirse a los receptores dopaminérgicos de la célula postsináptica ni propagar los impulsos nerviosos. Entre los pacientes con TDAH, se han descubierto, sobre todo, variaciones de los genes para el receptor de DRD-4 y el transportador DAT-1 (Cook y cols., 1995). Estas personas muestran un transporte retrógrado muy rápido de dopamina o bien una comunicación muy débil entre la dopamina y sus receptores.

El trastorno de conducta parece acompañarse de una regulación anómala del metabolismo de la dopamina, que determina errores en el procesamiento de la información neuronal (Faraone y cols., 2000). Las técnicas de imagen han revelado alteraciones en diversas regiones: lóbulo frontal, lóbulo parietal, áreas corticales responsables del movimiento (corteza motora), cuerpo estriado y cerebelo. No sólo se ha visto que el volumen de estas áreas es menor, sino también que se registran anomalías en su perfusión y actividad eléctrica. El cerebro de las personas afectadas, aparte de más pequeño, parece funcionar y organizarse de forma distinta. Los hallazgos orgánicos podrían explicar los trastornos de conducta observados; y no constituir una secuela de éstos. El retraso en el neurodesarrollo, el tamaño del cuerpo estriado o la actividad eléctrica en algunas regiones de la corteza cerebral, avalaría esta tesis.

La base neurobiológica del TDAH es innegable, pues además de la redes neuronales de la atención, la motricidad y el control de los impulsos, intervienen otras estructuras más profundas que regulan la vigilia. No sólo interviene la dopamina, sino la noradrenalina en la génesis de los síntomas conductuales. Aunque es cierto que a diferencia de la dopamina todavía a fecha de hoy no se han encontrado conexiones genéticas con sus receptores o transportadores, algunos medicamentos como la atomoxetina, que impiden la recaptación neuronal y neutralización consiguiente de la noradrenalina, mejoran los síntomas del TDAH (Meyer-Lindenberg, 2006).

No obstante, la intensidad de los factores hereditarios varía mucho y por sí mismos los genes explorados ejercerían muy poca influencia sobre la conducta disonante de las personas afectadas. El medio donde se desenvuelven a diario también influye. El consumo elevado de alcohol y nicotina por la madre durante el embarazo aumenta el riesgo de padecer TDAH (Mick y cols., 2002). De la misma manera, la prematuridad extrema, el bajo peso al nacer, las enfermedades mentales, las alergias alimentarias o los malos tratos durante la infancia pueden predisponer al desarrollo de los trastornos conductuales comentados más arriba (Milberger y cols., 1996, 1997). Por si fuera poco, las madres con predisposición genética al TDAH suelen fumar y beber más, además de cometer errores básicos en la educación posterior de sus hijos. No saben fijar reglas claras, ni hacerse respetar. Se genera de esta manera un peligroso círculo vicioso donde los factores de riesgo se potencian los unos a los otros. Otros factores psicosociales alientan igualmente la aparición del TDAH; por ejemplo, las condiciones poco propicias de la escuela o problemas psíquicos de los padres o una mala relación parento-

filial podrían contribuir a la aparición del TDAH de un niño con predisposición genética (Orjales, 1998).

De acuerdo con los últimos descubrimientos biológicos, es preciso corregir las alteraciones de los sistemas de neurotransmisión cerebral. Los psicoestimulantes como el sulfato de amfetamina o el metilfenidato; según numerosos estudios clínicos, disminuyen, o incluso erradican, los trastornos de conducta en alrededor del 80 % de los afectados (Cheon y cols., 2005). Estas sustancias restablecen el desequilibrio dopaminérgico de origen genético, en las regiones cerebrales responsables del autocontrol, la regulación de la impulsividad y la percepción. Evitan que la dopamina liberada a las zonas de contacto neuronal, donde las células transmiten la información, sea recaptada de inmediato por la células finalizando así su acción estimuladora (Greydanus y cols., 2003). De todas maneras, otras sustancias que operan según idéntico principio ofrecen resultados también buenos; como, por ejemplo, la atomoxetina (Allen y cols., 2005).

1.4. Subgrupos diagnósticos de TDAH.

No todos los niños con TDAH son especialmente activos. Algunos parecen más bien lentos y soñadores. El grupo de niños etiquetado de Trastorno por Déficit de Atención (TDA) afecta en especial a las muchachas (First y cols., 2003). Es como si soñaran despiertos, tardan más tiempo en hacer los deberes, porque siempre andan ocupados en otras cosas. Su rendimiento escolar va de mal en peor y llega el momento en que son incapaces de hacer los deberes sin una guía externa. También se descuelgan del ritmo de la clase habitualmente y cometen más errores de la cuenta, no soportando la actividad académica diaria ni a sus profesores. Los padres les atosigan y tienen muchos problemas de autoestima porque nadie está satisfecho con su rendimiento académico.

En realidad son niños accesibles y comunicativos, que se portan bien con los demás, procurando concentrarse en la escuela y en casa y terminar a tiempo los deberes, a pesar de sus dificultades. Acaban presentando problemas de motivación, inseguridad, no paran de perder cosas y no ordenan sus pertenencias. Pese a lo que parezca los análisis neuropsicológicos revelan que poseen una inteligencia normal, salvo que se distraen con mucha facilidad. Estos jóvenes también experimentan mejorías significativas a nivel conductual con el tratamiento a base de psicoestimulantes (Herrera-Gutierrez, 2009).

Los expertos en TDAH se esfuerzan por establecer subgrupos con una mayor unidad de sus síntomas y en sus causas neurobiológicas. En particular, se recurre a los trastornos asociados al déficit de atención o la hiperactividad. Cerca del 80% de los niños con TDAH sufre, como mínimo, otro trastorno: tics nerviosos, comportamiento social perturbador, trastornos de ansiedad o dificultades en la lectura o escritura (Peyres-Egea y cols., 2003).

Los síntomas combinados pueden aparecer juntos o de forma aislada, motivo por el que en el DSM-IV-TR se reconocen tres subtipos de TDAH (APA, 2000):

1. Con predominio de déficit de atención: TDAH-I (Código CIE-10: F98.8).
2. Con predominio de conducta impulsiva e hiperactividad: TDAH-H-I (Código CIE-10: F90.0).
3. Tipo combinado: TDAH-C, donde los dos trastornos anteriores se dan a la vez (Código CIE-10: F90.0).

Los problemas a nivel de la comprensión del lenguaje oral o escrito y problemas para la expresión, que pueden o no asociarse a disortografías, dislalias y otras habilidades adquiridas en etapas tempranas del neurodesarrollo son bastante frecuentes en los pacientes con TDAH subtipo Inatento. Son niños sin problemas de inteligencia con oportunidades a nivel sociocultural, es decir dentro de un entorno familiar y social normal (Ramus, 2004). Estos trastornos son extraordinariamente hereditarios; más del 50 % de los hermanos y padres, y un 68 % de los gemelos idénticos presentarán el trastorno (Gabrieli, 2009).

Las redes neurales implicadas en el desarrollo de los síntomas son tres (Figura 1.2). La primera de ellas es el área de Broca situada en el girus inferior izquierdo, motor del habla, pronunciación y vocalización de palabras. Esta región también incluye a la memoria de trabajo, el sistema que ayuda al niño a codificar lo que se ha leído en la memoria. La segunda red es localizada en la región parieto-temporal situada en el girus angular izquierdo, encargada en mapear visualmente las palabras (grafemas) que corresponden con cada fonema. La tercera red localizada en la región occipito-temporal izquierda, es el último sistema en evolucionar, se desarrolla únicamente con la práctica. Se denomina el área visual de la palabra y soporta la lectura rápida y fluida (150 ms) y los procesos de reconocimiento automático las palabras (Slevc y cols., 2011).

Por último en estudios de neuroimagen relativamente recientes (Menghinia y cols., 2006), se han observado diferentes patrones de activación cerebral entre buenos y malos lectores que podrían representar la “huella neural” de las dificultades de lectura que experimentan los lectores con dislexia. Existen patrones de hipoactivación en la parte posterior del cerebro, junto con sobreactivación en regiones anteriores del mismo. Las regiones parietales (hemisferio cerebral izquierdo) juegan un papel importante en la integración y proceso de información de tipo sensitivo-motor. En particular dichas estructuras están envueltas en la detección y en la adaptación entre las desviaciones de la información visual o auditiva recibida de la esperada, además de compartir dicha información con los bucles retroalimentados de la corteza premotora izquierda. Esta corteza parietal también recibe entradas que provienen de tálamo y del cerebelo, trabajando en paralelo, para monitorear la respuesta del sistema y aprender de las posibles desviaciones que en él se produzcan.

En dichas áreas cerebrales de la corteza premotora, donde se integra información visual con comandos motores, las conexiones están muchas veces cambiadas. Pero estructuras subcorticales como el putamen, donde se almacenan secuencias pre-aprendidas, también son disfuncionantes en estos sujetos. El cerebelo también es otra estructura situada en línea media que asocia información de tipo espacial a la integración de información que realiza la corteza prefrontal de los humanos (Ivry y cols., 1989).

Los criterios normalizados en el DSM-IV-TR fijan unos estándares clínicos para establecer el diagnóstico del TDAH y de cada subtipo clínico, de acuerdo a la presencia o no de una serie de síntomas y a su intensidad. Los criterios específicos que se incluyen en el DSM-IV-TR para el diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y en la CIE-10 para el diagnóstico del Trastorno Hiperactivo (THC), contemplan un listado similar de 18 síntomas. En ambos sistemas se alude a los síntomas guía como inatención, hiperquinesia e impulsividad. Asimismo, los dos sistemas coinciden en la necesidad de la persistencia de los síntomas a través del tiempo y las situaciones, con desajustes significativos clínicamente, al menos, en dos entornos o contextos diferentes (tales como la escuela y el hogar). Es decir, que tienden a conceptualizar los problemas y dificultades como rasgos individuales del niño y no como meras reacciones ante las situaciones (Herrera-Gutierrez, 2003). Según el DSM-IV-TR el subtipo más común es el que combina los trastornos de la atención con hiperactividad e impulsividad (60%). Los subtipos puros son menos frecuentes (déficits atencionales, 30%; hiperactividad e impulsividad, 10%).

1.5. Epidemiología e incidencia.

Según estudios recientes (Cardo y cols., 2005) y recordando que se han utilizado los baremos estadounidenses de origen para clasificar a los sujetos, se han hallado tasas globales de sospecha de TDAH en el nivel esperado (4,6%), con un intervalo de confianza entre el 3 y el 6%. Aunque evidentemente sería deseable disponer de puntuaciones normalizadas propias, los datos apoyan el uso 'directo' de los criterios DSM-IV-TR en nuestro entorno.

En cambio, las diferencias por sexo han ido en contra de lo esperado, ya que no se han encontrado diferencias significativas e, incluso, la tendencia es que las niñas presenten las tasas más elevadas (Benjumea-Pino y cols., 1993). Ahora bien, 'igual frecuencia' no quiere decir 'igual gravedad'. Es obvio que las puntuaciones de los varones con TDAH son mucho más elevadas que las de las niñas, en otras palabras, en general para maestros y padres el trastorno es más preocupante cuando lo padece un niño que cuando lo padece una niña. Por lo tanto, es lógico que en los estudios clínicos, ya sean de ámbito hospitalario o asistencial, la tasa de varones sea siempre muy superior.

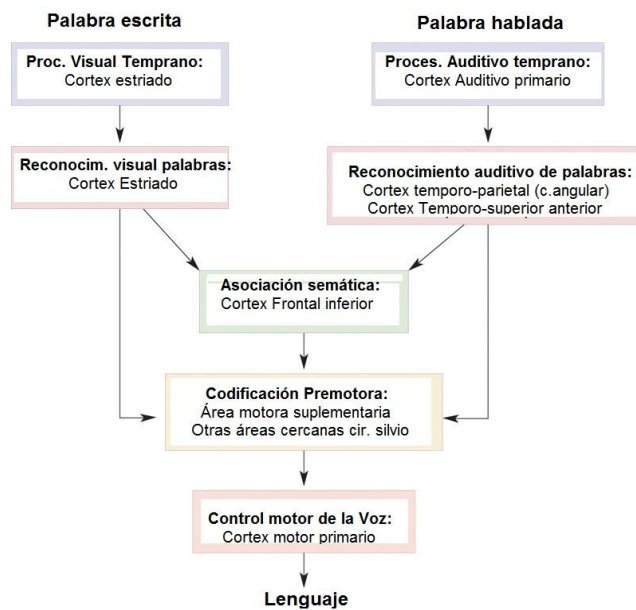
En la infancia (desde los 6 a los 13 años) las diferencias por grupo de edad tampoco han sido significativas. Si bien la tendencia ha sido que en los dos primeros cursos se dieran más casos de sospecha de TDAH, en general las diferencias no han sido especialmente relevantes (Farre-Riba y cols., 2003).

Por otra parte, tampoco se han hallado diferencias significativas en las variables tipo de centro escolar y zona sociodemográfica. El hecho de que las tasas del total de TDAH sean similares entre centros públicos y concertados reafirma, aunque sea indirectamente, la base biológica del trastorno frente a la influencia ambiental. En cualquier caso, dicha conclusión quedaría pendiente de comprobar si realmente hay diferencias socioeconómicas y culturales significativas entre las familias que llevan a sus hijos a uno u otro centro, variable que en la mayoría de estudios no se ha controlado (Cardo y cols., 2005).

Por último, en lo referido a las diferencias por subtipo de TDAH, la estrategia psicométrica utilizada no ha permitido hasta la fecha diferenciar claramente a los sujetos. Probablemente para ello haya que complementar las escalas con entrevistas, exploraciones clínicas, tareas de laboratorio, etc. En definitiva, los datos bibliográficos al respecto sugieren que es posible utilizar una estrategia psicométrica para establecer, con un rigor aceptable, la

tasa de sospecha global de TDAH y, para ello, el DSM-IV-TR puede ser un buen instrumento (Herrera-Gutiérrez y cols., 2011). Ahora bien, para establecer tasas de prevalencia por subtipos es necesario aplicar de modo complementario una estrategia clínica. A pesar del buen resultado de la escala en términos generales parece necesario realizar más estudios en nuestro entorno para establecer puntuaciones normalizadas propias, niveles de sensibilidad y especificidad que faciliten la toma de decisión clínica y, por último, análisis factoriales que confirmen o no las dudas con respecto a su capacidad para ajustarse al modelo de los ‘tres subtipos’ de TDAH que, a pesar de las dudas, todavía prevalece.

Figura 1.2. Redes cerebrales implicadas en los procesos de lecto-escritura.



CAPÍTULO 2. Neurociencia sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

2.1. En busca de una teoría unificada sobre el TDAH.

2.1.1. Del daño cerebral mínimo al déficit de atención.

Los síntomas del TDAH fueron descritos como a mediados del siglo XIX, en relación a niños con enfermedades y daño cerebral. En 1848, Hoffman, un médico Alemán, describió un niño de nombre Phil (al que llamó el inquieto), con síntomas de hiperactividad (Tabla 1).

Una descripción más detallada de la época de niños con TDAH proviene del pediatra inglés George Frederic Still en 1902, que fue el primero en hacerlo. Él informó al colegio de médicos de sus observaciones. Describió a los niños hiperquinéticos como sigue: agresivos, demasiado activos, distraídos, deshonestos, no obedecen las normas y a menudo sufren accidentes. También consideró que estos niños tenían problemas del control de la moral. Still continuó con sus investigaciones e intentó conectar los síntomas con problemas biológicos y no con problemas durante la crianza del niño, como se creía en su tiempo. Él fue el primero que sugirió que la conducta podía provenir de problemas hereditarios o de traumas en el momento del nacimiento.

Después de la epidemia de encefalitis letárgica en Europa (1917-1918), un médico vienés, Von Economo, identificó dos síntomas asociados con dos lesiones inflamatorias diferentes en el tronco cerebral. Uno de estos pacientes presentó síntomas de inatención y letargia, y el otro era incapaz de dormir y mostraba de control de impulsos y de conducta. Estos últimos síntomas eran similares a los descritos por Still a principios de siglo. Es en aquella época cuando se introdujo el término “desorden conductual post–encefalitis”.

Más tarde, algunos investigadores como L.A. Lurie y J.V. Greenebaum en 1947 (véase la Tabla 1) observaron que algunos niños mostraban síntomas similares pero no habían sufrido una encefalitis. Los síntomas de TDAH observados en niños sin trastornos obvios podrían derivar de un daño cerebral mínimo que podría quedar camuflado para el médico. Esta fue la primera vez que se introdujo el término “daño cerebral mínimo” (DCM).

Tabla 1. Historia de la investigación en TDAH

Año	Evento
1848	Hoffmann (médico alemán) describe el niño hiperquinético.
1902	George Still (pediatra inglés) describe el déficit de control moral en niños.
1917-1918	Se describe el síndrome de post- encefalitis.
1937	Charles Bradley (médico americano) describe el efecto de las anfetaminas en niños
1940-1950	Se introduce el término daño cerebral mínimo. El término síndrome por daño cerebral mínimo se transforma en disfunción mínima cerebral.
1960	Stella Chase describe el síndrome hiperquinético. Se inventa la dieta Feingold. Se comienza a usar el metilfenidato para el tratamiento del TDAH.
1968	Se introduce en el DSM-2 el término reacción hiperquinética en niños.
1970	Virginia Douglas (investigadora Canadiense) observa déficit de atención e impulsividad en niños.
1980	El término trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDA y TDAH) se introducen en el DSM-3.
1982	J.Lubar (neurofisiólogo americano) publica los primeros datos sobre entrenamiento BETA para el tratamiento del TDAH.
1987	El término déficit de atención con hiperactividad se introduce en el DSM-3.
199?	Se describen 3 tipos de TDAH 1.- TDAH predominantemente inatento 2.- TDAH predominantemente hiperactivo. 3.- TDAH combinado (DSM-4).
199?	En el ICD-10 aparece la rúbrica f90 para describir los trastornos hiperquinéticos.
2003	En la ciudad de New York se comienza a instalar en las escuelas dispositivos de biofeedback para tratar niños con TDAH.

Kavale y cols., en el año 2000, clasificaron a los niños con problemas de aprendizaje en tres grupos:

- 1.- Problemas de conducta y para estudiar.
- 2.- Niveles de inteligencia normales y problemas neurológicos no detectados en exploración neurológica estándar.
- 3.- Síntomas de inmadurez o cualquier retraso de las funciones psíquicas.

Esta clasificación parece muy heterogénea y posteriormente se divide en dos categorías diagnósticas:

A.- Niños con hiperactividad y problemas de atención.

B.- Aquellos con problemas de aprendizaje del tipo: disgrafía, dislexia, discalculia, y también los problemas de aprendizaje mixtos.

2.1.2. Del déficit de atención al TDAH.

En los inicios de los años 60, Stela Chase describió “el síndrome del niño hiperactivo”, sugiriendo que puede tener una raíz biológica.

Durante bastante tiempo muchos investigadores pensaban que el síndrome se producía por el entorno del individuo. Por lo tanto, el origen de este problema se atribuyó a numerosas causas equivocadas. Así, suplementos alimenticios y toxinas que se introducían en el cuerpo a través de los alimentos se identificaron como causa del trastorno, desarrollándose dietas como abordaje de tratamiento, como por ejemplo la conocida dieta Feingold. Esta última limitaba el consumo de aditivos artificiales, conservantes y algunas otras sustancias. Pero la ciencia no ha confirmado esta teoría ni los efectos del entorno sobre el TDAH.

En los últimos años, tenemos datos (Flory y cols., 2007; Castellanos y cols., 1994; Retz y cols., 2004) de los efectos moduladores de ciertos neuromediadores sobre algunas características muy específicas de nuestro comportamiento. Entre otros, los trastornos de los mecanismos de recaptación de neuromediadores muy específicos como la dopamina, se han investigado en personas con TDAH. Estos problemas se producen por daño en los genes responsables del transportador de la dopamina. En el momento actual, la investigación en genética molecular del TDAH, está en desarrollo y ha sido de gran ayuda para desmitificar el TDAH.

2.1.3. El descubrimiento de las anfetaminas como tratamiento del TDAH.

El descubrimiento de las anfetaminas para el tratamiento del TDAH. La primera anfetamina sintetizada fue en 1887 en Alemania. Aunque se fabricaron pastillas de anfetamina mucho más tarde, en 1935. Sólo se empleaban para el tratamiento de la narcolepsia. Pero en 1937, Charles Bradley, un médico americano, descubrió que las anfetaminas mejoraban la atención y reducían la hiperactividad que habían sido diagnosticados de TDAH. El mismo año se publicó el artículo “El comportamiento de niños que reciben Bazedrina”.

Durante muchos años, el uso de estimulantes para el tratamiento de niños con TDAH fue restringido. Solo entre 1950 y 1960, debido al rápido desarrollo de la psicofarmacología, el desarrollo por parte de la industria farmacéutica de nuevos psicofármacos y de nuevos psicoestimulantes, hizo que comenzaran a usarse de forma amplia para el tratamiento del TDAH. En 1956, se comienza a vender metilfenidato (Ritalin o Rufiben). Este psicoestimulante reducía los síntomas del TDAH. En el presente cinco millones de niños americanos toman a diario Ritalin.

Desde que los psicoestimulantes se usan para el tratamiento del TDAH, un gran número de trabajos científicos se han realizado para explicar el mecanismo de acción del Ritalin. No hay duda de que el Ritalin reduce los síntomas del TDAH en un 60-70%. Pero dicho efecto sólo perdura durante algunas horas; por lo tanto, los niños tienen que tomar el fármaco regularmente durante años.

2.1.4. Trastorno por déficit de atención.

En los inicios de 1970, Virginia Douglas, una investigadora canadiense, observó que además de la hipoactividad comportamental y de los problemas de impulsividad, los niños mostraban déficits severos de la atención. En este momento, los investigadores (psicólogos y neurobiólogos) fueron progresivamente rechazando los paradigmas conductistas y aceptando las tesis de la psicología cognitiva. En lugar del paradigma explicativo de los reflejos (incondicionado, condicionado e instrumental) la atención y los actos motores preparatorios se introdujeron como categorías por separado. Por lo que no es de extrañar, que en aquel momento el déficit de atención y los problemas de impulsividad fueran los focos principales de investigación en el TDAH.

En 1980, los términos “trastorno por déficit de atención o TDA” y “Trastorno por déficit de atención e hiperactividad o TDAH”, aparecieron por primera vez en el DSM-III. En el DSM-IV-TR, el TDAH se subdivide en tres tipos: el primero con dominio de la inatención, el segundo con el dominio de la impulsividad y la hiperactividad, y el tercero como una mezcla de los dos anteriores.

En la décima edición de la clasificación internacional de las enfermedades o ICD-10, esta enfermedad es mencionada en la rúbrica F90 (trastornos hiperquinéticos) como Trastorno

por déficit de atención e hiperactividad, y se considera como un subgrupo del TDAH en el más amplio sentido con que el término es aceptado por los americanos.

Esta discrepancia de definiciones proporcionada por las diferentes guías clínicas americanas y europeas, proporciona cierta dificultad para comparar los resultados de la investigación desarrollada en América del norte con aquellos resultados obtenidos en Europa. Bajo una perspectiva es práctica, el subtipo mixto del TDAH de la clasificación americana, podría considerarse equivalente al trastorno hiperquinético que definen en el ICD-10.

2.1.5. El TDAH desde una perspectiva más actual.

Durante los últimos años, se han acumulado un gran número de trabajos que combinan las funciones ejecutivas en grupos separados de operaciones psicológicas. Hay que descartar que el sistema ejecutivo sea diferente del sistema sensorial o motor. El sistema ejecutivo del cerebro controla los procesos de información sensorial, seleccionando los recursos necesarios para el análisis de los estímulos que percibimos cuando enfocamos nuestra atención (Bental y cols., 2007). El sistema ejecutivo también prepara acciones motoras según lo que ocurre en cada momento. Asimismo controla las funciones cognitivas, permitiendo a la memoria de trabajo organizar el flujo de nuestros pensamientos (Smith y cols., 1999).

Es la función ejecutiva aquella a la que nos referimos cuando hablamos de nuestras elecciones: cuando escogemos cuanta atención prestamos a una determinada elección y como descartamos otras opciones. Estas funciones de control del comportamiento de los humanos, definen si una persona es atenta o distraída, impulsiva o racional, hiperactiva o calmada.

2.2. Factores etiológicos.

Los individuos no pueden ser asignados al azar a diferentes contextos ambientales o genéticos. Por lo tanto, estudios familiares, de adopción y los estudios de gemelos cuentan con ventaja sobre las causas naturales a la hora de estimar la influencia relativa de factores genéticos y ambientales en un rasgo o un trastorno (Pennington, 2002; Plomin y cols., 2001). La influencia de los genes se cuantifica mediante la estimación de la heredabilidad o la proporción de la variación fenotípica total en un rasgo que es atribuible a influencias genéticas. La proporción de varianza debida a factores ambientales puede dividirse en factores ambientales compartidos y no compartidos. Compartir las influencias ambientales son los que

aumentan la similitud de los individuos dentro de una familia en comparación con individuos no emparentados de la población. Por el contrario, las influencias ambientales no compartidas son los que dan lugar a diferencias entre los individuos de una familia.

Estudios familiares.

Estudios anteriores demuestran claramente que la existencia de familiares con TDAH es frecuente en pacientes con TDAH. En comparación con las familias de los niños sin TDAH, la tasa de TDAH es significativamente mayor en los familiares biológicos de los sujetos con TDAH según DSM-IV-TR (Barkley y cols., 1990; Biederman y cols., 1990 y Faraone y cols., 2000). En concreto, el 30-35% de los hermanos de los sujetos con TDAH parecen también cumplir criterios para el diagnóstico de TDAH, lo que indica que el riesgo relativo para el TDAH es 6-8 veces mayor entre los familiares de primer grado de los sujetos con TDAH, en comparación con la tasa básica del TDAH en población general. Por otra parte, el riesgo relativo es similar a los familiares de los niños y las niñas con TDAH (Faraone y cols., 2000), así como en las familias de los sujetos caucásicos y afroamericanos (Samuel y cols., 1999), lo que indica que la familiaridad del TDAH es replicable en todos los grupos demográficos.

La familiaridad es importante dentro del TDAH pues apoya la hipótesis de que el TDAH puede ser parcialmente atribuible a la influencia genética, pero no constituye una prueba suficiente por sí misma. Dado que los miembros de familias comparten tanto las influencias ambientales y genéticas de la familia, la adopción y los estudios de gemelos son necesarios para separar las contribuciones relativas de los genes y el medio ambiente.

Estudios de adopción.

Los parientes biológicos de un individuo que se adopta en el nacimiento están relacionados genéticamente con la persona pero no experimentan las mismas influencias ambientales (aparte de los factores que influyen en la madre y el hijo durante el embarazo). Por el contrario, los familiares adoptivos viven en el mismo ambiente familiar, pero biológicamente no se relacionan con el sujeto a estudio. Por lo tanto, la influencia relativa de los genes y el ambiente familiar se puede estimar mediante la comparación de la prevalencia de una enfermedad entre los parientes adoptivos y biológicos de las personas con este trastorno. Si el trastorno se debe a factores genéticos de los familiares biológicos de los

individuos con este trastorno debe exhibir una mayor tasa de la enfermedad que la tasa básica de la población.

Una tasa elevada del trastorno entre los familiares adoptivos de la familia sugiere que las influencias ambientales juegan un papel en la etiología de la enfermedad. El diseño de estudios de adopción ha sido muy productivo para algunos trastornos (Cadoret y cols., 1997), pero hay dos limitaciones específicas a estos estudios. En primer lugar, los padres adoptivos pueden no ser representativos de la población total de los padres debido al deseo loable de las agencias de adopción por colocar a los niños adoptados en un ambiente óptimo, con padres de alto funcionamiento y con acceso a todos los recursos disponibles (Plomin y cols., 2001). En segundo lugar, en las sociedades en las que se cierran los expedientes de adopción suele ser bastante difícil de obtener información con respecto a los parientes biológicos de las personas que se adopten.

En relación con estas limitaciones sólo un puñado de estudios de adopción se ha realizado en el campo del TDAH, y en ninguno de estos estudios se ha contado con datos sobre los padres biológicos de los adoptados (Sprich y cols., 2000; Van der Valk y cols., 1998). A pesar de esta limitación, sin embargo, estos estudios proporcionan información preliminar importante respecto a la etiología del TDAH. Los resultados muestran que los hermanos biológicos y los padres de los niños no adoptados con TDAH tienen tasas significativamente más altas del TDAH y los problemas asociados de atención, mientras que los padres adoptivos de los sujetos con TDAH no fueron significativamente diferentes de los padres de los niños sin TDAH control. Estos resultados proporcionan una prueba más de que el TDAH es significativamente más familiar, y sugieren que el riesgo familiar puede ser debido a los recursos genéticos en lugar de factores ambientales compartidos.

Estudios de gemelos.

Al comparar la similitud de los gemelos monocigóticos (MZ), que comparten todos sus genes, o los dicigóticos (DZ), que comparten la mitad de sus genes segregantes, los análisis individuales proporcionar estimaciones directas de la medida en que un rasgo se debe a la influencia de los genes, factores ambientales compartidos y no compartidos factores ambientales (Plomin y cols., 2001). El análisis más sencillo de los datos individuales implica una comparación de la tasa de concordancia para la enfermedad de interés en los pares de MZ versus los DC. Todos los estudios con gemelos y TDAH revelan que la tasa de concordancia es

significativamente mayor entre parejas MZ (58% - 82%) que en parejas del mismo sexo DZ (31% - 38%), proporcionando una prueba más de que el TDAH es significativamente heredable (Levy y cols., 2001; Sherman y cols., 1997; Willcutt y cols., 2000). Además, el hecho de que la concordancia de MZ sea inferior al 100% en todos los estudios sugiere que las influencias ambientales también juegan un papel en la etiología del TDAH.

A pesar de que la sencillez de una comparación de las tasas de concordancia es atractiva, la evidencia creciente sugiere que el TDAH y la mayoría de los trastornos psicológicos se definen sobre la base de un umbral de diagnóstico en gran medida arbitrario a nivel cuantitativo (Barkley, 1998; Willcutt y cols., 2000). La transformación de una medida continua, tal como los síntomas del TDAH en una variable categórica (por ejemplo, el TDAH en comparación con controles) se traduce en la pérdida de información importante relacionada con la severidad en la enfermedad y la genética del TDAH, así como en la variabilidad en la sintomatología subliminal. Por el contrario, los métodos alternativos, tales como análisis de varianza de las muestras de los componentes seleccionados y el análisis de regresión múltiple de muestras seleccionadas ofrecen una mayor potencia estadística y versatilidad mediante el uso de información acerca de la secuencia total de las puntuaciones (Plomin y cols., 1998-2001). Por lo tanto, debemos revisar los estudios que han utilizado estas técnicas para evaluar la etiología de las diferencias individuales en los síntomas del TDAH y las puntuaciones extremas TDAH.

Las diferencias individuales se basan en la población de varios grandes estudios de gemelos que han evaluado la etiología de estas en los síntomas del TDAH. Un total de más de 10.000 pares de gemelos han participado en estos estudios hasta la fecha. Los estudios han utilizado una variedad de medidas de TDAH, las calificaciones obtenidas de los padres y maestros, la etiología de las diferencias individuales, tanto en hombres como en mujeres, en Reino Unido (Goodman y Stevenson, 1989; Kuntsi y Stevenson, 2001; Thapar y cols., 2001) y en Australia (Waldman y cols., 2001).

Todos los estudios apuntan a que las diferencias individuales en los síntomas del TDAH son derivados en gran parte de las influencias genéticas, con una heredabilidad promedio de 0,73. La variación fenotípica en los síntomas del TDAH que no se explica por la influencia genética es atribuible a factores ambientales no compartidos, aunque las estimaciones de compartir las influencias ambientales no han resultado ser significativas en ningún estudio. Por

lo tanto, estos resultados sugieren que la alta heredabilidad del TDAH no se explica por los efectos de contraste (Faraone y cols., 2000).

Influencias ambientales asociadas con el TDAH.

En varios estudios clínicos con amplias muestras se ha sugerido que las complicaciones prenatales o perinatales tienen una asociación pequeña pero significativa con el TDAH (Breslau y cols., 1996; Milberger y cols., 1997). Las complicaciones específicas incluyen bajo peso al nacer (Breslau y cols., 1996), sufrimiento fetal (Hartsough, 1985) y los problemas de la familia durante el embarazo (Milberger y cols., 1997). Se concluye que factores pre / perinatales pueden actuar de manera aditiva o de manera interactiva con las influencias genéticas que aumentan el riesgo para el TDAH o incluso, puede representar una alternativa etiológica (no genética), que es suficiente para explicar el desarrollo posterior del TDAH en un subconjunto de casos (Swanson y cols., 2000).

Los niños con TDAH o los niños con problemas significativos de atención también son significativamente más propensos que los casos control si han estado expuestos prenatalmente al alcohol (Mick y cols., 2002) o el tabaco (Milberger y cols., 1996, 1997). Es importante destacar que estos estudios han demostrado que el tabaquismo y el consumo de alcohol durante el embarazo predice significativamente el posterior desarrollo del TDAH, incluso cuando los padres TDAH han sido controlados. Todo esto indica que esta relación no se ha confundido con la familiaridad del TDAH. En la mayoría de los estudios de los factores de riesgo prenatal no se ha controlado la influencia de la familiaridad del TDAH, lo que sugiere que en investigaciones futuras deben incorporarse tanto las medidas ambientales y genéticas para especificar con mayor detalle la naturaleza de la relación entre los factores de riesgo prenatal y perinatal y el posterior desarrollo del TDAH.

Estudios de genética molecular del TDAH.

Aunque se estima que el 99,9% del ácido desoxirribonucleico (ADN) que comprende la secuencia del código genético humano es idéntico entre todas las personas, la secuencia genética varía en decenas de miles de lugares en todo el restante 0,1% del genoma humano. Muchas de estas diferencias en la secuencia (polimorfismos), producen las diferencias individuales en la producción de proteínas. Esto a su vez puede llevar a las diferencias

individuales en el desarrollo neurológico o el funcionamiento del cerebro adulto si el polimorfismo en un gen se expresa en el sistema nervioso central. Estudios previos han utilizado dos métodos principales para tratar de localizar los genes que aumentan la susceptibilidad al TDAH.

El “análisis de ligamiento” es un método robusto para identificar la presencia de genes de susceptibilidad para un trastorno genético en regiones del cromosoma de hasta cuarenta millones de bases de ADN, que contienen posiblemente miles de genes (Sharp y cols., 2009). La presencia de ligamiento suele expresarse en forma de puntuación \log_{10} de odds (LOD) para la probabilidad de observar una cosegregación de alelos marcadores con el trastorno en múltiples familias afectadas, en comparación con la hipótesis nula de ausencia de cosegregación o una recombinación del 50% entre los alelos marcadores y la enfermedad. En otro enfoque denominado “método de ligamiento en pares de hermanos”, se observan los alelos marcadores en hermanos afectados con objeto de verificar la hipótesis de que son compartidos en los casos afectados en mayor medida de lo que se explica por el azar. En trastornos que son heterogéneos como el TDAH, las familias de un tamaño pequeño o medio tienen la potencia suficiente para detectar subtipos genéticos diferentes, definidos por puntuaciones LOD positivas en los puntos de ligamiento. En cambio el método de ligamiento en pares de hermanos tiene una potencia escasa o nula para detectar la heterogeneidad.

Para identificar cual es el gen involucrado en el TDAH una vez se ha confirmado una región, con ligamiento según la LOD, o el método de ligamiento en pares de hermanos, es necesario utilizar patrones de asociación alélica determinados evolutivamente (desequilibrio de ligamiento) entre mutaciones de enfermedades y marcadores genéticos con un ligamiento elevado, con objeto de reducir la posibilidades del gen de susceptibilidad real.

Métodos para localizar los genes de un trastorno complejo.

Genes candidatos. El enfoque de genes candidatos investiga el papel de un gen específico identificado por ser parte de un sistema biológico que está asociada con el trastorno. Por ejemplo, porque aumenta la disponibilidad de medicación psicoestimulante mediante el bloqueo de la recaptación de la dopamina en la sinapsis (Amara y Kuhar, 1993), muchos estudios han examinado los polimorfismos en los genes que influyen en la vía de la dopamina. Al comparar la frecuencia de los distintos alelos en el locus candidato entre los

individuos con y sin TDAH, es posible comprobar si alguno de los alelos se asocia con un mayor riesgo para el TDAH.

Análisis de susceptibilidad.

La susceptibilidad genética se define como el aumento heredado del riesgo a padecer una enfermedad. También se denomina predisposición genética. Siempre hay que tener en cuenta que una variante de riesgo no implica por sí misma que el trastorno vaya a desarrollarse. El gen DAT1 (también conocido como SLC6A3) es un gen localizado en el cromosoma 5 que codifica el transportador de la dopamina. Se trata de una proteína de membrana encargada de bombear la dopamina desde el espacio sináptico hacia el interior de las neuronas. Esta proteína es, por tanto, un elemento crítico en la regulación de la actividad dopaminérgica en el cerebro. Se conoce una variante del gen que aparece en la región 3' del mismo y que cuando está presente altera de modo dramático los niveles de expresión de esta proteína. La presencia de dos copias de dicha variante (480 bp) ha sido asociada a mayor prevalencia de TDAH (Cheon y cols., 2005).

Análisis de farmacogenética.

Se sabe desde hace tiempo que existen diferencias en la manera en que distintas personas responden a un mismo fármaco. Estas diferencias pueden estar originadas por diferentes causas, entre ellas la genética del paciente. La farmacogenética es la rama de la genética que estudia cómo las diferencias genéticas entre individuos influyen en la variabilidad de respuestas a fármacos. El papel de los factores genéticos en la variabilidad de las respuestas a los medicamentos oscila entre el 20-80%, en función del fármaco que se considere (Sepulveda, 2012).

El gen ADRA2A es un gen localizado en el cromosoma 10 y codifica para el receptor alfa-adrenérgico. Este receptor tiene un papel crítico en la regulación de la liberación de neurotransmisores desde los nervios del sistema simpático y las neuronas adrenérgicas.

Los niveles de actividad catecolaminérgica están relacionados con los niveles de expresión de este gen, de manera que a mayor expresión de ADRA2A, mayor actividad catecolaminérgica. Además, el efecto potenciador de dichas vías por el metilfenidato se lleva a cabo mediante un aumento en los niveles de ADRA2A (Gizer y cols., 2009),

Se conoce una variante localizada en el promotor de este gen (denominada 1291C>G) que ha sido asociada en varios estudios a una mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento con metilfenidato. El mecanismo mediante el cual esto tiene lugar no ha sido completamente elucidado.

El gen COMT es un gen localizado en el cromosoma 22. Codifica para la enzima Catecol Metil-O-transferasa, una enzima que degrada catecolaminas tales como la dopamina, epinefrina y noradrenalina. Por tanto esta enzima modula los niveles de estos neurotransmisores en el cerebro.

Se conoce una variante genética de COMT, denominada Val158Met, que afecta a la actividad de la enzima y que ha sido implicada en distintos aspectos del TDAH y otros trastornos psiquiátricos. Así, en personas con esta variante la proteína presenta una actividad hasta 4 veces menor (Bellgrove y cols, 2005).

COMT no está implicado en la aparición de TDAH pero se ha encontrado que existe una asociación entre la presencia del alelo Val158 y mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con metilfenidato (Kieling y cols., 2006).

El Gen CYP2D6 está localizado en el cromosoma 22 que codifica una de las subunidades del citocromo P450. Los citocromos son genes implicados en la activación del fármaco y en la velocidad de eliminación del mismo. En último término la acción de estos genes va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente (Contini y cols., 2012).

Se estima que este gen es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad. Entre ellos se encuentra la atomoxetina.

El gen CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen varios polimorfismos (SNP) localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Desde el punto de vista práctico la variante más relevante es la que se denomina CYP2D6*4, presente en aproximadamente el 10% de la población española y que da lugar a una proteína no funcional (McGough y cols., 2005).

Los individuos que presentan la variante CYP2D6*4 se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis presentan niveles de fármaco superiores a los normales. Dada la relación existente entre niveles plasmáticos de fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco.

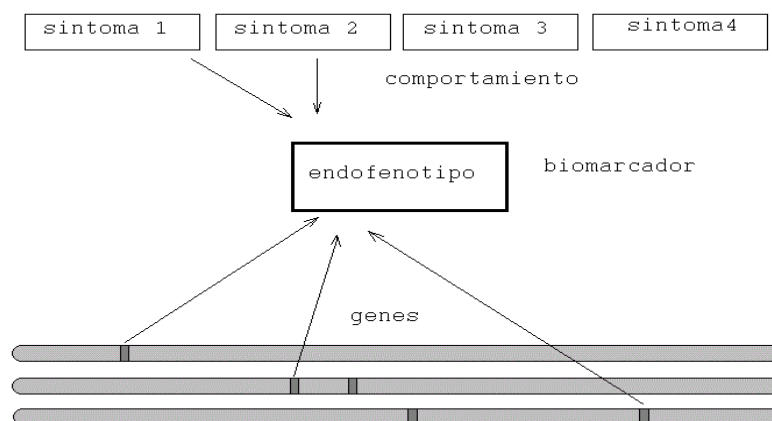
Análisis de co-morbilidades.

2.3. Endofenotipos putativos y comportamiento.

Desde hace décadas se intenta tanto desde la perspectiva conceptual como desde la empírica elaborar marcos conceptuales para salvar las distancias entre los genes y los síntomas que expresan los pacientes, que habitualmente se han intentado evitar mediante el uso de escalas clínicas y la entrevista clínica. El término endofenotipo a menudo describe estos marcos conceptuales, así como las variables intervinientes que se usan para definir y medir dicho entorno clínico. La primera vez que se usó el término en psiquiatría fue por Gottesman y Shields hace más de 35 años, cuando se intentó hallar la base molecular de la esquizofrenia (Gottesman y cols., 1976).

De forma general, se conoce como endofenotipo a aquellas características de los trastornos mentales o del aprendizaje que directamente relacionan la genética con los síntomas que expresa el paciente (Figura 2.1). Las proteínas codificadas por los genes están más cerca de ellos que de los síntomas, pues aunque los síndromes o trastornos son multidimensionales, los endofenotipos son más simples y se encuentran a mitad de camino entre la genética y los síntomas (Waldman y cols., 2005).

Figura 2.1. Endofenotipos Putativos y comportamiento.



Existen una serie de criterios que se utilizan para validar y evaluar la utilidad de los endofenotipos putativos (Castellanos y cols., 2002). Los criterios son:

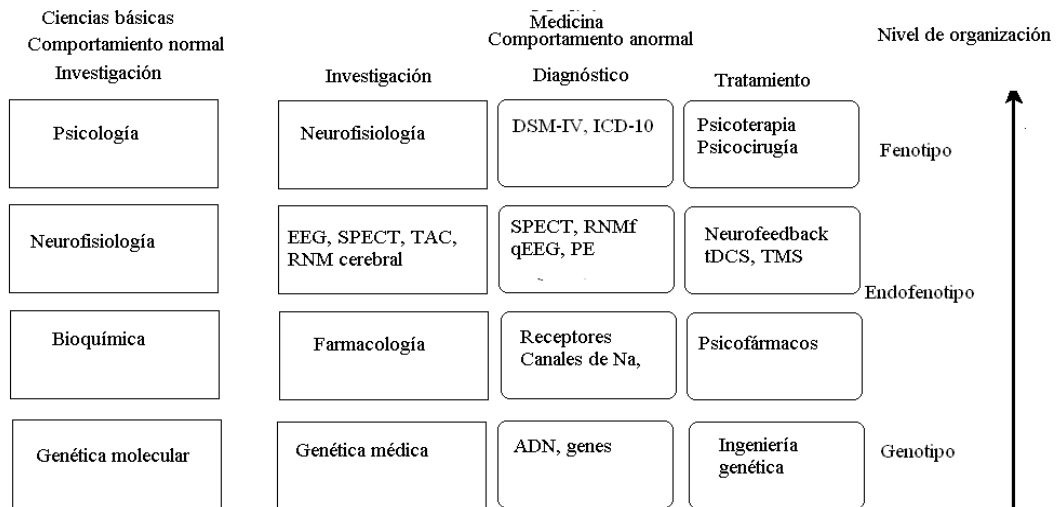
1. El endofenotipo debe tener buenas propiedades psicométricas.
2. El endofenotipo está relacionado con el trastorno y los síntomas en la población general.
3. El endofenotipo es estable a lo largo del tiempo (se expresa independientemente de que el paciente presente o no síntomas).
4. El endofenotipo tiene expresividad alta en en sujetos que expresan el trastorno en comparación con grupos de población sana.
5. Existe co-segregación o lo que es lo mismo, el endofenotipo lo expresan diferentes miembros de la misma familia.
6. El endofenotipo es heredable.
7. Existen influencias genéticas comunes entre el endofenotipo y el trastorno.
8. El endofenotipo debe mostrar una asociación positiva entre los genes candidatos y los síntomas expresados por el sujeto.
9. El endofenotipo debe ser un mediador entre un locus o gen y su expresividad clínica.
10. La asociación entre el locus y el endofenotipo debe ser moderada, de forma que los sujetos que expresen el trastorno deben presentar a la fuerza el endofenotipo.

Se están empezando a usar diferentes endofenotipos como marcadores bioquímicos, electromagnéticos (como las determinadas características espectrales de los ritmos EEG) o algunas alteraciones de señal de neuroimagen, bien de resonancia magnética cerebral o de SPECT cerebral, como se puede ver en la Figura 2.2 (Castellanos y cols., 2002).

Castellanos ha propuesto los siguientes endofenotipos conductuales para el TDAH:

- 1.- déficit de inhibición de respuesta.
- 2.- Aversión por el retardo: exceso de transportador de la DA estriatal (polimorfismo del gen DAT1), hipoplasia del vermis cerebeloso o alteraciones estructurales del núcleo caudado.
- 3.- Déficit de procesamiento temporal.
- 4.- Memoria de trabajo.

Figura 2.2. Endofenotipos bioquímicos, electromagnéticos o de neuroimagen y conductuales.



2.4. Hiperactividad motora y dopamina.

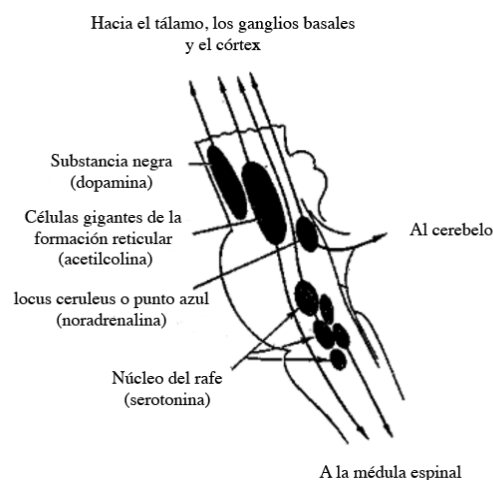
Neuroanatomía de la función ejecutiva: formación reticular del tronco cerebral.

Para que un ser humano esté funcionando de una forma óptima a lo largo del día, su cerebro debe mantenerse en estado de alerta. Este estado está caracterizado por unos ciertos niveles de actividad cortical y de formaciones subcorticales que permiten un adecuado procesamiento de la información. Diversas estructuras cerebrales son responsables de mantener el nivel óptimo de funcionamiento cortical. La formación reticular del tronco cerebral actúa como activadora de los ganglios basales y de los bucles tálamo-corticales. Ambos sistemas modulan la actividad de la corteza cerebral de forma diferente.

El primer sistema asociado a la formación reticular posibilita la regulación de los ciclos vigilia/sueño (Figura 2.3), mientras que el segundo sistema asociado con los ganglios basales hace posible la atención selectiva y la preparación de actos motores (Figura 2.4).

El primero de estos sistemas fue descubierto en 1949 por Moruzzi y Magoun, quienes nos mostraron que el estado de vigilia en los animales es mantenido no tanto por sistemas específicos sensoriales, sino por la actividad de la formación reticular ascendente. Esta formación, que de acuerdo con su diseño originales una red de neuronas estrechamente interconectada, que se sitúa en el tronco cerebral.

Figura 2.3. Sustancia Reticular Ascendente.



Estos núcleos contienen neuronas que usan como mediadores químicos: la acetilcolina (neuronas gigantes de la formación reticular), dopamina (sustancia negra), noradrenalina (Locus coeruleus) y serotonina (núcleos del rafe). Los mediadores de estos núcleos son de gran trascendencia en el comportamiento de los seres humanos. Los déficits de dopamina causan enfermedades como la enfermedad de parkinson. Cuando la concentración de noradrenalina disminuye los pacientes pueden presentar síntomas depresivos y, cuando aumenta, pueden tener síntomas compatibles con manía. Por otra parte los cambios de niveles de serotonina se relacionan con problemas obsesivos y esquizofrenia, así como los descensos de la secreción de acetilcolina, se asocian por ejemplo con la enfermedad de Alzheimer (Poyurovsky y cols., 2005).

La formación reticular y otros núcleos situados en el tronco de encéfalo reciben colaterales desde un amplio rango de núcleos sensoriales (somatosensoriales, visuales, acústicos, etc.), siendo por tanto no específicos al tipo de entrada sensorial (Crick, 1984). Las respuestas de estas estructuras son también bastante inespecíficas, cubriendo áreas extensas y difusas de la corteza frontal, parietal y temporal, así como de los ganglios basales. Las respuestas desde estos núcleos, proporcionan una especie de función de suministro de energía, proveyendo un nivel de activación óptimo a las diferentes áreas corticales para permitir al cerebro realizar sus funciones de vigilia y sueño. En la actualidad, en la literatura científica no existen datos sobre disfunción del sistema reticular en niños con TDAH. Parece que el tronco cerebral de los niños con TDAH funciona lo suficientemente bien para

proporcionar el nivel óptimo de funcionamiento las diferentes áreas corticales directamente asociadas con el mantenimiento de la función ejecutiva (Nieoullon, 2002).

Neuroanatomía de la función ejecutiva: Sistema de córtex frontal-ganglios basales y tálamo.

Los otros sistemas forman un bucle de retroalimentación “cortex - ganglios basales – tálamo - cortex” (Figura 2.5), que ha sido recientemente considerado como la red neuronal que sostiene las funciones ejecutivas. Previamente, se consideró a este sistema como el modulador de la actividad motora dirigida por objetivos y como regulador del tono muscular. Pero los datos experimentales obtenidos durante los últimos años, confirman que este sistema no sólo regula la función motora, sino que cubren otras funciones sensoriales y ejecutivas (Stray y cols., 2009):

a) En primer lugar, los datos anatómicos sugieren que el bucle formado entre los ganglios basales, el tálamo y la corteza, proporciona mecanismos de retroalimentación para la autorregulación de áreas específicas de la corteza asociativa.

- 1) La corteza asociativa al completo incluyendo los lóbulos frontales, temporales y parietales, así como la corteza límbica, presentan proyecciones topográficas en un grupo de núcleos subcorticales de similar función: núcleo caudado, putamen, y núcleo accumbens (también denominado estriado).
- 2) Las conexiones córtico-estriadas hacen posible la convergencia de dos áreas corticales, especialmente separadas pero unidas por conexiones intracorticales, dentro de la misma área del estriado.
- 3) Los núcleos estriados, a su vez, se proyectan topográficamente en los núcleos subcorticales: globo pálido y sustancia negra.
- 4) El último núcleo, es topográficamente proyectado en varios núcleos talámicos.
- 5) El tálamo sirve como puerta de entrada a la corteza y tiene proyecciones topográficas sobre varias áreas de la corteza asociativa.

b) En segundo lugar, los datos fisiológicos nos hacen concluir los siguientes principios de funcionamiento del sistema.

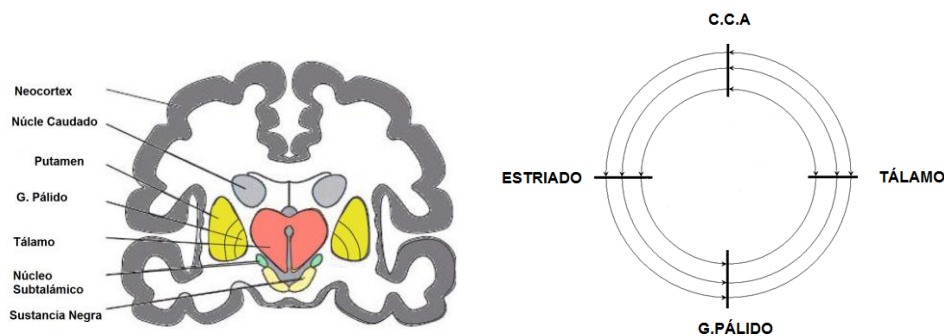
1) el sistema “córtex – ganglios basales – tálamo – córtex” forma un circuito de retroalimentación responsable de la auto-regulación de las neuronas de la corteza cerebral.

2) En los ganglios basales existe una vía directa que activa el movimiento y una vía indirecta que tiende a inhibir el movimiento.

VÍA DIRECTA.

La vía directa tiende a transformar la idea abstracta de un movimiento en la realización del mismo. La idea abstracta del movimiento se origina en la corteza asociativa, y ésta tiene conexiones activadoras con el núcleo caudado y el putamen (el caudado y el putamen tienen una estructura parecida y podrían considerarse funcionalmente como un mismo núcleo dividido en dos partes por la cápsula interna). El caudado y el putamen tienen conexiones inhibitoras con el globo pálido interno y con la parte reticular de la sustancia negra, de manera que cuando el caudado se activa, el globo pálido interno y la parte reticular de la sustancia negra disminuyen su actividad (Kropotov y Etlinger, 1999). El globo pálido interno y la parte reticular de la sustancia negra tienen conexiones con los núcleos talámicos, y estas conexiones también son inhibitoras. Por tanto, cuando se activa el caudado y putamen, aumenta la actividad de los núcleos talámicos, porque se inhibe la inhibición del globo pálido y la sustancia negra, y dos vías inhibitoras en serie producen activación (Figura 2.4). Los núcleos talámicos activan a la corteza motora suplementaria, la cual remite la orden del movimiento a la corteza motora primaria y esta, finalmente, envía la orden a las motoneuronas de la médula espinal para que se ejecute el movimiento. Por esta vía la idea de un movimiento se transforma en su ejecución (Fliers y cols., 2008).

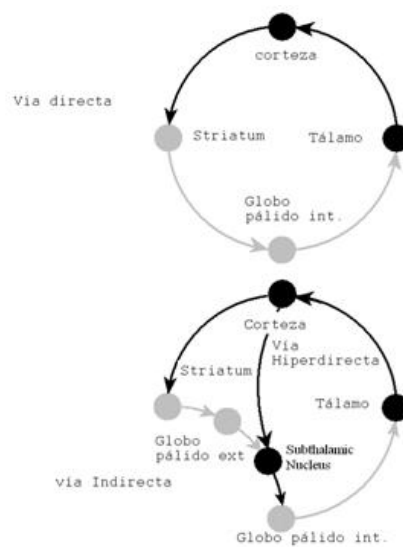
Figura 2.4. Ganglios de la Base.



VÍA INDIRECTA.

Existe una vía indirecta que tiende a producir el efecto contrario y a inhibir los movimientos. Algunas neuronas del caudado y el núcleo putamen tienen conexiones inhibitorias con el globo pálido externo, este inhibe al núcleo subtalámico y el núcleo subtalámico, a su vez, activa al globo pálido interno y a la parte reticular de la sustancia negra. Cuando se activa esta vía, el caudado y el putamen inhiben al globo pálido externo, esto desinhibe al núcleo subtalámico, que a su vez activa al globo interno y parte reticular de la sustancia negra. Entonces, el aumento de actividad en el globo pálido interno y parte reticular de la sustancia negra inhiben a los núcleos talámicos. Esto produce inhibición de la corteza motora (Kropotov y Etlinger, 1999). Esta vía inhibe los movimientos porque tiene tres sinapsis inhibitorias en serie en lugar de dos como la vía directa, y esto invierte el sentido de la estimulación (ver Figura 2.5).

Figura 2.5. Ganglios de la Base: vía indirecta e directa.



La vía directa tiende a activar los movimientos voluntarios, y la vía indirecta a inhibir la aparición de componentes involuntarios en el movimiento. Un adecuado equilibrio entre las dos produce los movimientos normales.

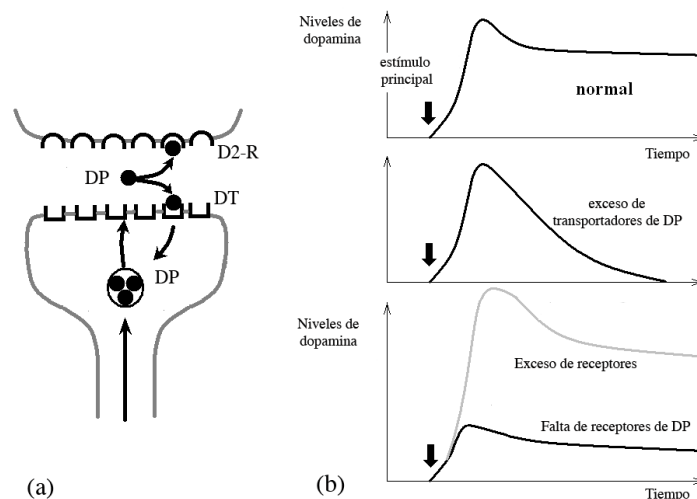
VÍA DOPAMINÉRGICA.

Las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra son origen de una vía dopaminérgica que actúa sobre el caudado y putamen. Las neuronas del caudado y putamen

que proyectan al globo pálido interno y parte reticular de la sustancia negra, tienen receptores para la dopamina de tipo D1, que son activadores; por lo que la dopamina activa la vía directa estimuladora de los movimientos (ver Figura 2.6). Las neuronas del caudado y del putamen que proyectan al globo pálido externo tienen receptores para la dopamina de tipo D2 (figura 2.9), que son inhibidores, por lo que la dopamina inhibe a la vía indirecta inhibidora del movimiento.

La dopamina por tanto, estimula el movimiento por las dos vías, porque estimula la vía activadora e inhibe a la vía inhibidora (Nieoullon, 2002).

Figura 2.6. Dopamina: activación e inhibición de movimientos.



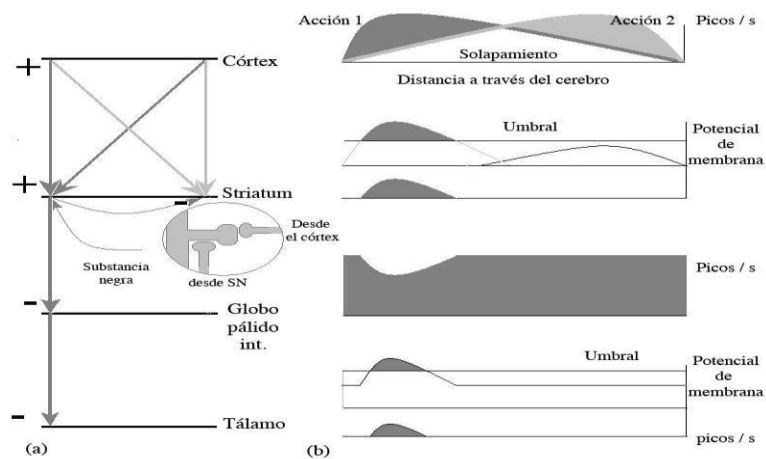
La arquitectura de las conexiones del estriado permite que la dopamina desempeñe un papel clave en la modulación de los procesos de información, ya que mejora la eficiencia en los cambios de umbral de excitación de las neuronas estriatales y modifica así la respuesta del estriado a la estimulación cortical. Por medio de las conexiones inhibitorias laterales, el estriado selecciona acciones mientras la dopamina establece el umbral para dicha selección.

Cabe destacar que el glutamato (principal mediador excitador cerebral) y el GABA (el principal inhibidor cerebral), tienen efectos muy rápidos que duran varios milisegundos, mientras que el efecto de la dopamina en la hendidura sináptica puede durar segundos o incluso décimas de segundo. Por ello, la dopamina a menudo es llamada neuromodulador, debido a que modula la transferencia rápida de información realizada por los mediadores rápidos como el glutamato o el GABA. La duración del efecto de la dopamina es definida por los mecanismos de recaptación: cuando más transportadores de la dopamina o DAT, existan

en la membrana presináptica, más corto será el efecto producido por la dopamina (Cheon y cols., 2005).

En la Figura 2.6 se muestra el esquema de circulación de la dopamina en una neurona, incluyendo los procesos de secreción del mediador o DP, la liberación de vesículas sinápticas, la difusión de dopamina en la hendidura sináptica. La unión al receptor de la dopamina (DR) y la recaptación por la célula presináptica, por medio de los receptores del transportador de la dopamina o DT.

Figura 2.7. Mecanismo de inicio de acciones.



Como apuntamos arriba, cada red de neuronas corresponde a un programa de acción específico, es decir, proyecta en un área específica del estriado. En la Figura 2.7, se observa como dos programas que se superponen a nivel de la corteza cerebral se proyectan en diferentes zonas del estriado. Por lo tanto, el estriado por si mismo representa un mapa de acciones. Las neuronas de salida del estriado son inhibitorias. Proyectan sobre el globo pálido y al mismo tiempo envían conexiones colaterales a otras neuronas estriatales (cercanas o distantes), por lo tanto realizando dicha inhibición en el estriado.

De la teoría de las redes neurales sabemos que la inhibición lateral, junto con las características no lineales de las neuronas, permiten seleccionar las entradas de mayor activación, de acuerdo con el principio "el ganador se lleva todo". De los datos arrojados por el grupo de investigación de Kropotov y cols. (1999), sabemos que las neuronas estriadas están prácticamente apagadas cuando los individuos se despiertan. Una de las razones para esta baja actividad espontánea es la fuerte prealimentación (no retroalimentado) junto con la inhibición lateral generada por las neuronas inhibitorias estriatales, haciendo que el sistema reaccione a los cambios en su entorno y responda así de forma predefinida. En la Figura 2.7, las conexiones inhibitorias se muestran por las flechas redondeadas (Mangan y cols., 2003).

Además, la inhibición lateral permite al estriado llevar a cabo la función de filtro de bajas frecuencias. Este tipo de filtro escoge sólo los programas sobreactivados y bloquea los menos activados (menos importantes en situaciones corrientes). Se trata de filtros no lineales que seleccionan programas activados por encima de un umbral definido.

2.5. Fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH.

1. FÁRMACOS PSICOESTIMULANTES: Metilfenidato.

2. FÁRMACOS NO ESTIMULANTES:

Antidepresivos

a. Tricíclicos: imipramina y desimipramina.

b. Bupropión.

b. Otros: moclobemida, venlafaxina y reboxetina.

Antihipertensivos: clonidina y guanfacina.

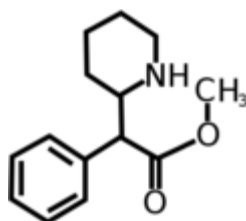
Atomoxetina

Otros: donezepilo

Farmacocinética del Metilfenidato o MFD.

Es un derivado de la piperidina y de estructura química muy parecida a las anfetaminas (Figura 2.8).

Figura 2.8. Estructura molecular del Metilfenidato.



El Metilfenidato es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal (t. máx = 1 a 2 horas), de forma casi completa. La biodisponibilidad sistémica es de alrededor de un 30%. La presencia de alimentos en el estómago acelera la velocidad de absorción pero no la cantidad total absorbida. La rapidez con que se absorbe la sustancia desempeña un papel importante en la efectividad. Las concentraciones a nivel cerebral son más importantes que las plasmáticas.

2.6. Inhibición de respuestas.

Aunque la naturaleza específica de la disfunción cerebral sigue inconclusa, se han logrado avances considerables y a la fecha se proponen varios modelos de la fisiopatología subyacente. Pese a que existen algunas inconsistencias entre los estudios publicados, las evidencias sustentan una disfunción de los circuitos frotto-estriatales dopaminérgicos y noradrenérgicos, lo cual origina déficits ejecutivos en las funciones cognitivas.

Un modelo inicial postulaba que la disfunción de la noradrenalina en el Locus coeruleus produce un déficit en la vigilancia y la atención sostenida. Las investigaciones en monos han demostrado que el locus coeruleus está involucrado en el procesamiento selectivo de los estímulos sensoriales de tal manera que el estímulo sensorial atendido, pero no el ignorado, induce un gran incremento en la descarga neuronal. La respuesta del locus coeruleus a las señales sensoriales está modulada, en gran parte, por los auto-receptores somato-dendríticos Alfa-2 NA (Poyurovsky y cols., 2005).

La estimulación de estos auto-receptores incrementa la liberación de noradrenalina de los axones colaterales del locus coeruleus en respuesta a un estímulo, suprime la descarga basal e incrementa una respuesta provocada en el núcleo. La regulación posterior del locus coeruleus está dada por un influjo tónico inhibitorio de epinefrina periférica. La pérdida o la perturbación de cualquiera de estas dos aferencias al locus coeruleus causan una hiperreactividad que altera la respuesta inducida por el estímulo, lo cual podría producir el déficit en la atención sostenida característica del TDAH.

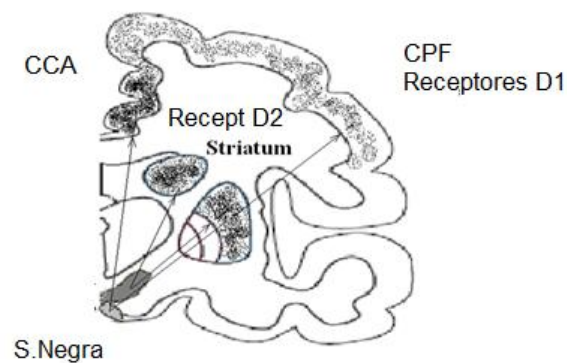
Pliszka y cols., en 2006, incorporan los hallazgos de la neuropsicología en un modelo multi-estadios del TDAH el cual implica disfunción en múltiples sistemas neurotransmisores. Los estudios en humanos indican que las funciones de atención están distribuidas en un sistema posterior de atención orientado a estímulos novedosos y un sistema anterior supeditado a las funciones ejecutivas.

El sistema posterior, que incluye la corteza parietal, los colículos superiores y el núcleo pulvinar, recibe una densa inervación noradrenérgica procedente del locus coeruleus. La noradrenalina inhibe la descarga espontánea de neuronas que incrementa la tasa de estímulo relevante/ruido de las células diana, logrando que el sistema posterior se oriente e involucre

en un estímulo novedoso. En ese momento la función de atención pasa al sistema anterior ejecutivo que está integrado por la corteza pre-frontal y la circunvolución anterior del cíngulo.

La reactividad de la corteza pre-frontal y el cíngulo anterior a las señales que ingresan está modulada primariamente por las aferencias dopaminérgicas procedentes del área ventral del tegmento en el mesencéfalo. Las fibras ascendentes estimulan los receptores D1 post-sinápticos en las neuronas piramidales en la corteza pre-frontal (Figura 2.9) y el cíngulo anterior. Estas a su vez, facilitan la llegada a los receptores excitatorios NMDA (N-metil D-aspartato o receptores de glutamato) de las aferencias provenientes del sistema posterior de atención. De este modo, la dopamina permite la entrada selectiva a la corteza pre-frontal y al cíngulo de las aferencias excitatorias reduciendo la actividad neuronal irrelevante de las neuronas durante el desempeño de una función ejecutiva (Bekker y cols., 2005).

Figura 2.9. Receptores de la dopamina D1 y D2.



De acuerdo a esta hipótesis, la incapacidad de la noradrenalina para activar el sistema de atención posterior sería la responsable de los problemas vistos en el niño con TDAH mientras que la pérdida de la capacidad de la dopamina para permitir el paso, estaría asociado al déficit en las funciones ejecutivas, tan característico de estos niños.

En contraste con los modelos previos que se enfocan en el papel de la noradrenalina en la regulación de la atención, Arnsten propuso que la perturbación de la función de los receptores de la noradrenalina en la corteza pre-frontal produce el déficit en el control inhibitorio característico del TDAH. La corteza pre-frontal recibe aferencias mnémicas y de integración sensorial de alto nivel procedente de las cortezas de asociación temporal y parietal y a su vez ejerce control inhibitorio sobre las funciones motoras a través de conexiones con el núcleo caudado (Arnsten, 2009).

La corteza pre-frontal también inhibe el procesamiento de estímulos sensoriales irrelevantes a través de conexiones recíprocas con las cortezas de asociación, de tal suerte que evita cualquier interferencia con la tarea cognitiva que está en proceso. El influjo noradrenérgico procedente del locus coeruleus es crítico para esta función inhibitoria de la corteza pre-frontal. Las fibras noradrenalina ascendentes estimulan los adreno-receptores post-sinápticos alfa 2 en las células piramidales, lo cual inhibe la descarga celular espontánea incrementando la tasa de señal/ruido de las neuronas de la corteza pre-frontal. Este mecanismo de los adreno-receptores alfa 2 lleva a la corteza pre-frontal a:

- a) procesar los estímulos relevantes a la tarea,
- b) suprimir los estímulos irrelevantes y
- c) inhibir el comportamiento.

Arnsten argumenta que la disminución en la actividad y liberación de la noradrenalina en el tallo causa una denervación parcial de los receptores post-sinápticos alfa 2 en la corteza pre-frontal lo que rompe el control inhibitorio de la misma, lo que a su vez produce el déficit en el comportamiento característico de los niños con TDAH (Arnsten, 2009).

El TDAH y el espectro impulsivo

Para Verdejo y otros autores la impulsividad se estudian como síntoma, como un tipo específico de agresión o como un rasgo general de la personalidad (Gonzalez y Verdejo, 2005). La precipitación de respuestas sin reflexión en el sujeto con TDAH se expresa en distintos ámbitos como el motor, emocional y social, generando la clínica característica del TDAH. Existen unos elementos fenomenológicos comunes (Barkley, 1997, 2008):

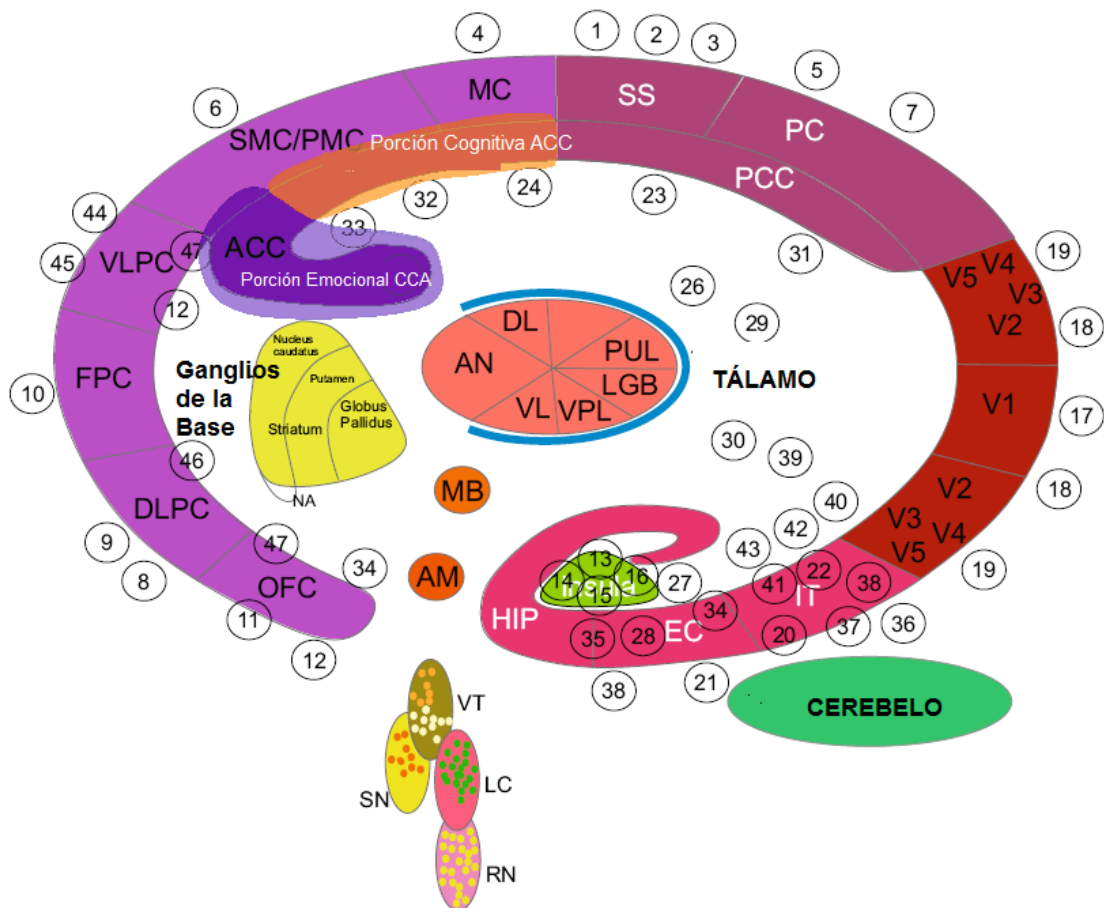
- a) Inmediatez
- b) Ausencia de reflexión y planificación
- c) Ausencia de eficacia adaptativa
- d) Componente emocional

Existe una alteración de base para el control de los impulsos (“delay aversión”) además de que la falta de motivación es muy importante para estos circuitos retroalimentados que se establecen entre la corteza prefrontal dorsolateral encargada de la planificación, formación de conceptos y toma de decisiones, la corteza orbitofrontal que inhibe acciones inapropiadas o

posterga la recompensa, la corteza ventromedial que se encarga de experimentar con las emociones y de dotar de significado a las percepciones, así como la corteza cingular (Figura 2.10) encargada de cambiar el foco de atención o de sintonizar con los pensamientos propios (Bitsakou y cols, 2009).

Figura 2.10. Operación de monitoreo controlada desde la C.C.A. (Mueller y cols., 2011).

En la Figura se muestran las diferentes áreas de la corteza cerebral y sus relaciones con las áreas de Brodmann (números). **VLPC** corteza prefrontal ventro-lateral, **HIP**. hipocampo, **DLPC**. corteza prefrontal dorso-lateral, **MB**. cuerpos mamilares, **MC**. áreas mototras de la corteza, **AN**. núcleo anterior del tálamo, **SS**. áreas somato-sensoriales, **PUL**. núcleo pulvinar del tálamo, **PC**. corteza parietal, **DL**. núcleo dorso-lateral del tálamo, **V1 V2 y V4**. áreas de la corteza visual, **OFC**. corteza orbito-frontal, **IT**. corteza infero-temporal, **ACC**. corteza cingular anterior, **EC**. corteza entorrinal, **PCC**. corteza cingular posterior.



Por lo tanto el sujeto con TDAH y problemas de impulsividad presenta:

- 1.- Incapacidad para inhibir una conducta que ya está en marcha.
- 2.- Incapacidad para evitar que estímulos o conductas competitivas interfieran negativamente con la que ya está en marcha (“control de interferencias”).

3.- Incapacidad para inhibir una conducta preponderante.

Las lesiones de la porción orbitaria de la corteza prefrontal de los humanos producen desinhibición social e impulsividad, y las lesiones de la porción dorsolateral de la corteza prefrontal (DLPFC, Figura 2.10) producen alteraciones en la capacidad de organización, planificación, memoria de trabajo y atención. En contraste, las lesiones de la región medial del área prefrontal producen aletargamiento de la conducta espontánea, síntomas no observados en el TDAH (Faraone y Biederman, 1999).

2.7. Alteración de circuitos de recompensa.

Aunque el tamaño total del cerebro humano alcanza a la edad de seis años el 90-95% del tamaño de un cerebro adulto, algunos de sus componentes continúan presentando cambios dinámicos a lo largo de la infancia y la adolescencia. El tamaño total cerebral en los sujetos con TDAH es aproximadamente un 5% más pequeño que en los controles comparados con sus iguales por edad y género (Giedd y cols., 2009).

Normalmente el área frontal derecha es un poco mayor que la izquierda, mientras que en los sujetos con TDAH existe una disminución de dicha asimetría (Filipek y cols., 1997).

Se han documentado anomalías en el volumen del núcleo caudado, así como en la asimetría normal de esta estructura bilateral (Filipek y cols., 1997). No existen estudios que documenten anomalías en el globo pálido de pacientes con TDAH, aunque el tamaño muestral de estos estudios no ha sido lo suficientemente grande. Sin embargo existen estudios en los que se ha visto reducido el volumen del núcleo putamen izquierdo (Castellanos y cols., 1996).

Es particularmente interesante observar que el cerebelo recibe proyecciones dopaminérgicas desde el área tegmental ventral del mesencéfalo y que los lóbulos posteroinferiores del vermis cerebeloso poseen la más alta concentración de transportadores de dopamina. Adicionalmente, existen conexiones entre el cerebelo y diversas áreas corticales, incluyendo la corteza prefrontal, los núcleos basales y a través del puente, los núcleos dentados y el tálamo. El locus coeruleus ejerce efectos poderosos sobre el recambio de dopamina y noradrenalina en el núcleo caudado y el núcleo accumbens. Existe suficiente evidencia científica de que el vermis cerebeloso está involucrado tanto en la fisiopatología

como en la respuesta al tratamiento en sujetos con TDAH (Giedd y cols., 2009). El cerebelo realiza funciones cognitivas con independencia de la función motora. El núcleo dentado recibe información del área frontal 46 de Brodman, implicada en el proceso de memoria activa y hace consciente la información sensorial. Por lo tanto, el núcleo dentado es muy importante para la adquisición y el procesamiento de información sensitiva en aquellas áreas que precisan temporizar acciones o movimientos; así como orientarnos espacialmente, no solo temporalmente. Además el cerebelo está implicado en el aprendizaje motor.

Las fibras trepadoras debilitan la conectividad sináptica entre células de Purkinje y células paralelas, detectando diferencias entre la información aferente y la esperada, siendo esta la base del aprendizaje. Por ello los sujetos con TDAH presentan problemas a nivel del aprendizaje motórico, así como problemas con el control de acciones o conductas. Castellanos y cols., encontraron ya en 1996 disminución de volúmenes en ambos hemisferios cerebelosos. Todo ello apoya la hipótesis de anomalías en los circuitos cerebelo-tálamo-corteza prefrontal, responsable de las alteraciones a nivel ejecutivo, de inhibición de la conducta y de control motor.

Niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) logran pasar horas delante del televisor o la videoconsola sin pestañear, pero en cambio son incapaces de realizar tareas escolares o terminar otros trabajos. La clave para entender esta disparidad no parece estar en la voluntad o la mala educación, sino en los confines del cerebro. Más concretamente en el núcleo accumbens, una pieza esencial del estriado ventral, la región del cerebro relacionada con el placer y la recompensa.

Este núcleo situado en el Septum entre el núcleo caudado y el putamen, presenta una función alterada en los niños con TDAH. Así lo han demostrado investigaciones muy recientes realizadas con técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética nuclear a 42 niños entre 6 y 18 años con TDAH, y otros 42 con la misma edad y sexo y sin ninguna anomalía cognitiva o de conducta. Se ha comprobado que el volumen de esta región, el estriado ventral, está reducido en los niños que tienen TDAH (Shaw y cols., 2006).

Algunos niños tienen reducidas las dimensiones de estructuras pertenecientes a sistemas cerebrales como: corteza asociativa, ganglios basales o tálamo. Los niños con TDAH muestran sobretodo un córtex frontal y un núcleo caudado reducido de tamaño cuando

comparábamos con población normal, especialmente en el hemisferio cerebral derecho. A ello añadimos que la asimetría interhemisférica normalmente observada (el núcleo caudado derecho es más grande que el izquierdo), es prácticamente ausente en los niños con TDAH.

La RNM cerebral ha permitido a los investigadores de la universidad de Harvard mostrar que el flujo sanguíneo está reducido de forma significativa en los ganglios basales de los niños con TDAH, cuando comparamos con sujetos sanos. Investigadores del instituto de psiquiatría de Londres han observado un flujo sanguíneo débil durante las acciones inhibitorias (efecto stop) en el córtex prefrontal y en los ganglios basales de niños con TDAH (Tamm y cols., 2004).

Sin embargo, hay que reseñar que las desviaciones de las dimensiones de los ganglios basales observadas en estos niños son relativamente pequeñas, alrededor de un 6% de media. Además, estas desviaciones también se acompañan de reducciones todavía más pequeñas en el tamaño de muchas otras estructuras cerebrales. Se concluye por lo tanto que la RNM cerebral no puede ser empleada como herramienta diagnóstica en el campo de la psiquiatría debido a que estudia de forma apropiada las estructuras anatómicas cerebrales pero no su función, aunque es de extraordinaria utilidad para entender la naturaleza de las disfunciones cerebrales en el TDAH.

Desde que en 1980, que se introdujo la tomografía por emisión de positrones (TEP), varias investigaciones llevadas a cabo en pacientes con TDAH intentaron detectar estructuras cerebrales relacionadas con esta condición. En los primeros estudios se detectó reducción de la actividad metabólica (suministro local de sangre o consumo de glucosa) tanto en niños con TDAH como en adultos en áreas corticales frontales y en ganglios basales.

Al mismo tiempo, estos estudios han mostrado que las diferencias a nivel metabólico entre el grupo control y los pacientes con TDAH, resultan estadísticamente significativas, para una muestragrande de individuos. No obstante, las diferencias entre valores medios del grupo control y el grupo con TDAH, son pequeñas, por lo que el TEP se ha descartado como herramienta diagnóstica (Amen y Paldi, 1994).

Resumiendo, es de resaltar que la RNM permite estudiar estructuras cerebrales en detalle, mientras que la RNM funcional y el TEP nos permiten estudiar en detalle procesos metabólicos en determinadas localizaciones espaciales del cerebro humano. Permiten conocer

datos sobre el flujo sanguíneo local o el consumo de oxígeno o glucosa. Cada proceso metabólico es lo suficientemente lento para durar algunos segundos o decenas de segundos (Grechin y Kropotov, 1975). Por lo tanto, el TEP y la RNM nos permiten obtener gráficos tridimensionales del cerebro humano, pero no nos permiten seguir la pista del flujo del intercambio de información entre las estructuras cerebrales que sostienen la función ejecutiva.

Tradicionalmente se pensaba que el TDAH sólo era una alteración cognitiva, que sólo afectaba a la atención propiamente dicha. Ahora se confirma que también hay problemas para mantener esa atención por alteraciones en el proceso de motivación y que esa es la razón por la que quienes tienen ese trastorno mejoran su atención cuando el estímulo es inmediato, como jugar con el PC, la videoconsola, etc. (Castellanos y cols., 1994).

La motivación.

Para hacer cualquier cosa tenemos que estar motivados, y se tiene que activar el circuito cerebral correspondiente. El segundo paso es tener la capacidad cognitiva para hacerlo, y el tercero, la capacidad motora. Pero si falta el primero, el resto no se puede poner en marcha (Rubia y cols., 2007).

Cuando tenemos que estudiar hoy para lograr un aprobado en junio, nuestros circuitos de recompensa han de tener un determinado nivel de dopamina para ir liberándola en pequeñas dosis cada cierto tiempo: así mantenemos la motivación a largo plazo (Botvinick, 2007). Con el TDAH esta función está alterada y parece, al menos en una parte de los casos, que no se produce esta liberación a pequeñas dosis de la dopamina, por lo que no hay motivación a largo plazo. No es problema de educación o de voluntad por parte del sujeto (Van Venn y cols., 2002).

Es posible que su problema no sea atencional propiamente dicho, sino de alteraciones en el proceso de refuerzo, en el sistema de recompensa. En la actualidad se piensa que en el TDAH conviven dos déficits, el atencional y el déficit de motivación. Es más, en los niños y niñas estudiados, cuando más reducido aparecía el estriado ventral, más hiperactividad e impulsividad se detectaba (Plessen y cols., 2006).

El sistema de recompensa existe también en otros seres vivos. Por ejemplo, las ratas, animales que han contribuido a conocer el cerebro y sus estructuras más profundas o primitivas. Este circuito interviene, por ejemplo, en la adicción al tabaco: “Ante un cigarro, esta región que codifica la motivación se activa muchísimo. La baja tolerancia a la espera, es decir, el que el niño o adulto con TDAH prefiera la recompensa inmediata frente a la espera en pos de un beneficio mayor es otra característica conductual de estos sujetos. La recompensa pierde interés de forma progresiva a medida que aumenta la espera, afectando negativamente a los circuitos neurales de la motivación. Su rendimiento disminuye frente a tareas con refuerzo intermitente versus refuerzo continuo o con refuerzo diferido (Tripp y cols., 2001). Esta alteración de los circuitos de la recompensa tiene cada vez más peso en la clínica y a lo largo de la vida del sujeto con trastorno de los sistemas de atención, siendo totalmente independiente de los circuitos de control inhibitorio o de activación y control de esfuerzo.

Todos estos hallazgos concuerdan con las observaciones clínicas de inexplicables fluctuaciones de los rendimientos de niños con problemas de atención. Entre los diversos factores asociados a la variabilidad de los tiempos de reacción y los cambios motivacionales se encuentran: la hora del día, las situaciones con bajo nivel de estímulos, el abordaje de tareas que requieran habilidades de organización o de restricciones de la actividad motora (Castellanos y cols., 2001).

La corteza del cíngulo juega un papel importante en los aspectos motivacionales de la atención, así como en la selección y la inhibición de la respuesta conductual.

2.8. Procesamiento temporal.

Las dificultades a nivel global de los TDAH cada día está más claro que se relacionan con alteraciones del procesamiento temporal, entendiéndose por ello dificultades en la discriminación y la reproducción de intervalos temporales. El mecanismo sería parecido al subyacente a los déficits de procesamiento fonológico y ortográficos asociados a sujetos con dislexia u otros trastornos de la lecto-escritura.

Conductualmente se relaciona con la variabilidad de respuesta, con alteraciones principalmente localizadas a nivel cerebeloso (Tamm y cols., 2004).

En este sentido dado el amplio rango de tareas, comportamientos y áreas cerebrales implicadas en el procesamiento temporal, se sitúa en los circuitos cerebrales

prefrontales. Dadas las limitaciones de la inferencia derivada de las pruebas neuropsicológicas, no está claro si las anomalías prefrontales del TDAH se deben a alteración de las redes neurales de la corteza prefrontal, y/o en áreas subcorticales (por ejemplo, estriado, tálamo y núcleos subtalámicos) interconectados con la CPF. Es por ello, más apropiado referirnos a la alteración en la percepción de tiempo del sujeto con TDAH como una alteración fronto-subcortical (Salloway y Blitz, 2002).

La estimación temporal, depende de áreas prefrontales (DLPFC), premotoras, SMA, corteza parietal, ínsula, cerebelo y ganglios de la base. A la actuación de estructuras subcorticales propias del sistema de cronometraje automático (el cerebelo) se añadiría la implicación de áreas prefrontales relacionadas con procesos de memoria de trabajo, así como de áreas parietales relacionadas con funciones atencionales, dando lugar a un sistema versátil que en este caso se ocupa del control del procesamiento temporal (Tamm y cols., 2004).

Las diferentes disciplinas neurocientíficas convergen en la idea de que el cerebelo es una estructura fundamental para la realización de diversos cálculos temporales relevantes para un conjunto de tareas, tales como el condicionamiento parpebral (Thompson, 1990), la sincronización temporal de movimientos (Timmann y cols., 1999), la percepción de intervalos temporales (Ivry y Keele, 1989; Jueptner y cols., 1995; Smith, Taylor, Lidzba y Rubia, 2003; Theoret y cols., 2001) o la percepción de la velocidad relativa de varios objetos (revisiones en Hazeltine, Helmuth y Ivry, 1997; Ivry y Spencer, 2004).

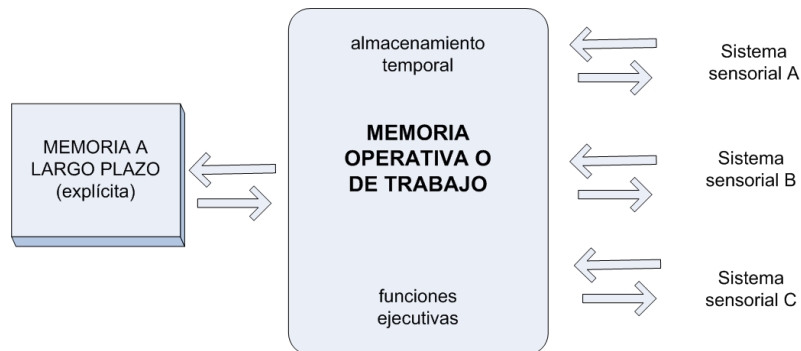
La función de cronometraje del cerebelo es la manifestación específica de una capacidad más general del cerebelo: la predicción. Podemos citar tres ejemplos de procesos independientes en los que el cerebelo actúa como un dispositivo de predicción temporal. El condicionamiento clásico implica anticipar el comienzo del estímulo incondicionado con el objeto de emitir la respuesta condicionada de forma adaptativa. En el procesamiento motor, la copia eferente es predictiva, en el sentido de que la información sobre el siguiente movimiento a realizar en un programa motor llega al cerebelo antes que la información aferente que procede de la realización de dicho movimiento.

2.9. Memoria de trabajo.

La memoria de trabajo es un proceso psicológico que permite al cerebro mantener los planes de acciones actualizados así como la información sensorial que es necesaria para

ejecutar dichas acciones (Figura 2.11). La noción de memoria de trabajo también implica una manipulación activa con la información almacenada de forma temporal como eje de acciones cognitivas como el lenguaje, la planificación, la toma de decisiones, etc.

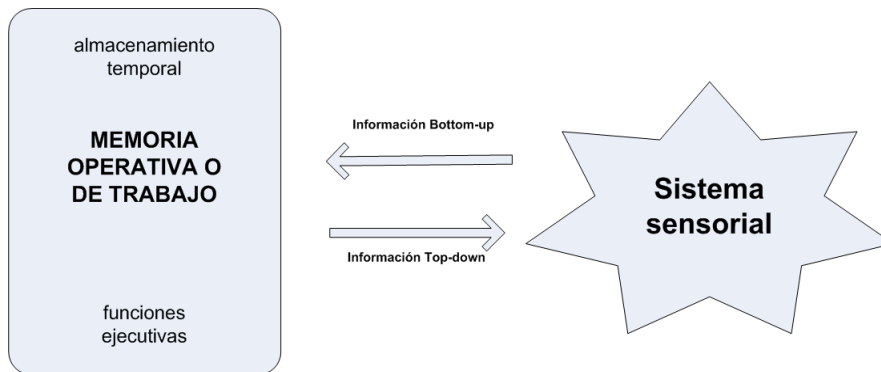
Figura 2.11. Funcionamiento de la Memoria de trabajo u operativa.



Desde el punto de vista neuropsicológico, la memoria de trabajo se sostiene en conexiones múltiples recíprocas intercorticales. Estas conexiones son la base de la reverberación de la actividad neuronal después de finalizado el estímulo o la acción (Schweitzer y cols., 2000).

La variedad de programas comportamentales viene determinada por la diversidad de funciones disponibles a nivel de las estructuras corticales y subcorticales. La mayoría de éstos programas se almacenan en el córtex. El córtex cerebral tiene una organización interna similar a lo largo del todo la corteza. Cada área de la corteza, independientemente de su localización, tiene diversas capas de neuronas: una capa de entrada que recibe la información correspondiente a cada núcleo talámico, las capas de proceso de información, y las capas de salida que transfieren la información a otras estructuras del cerebro. Además la mayoría del córtex (excluyendo las áreas sensoriales primarias), comparten proyecciones con los ganglios basales, que a su vez reciben proyecciones del tálamo (Figura 2.12). Por lo tanto la función de una determinada región cortical viene definida por las conexiones entre dicha región y otras regiones del córtex (Barnett y cols., 2001).

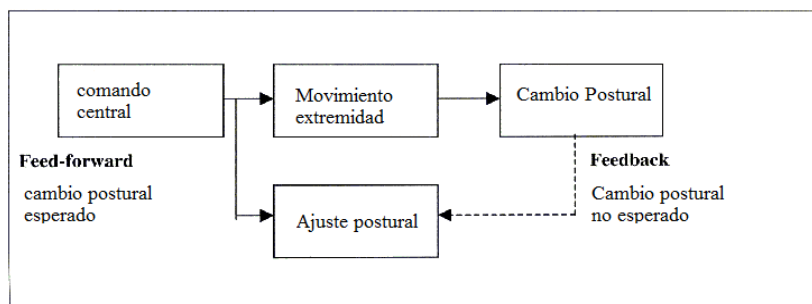
Figura 2.12. Proyecciones entre CPF y tálamo.



En cualquier momento, una persona puede escoger una acción adecuada según la situación, del conjunto global de programas almacenados. Estas operaciones psicológicas responsables de cada elección se recogen todas ellas bajo la denominación de funciones ejecutivas, entre las que se encuentra la memoria de trabajo.

Las conexiones incluyen vías de retroalimentación (feedback) y de prealimentación (feedforward, Figura 2.13) dentro del neocortex así como bucles de retroalimentación entre circuitos corticales, tálamo y ganglios basales (Mangan y cols., 2003).

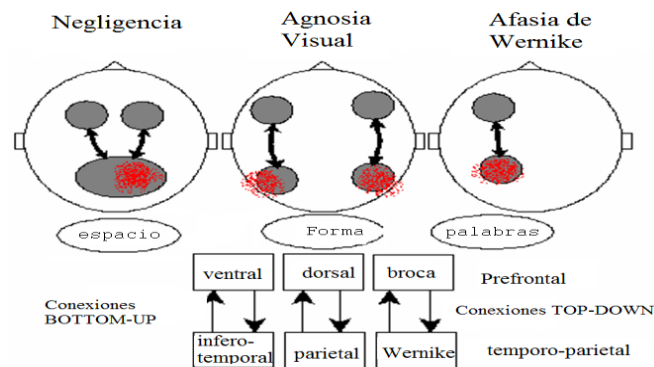
Figura 2.13. Conexiones retroalimentadas y prealimentadas.



La memoria de trabajo se sostiene por las mismas redes atencionales (Figura 2.14).

- Hemisferio izquierdo, sistema verbal. Es la memoria más eficiente o memoria de trabajo dominante en los seres humanos. Se lleva a cabo principalmente por el hemisferio izquierdo en la región premotora (Broca) y la región parietal (Wernike).
- Región central o media, memoria de trabajo visual (ejemplos, forma, color...).
- Región derecha visuoespacial (ejemplos, memoria de trabajo para localizaciones espaciales).

Figura 2.14. Memoria de trabajo y redes atencionales.



Las conexiones a lo largo de la corteza asociativa pueden ser Bottom-up o Top-down. Constituyen estrategias contrapuestas de procesamiento de información. En el caso de las conexiones neurales del tipo **Top-down** se procesa la información de forma global y cada parte nueva de la red es redefinida cada vez con mayor detalle. En contraste las conexiones **Bottom-up** se forman por unidades independientes con elevado número de ramificaciones y luego se enlazan para formar redes de neuronas más amplias, que a su vez se enlazan hasta que se forma el sistema completo (Wolfe y cols., 2003).

Las variaciones en la memoria de trabajo implican una alteración de los circuitos, que incluyen la región hipocámpica anterior, los núcleos talámicos ventral anterior y dorsolateral, la corteza del cíngulo anterior, la corteza parietal y la corteza dorso-lateral prefrontal (CDLDPF) (Faraone y Biederman, 1999).

En sujetos con TDAH se han descrito alteraciones de la memoria de trabajo especialmente en su modalidad visuoespacial (Barnett y cols., 2001). En tareas de memoria auditiva los sujetos con TDAH muestran patrones de activación diferentes que los controles (Schweitzer y cols., 2000). Las redes neuronales de la corteza prefrontal que sustentan la memoria de trabajo están bajo la modulación del sistema dopaminérgico y noradrenérgico, por lo que las lesiones estriatales, resultarían en disfunciones del sistema y pérdidas de información, todo ello en relación con polimorfismos genéticos que influyen las funciones de la dopamina (DA) y la noradrenalina (NA).

La correlación neuronal de la memoria de trabajo de los humanos es todavía materia de debate y controversia, aunque nadie duda que las interacciones entre la corteza frontoparietal y la corteza prefrontal juegan un papel crítico en el almacenamiento de

información a nivel temporal. El papel de los ganglios basales en la memoria de trabajo, es algo demostrado, aunque no existe acuerdo común en cómo los los ganglios basales, pueden dar origen a los complejos procesos neuronales que tienen lugar en los bucles ganglios basales-tálamo-corteza cerebral frontal (Kropotov y cols, 1999).

Cuando analizamos los sistemas dopaminérgicos, prestamos atención a la existencia de bucles locales de retroalimentación “estriado-sustancia negra-estriado”. La reverberación del impulso en dichos bucles puede prolongar el efecto regulador de la dopamina y modificar la duración del almacenamiento de información en la memoria de trabajo.

Para mantener una función cerebral dentro de la normalidad, las acciones insignificantes desde el punto de vista cognitivo deben ser suprimidas, y aquellas significativas activadas, así como almacenar en la memoria operativa o de trabajo los programas el tiempo suficiente, para tomar las decisiones oportunas (Kropotov y cols., 1989).

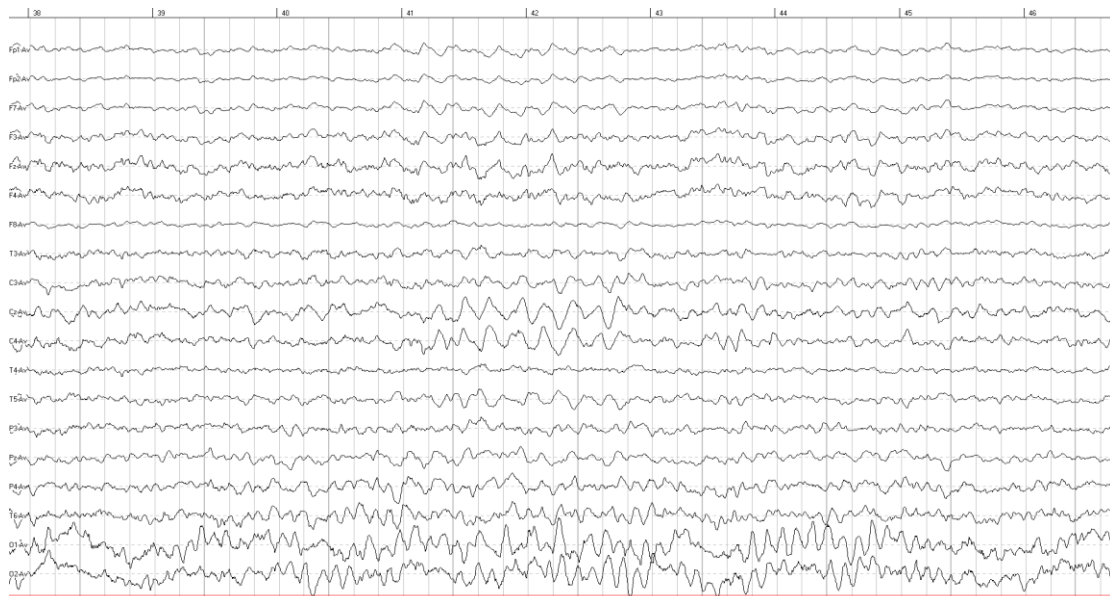
CAPÍTULO 3. Electroencefalografía y potenciales evocados.

3.1. Electroencefalografía.

3.1.1. El EEG o inspección visual.

El EEG es un método de análisis de función cerebral que fue descubierto por Hans Berger, un investigador alemán, en 1929. Al mismo tiempo descubrió los ritmos alfa (α la primera letra del alfabeto griego) relacionándolos con el estado de descanso cortical, y los ritmos-beta, los cuales relacionó con la sobrecarga funcional. Berger esperaba que el método pudiera jugar un papel importante en el estudio de la salud mental y en el diagnóstico de los desórdenes neuronales psiquiátricos. Sin embargo, y esto sucede muy a menudo en ciencia, pasaron más de veinte años de inmerecido olvido y entonces, fue redescubierto y tras investigaciones escrupulosas el método EEG llegó a ser usado en la práctica clínica. Después de la Segunda Guerra Mundial, fueron introducidos los primeros dispositivos electroencefalográficos en la práctica clínica para la evaluación del estado funcional del cerebro humano. En esos días, los ordenadores eran demasiado caros y los EEG se analizaban en su mayoría por inspección visual (Figura 3.1).

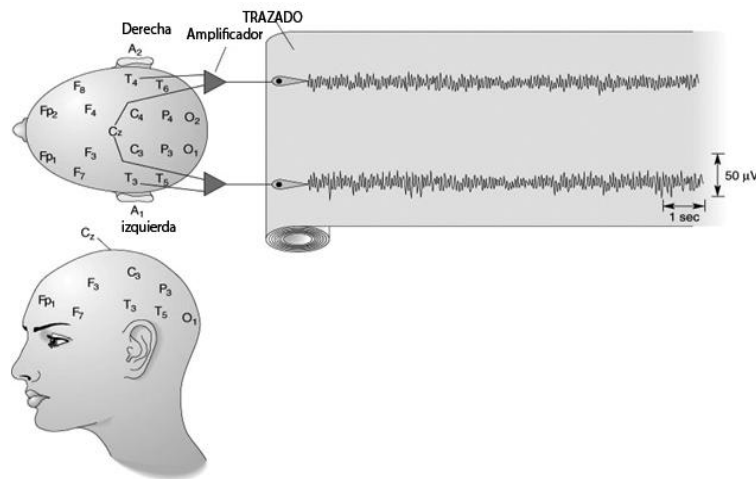
La Figura 3.1., muestra un ejemplo de EEG registrado en un sujeto sano estando despierto en estado de reposo, con los ojos abiertos.



Cada curva en el dibujo representa dinámicas temporales de la energía cortical registrada en el electrodo puesto en un punto definido de la superficie de la cabeza. El potencial se registra en relación a una referencia, la cual es un electrodo puesto en una parte

fija de la cabeza donde el efecto del cerebro en el potencial del electrodo se supone cero o cercano a cero. Muy a menudo, se utilizan como referencia los lóbulos de las orejas o la punta de la nariz. En la Figura 3.2 se observa la colocación de los 19 electrodos de acuerdo con el sistema internacional 10/20.

Figura 3.2. Colocación electrodos sistema internacional 10/20.



Cualquiera viendo este registro EEG por primera vez no puede decir apenas nada sobre el estado funcional del cerebro. Obviamente, hay oscilaciones en el registro. No obstante, ¿cómo describir cómo se relacionan estas oscilaciones con las funciones y disfunciones cerebrales? Si uno no conoce este extraño lenguaje, casi nadie, puede pronunciar una palabra sensata sobre ello. Por lo tanto, necesitamos aprender de qué forma el cerebro codifica y almacena la información.

Si las disfunciones cerebrales son graves y existen cambios importantes de la actividad EEG espontánea (por ejemplo, en casos de epilepsia) la tarea es bastante simple. El ojo humano es capaz de detectar cambios *irritativos* (en el caso de la epilepsia se llaman paroxismos) si comparamos con la actividad espontánea o de fondo (Figura 3.3). Ejemplos de tales paroxismos son los complejos pico-onda u ondas cerebrales lentas de gran amplitud (Lutzenberger y Dichgans, 1993). Sin embargo, ¿qué hacer si las disfunciones cerebrales son mínimas (y esa suele ser la situación habitual) y los cambios EEG no son suficientemente obvios, o es bastante difícil detectarlos por una simple inspección visual?

Figura 3.3. Paroxismos EEG, complejos pico onda, epilepsia.

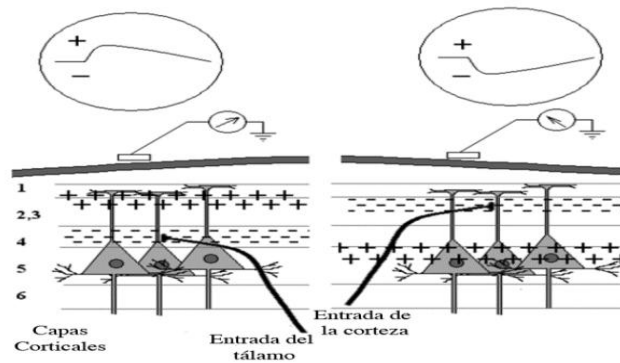


3.1.2. EEG como resultado del balance de los potenciales corticales postsinápticos.

Hoy, la ciencia moderna considera los EEG como el sumatorio de la actividad bioeléctrica de las neuronas corticales funcionando sincronizadamente. La mayor contribución del EEG llega desde los potenciales postsinápticos generados en las membranas postsinápticas de las células corticales piramidales, tanto en sus cuerpos como en sus dendritas. Una neurona en estado basal es neutra eléctricamente hablando, pero un cambio del potencial en un punto de la membrana celular (llamado potencial postsináptico), debe causar un cambio de potencial de signo contrario en otra parte de la membrana (Figura 3.4) también llamados fuentes o sumideros de las corrientes eléctricas locales. Todas estas fuentes y corrientes forman dipolos (Koenig y cols., 2005).

Los dipolos generados por una sola neurona y el espacio-puente formado por el líquido extracelular, meninges, huesos craneales, y piel de la cabeza, varían la mayoría de las veces de forma indetectable los valores de los potenciales eléctricos a nivel del “cuero cabelludo” en la superficie de la cabeza.

Figura 3.4. Esquema de un sumidero de C.C. generador del potencial de membrana postsináptico PIPs.



Por tanto, para registrar el resultado de la actividad neuronal de la corteza humana por medio de electrodos en el cuero cabelludo, se deben cumplir dos condiciones:

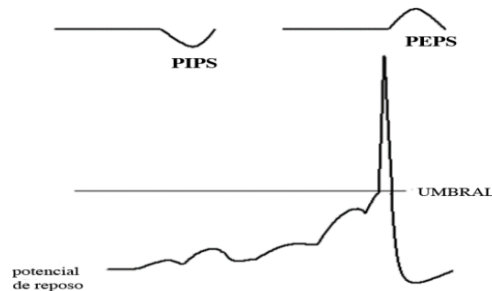
- 1) Millones de neuronas corticales que cubren un área de la corteza cerebral deben generar potenciales postsinápticos sincronizados, de lo contrario el efecto sería demasiado pequeño.
- 2) Los dipolos corticales trabajando sincronizadamente deben también tener la misma orientación, de lo contrario los dipolos no orientados podrían cancelarse el uno al otro.

En la corteza hay varios tipos de neuronas. Hay células piramidales y estrelladas. Las neuronas piramidales reciben información desde las neuronas talámicas y envían señales a las áreas corticales adyacentes o a las estructuras subcorticales (kropotov, 2009). Las neuronas estrelladas son responsables de la inhibición local intracortical. Las células estrelladas no se orientan de una forma determinada debido a su forma estrellada, y los dipolos locales formados en sus dendritas por los potenciales postsinápticos dan prácticamente cero, siendo esta su contribución total al potencial de la superficie cortical. Las células piramidales son diferentes (Elston, 2003). Con su dendrita apical dirigida perpendicularmente a la superficie cortical, la célula piramidal está bien orientada, prácticamente es un dipolo ideal (Figura 3.4).

Recordar que la membrana neuronal está polarizada: en su estado de descanso se caracteriza por una carga positiva (exceso de cationes) fuera de la neurona y carga negativa (exceso de aniones) dentro de la célula. Para diferentes tipos de células, este potencial de membrana varía desde -60 a -70 mV. La disminución del potencial de la neurona se llama despolarización (Figura 3.5).

Los potenciales postsinápticos excitatorios despolarizan las neuronas. El principal mediador de excitación rápida para el cerebro es el glutamato. Todas las sinapsis tálamo-corticales son glutaminérgicas.

Figura 3.5. Potenciales postsinápticos inhibitorios o excitadores.



El aumento del potencial en la membrana fortaleciendo su polarización se llama hiperpolarización (Figura 3.5). Los potenciales postsinápticos inhibitorios hiperpolarizan las neuronas. El principal mediador inhibitorio rápido es el GABA (ácido gamma-aminobutírico). Todas las células estrelladas son Gabaérgicas (Huang y cols., 2007).

Un conjunto de pequeñas descargas eléctricas llega desde el tálamo a las dendritas basales de la capa IV de las neuronas piramidales generando potenciales postsinápticos excitatorios. Estos potenciales postsinápticos se generan a partir de los cambios de energía interior al perderse cationes desde el interior de la neurona. Esta energía interior viene desde la parte superior de las capas de la corteza, las fuentes de corriente. Por tanto, la activación sincronizada de las neuronas talámicas conduce al aumento del potencial de los electrodos (positividad) en la superficie de la cabeza (McCormick y Pape, 1990). Cualquier potencial evocado sensorial (visual, auditivo o somatosensorial) registrado en el cuero cabelludo en la primera área de la correspondiente modalidad sensorial tiene una onda positiva (a menudo llamada onda P100) para su primer componente. “P” significa positivo, una dirección del potencial y 100 es aproximadamente la latencia de la actividad (100 milisegundos).

Los potenciales postsinápticos colectivos de las células piramidales proporcionan la principal fuente de la actividad espontánea o actividad de fondo del EEG en el “cuero cabelludo”. Como la corriente eléctrica debe “pasar a través” del espacio extracelular, la duramadre, la aracnoides, los huesos craneales y la piel de la cabeza, su amplitud se atenúa mucho en la superficie de la cabeza. Por tanto los potenciales corticales registrados por medio

de los electrodos del cuero cabelludo son bastante pequeños. En adultos, su amplitud promedio esta sobre los 50 μV , en un niño los valores son ligeramente mayores (Elston, 2003).

3.2. Electroencefalografía cuantitativa.

Hace décadas que los científicos han estado intentando encontrar métodos objetivos para la evaluación del estado funcional de la corteza. Esos intentos cubrían varios campos incluyendo el TEP o tomografía por emisión de positrones y la RNM (resonancia nuclear magnética), ambas técnicas de neuroimagen. Sin embargo, los avances más significativos han sido alcanzados en el campo del EEG cuantitativo y la tomografía electromagnética (TEM). Aunque la TEM ha sido utilizada en práctica clínica sólo en los últimos años, este método es una extensión de la Neurometría. La Neurometría es un método de evaluación cuantitativa de varios parámetros estadísticos de EEG espontáneo multi-canal y de los potenciales evocados relacionados con acontecimientos discretos o PRAD en diferentes paradigmas del comportamiento. Más recientemente el término QEEG (una abreviación de EEG cuantitativo) es a menudo usado en vez de Neurometría o electroencefalografía cuantitativa (Prichep y cols., 1977).

Este análisis cuantitativo, nunca puede reemplazar al análisis clínico del EEG. Por el contrario, el análisis espectral siempre se debe realizar después de haber realizado el análisis clínico. Por ejemplo, el análisis clínico intentará localizar paroxismos, o patrones específicos que se pueden considerar indicadores de focos de epilepsia en el cerebro de algunos pacientes. El análisis espectral, sin embargo juega un papel fundamental cuando intentamos buscar disfunciones mínimas en el cerebro de algunos sujetos (Gunkelman y Lunt, 2005).

El primer paso, consiste en una descripción de las desviaciones de la normalidad. El análisis cuantitativo realizado en este primer paso para el análisis de las características espectrales, es particularmente objetivo y no requiere una alta calificación del investigador. El siguiente paso es el análisis funcional de las desviaciones del EEG cuantitativo. Requiere conocimientos adicionales sobre el significado específico de algunos ritmos EEG y sobre las funciones específicas de algunas áreas cerebrales. Aunque guiados por los resultados de la investigación científica fundamental, este paso es subjetivo, y dependiente del conocimiento y la experiencia del investigador.

Además, el conocimiento sobre las funciones de las áreas corticales nos permitirá hacer predicciones exactas sobre trastornos funcionales concretos en dicho paciente. Por ejemplo, la reducción de la actividad en la corteza prefrontal puede causar problemas para el control ejecutivo, como ocurre en el déficit de atención. La reducción de la actividad en la corteza en áreas posteriores temporales se asocian a problemas de memorización.

Hay que subrayar que ni el análisis cuantitativo ni funcional puede responder a preguntas como porque encontramos estas desviaciones de la normalidad. Sin embargo, si se realizan de la forma adecuada, ambos tipos de análisis proporcionarán una base objetiva no sólo para la evaluación de las disfunciones cerebrales, sino también para ver cómo podemos tratar dichas desviaciones de la normalidad (Kropotov y cols., 2002).

3.2.1. El ritmo alfa.

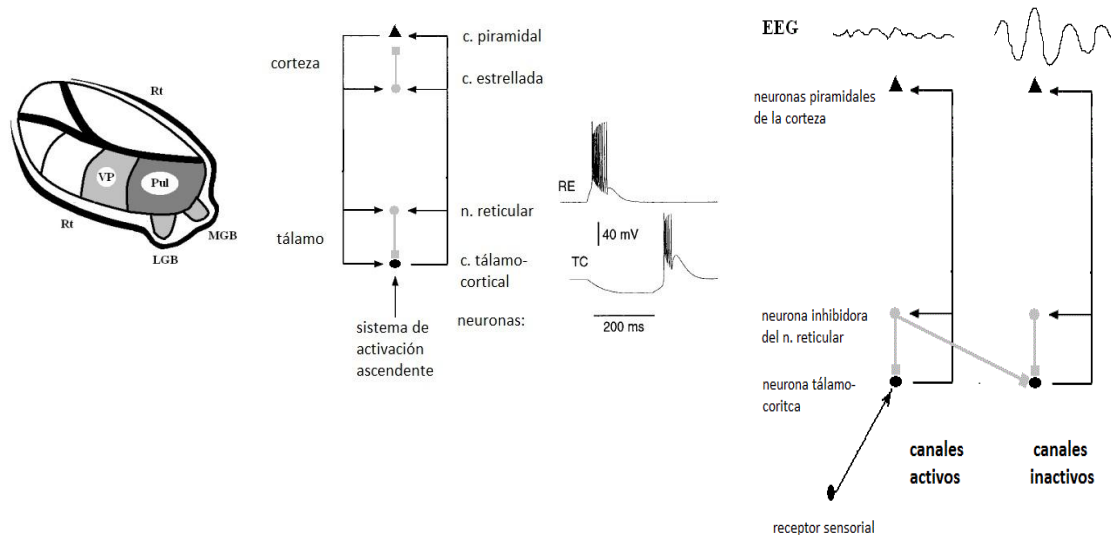
La actividad alfa es reflejo de estados de ralenti de áreas corticales. En general, todos los ritmos EEG son resultado de la actividad repetitiva colectiva de millones de neuronas corticales. Estos estados repetitivos, a su vez, reflejan modulaciones periódicas, del control de la transferencia de información dentro de la corteza. En particular, un grupo de procesos de control permiten las condiciones óptimas necesarias para la transferencia de información eficiente de los órganos sensoriales a las áreas corticales.

La primera etapa de procesamiento de la información es la transferencia desde las células ganglionares de la retina a las neuronas del cuerpo geniculado lateral del tálamo (Hughes y cols., 2004). Las primeras etapas de los procesos de control se originan, por lo tanto a nivel talámico, por ello el tálamo no es únicamente una estación de relevo para la señales que llegan desde los órganos sensoriales a la corteza; sino que a este nivel se practica una importante modulación de la información (Feige y cols., 2005). Numerosos datos experimentales nos muestran que los procesos de control sensorial de los diferentes núcleos talámicos, se expresan en forma de oscilaciones sincrónicas de la actividad neuronal. Normalmente, estas oscilaciones caen entre los 8-12 Hz de rango de frecuencia, también llamado rango alfa. Estas oscilaciones del EEG, fueron descritas por primera vez por Hans Berger en 1929.

Numerosos experimentos con animales in vitro e in vivo, han mostrado como las neuronas talámicas funcionan en uno de estos dos modos, ya sea en el modo tónico o en el

modo explosión. En el modo tónico, los potenciales de membrana de las neuronas talámicas están lo suficientemente próximos al umbral de descarga, para que cualquier señal de los órganos sensoriales, por débil que sea, haga que la neurona descargue. En este caso, la señal de entrada cuando más grande sea, mayor será la frecuencia de descarga de la neurona. Por ello este modo se llama tónico o modo de trabajo de la función talámica.

Figura 3.6. Núcleo reticular talámico y ritmo alfa.



En el modo explosivo, las neuronas del tálamo están hiperpolarizadas y el potencial de membrana está lejos del umbral de descarga. Hay que subrayar aquí que cada núcleo talámico relé está cubierto por una lámina de neuronas, llamada el núcleo reticular talámico (ver Figura 3.6). Estas neuronas del núcleo reticular del tálamo son inhibitorias, suprimiendo a las células talámicas. Esta inhibición juega un papel crítico en el control del flujo de información a través de determinados núcleos talámicos. Cuando la inhibición es lo suficientemente fuerte, se empiezan a producir los llamados picos de calcio en las neuronas talámicas. Los picos de calcio sincronizan diversas neuronas talámicas debido a las conexiones intratalámicas e intracorticales y producen descargas de tensión por los canales voltaje dependiente de Potasio-sodio de amplitud superior a las descargas de los canales de Calcio. Estas descargas se suceden con cierta periodicidad definida por las propiedades intrínsecas de la red neuronal.

En los seres humanos, casi cada área primaria sensorial se caracteriza por un ritmo alfa específico. El ritmo alfa se encuentra en la corteza occipital y parietal, y se relacionan con áreas de procesamiento visual (Ergenoglu y cols., 2004). En individuos sanos la frecuencia de este

ritmo puede variar entre 8 y 12 Hz. En niños, la frecuencia de estos ritmos puede disminuir de 8 Hz entre los 7 y 8 años, y de 7 Hz entre los 4 y los 5 años.

El ritmo alfa puede también encontrarse en la corteza sensitivo-motora. Este es el motivo por el que a este ritmo se le denomina sensitivo-motor. Debido a su forma como de arco, también es llamado ritmomu. En individuos sanos la frecuencia de este ritmo es 1 Hz más alta que la frecuencia del ritmo occipital.

En el estado en el que las neuronas están hiperpolarizadas y descargan en forma de fase en la parte superior de los picos de calcio, las neuronas talámicas son incapaces de seguir con precisión los pequeños cambios de la señal de entrada. Por consiguiente, el estado de las áreas corticales con ritmo alfa se denomina estado ralenti. Aunque existen pocas exclusiones a la regla, en la práctica, esta regla puede considerarse una buena aproximación que refleja el funcionamiento cortical.

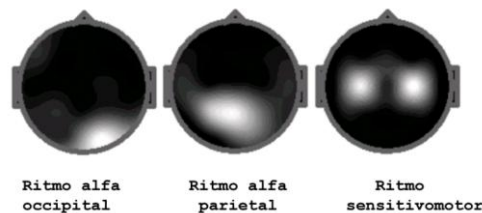
Habiendo analizado los espectrogramas EEG en la condición ojos abiertos individuos sanos, podemos afirmar que el ritmo alfa normal puede observarse en las siguientes áreas corticales (Figura 3.7):

- 1) En las áreas occipitales – derivaciones O1 y O2, de acuerdo con el sistema internacional 10-20, estos ritmos se relacionan con la hiperpolarización de las neuronas talámicas de relevo de la visión (núcleo geniculado lateral). A menudo se denomina a este ritmo occipital, debido a su localización. Si los ojos se cierran, el ritmo domina en el EEG. Si los ojos se abren, o la atención cambia a la modalidad visual, estos ritmos son suprimidos.
- 2) En las áreas parietales – derivación Pz de acuerdo con el sistema 10-20. Estos ritmos se relacionan con la hiperpolarización del núcleo talámico pulvinar que transmite información relacionada con la visión a áreas extra-estriadas – áreas que dejan a un lado las principales áreas de la corteza visual.
- 3) La corteza sensitivo-motora – derivaciones C3-C4 de acuerdo con el sistema 10-20. Estos ritmos se relacionan con la hiperpolarización del núcleo posterior lateral. Como mencionamos más arriba, se denominan ritmos sensitivo-motores, debido a su localización, o ritmo Mu debido a la forma de su onda. Estos ritmos se suprimen

cuando comienza el movimiento, o cuando la atención cambia a su modalidad motora (por ejemplo, cuando movemos una mano mentalmente).

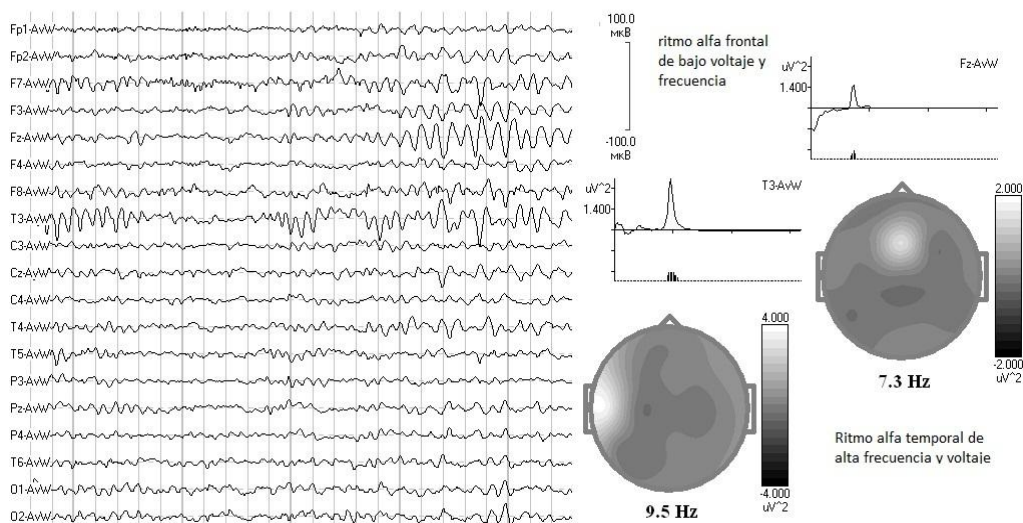
4) Los ritmos relacionados con la hiperpolarización de las neuronas del cuerpo geniculado medial (que no debemos confundir con el cuerpo geniculado lateral o LGB), que es el núcleo talámico que procesa y transmite información auditiva. Estos ritmos denominados en ocasiones ritmos tau, se generan en la corteza auditiva primaria, localizada en la profundidad de la fisura de Silvio. Debido a éste hecho, estos ritmos no se reflejan en la superficie de la corteza y no se registran en las oscilaciones del EEG en niños sanos. No obstante pueden registrarse en una magnetoencefalografía o MEG.

Figura 3.7. Diferentes localizaciones de actividad alfa entre 8 y 12 Hz en población sana.



Aproximadamente el 10% de los niños entre 7 y 17 años de edad no muestran ritmo alfa en el EEG en la condición ojos abiertos. En la Figura 3.7 se muestran la cartografía cerebral de individuos normales (Kropotov y cols., 2000). En la Figura 3.8 se muestran mapas cerebrales de ritmos alfa localizados en localizaciones no habituales o anormales, nunca encontrados en población sana.

Figura 3.8. Ritmos alfa anormales por su localización espacial.



Como regla este tipo de EEG refleja un nivel más alto de actividad global cerebral, cuando las neuronas talámicas pasan toda la información a la corteza sin periodos de ralentí.

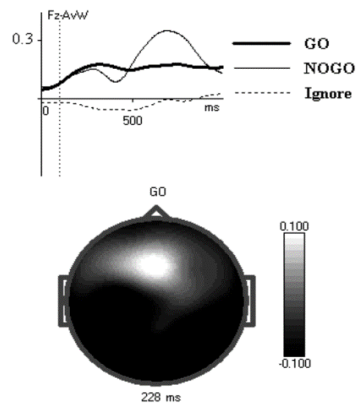
Sin embargo, cuando los ojos están cerrados y la corteza visual se suprime, las neuronas del LGB, que es el núcleo talámico responsable de la transmisión de la información visual, se inhiben por la actividad generada por las neuronas del núcleo reticular del tálamo, y el ritmo alfa se puede detectar en las derivaciones occipitales del EEG, en cualquier persona sana.

3.2.2. Ritmos Beta/Gamma.

La actividad beta como reflejo de la activación cortical. Los procesos de información cerebrales, puedan ser modulados no solo a nivel talámico, sino también a nivel cortical. Estos procesos de modulación cortical se relacionan con los comportamientos colectivos de las redes neurales, y se restringen a la propia corteza. Estos ritmos aparecen únicamente cuando un estímulo atrae a nuestra atención. Si la atención es atraída por un estímulo, neurofisiológicamente se expresará destacando activación adicional de las neuronas corticales, las redes neurales corticales responsables de estos procesos comenzarán a generar oscilaciones rápidas con frecuencias por encima del rango alfa.

Como podemos ver en la Figura 3.9, los estímulos sin significado comportamental para el individuo (condición ignorada), no inducen incremento fásico de la actividad beta mientras que los estímulos de comportamiento significativo, por ejemplo los que definen como responder (condición GO) o los que nos evitan responder (condición NOGO), inducen activación beta en las áreas corticales frontales con máximos en la derivación Fz. La reacción de incrementar energía en ciertos rangos de frecuencia se llama sincronización porque se supone que hay muchas más neuronas disparando de forma sincronizada para producir dicho incremento. La respuesta de sincronización beta que observamos en la Figura 3.9 tiene un máximo alrededor de los 300 mseg., y en el caso del estímulo NOGO el pico se encuentra alrededor de los 800 mseg.

Figura 3.9. Actividad beta frontal durante test VCPT.



Se ha sugerido que estas oscilaciones sincrónicas beta, generan las condiciones óptimas para el almacenamiento de información en la memoria de trabajo. Elevadas frecuencias (mayores de 12 Hz) en forma de actividad sincrónica de neuronas corticales, parece potenciar a las terminaciones sinápticas y por lo tanto generar las bases neurofisiológicas para el almacenamiento de información en la memoria de trabajo (Kropotov y cols., 1999).

Las oscilaciones tienen un significado funcional definido: la actividad sincrónica y periódica de las neuronas es necesaria para que se produzca un almacenamiento de información óptimo en la memoria de trabajo. Cuando percibimos información visual significativa, se producen descargas de actividad beta en las áreas visuales corticales así como en la corteza frontal.

Estas oscilaciones de alta frecuencia aparecen como un corto disparo (cientos de milisegundos) tras la presentación del estímulo. Aunque no debemos mezclar este tipo de actividad con las ondas beta tónicas que se observan en algunas ocasiones en áreas corticales que se encuentran irritadas de forma patológica o afectadas con el consumo de drogas como los barbitúricos.

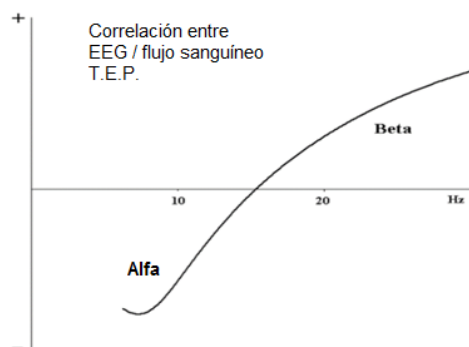
Experimentos in Vitro han mostrado cómo es probable inhibir los mecanismos corticales que generan el ritmo beta. Las células estrelladas de la corteza generan potenciales inhibitorios postsinápticos de unos 70 msec de duración que generan inhibición intracortical. Las neuronas piramidales están interconectadas unas con otras por conexiones excitadoras que hacen posible el mantenimiento de ciertos patrones de activación corticales. Si el nivel de activación cortical es lo suficientemente alto, la corta duración de la hiperpolarización

producida por las células inhibitorias corticales servirá como factor restrictivo a la amplificación de la actividad cortical de las redes de neuronas interconectadas por conexiones excitadoras recíprocas. En esta situación de elevada excitación cortical comenzarán descargas sincrónicas con intervalos iguales o la duración de los potenciales inhibitorios, con un frecuencia de 14 Hz o más (Kropotov y cols, 2005).

Investigaciones registrando el EEG en sujetos sanos mostraron como la inducción de actividad de alta frecuencia, depende de muchos factores (modalidad del estímulo, paradigmas comportamentales, etc.) y la variedad en el rango de frecuencias desde los 15 a los 30 Hz (ritmo beta) a los 30-50 Hz (ritmo gamma). El cociente Beta/gamma corresponde al estado de coherencia de la redes neurales corticales locales (Schoffelen y cols., 2005)).

Cook y cols. (1998), de la universidad de California en Los Angeles, han registrado el EEG junto con la TEP (tomografía por emisión de positrones) de individuos sanos en estado de reposo y cuando realizaban tareas motoras muy sencillas. Recordamos que el PET refleja el flujo sanguíneo asociado con pequeños cambios de la actividad metabólica en un área cortical determinada (Jensen y cols., 2005). Los datos obtenidos, demuestran que la actividad alfa se relaciona con una disminución de la actividad metabólica, mientras que por el contrario, la actividad beta se correlacionaba con un aumento de la actividad metabólica (Figura 3.10).

Figura 3.10. Correlación Energía EEG / flujo sanguíneo cortical determinado por TEP.



3.2.3. Actividad theta frontal media y memoria de trabajo.

La actividad theta frontal media, ocupa un lugar especial entre los ritmos lentos de 4 a 8 Hz. En el montaje referenciado a lóbulos de la oreja la actividad theta se distribuye en las áreas corticales frontales con un pico en Fz (Figura 3.11). La frecuencia de la actividad frontal media varía de 5 a 7 Hz para los diferentes grupos de sujetos. En la grabación EEG, se observa

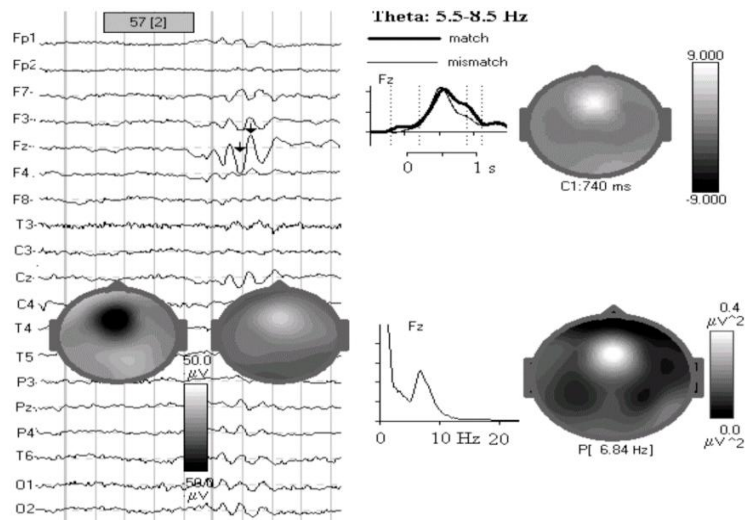
una estrecha ráfaga de oscilaciones theta de una duración máxima de 1 segundo. En la condición ojos abiertos se observa en un 30% de población joven sana; pero en espectros relativos disminuye con la edad. En todos los sujetos, la actividad theta frontal media aumenta según el nivel de actividad mental (Inanaga, 1998). Aquellos sujetos con actividad frontal media aumentada muestran puntuaciones de niveles de ansiedad más bajas, mayor grado de extroversión según escalas clínica MPI y menor puntuación en las escalas que miden síntomas neuróticos (Laukka y cols., 1995).

Numerosos estudios (Klimesch, 1999), muestran una conexión entre este ritmo y los procesos de codificación de nueva información. Cuando hablamos de almacenamiento de información nueva, estamos refiriéndonos a la activación del sistema hipocampal. Este sistema es el encargado de almacenar huellas de memoria de una forma insensible a las interferencias de otras huellas y que pueden ser posteriormente transferidos (consolidados) en memoria a largo plazo.

Como conocemos bien de animales de experimentación, el hipocampo es un sistema que genera ritmo theta. Este ritmo aparece en particular cuando el animal está solucionando problemas complejos o explorando el entorno (Bland y Oddie, 2001). En seres humanos, de forma similar la resolución de problemas cognitivos se asocia con inducción de ráfagas de actividad theta que se relacionan de forma positiva con sobrecarga de trabajo cognitivo. La actividad theta frontal media también aparece en situaciones de orientación según respuesta, atención dirigida y disposición o actitud para hacer algo. En animales inferiores (como ratas) es el ritmo más prominente generado por el sistema hipocampal.

En seres humanos, este ritmo aparece durante cortos periodos de tiempo y no parece ser tan importante como en animales inferiores. En diferentes estudios, con técnicas especiales de promediado se ha extraído este tipo de ritmos del EEG de fondo. En la Figura 3.11, se muestra los datos en población sana con actividad theta frontal media aumentada, pero incluso en estos individuos, este tipo de actividad aparece en pocos de los intentos grabados. Para evidenciar este ritmo, necesitamos promediar sobre largos periodos de tiempo los espectrogramas y su dinámica.

Figura 3.11. Actividad FMT o Theta frontal media.



Hay diversas hipótesis, sobre el origen y la función del ritmo frontal medio theta. Todas ellas son más bien especulativas y deben usarse a efectos prácticos con precaución. Resumo todas las posibles hipótesis en:

- 1) El ritmo theta frontal medio es generado en complejas redes del sistema límbico incluyendo hipocampo, tálamo anterior y córtex cingulado (Asada y cols., 1999).
- 2) Debido a la complejidad de las redes neuronales, hay probablemente varios generadores de ritmicidad theta.
- 3) El ciclo theta puede ser considerado un elemento clave en la codificación y recuperación de datos almacenados en la memoria.

3.3. Potenciales cognitivos relacionados con acontecimientos discretos (PRAD)

3.3.1. Actividad EEG evocada y espontánea.

Los potenciales evocados (actividad EEG evocada) o potenciales relacionados con acontecimientos discretos (PRAD, en inglés E.R.P. de “event related potentials”) son considerados como un parámetro separado de la actividad cortical y se deben separar de la actividad EEG espontánea. El EEG espontáneo son potenciales eléctricos corticales registrados en el cuero cabelludo y no asociados directamente con ningún estímulo externo o movimientos preprogramados. Los potenciales evocados cambian en respuesta a un evento externo (p.ej., para un estímulo visual o auditivo) o a las acciones propias del sujeto (p.ej., el movimiento de un dedo) que se llaman evocadas, o potenciales relacionados con acontecimientos discretos.

Esta distinción de potenciales evocados y actividad EEG espontánea, fundamentalmente refleja dos tipos de procesos cerebrales: información transferida en redes neuronales y modulación, frente a control del procesamiento de información. Cuando las neuronas se activan transfieren el resultado de dicha activación en forma de “picos”(o potenciales de acción) a otras neuronas adyacentes. Esta secuencia de acciones refleja la transferencia de información. A su vez, esta transferencia de “picos” de una neurona a otra puede ser modulada: facilitada o inhibida. Por ejemplo, las neuronas en el tálamo pueden funcionar de dos modos: de modo tónico o explosivo, dependiendo de los efectos de modulación desde el núcleo reticular del tálamo. La información transferida y su modulación difieren en su esencia, mientras que eléctricamente muestran potenciales postsinápticos muy parecidos (Luck, 2005).

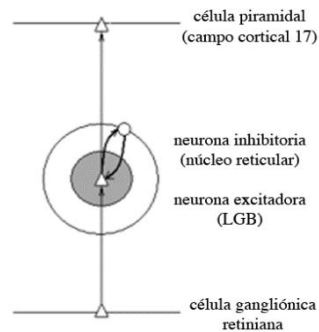
También debe señalarse que no se deben mezclar procesos cerebrales del control del comportamiento descritos en el capítulo 2, con los de modulación de transferencia de información. En el primer caso, consideramos que el sistema cerebral realiza una función de control; en el segundo caso, consideramos la actividad EEG que se correlaciona con esta función de control. Entonces, el EEG es una pequeña ventana a través de la que miramos para juzgar aquellos complejos procesos que tienen lugar en el cerebro humano. Pero incluso esta ventana tiene dos enfoques separados. En este apartado revisaré el primer enfoque, que representa la información transferida en las redes neuronales (Cook y cols., 1998).

3.3.2. Etapas del procesamiento de la información.

El procesamiento de la información en las redes neuronales del cerebro humano refleja diferentes modalidades de actividad: los estímulos sensoriales, los parámetros de la actividad motora y los contenidos de las operaciones cognitivas. A continuación se describen brevemente las etapas del procesamiento de información usando un ejemplo sencillo sobre dos funciones ejecutivas – iniciación de una acción relevante y supresión de una irrelevante.

Suponga que va a cruzar una calle. Sabe que en el semáforo la luz verde indica permiso para cruzar la calle. Mira las señales luminosas y ve la luz verde. Este estímulo visual llega a la retina y despolariza los receptores de la retina, lo que causa aprobación de la gestión también llamado activación de las células retinianas ganglionares. A través de los axones, la aprobación de la gestión llega al cuerpo geniculado lateral (CGL), que forma parte de tálamo o puerta de entrada a la corteza cerebral (Figura 3.12).

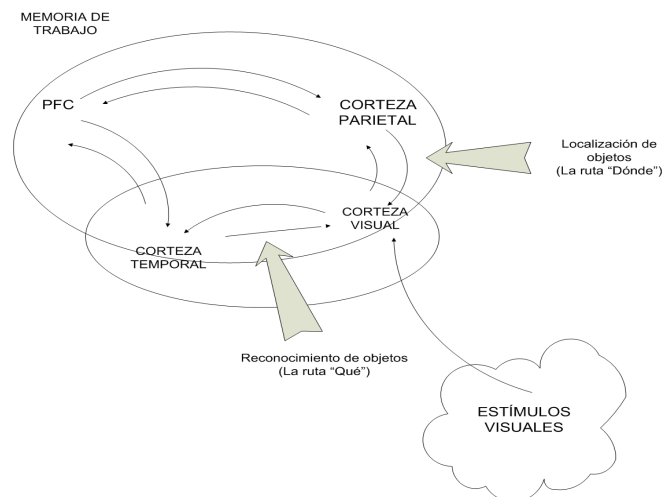
Figura 3.12. Esquema conexionado red neuronal que gestiona estímulos visuales.



Las neuronas talámicas envían sus axones a la corteza visual primaria y en su lugar reciben señales desde la corteza a través de los axones recurrentes, siendo al mismo tiempo inhibido por la actividad de los núcleos talámicos reticulares (Edelman, 1993). En el llamado modo tónico, las neuronas de esta parte del tálamo son despolarizadas y responde a cualquier entrada desde la retina de una forma lineal, de forma que cuando más grande sea la entrada, más grande será la respuesta (Kropotov, 2009).

Cuando la información sensorial llega a la corteza visual está es dividida en dos corrientes principales: la corriente ventral y dorsal. La corriente ventral se localiza en la corteza temporal inferior y la corriente dorsal está dirigida por la corteza parietal. La primera lleva información sobre el color de la imagen visual (la luz verde) y sobre la forma de la imagen (el círculo), mientras la segunda lleva información sobre la posición espacial de la imagen (la luz verde está localizada en la parte superior del semáforo). Normalmente la corriente ventral se llama la ruta “Qué”, mientras la corriente dorsal se le llama la ruta “Dónde” (Figura 3.13).

Figura 3.13. Corrientes corticales Ventral y Dorsal.



En la corriente ventral y dorsal, el estímulo de entrada extrae toda la información relevante desde la memoria a largo plazo. Esta información sobre el sentido del comportamiento de los estímulos entra en los lóbulos frontales a través de corteza asociativa (redes intracorticales que conectan el área cortical temporal y parietal con el lóbulo frontal).

El lóbulo frontal juega un papel crítico en las funciones ejecutivas. En particular, el lóbulo frontal almacena el programa de acciones que pretendemos llevar a cabo (en nuestro caso, el programa es cruzar la calle en respuesta a la luz verde). Además, el lóbulo frontal por medio de las redes neurales intracorticales y subcorticales (los ganglios basales y el tálamo) puede afectar a las neuronas en las áreas corticales visuales y facilitar el procesamiento de los estímulos previstos. Si la señal de entrada no se corresponde con lo previsto (en nuestro ejemplo, la luz roja encendida) hay un desajuste (“mismatch o respuesta MMN”) entre la señal de entrada y el modelo previsto (Näätänen, 1992).

El desajuste o falta de coincidencia en la señal de entrada con el modelo previsto activa las neuronas en la corteza frontal. Estas neuronas envían la orden de “parar” o preparar la acción. Hace muy poco tiempo en el laboratorio de la Academia de Ciencias Rusa, se ha demostrado la presencia de este mecanismo de inhibición cortical frontal en pacientes con electrodos implantados en las diferentes áreas corticales y subcorticales con fines diagnósticos (Kropotov y Etlinger, 1999).

Así, realizar una simple acción como cruzar la calle de acuerdo a los semáforos, se trata de una tarea bastante compleja en la que están implicadas tanto estructuras sensoriales y motoras así como estructuras responsables de controlar las corrientes sensoriales y motoras.

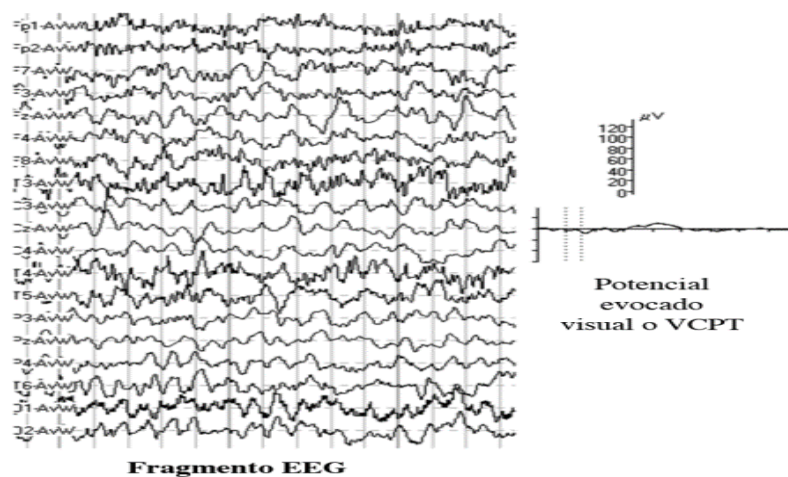
3.3.3. Potenciales evocados cerebrales.

Los PRAD son pues el reflejo de las etapas en el procesamiento de la información. Los mecanismos neuronales de procesamiento de la información se han estudiado en numerosos experimentos en animales. Se han implantado microelectrodos en un área específica del cerebro para estudiar las reacciones de las neuronas al estímulo sensorial. Como regla general, las neuronas de las áreas polisensoriales corticales no guardan silencio en la ausencia de estimulación sensorial generan la llamada actividad de impulso espontáneo, la cual puede ser considerada como un ruido. Muchas veces para separar la señal de este tipo de ruido, el

mismo estímulo se presenta a un animal más de 200 veces y las respuestas neuronales se promedian (Benedetti y cols., 2009).

La misma situación se da con los potenciales evocados del cerebro humano. Para poder detectar el débil potencial eléctrico evocado contra el fondo o actividad espontánea EEG, el mismo estímulo se va a presentar muchas veces (entre 500 y 1000). La Figura 3.14 muestra un ejemplo de potenciales evocados cerebrales EEG, obtenidos después de un promedio de más de 100 presentaciones de estímulos. Uno puede ver en ese fondo que la amplitud del EEG espontáneo excede a la de los potenciales evocados. Hasta ahora, las técnicas de promediado siguen siendo el método más fiable de calcular los PRAD.

Figura 3.14. Técnica de promediado para calcular actividad evocada.



Las deflexiones de los potenciales de las diferentes ondas pueden dividirse en varias clases en base a la latencia y dirección de la desviación (positiva o negativa). Así hablaremos de P100, N100, P200, P300, N400, donde P se relaciona con polaridad positiva y N para las negativas, y los números se refieren a los picos de latencia en milisegundos. Sin embargo, la latencia de los picos y valles en realidad no capta la esencia de un componente. Por ejemplo, el pico de latencia de un componente P3b puede variar en cientos de milisegundos dependiendo de la dificultad para la discriminación de objetivos. Incluso la polaridad de algunos componentes puede depender de las condiciones de grabación.

Los PRAD reflejan pues las etapas del procesamiento de información del cerebro humano. Estas etapas están asociadas con procesos psicológicos que a su vez dependen de las tareas realizadas por el sujeto. Las tareas se definen por el investigador quien pretende estudiar un proceso psicológico específico. Para estudiar las correlaciones electrofisiológicas

de las operaciones ejecutivas, también llamadas pruebas de paradigmas IR/NO IR (GO/NOGO). En este caso la palabra paradigma se refiere a toda clase de test psicológicos que se usan para estos propósitos (Kropotov y cols., 2005).

La esencia del paradigma IR/NO IR ya ha sido vista en el ejemplo de cruzar la calle si la señal es verde o parar si la señal es roja. El paradigma se aplica de la siguiente manera. Se presentan dos tipos de estímulo al sujeto al azar a igual número de probabilidades. Los intervalos entre estímulos se mantienen normalmente más de un segundo para dar al sujeto tiempo suficiente para preparar el siguiente intento. El primer tipo de estímulo es IR. El sujeto es instruido para responder de una forma concreta (por ejemplo, presionar un botón en respuesta a otro tipo de estímulo), estímulo NO IR en el que al sujeto se le requiere no presionar el botón del ratón.

La atención se centra en el primer estímulo generando un componente positivo tardío con una latencia de pico de 460 ms y una actividad máxima localizada en los puntos Pz y Oz. Este potencial positivo se supone que refleja la activación de la ruta visual dorsal. Sin embargo, el sentido funcional de esta activación no está claro y hay muchas hipótesis con respecto a este tema. Algunas investigaciones sugieren que este componente refleja el proceso de actualización de la atención (y/o de la impronta que hallamos en memoria de trabajo). Es más, cuando el sujeto realiza la tarea guarda en la memoria de trabajo el modelo de comportamiento esperado. Si el estímulo relacionado (o Novel) se presenta, éste será seguido por un comportamiento apropiado y la atención debe ser renovada (actualizada). Las grabaciones intracraneales realizadas en el laboratorio de la Academia de Ciencias Rusa, muestran que las diferentes áreas cerebrales están de manera diferente implicadas en la ejecución de las tareas IR/NO IR y muchas corrientes contribuyen a la generación de este componente recogido en la corteza cerebral (Kropotov y Näätänen, 2000).

Esta respuesta o potencial positivo es seguido por una onda negativa conocida como VNC (variación negativa contingente), llegando su máxima amplitud en la área parieto-central del hemisferio izquierdo (recordemos que el botón se presiona con la mano derecha). Esta onda negativa se asocia (en parte) a la preparación motora (Walter, 1964-67).

El siguiente componente relacionado con las funciones ejecutivas aparece en respuesta a un estímulo NO IR. Este tiene un pico de latencia de unos 250 ms con una distribución máxima sobre las áreas temporales posteriores (T5 y T3). El componente se asocia

al proceso de comparación entre la entrada del estímulo con el modelo esperado. En efecto, cuando se presenta el primer estímulo, el sujeto se prepara para realizar la tarea tan rápido como le sea posible, preparando consecuentemente las áreas temporales de la corteza para recibir el estímulo esperado IR. Las áreas temporales de la corteza son estructuras cerebrales donde se encuentra almacenada la memoria visual del estímulo esperado (Kropotov y cols., 1989). Sin embargo, si el estímulo de entrada no coincide con lo que espera el sujeto, una señal de desajuste (no coincidencia) se genera en la corteza temporal, seguida de una señal de parar. Esta operación de comparación es, en parte, reflejado en el componente P250. Como he mencionado anteriormente, esta operación de desajuste es seguida por una señal de parar que a su vez se proyecta vía temporal-frontal para acceder a una cierta área de la corteza prefrontal. Esta señal de parada frontal inhibe una acción preparada a través de la corteza frontal, ganglios basales, tálamo y de nuevo a corteza frontal (vía indirecta). Finalmente ello se refleja en el componente P400 NO IR componente observado en la tarea IR/NO IR.

Cuando analizamos este componente P400, uno debe tener en cuenta dos factores. Primero, que ambos estímulos IR y NO IR, requieren el reseteo o el reinicio de la memoria de trabajo, y se tiene que generar una parte común parecida al componente evocado por el primer estímulo. Segundo, cada condición sumada a este “denominador común” requiere distintos procesos: iniciación de la acción en el caso del estímulo IR, y supresión de la acción en el caso del estímulo NO IR. La diferencia en estas dos operaciones conduce a la anteriorización del componente NO IR. Esto se puede utilizar como criterio diagnóstico para la evaluación de las disfunciones ejecutivas (Kropotov y Näätänen, 2000).

3.4. Análisis Independiente de componentes.

El EEG, como hemos visto más arriba, es la suma de diferentes ritmos producidos a diferentes frecuencias por generadores localizados en distintas áreas corticales. Por ejemplo, los generadores a 9-13 Hz (ritmo Mu) se localizan en la cintura moto-sensorial, mientras que los generadores del ritmo theta de la línea media se localiza en la corteza prefrontal y la corteza cingular anterior. Cualquier electrodo situado en la zona central y frontal recogerá la suma de estos dos ritmos. De la misma forma, los PRAD representan la suma de diferentes componentes generados por diferentes generadores corticales en diferentes intervalos de tiempo. Por ejemplo, los generadores tempranos (de los 80 a los 200 ms) se relacionan con los estadios de procesado de información visual y se localizan en diferentes áreas de la corteza posterior. En estos dos ejemplos, si queremos encontrar los generadores independientes que

producen el sumatorio de potenciales en la corteza, necesitaremos resolver el llamado problema de la separación a ciegas (“blind separation problem”; Makeig y cols., 1997).

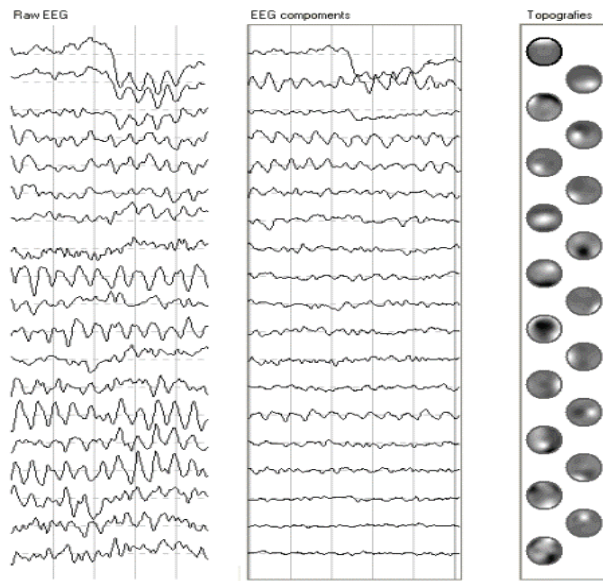
La formulación matemática del problema es como sigue. Suponiendo que tenemos N fuentes de señal o variables (dipolos neuronales que residen en áreas particulares de la corteza y producen determinados ritmos EEG) $s = \{s_1, s_2, \dots, s_N\}$. Donde s_i es un vector en función del tiempo (la señal se transforma por la transformación de Fourier o Wavelet en el dominio de las frecuencias, donde el tiempo es reemplazado por la frecuencia). Si además consideramos el tiempo como una sucesión de puntos discretos de tiempo t , entonces la dinámica temporal de S puede ser considerada una matriz S con N filas (fuentes) y T columnas (intervalos temporales). Supongamos, además, que de acuerdo con las leyes de la física (como la conducción de los potenciales eléctricos del volumen), estas señales de manera casi instantánea se proyectan a la superficie de la cabeza y se mezclan de forma lineal en un electrodo determinado (localización espacial).

Filtros espaciales para la descomposición de componentes independientes.

Tenga en cuenta que la i -fila de la matriz W^{-1} se llama filtro espacial (o topograma) del componente correspondiente, ya que los extractos (filtrados) corresponden a la combinación de los diferentes componentes independientes o la mezcla de todos ellos. Estos filtros pueden ser considerados como las topografías de los componentes correspondientes y se visualizan en forma de mapas (ver mapa a la derecha de la Figura. 3.15).

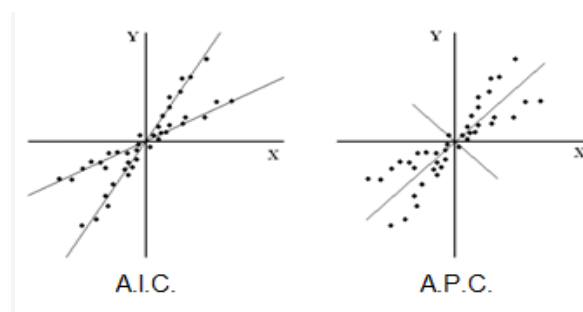
La ubicación de la fuente de componentes independientes se supone que es fija, es decir, no cambia en el espacio durante el tiempo de grabación. Las activaciones de las fuentes correspondientes (U_i) se pueden considerar como las formas de onda de la componente independiente. Tenga en cuenta que la obtención de la amplitud real de la fuente independiente sobre el cuero cabelludo, requiere la multiplicación de la forma de onda y la topografía correspondiente. Dado que el valor sólo tiene sentido si es la amplitud real de la fuente en el cuero cabelludo, podemos multiplicar ambos topografías y formas de onda por -1 sin cambiar este valor. Esto crea la ambigüedad en la definición de las polaridades de formas de onda y la topografía. Por lo tanto, ni el signo de la topografía ni la señal de la onda son importantes en sí mismas (Makeig y cols., 1996).

Figura 3.15. Topografía de los diferentes componentes extraídos según análisis AIC.



Vamos a presentar el problema de la separación de fuentes a ciego de forma gráfica. Aquí tenemos que subrayar que es difícil imaginar un espacio multi-dimensional y aún más difícil imaginar transformaciones lineales en este espacio. Por lo tanto, para simplificar, se considera un espacio de dos dimensiones (Figura 3.16). Supongamos que tenemos dos fuentes independientes (variables) que determinan dos parámetros de un sistema dado, como por ejemplo X representado en el eje horizontal, e Y representa en el eje vertical. Los parámetros X e Y se pueden medir, mientras que la tarea es encontrar las fuentes independientes. Si las variables son independientes y varían en el tiempo, el conjunto de los estados posibles del sistema se presenta en la Figura. 3.16 en el que cada punto corresponde a un estado del sistema en orden secuencial de intervalos de tiempo. Teniendo en cuenta también que en la Figura. 3.16 las variables no son gaussianas, es decir, son muy dispersas. Por lo tanto, el problema de separación a ciego de fuentes separaría vectores independientes, correspondientes a las variables independientes (o fuentes) conociendo únicamente los parámetros medidos del sistema X e Y.

Figura 3.16. Diferencias en espacio 2D de métodos de separación de fuentes AIC y ACP.



La clave que se utiliza en el AIC es que las fuentes son estadísticamente independientes. Esta hipótesis parece encajar con los datos de EEG bastante bien. Por lo tanto el EEG recogido en cuero cabelludo está formado por los potenciales generados por diversas fuentes ubicadas en diferentes áreas corticales. La independencia estadística significa que el potencial generado en la medición de una fuente distinta (por ejemplo, la corteza sensitivo-motora izquierda genera el ritmo mu) pero en un momento dado no permite ninguna predicción acerca de la fuente en otra región del cerebro (por ejemplo, en el corteza sensitivo-motora derecha, o el área occipital, o la corteza cingulado anterior) en el mismo momento. El supuesto de independencia estadística parece ser cierto también para los componentes observados en los potenciales relacionados con eventos discretos o PRAD.

La mayoría de los métodos de AIC se realizan utilizando algoritmos de aprendizaje informatizados no supervisado. Diferentes laboratorios están utilizando diferentes variantes de los algoritmos de como el algoritmo AIC de Infomax-JADE y el FastICA. Cuando se comparan estos algoritmos, por lo general los dos dan resultados igual de buenos. En esta tesis hemos utilizado el algoritmo de Makeig y cols. Cabe destacar que estos algoritmos de AIC calculan las estadísticas sólo de los mapas de los datos registrados en diferentes momentos, sin tener en cuenta el orden cronológico de estos mapas.

3.5. LORETA y sLoreta

Tomografía electromagnética de baja-resolución (LORETA).

Los dipolos eléctricos formados por las capas corticales y las células piramidales proporcionan la mayor contribución a la señal EEG recogida en cuero cabelludo. Los potenciales evocados relacionados con acontecimientos discretos (PRAD) se generan por cambios en la actividad de las neuronas piramidales corticales, evocados por estímulos y asociadas con acciones de iniciación y acciones de supresión en relación con dichos estímulos. Cada neurona puede ser modelada como un dipolo de modo que la densidad de esos dipolos en un área cortical en particular refleja el grado de compromiso de esta área en el procesamiento de información evocado por el estímulo. Conociendo la densidad de las neuronas activadas es muy fácil calcular los potenciales evocados generados por los dipolos de estas neuronas en la superficie cortical. Este problema físico-matemático se denomina “problema directo de la electrodinámica”. El problema inverso puede ser planteado de la siguiente manera: conociendo los potenciales recogidos en las diferentes regiones de la

corteza cerebral cubierta por los electrodos situados encima de ella, podríamos calcular la densidad de los dipolos (Pascual-Marqui y cols., 1994).

Desde hace tiempo, el problema inverso ha ocupado la mente de los investigadores. Desafortunadamente nadie ha ofrecido ninguna solución definitiva o exacta, pues el mismo dibujo de la distribución de potencial en la superficie del cuero cabelludo puede ser producido por diferentes distribuciones de los dipolos. Sin embargo, si se aplican algunas restricciones en relación con la distribución de los dipolos neuronales sobre las áreas corticales, el problema en muchos casos llega a ser definido correctamente y tener una única solución.

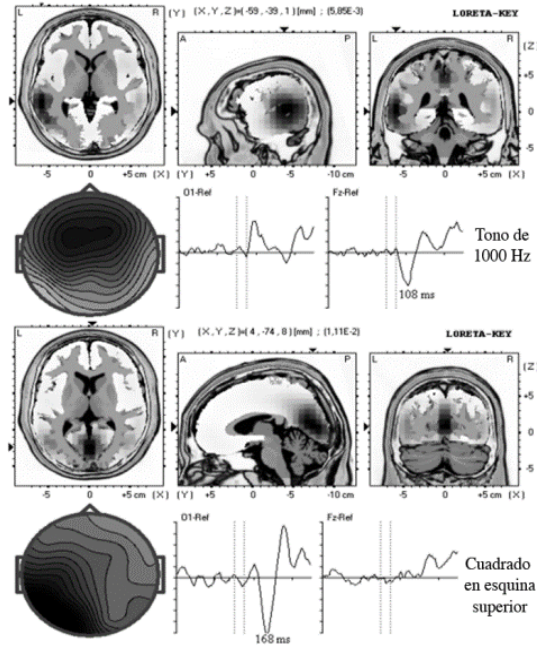
En la actualidad, otro enfoque es el aplicado de forma generalizada, llamado LORETA (Tomografía Electromagnética de baja resolución, “Low Resolution Electromagnetic Tomography”). Se diseñó en el Instituto Key en Zurich (Suiza), por Roberto Pascual-Marqui. El programa es libre y se puede descargar desde la página web del Instituto. Está basado en supuestos neurofisiológicos realistas, y su adecuación ha sido demostrada por un largo número de estudios experimentales. La primera publicación de este método apareció en 1994; desde entonces, LORETA se utiliza de forma generalizada en numerosas investigaciones científicas y en aplicaciones clínicas.

Desde el punto de vista fisiológico, los postulados básicos de LORETA son bastante realistas. En particular, afirman que las neuronas adyacentes se activan casi de forma sincronizada y sus dipolos tienen una orientación y amplitud similar. Desde el punto de vista matemático, esta afirmación significa que, de todas las posibles soluciones del problema inverso, se elige la de mayor igualdad. La fluidez de la función significa, en ciencias matemáticas, que el cambio de la función en un desplazamiento espacial pequeño también es pequeño. Bajo estas condiciones, la solución para el problema inverso existe y es única. De acuerdo con el supuesto inicial, la igualdad es la característica de esta solución (Pascual-Marqui y cols., 2002).

La Figura 3.17, muestra un ejemplo de la aplicación LORETA para localizar los generadores del componente evocado N100 para un estímulo visual o auditivo. Uno puede ver que el componente visual N100 se genera cerca de la corteza visual primaria del lóbulo occipital mientras que el componente auditivo N100 se genera en la corteza auditiva del lóbulo temporal. Esta distribución de fuentes auditivas está en plena conformidad con los puntos de

vista de la neurofisiología clásica y es una prueba brillante de un método que funciona de forma correcta.

Figura 3.17. Imagen LORETA del componente visual N100.



Aplicamos LORETA a los PRADs relacionados con tareas NO IR. Los resultados se presentan en la columna derecha de la Figura 3.17. Las imágenes del LORETA muestran las fuentes de distribución de los componentes PRAD asociados con la operación de desajuste (no coincidencia) y las funciones ejecutivas. Tenga en cuenta que los estímulos evocados IR y NO IR de neuronas similares se generan en las áreas parietales, mientras que el componente NO IR se asocia con la activación distribuida extensamente en las áreas frontales.

Posteriormente el mismo autor ha desarrollado una nueva versión de LORETA llamada sLORETA o versión error cero de localización. A pesar de todos los esfuerzos anteriores, el software Loreta produce imágenes con errores sistemáticos de localización distintos de cero. Uno de los problemas que plantean los errores de localización es la variabilidad de la "densidad" de los generadores corticales a través de la capa cortical. Una forma de evitar el error de localización sistemática para calcular y representar una densidad de corriente estándar es usar esta nueva versión. Roberto Pascual-Marqui en 2002 propuso un nuevo método basado en la inferencia de localización en la estandarización de las estimaciones de densidad de corriente.

CAPÍTULO 4. Implicaciones psicoeducativas.

La electroencefalografía cuantitativa (QEEG) ha sido usada para el estudio de disfunciones cerebrales asociadas a condiciones médicas, como la demencia, y a trastornos psicológicos y psiquiátricos. Para el conocimiento de las dificultades de aprendizaje, la utilización de esta técnica como herramienta evaluativa ha sido puesta en duda por la controversia y falta de conclusiones sólidas en la literatura científica.

El papel que los estudios QEEG pueden tener en aspectos psicoeducativos tiene que ver, especialmente, con la evaluación y especificación de las dificultades específicas de aprendizaje (DA) y con la propuesta de la intervención educativa más adecuada atendiendo a los patrones de actividad eléctrica disfuncional.

4.1. Funcionamiento académico del alumnado con TDAH.

El aprendizaje depende, en gran medida, del funcionamiento adecuado del Sistema Nervioso Central e implica la organización y disposición de redes neuronales. De esta forma, la actividad del EEG refleja el funcionamiento cerebral y la eficacia en las conexiones córtico-subcorticales. Así, por un lado, el conocimiento de la actividad electrofisiológica del cerebro resulta imprescindible para estudiar y valorar las funciones de la corteza cerebral. Por otro lado, el rendimiento académico es un buen indicador de la maduración de procesos cognitivos y de la capacidad de aprendizaje y adaptación en las interacciones psicosociales.

Ya a finales del siglo XX, tras una larga controversia en la literatura, se proponía el uso de la QEEG para la evaluación y el tratamiento, entre otros trastornos, de las DA y del TDAH (Hughes y John, 1999). Se trata de una herramienta de evaluación cerebral ampliamente utilizada hoy día en el diagnóstico del TDAH, complementaria a otras (escalas de evaluación conductual, pruebas de capacidades atencionales, de habilidades de planificación y organización, etc.) y a la información recabada de padres, profesores y demás personas del entorno próximo (Herrera, Bermejo, Fernández y Soto, 2011).

En la actualidad, existe un especial interés en el estudio del TDAH y su relación con la inadaptación escolar, los problemas de aprendizaje asociados a bajos rendimientos académicos en las áreas instrumentales, así como su posible vinculación con aspectos culturales. En general, el rendimiento académico de los niños con comportamiento hiperactivo tiende a ser inferior y la inadaptación escolar mayor, en comparación con los demás niños

(Biederman y cols., 2004; Lewis, Cuesta, Ghisays y Romero, 2004; Sánchez Mármol y Herrera Gutiérrez, 2010; Herrera-Gutiérrez, Sánchez Mármol, Peyres Egea y Rodríguez Dorantes, 2011b). También se ha destacado el interés de contemplar los factores culturales asociados al trastorno hiperactivo que determinan su identificación y detección (Herrera-Gutiérrez, Rodríguez Dorantes, Sánchez Mármol y Peyres Egea, 2011a; Rodríguez Dorantes, Herrera-Gutiérrez y Sánchez Mármol, 2012). En este sentido, podría decirse que, sin negar la importancia de los aspectos neurobiológicos, estamos asistiendo a un reconocimiento del papel de las variables sociales o contextuales en la comprensión y explicación del TDAH y de los problemas de comportamiento y aprendizaje asociados (Hechtman, 1996; Harvey, 2000; Herrera-Gutiérrez, Calvo-Llena y Peyres-Egea, 2003; Herrera y cols., 2011; Sánchez Mármol y Herrera-Gutiérrez, 2011; Sánchez Mármol, Herrera-Gutiérrez, Rodríguez Dorantes y Peyres Egea, 2011).

Tanto en España como en otros países de Europa y América, existe un amplio cuerpo legislativo referido a las DA y a las medidas que desde el sistema educativo se han de tomar para el desarrollo integral del alumnado con necesidades especiales, como es el caso de los que presentan TDAH (Orjales, 1998; Miranda, Amado y Jarque, 2001; Barkley, 2002; González, 2008). A continuación realizaremos una breve aproximación a las DA que podemos encontrar en los centros educativos y su relación con el TDAH, con el fin de poder extraer información de interés respecto a la evaluación de este tipo de alteraciones por medio de QEEG.

Posiblemente por necesidades educativas y sociales, el ámbito de las DA ha experimentado un notable crecimiento durante la última década. Su gran heterogeneidad dificulta considerablemente la comprensión de su naturaleza, su conceptualización, así como su clasificación y estudio (Heward, 1998). Algunos autores (Meliá de Alba, 2008) han llegado a identificar las DA con cualquier tipo de necesidad educativa especial, empleando ambas como expresiones sinónimas. Sin embargo, la opinión actual tiende a considerar que el término ha de reservarse para dificultades que cumplen una serie de “criterios diferenciadores” y que se manifiestan ante los aprendizajes básicos: lectura, escritura y cálculo (Herrera-Gutiérrez y Cerezo, 1999; Cabello, 2007). De hecho, en la mayoría de investigaciones se tiene en cuenta el rendimiento académico en las áreas de Lengua y de Matemáticas, por tratarse de los pilares fundamentales de nuestra educación.

Hoy, en contraposición a los modelos educativos tradicionales, cuando se habla de necesidades educativas especiales (NEE) se está aludiendo a un amplio colectivo de alumnos,

entre los que se encuentran los niños con problemas o dificultades evidentes (ceguera, sordera, etc.) y aquellos que no las presentan de forma tan manifiesta, como en el caso del trastorno hiperactivo y de las DA (Herrera-Gutiérrez, 1996; Heward, 1998).

Además, la visión que impregna nuestro actual sistema educativo (LOE,2006) tiende a considerarlas como un desajuste entre las necesidades del alumno y los recursos educativos, asumiendo que el problema puede estar en las capacidades del alumno y/o en la enseñanza. De ahí la importancia de que desde las instituciones educativas se tengan en consideración y se conozcan en profundidad las peculiaridades y necesidades de cada uno de los alumnos.

En la Ley Orgánica 2/2006, de 3 de mayo, de Educación (LOE, 2006) se introduce la denominación genérica de “alumnos con necesidades específicas de apoyo educativo” (NEAE), diferenciando entre NEE (por discapacidad, trastorno generalizado del desarrollo o trastorno grave de conducta) y otro tipo de necesidades educativas por dificultades específicas de aprendizaje, por trastornos por déficit de atención con o sin hiperactividad, por especiales condiciones personales o de historia escolar, por incorporación tardía al sistema educativo o por altas capacidades intelectuales, y que puedan requerir determinados apoyos en parte o a lo largo de su escolarización.

La ocurrencia del TDAH simultáneamente con DA, como son los problemas de lecto-escritura y las dificultades en el razonamiento lógico-matemático, ha sido una de las cuestiones que recientemente más interés ha generado (Sánchez-Mármol y Herrera-Gutiérrez, 2010). Muy pronto los padres y profesores de niños con hiperactividad observan las primeras dificultades en el aprendizaje y en la conducta, sus despistes y olvidos, algunos problemas en las destrezas motoras y en las capacidades atencionales, todo lo cual les impide obtener resultados escolares óptimos (López y cols., 2004).

Los jóvenes con TDAH suelen presentar problemas de atención, memoria de trabajo y de rendimiento académico, causa de su fracaso escolar, siendo éste uno de los principales motivos de preocupación de padres y profesores (Barkley, 2002, 2006, 2008). Los fallos en los circuitos de recompensa cerebrales, su incapacidad para controlar la impulsividad, sus problemas de regulación emocional y fallos ejecutivos, así como diferentes factores psicopatológicos y ambientales, hacen que la evolución sea totalmente diferente de unos casos a otros. Estos factores hacen preciso la necesidad de implantar adaptaciones curriculares y/o refuerzos académicos extraescolares.

Las dificultades académicas más corrientes en este grupo de alumnos son los problemas de disgrafía, comprensión lectora, expresión oral y escrita, así como la resolución de problemas de matemáticas.

Los niños con TDAH presentan DA concretas en el área de las matemáticas (Lucangeli y Cabrele, 2006). Probablemente estas dificultades están relacionadas con sus problemas de atención y de control inhibitorio, no encontrándose grandes diferencias con respecto a los demás alumnos en tareas de conocimiento aplicado, como el cálculo aritmético, o en relación con las habilidades metacognitivas, como lo demuestra un reciente estudio (Meliá de Alba y cols., 2008).

En otra investigación sobre DA y TDAH (Rosich y Casajús, 2008), se ha observado que una de las primordiales dificultades en el área de las matemáticas en el alumnado con TDAH eran sus problemas de orientación visuo-espacial, a la hora de organizar y colocar las cifras. Los autores han relacionado estos problemas con los fallos de control de impulsos y las dificultades atencionales de este grupo de alumnos.

Aunque contamos con escasos estudios al respecto, un aspecto que parece estar directamente implicado en las DA de las matemáticas hace referencia a sus problemas de memoria de trabajo, siempre enmarcada dentro del sistema ejecutivo, no pareciendo afectados otros sistemas de la memoria (Seidman, Biederman, Monuteaux, Doyle y Faraone, 2001; Miranda, Meliá de Alba, Marco, Roselló y Mulas, 2006). En este sentido, Miranda, Meliá de Alba y Marco (2009) nos advierten de que en el TDAH la presencia de DA de las matemáticas se asocia a una limitación importante del funcionamiento ejecutivo, especialmente en la memoria de trabajo, con un grado de severidad superior al de los estudiantes con sólo TDAH.

Del mismo modo, otros estudios (Miranda, García y Jara, 2001; Bental y Tirosh, 2007) concluyen que los alumnos con TDAH a menudo presentan dificultades del lenguaje (lentitud lectora, rotaciones, repeticiones, omisiones, etc.), igualmente relacionadas en gran medida con las deficiencias en el funcionamiento ejecutivo y en la capacidad atencional.

Los problemas de conciencia fonológica han sido citados en diversos trabajos (Miranda, Ygual, Mulas, Roselló y Bó, 2002; Ygual y Miranda, 2004), donde se describen peores habilidades de procesamiento verbal entre los alumnos con un trastorno hiperactivo.

Cabe igualmente resaltar cómo estas dificultades pueden influir en las relaciones interpersonales de los alumnos con TDAH en los mismos centros educativos, así como su impacto en su desarrollo integral. Al parecer, estos alumnos normalmente son más rechazados por sus compañeros de clase y tienen más dificultades a la hora de adaptarse adecuadamente a las relaciones con ellos (Hoza y cols., 2007).

Según algunos estudios (Gropper y Tannock, 2009; Pastura, Mattos y Araújo, 2009; Sánchez Mármol y Herrera-Gutiérrez, 2010), los niños con hiperactividad muestran peor funcionamiento académico que sus iguales, con pobres resultados académicos y puntuaciones más elevadas en inadaptación escolar. Todo ello suele conllevar frustraciones, desajustes a nivel emocional y problemas de relación con el resto del alumnado, que a menudo continúan en la edad adulta (Heiligenstein, Guenther, Levy, Savino y Fulwiler, 1999; Shaw-Zirt, Popali-Lehane, Chaplin y Bergman, 2005; Faraone, Biederman y Mick, 2006).

Se puede decir que prácticamente cualquiera de los subtipos clínicos de TDAH, aunque en mayor medida el subtipo combinado y el hiperactivo-impulsivo, presentan problemas de conducta y de ajuste escolar, así como mayores dificultades de relación con el profesorado y el resto del alumnado (Roselló, Pitarch y Abad, 2002; López, Montes y Sánchez, 2003; Lewis y cols., 2004; Risueño, 2006).

Es por el amplio abanico de problemas asociados al TDAH en el ámbito académico (dificultades concretas en el aprendizaje de la lecto-escritura, dificultades en el razonamiento matemático, déficit en sus habilidades sociales...) y la necesidad de diferenciación entre problemas de impulsividad, inatención, déficits ejecutivos, dificultades de regulación emocional, etc., que resulta imprescindible el conocimiento certero de las capacidades y perfil neuropsicológico del alumno. Para este propósito, la evaluación por medio de QEEG puede resultar de gran ayuda averiguando el funcionamiento electrofisiológico del cerebro de los alumnos con bajo rendimiento y/o problemas de conducta, con vistas a la adecuada adaptación de la metodología y estrategias de enseñanza, al igual que para ajustar el tratamiento necesario para cada uno de ellos.

4.2. QEEG como instrumento evaluativo del funcionamiento académico.

Como se dijo anteriormente, el uso de QEEG para la evaluación y tratamiento del TDAH y de las DA ha sido durante muchos años puesto en duda debido a las contradicciones

encontradas en diversos estudios. Sin embargo, en los últimos años, se han venido realizando numerosas investigaciones que dan cuerpo científico a la importancia que tal instrumento puede tener tanto desde el punto de vista de la evaluación y diferenciación de posibles subtipos (Aguilar Domingo, Gómez-Amor y Herrera-Gutiérrez, 2011), como desde la perspectiva de la intervención en las diferentes dificultades.

Un aspecto muy importante es la diferenciación entre alumnos con TDAH y aquellos que presentan problemas de conducta, hecho posible por la valoración de las frecuencias de actividad encontradas en estudios QEEG (Matsuura y cols., 1993).

Aunque las DA (como la dislexia) y el TDAH son entidades diferentes, existe una gran comorbilidad entre ambas. La precisión y la certeza en el diagnóstico de estos trastornos pueden ser de gran importancia para evitar los intentos fallidos de tratamiento y el impacto que esto supone en el alumnado y en las familias. Es aquí donde la QEEG puede contribuir, en la diferenciación de estos trastornos, e incluso en la distinción entre aquellas personas con graves problemas de motivación y de inadaptación personal y/o escolar y aquellos que puedan presentar disfunciones orgánicas.

La electroencefalografía clásica (EEG) ha encontrado anomalías entre un 30 y 60% de alumnos con TDAH o con dificultades específicas de aprendizaje (Hughes, 1971; Fein y cols., 1983, 1986). También se han observado patrones anormales de EEG en alumnos con dificultades lectoras y distintos problemas asociados (Byring y Jarvilehto, 1985; Byring, Salmi, Sainio y Örn, 1991).

En la actualidad, los estudios de QEEG han encontrado patrones disfuncionales de actividad cerebral que correlacionan con un rendimiento académico bajo o dificultades en los aprendizajes (Harmony y cols., 1990). Más concretamente, en diversos estudios se ha hallado exceso de actividad theta, descenso de actividad alpha y/o actividad beta en niños con este tipo de problemas de aprendizaje (Lubar y cols., 1985; Lubar, 1991; Marosi y cols., 1992). Estas disfunciones, detectables por medio de esta herramienta, pueden ayudar a predecir dificultades en el rendimiento de nuestros alumnos en el ámbito académico.

La mayoría de las investigaciones que han utilizado estudios QEEG para la evaluación de los problemas de aprendizaje se basan en aquellos alumnos que presentan dificultades lectoras, sin especificar si existían o no problemas de atención. Aunque en muchos de estos

estudios los alumnos con hiperactividad han sido excluidos, es muy difícil determinar si también lo han sido aquellos con déficit de atención. A este respecto, resulta de interés la evidencia de que los alumnos con problemas de lectura que no presentan hiperactividad pero sí problemas de atención muestran un incremento de actividad Theta (Lubar, 1985), al igual que un descenso de actividad alpha y beta (Dyckman, 1982).

Por su parte, Madera, González, Gómez y Zarabozo (2007) sugieren que existe afectación de los lóbulos frontales y en especial de la corteza prefrontal en sujetos con TDAH, en los que se ha detectado un aumento de la actividad lenta en un elevado porcentaje de casos.

Chabot y cols. (2001), hacen una comparación entre un grupo de jóvenes con TDAH, otro grupo con dificultades específicas de aprendizaje y un grupo control, y presentan los resultados que han encontrado a lo largo de sus investigaciones realizadas. En este estudio, el grupo control estaba formado por 310 sujetos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, todos en etapa escolar. Estos sujetos presentaban un CI normal, un buen funcionamiento familiar y académico, y no tenían ningún problema médico. Por su parte, el grupo de niños con TDAH estaba formado por 268 sujetos que cumplían criterios DSM y puntuaciones elevadas en la escala de Conners para padres y profesores (Conners, 1997). Dentro de este grupo se podían diferenciar alumnos con un CI dentro de la normalidad y alumnos con un CI bajo. Por último, el grupo de alumnos con DA estaba formado por 242 jóvenes que presentaban dificultades en una o varias áreas de aprendizaje y, al igual que el grupo anterior, se dividía en un grupo de alumnos con un CI dentro de la normalidad y un grupo de alumnos con un CI bajo. De este grupo fueron excluidos aquellos que presentaban problemas de hiperactividad.

Entre los resultados encontrados destaca que más de un 80% de la muestra presentaba anomalías en sus frecuencias QEEG en comparación con la población normal. La anomalía más prevalente resulta un exceso de Theta y de alpha en regiones frontales y centrales (Chabot y Serfontein, 1996). También se ha constatado, al comparar la muestra de TDAH con los sujetos del grupo de DA no asociadas a problemas de atención, la aparición de diferencias entre ambos grupos.

En otra importante investigación (Chabot y cols., 1996) se prueba la alta sensibilidad y especificidad que los estudios QEEG tienen en la evaluación tanto del TDAH como de las DA. Incluso se demuestra la importancia de estos estudios en la diferenciación y detección de los mecanismos neuropsicológicos responsables del desarrollo de estos trastornos.

Con referencia a la lectura, Harmony y cols. (1990) han encontrado que los alumnos con graves dificultades presentan mayor actividad delta en regiones fronto-temporales, y que aquellos con dificultades de menor intensidad obtienen mayor actividad theta. En el seguimiento de estos mismos alumnos estas anomalías tienden a decrecer debido a la importancia de factores de maduración (Harmony y cols., 1995).

En muchas ocasiones el déficit atencional queda enmascarado por las dificultades que los alumnos muestran en su aprendizaje de la lectura, pero es posible la diferenciación entre dificultades lectoras puras y problemas de atención a los que se asocian las DA. En este sentido, y de cara a la concreción y especificación de lo que a las dificultades lectoras se refiere, numerosos estudios han demostrado en estos casos la existencia de un incremento de actividad de baja frecuencia en el hemisferio izquierdo, especialmente en regiones posteriores. Así, Harmony y cols. (1990) encuentran un aumento de ondas Theta en ese hemisferio; un hallazgo que ya era conocido y que había sido observado muchos años atrás (Duffy y cols., 1979).

Al respecto de esta localización en el hemisferio izquierdo, como se ha podido comprobar en numerosas investigaciones y estudios de neuroimagen, los alumnos con dislexia del desarrollo presentan disfuncionalidad en esta región (Pugh y cols., 2000). En estos estudios se ha demostrado un incremento de actividad en regiones frontales de los dos hemisferios y en regiones posteriores del hemisferio derecho, presumiblemente como compensación a las dificultades del hemisferio izquierdo.

Clarke y cols. (2002) analizan las diferencias entre sujetos con TDAH y con dificultades en la lectura. Encontrándose todos en edad escolar y tanto el grupo con TDAH como aquellos con dificultades lectoras, han mostrado un incremento de actividad de baja frecuencia en comparación con el grupo control. Incluso se ha observado diferencias entre los dos grupos experimentales, encontrando ratios theta/alpha más elevados en el grupo de problemas con la lectura, al igual que diferencias hemisféricas.

Otro aspecto importante a tener en cuenta, en el papel que juegan los estudios QEEG en el conocimiento del funcionamiento académico del alumnado, tiene que ver con las posibles relaciones existentes entre los distintos patrones de actividad eléctrica cerebral y el cociente intelectual (CI). En esta dirección apuntan los hallazgos sobre elevadas correlaciones

entre aspectos de estudios QEEG y puntuaciones de CI (Marosi y Rodríguez, 1999; Schmid, Tirsch y Scherb, 2002).

4.3. Implicaciones para la intervención en alumnos con TDAH y problemas de aprendizaje.

Una cuestión muy importante de los estudios QEEG en alumnos con necesidades especiales son las consecuencias e implicaciones para el tratamiento y la intervención psicoeducativa que de ellos se desprende. Nos referimos al tratamiento mediante EEG-Biofeedback, Neurofeedback o Neuroterapia, que se basa en el entrenamiento cerebral con el objetivo de cambiar y modificar la actividad cerebral, a través mecanismos de condicionamiento clásico y condicionamiento operante en tiempo real con estimulación visual y auditiva, así como a las propuestas didácticas y estrategias de trabajo en el aula adaptadas a cada caso concreto.

No hay muchos estudios sobre tratamiento mediante Neurofeedback y DA, aunque sí existe un amplio cuerpo de investigación sobre este tratamiento alternativo en el TDAH. En concreto, algunos trabajos hablan de efectos positivos en el comportamiento y funcionamiento cognitivo de niños con TDAH a través del Neurofeedback (Gevensleben y cols., 2010; Monastra, Monastra y George, 2002; Monastra y cols., 2005). Para una revisión de la efectividad de este método en el trastorno hiperactivo véase Arns y cols.(2009).

Las mejorías en alumnos con TDAH y DA con tratamientos basados en Neurofeedback son claras (Linden, Habib y Radojevic, 1996; Thompson y Thompson, 1998). En un estudio de caso único sobre un adolescente con TDAH (Rossiter, 2002) se demostró la efectividad de este tipo de tratamiento, no sólo en las mejoras a nivel comportamental, sino también en el incremento en las puntuaciones obtenidas en un test de inteligencia (Kaufman Brief Intelligence Test, K-bit) y en el nivel de lectura. También, en una investigación reciente de Surmeli y Ertem (2010), se han encontrado mejorías en procesos cognitivos evaluados a través de la escala de inteligencia de Weschler revisada (WISC-R) tras el entrenamiento en Neurofeedback.

Asimismo, qué duda cabe que el trabajo en el aula con un niño hiperactivo podría verse mejorado e individualizado en gran medida gracias a la información sobre el perfil psicoeducativo derivado de la evaluación a partir de los estudios QEEG y el subtipo electrofisiológico concreto obtenido. De ahí la importancia de continuar profundizando en el conocimiento e identificación de dichas tipologías electrofisiológicas (Aguilar-Domingo y cols., 2011).

MARCO EMPÍRICO

CAPÍTULO 5. Estudio de Campo: Descripción y análisis.

5.1. Introducción.

El análisis independiente de componentes (AIC) es una técnica relativamente novedosa que se considera una solución al problema “blind source separation” (Jame y Hese, 2005). El algoritmo AIC descompone los datos de forma que la actividad de los componentes calculados tiene una mínima información en común, como medida estadística de la independiencia de los componentes (Congedo y cols., 2008). El concepto estadístico de independiencia va mucho más allá del de ortogonalidad. La independiencia implica que 2 o más variables no son sólo ortogonales (no correlacionadas), sino que también todos los momentos de orden superior tienden a cero. El AIC difiere del análisis de componentes principales (ACP) en que asume únicamente el concepto de ortogonalidad (Bugli y Lambert, 2007). El AIC tiene un enfoque estadístico y parte de la hipótesis de que las señales originales (fuentes) son estadísticamente independientes y los procedimientos que lo siguen se basan en propiedades de las fuentes y de las observaciones (mezclas), caracterizadas por sus distribuciones de probabilidad (Makeig y cols., 2002).

En la investigación sobre PRAD, el AIC ha sido aplicado para la separación de las señales observadas en distintos componentes, unos fisiológicos y otros conductuales. Un factor crítico que afecta a la validez del análisis AIC es el número de puntos de entrenamiento, que debe ser suficiente para encontrar de forma viable N^2 pesos en la matriz correspondiente a la fuente de la señal. La evidencia experimental sugiere que el número de puntos de entrenamiento debe ser mayor de $20 N^2$ (Onton y Makeig, 2006). Este requerimiento debe ser alcanzado incrementando el número de ensayos, en un primer paso, incrementando el número de estímulos, en un segundo paso y según el tipo tarea, como último remedio aumentando el número de sujetos que participen en el experimento. En esta tesis se ha aplicado la última de las medidas, recogiendo tantos individuos como nos fue posible, para permitir hacer dos mitades, sin perder la validez en lo que respecta a los puntos de entrenamiento para ambos grupos.

El abordaje AIC sobre una colección de datos PRAD se basa en el hecho de que la actividad cortical evaluada por PRAD individuales se asocia con distintas operaciones psicológicas que suceden en diferentes áreas de la corteza y que son diferentes de un

individuo a otro (Makeig y cols., 1997). Por lo tanto, los PRAD deben ser separados de forma fiable según el AIC.

5.2. Objetivos e hipótesis.

En esta tesis, contestamos a las siguientes cuestiones:

- 1) Si el método AIC aplicado a nivel espectral y sobre la actividad evocada es fiable para definir grupos de sujetos diferentes dentro de un grupo de sujetos etiquetados como TDAH. La hipótesis nula sería confirmar o descartar la posibilidad de que entre el grupo control y el experimental las latencias o amplitudes de dichos CIs son iguales.
- 2) La segunda hipótesis consistiría en confirmar o rechazar la hipótesis de que en el TDAH existe un fallo de la función ejecutiva y/o sensorial. Es decir, si podemos confirmar nuevas hipótesis con respecto a la función cerebral empleando esta nueva metodología, como descomponer la información electromagnética recogida en la mezcla de individuos en componentes P3 novel o P3 NOGO en subcomponentes que clarifiquen el significado de dicha operación cerebral o función.
- 3) Por último la tercera hipótesis trataría de correlacionar los hallazgos clínicos o el fenotipo con el endofenotipo electromagnético de los diferentes CIs según el análisis AIC, confirmando o rechazando la existencia de dicha correlación matemática entre ambos conjuntos de datos. También analizaríamos según la información aportada en los dos apartados anteriores si podemos diseñar mejores protocolos de abordaje terapéutico.

Hay que destacar que los componentes independientes (CIs) obtenidos de esta forma a partir de los datos epochs EEG de cada individuo de la muestra (epoch o segmento de datos de longitud fija registrados de forma individual) a menudo se caracterizan por mapas cerebrales que se ajustan a vectores equivalentes a un dipolo eléctrico, que son compatibles con el hecho de que el CI refleja la actividad sincrónica de una actividad de campo generada en una región de la corteza cerebral (Makeig y cols., 2004). Sin embargo, en el trabajo actual basado en la descomposición de valores promediados individuales del conjunto de PRAD, aproximadamente el 50% de los componentes calculados tendrían una elevada energía residual relativa (superior a 0.1 ERR), indicando que al menos algunos componentes son generados por fuentes ampliamente distribuidas a lo ancho y lo largo de la corteza cerebral.

Hay varias formas de implementar un abordaje no paramétrico de cálculo de las fuentes de densidad de generación de los PRAD. En una revisión reciente de la literatura al respecto (Grech y cols., 2008), encontramos que, en la mayoría de los casos, la solución inversa o sLORETA da resultados satisfactorios al problema. Hemos usado sLORETA como abordaje de imagen (Pascual-Marqui, 2002) para representar la localización de los generadores de los componentes AIC calculados.

5.3. Método.

5.3.1. Tamaño muestral y sujetos analizados.

Para responder al apartado 1, recogimos los PRAD de una muestra de 634 sujetos, 314 de ellos eran experimentales o diagnosticados de TDAH según criterios DSM-IV-TR y 320 eran controles. Para responder a la pregunta número 2, se ha empleado una tarea visual compuesta de dos estímulos GO/NOGO, en la que el segundo estímulo puede ser un estímulo visual y/o auditivo, que fueron GO, NOGO, Novel e ignorar "Ignore" (o a pasar por alto).

Los 634 sujetos tenían edades comprendidas entre 7 y 55 años, de ambos sexos, divididos en cuatro rangos de edad: 7-12 años, 13-17 años, 18-40 años y 41-55 años. La edad media en el grupo de TDAH fue de 26 años (DS = 9.1), mientras que la edad media en el grupo control fue de 24 años (DS = 9.1). En el futuro, se incluirán sujetos medicados y no medicados, pero siempre y cuando hayan sido diagnosticados en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio. Aproximadamente la mitad de ellos eran mujeres (N = 172). De los 314, 25 eran zurdos y 287 diestros. Los sujetos fueron reclutados desde el Instituto Español para el desarrollo de la Neurometría o IEDN. Respecto a las grabaciones han sido realizadas por M.J. Beltrán y A. Reina, parte del personal del IEDN. Toda la investigación ha estado sujeta a la declaración de Helsinki y todos los participantes o sus padres han firmado el consentimiento informado.

El grupo control los constituyeron 320 individuos sanos reclutados en la comunidad local (el total de sujetos de la muestra fue de 634 individuos, entre los sanos y los experimentales), segregados según lateralidad, edad y sexo. Los sujetos se reclutaron usando los periódicos locales y centros asociados o colaboradores. Los criterios de exclusión fueron los mismos que para el grupo de sujetos con TDAH.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) problemas perinatales,
- 2) traumatismos craneales con pérdida de conciencia o déficit neurológico acompañante,
- 3) historia de convulsiones,
- 4) uso de medicación o drogas en el momento de la grabación,
- 5) haber presentado síntomas psicóticos los 6 meses previos a la inclusión en el estudio,
- 6) presencia de enfermedades sistémicas o neurológicas.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1.- Haber sido diagnosticado de TDAH los 6 meses previos a la inclusión en el estudio por un profesional independiente.
- 2.- El diagnóstico de TDAH fue confirmado según criterios DSM-IV previamente a su inclusión. No obstante debido a la heterogeneidad de la muestra, los criterios DSM-IV fueron modificados siguiendo a Barkley y cols., (2000): normalmente el DSM-IV inicialmente requiere que el sujeto al menos reúna 6 de los 9 síntomas de inatención o 6 de los 9 síntomas de los listados en el apartado de hiperactividad / impulsividad, para ser calificado como TDAH. En esta tesis, los sujetos se incluyeron en el grupo TDAH si ellos retrospectivamente presentaban al menos 4 de los criterios de inatención y/o de hiperactividad / impulsividad en todos los grupos de edad, habiéndose presentado estos en los 6 meses previos a su participación. Las comorbilidades no constituyeron criterio de exclusión, a excepción de la presencia de síntomas psicóticos los seis meses previos. Ninguno de los sujetos incluidos tomaban medicación.

La relación señal ruido de los PRAD fue evaluada mediante el cálculo de coeficientes de correlación entre los PRAD para las condiciones GO y la NOGO, en el intervalo entre el primer y el segundo estímulo. Los diferentes PRAD teóricamente debían ser iguales porque todos ellos fueron grabados después de la presentación del mismo estímulo (la imagen de un animal) en la primera posición. Únicamente aquellos sujetos cuya media de coeficiente de correlación excediera el 0.9 fueron excluidos de la muestra total en ambos grupos. Catorce de

los sujetos tuvieron una relación señal ruido pobre, sobre todo debido a artefactos, por lo que fueron excluidos del análisis.

5.3.2. Entrevista clínica.

El psicólogo o psiquiatra cumplimentaron el formulario clínico que se adjunta en los anexos de datos personales y clínicos, antes de la grabación de los datos EEG. El cuestionario se divide de 4 apartados (Anexo 1, página 203).

Téngase en cuenta que el objetivo de este cuestionario estructurado por apartados no tiene una finalidad de diagnóstico médico, pero ayuda a definir los sistemas cerebrales que podrían estar implicados o asociados con los problemas del paciente. Los objetivos de este cuestionario son: 1) centrar el problema específico, 2) seleccionar el test de rendimiento continuo más apropiado para cada paciente, 3) eventualmente escoger el adecuado protocolo de neuroterapia o la medicación más adecuada.

En una segunda visita se recogieron antecedentes médicos, historial escolar (primaria, secundaria, bachillerato y/o ciclos formativos), historial psiquiátrico y factores de riesgo de tipo familiar. También se recoge información del historial laboral en los adultos, así como historial de salud o como son sus relaciones sociales y familiares.

Los sujetos además debieron completar la escala de Conners revisada (Conners, 1997). Se trata de escalas autoinformadas que evalúan la presencia y gravedad de síntomas del TDAH.

La escala de Conners se compone de cinco apartados: a) criterios de síntomas de desatención, síntomas de hiperactividad, impulsividad o ambos en la actualidad; b) Evidencia de algunos de los síntomas en la infancia; c) Generalización de los síntomas; d) Deterioro significativo en diferentes áreas debido a los síntomas; e) No se explican mejor los síntomas por otro trastorno. Además se categoriza a los pacientes según bloques diagnósticos DSM-IV-TR.

Se han escogido la escala hetero-administrada de Conners corta porque proporciona más información y es más útil con propósitos clínicos o de investigación. Se compone de 4 factores abreviados de síntomas y conductas transversales: problemas de inatención, memoria (5 ítems); hiperactividad, inquietud (5 ítems); impulsividad, labilidad emocional (5 ítems) y

problemas de autoconcepto (5 ítems). Utiliza una escala de tipo "likert" de 4 puntos: 0) no es verdad (nunca, casi nunca); 1) un poco cierto (a veces); 2) bastante cierto (a menudo); 3) muy cierto (muy frecuentemente). Además cuenta con un índice de TDAH de 12 ítems que permite distinguir adultos con TDAH de adultos no clínicos, así como un índice de inconsistencia de identificación de respuestas al azar o sin cuidado.

Basado en más de 63.000 imágenes del cerebro, el Dr. D. Amen ha elaborado un cuestionario que lleva 20 minutos completarlo y que es de gran ayuda para entender la salud mental o el tipo de alteraciones neurobiológicas de cada sujeto de la muestra (Amen, 1994). Consiste en una serie de preguntas que evalúan 5 sistemas cerebrales diferentes: ganglios basales (23 ítems); sistema cingular (17 ítems); sistema temporal (16 ítems); corteza prefrontal (24 ítems) y sistema límbico profundo (20 ítems). El cuestionario está adjunto en el apartado Anexo 2(página 204) de esta tesis. Cada apartado tiene una puntuación máxima de 4 puntos y si la puntuación es superior a 1.7, es posible que el sistema desviado de la normalidad esté implicado en los trastornos mentales de manera importante (Amen, 1999).

Antes de la primera sesión todos los sujetos con TDAH presentaron los cuestionarios completados por ellos mismos o por sus familiares en el caso del grupo entre 7 y 12 años, incluyendo el cuestionario Amen y la historia clínica abreviada, así como las escalas Conners abreviadas rellenas por sus profesores.

5.3.3. Adquisición de datos electromagnéticos.

Los datos de EEG son adquiridos por amplificadores Mitsar 201 (Mitsar Ltd), un sistema de digitalización de señal EEG de 19 canales, controlado desde un PC con Windows 7 versión profesional. La 19 señales de entrada se han referenciado a lóbulos de la oreja con un filtrado paso-banda entre 0.53 y 50 Hz, y digitalizadas a una frecuencia de 500 Hz. La impedancia siempre fue inferior a 5 kOhm para todos los electrodos. Los electrodos se situaron sobre el cuero cabelludo de acuerdo con el sistema internacional 10-20 usando gorros EEG (Electrocap International Inc), con electrodos estañados. Para facilitar el contacto de estos electrodos metálicos con el cuero cabelludo se colocó una pasta conductora tipo ECI ELECTRO-GEL. La cuantificación de los datos obtenidos se realizó con el Software WinEEG en su versión 2.84.44 revisada en septiembre de 2010. El montaje referenciado a orejas se cambió a montaje promediado tipo LEMOS previo procesado de los datos. Se colocaron dos electrodos EOG encima y debajo del ojo derecho. Los artefactos de parpadeo ocular se corrigieron mediante

corrección a cero de cada una de las curvas de activación de los componentes AIC correspondientes al parpadeo (Vigario, 1997). La comparación de este método con una técnica de regresión EOG se describe en Tereshchenko y cols., (2009). Además los epochs EEG filtrados con una amplitud excesiva EEG ($> 100 \mu\text{V}$) y/o con frecuencia muy elevada ($> 35 \mu\text{V}$ en la banda de 20 a 25 Hz) o baja ($> 50 \mu\text{V}$ en la banda de 0 a 1 Hz) fueron automáticamente marcados y excluidos de posterior análisis mediante un filtro en la banda de 20 a 35 Hz. Finalmente el EEG, fue inspeccionado manualmente por un experto neurofisiólogo para verificar la existencia de otro tipo de artefactos.

Lo primero que grabamos es un EEG en reposo con los ojos cerrados y posteriormente también en reposo con los ojos abiertos, con una duración de cuatro minutos cada uno. A continuación, se registraron los datos mientras que los sujetos realizaban una tarea visual de rendimiento continuo o VCPT (“Visual Continuous Performance Task), que es el objetivo de este trabajo. La ejecución de la tarea VCPT tomó aproximadamente 22 minutos por paciente. Además, los sujetos dependiendo de sus habilidades realizaban tareas de tipo auditivo (ACPT) o una tarea emocional de rendimiento continuo (ECPTFeelings). Durante la tarea los sujetos permanecían sentados en una silla ergonómica a 1.5 m frente a una pantalla plasma de ordenador de 17 pulgadas, con el mismo rango de campo visual (3.8°), donde mediante el software Psytask (Mitsar Systems) se presentaban las imágenes (Markowska-Simoska y cols., 2009).

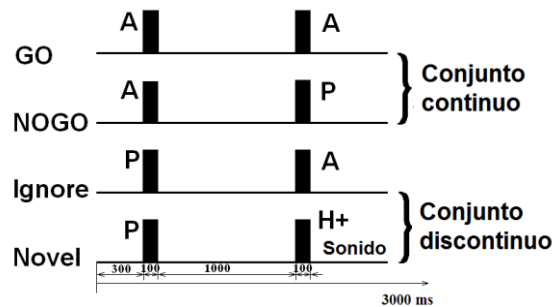
5.3.4. Tarea experimental: paradigma GO/NOGO.

Hemos empleado una modificación de una tarea visual de dos estímulos del paradigma GO/NOGO. Consiste en 3 categorías de estímulos: 1) 20 imágenes diferentes de animales, a las que nos referimos con la letra “A”; 2) 20 imágenes de plantas, a las que nos referimos con la letra “P”; 3) 20 imágenes diferentes de personas de distintas profesiones, las cuales se presentan junto con un sonido artificial llamado “novel” y nos referiremos a ellas como “H+Sonido”. Todos los estímulos visuales fueron seleccionados del mismo tamaño y luminosidad.

Los sonidos “novel” consistían en cinco fragmentos de 20 mseg con tonos de diferentes frecuencias que variaban de 500 a 2500 Hz con saltos de 500 Hz (500, 1000, 1500, 2000, 2500 Hz). De esta forma, cada vez suena una nueva combinación de sonidos de forma aleatoria (la probabilidad de escuchar un sonido diferente es del 12.5%). La intensidad del sonido era de 75 dB, medido en la cabeza del paciente.

La tarea VCPT consiste en la presentación de pares de estímulos con intervalos inter-estímulo de un segundo de duración. La duración del estímulo es de 100 msec. Se han empleado cuatro categorías de estímulos (Figura 5.1): A-A, A-P, P-P, P-(H+Sonido). La prueba se agrupa en cuatro bloques con un centenar de parejas de estímulos en cada uno de ellos. En cada bloque o categoría se debía seleccionar entre cinco estímulos que contubiesen "A", cinco con "P" y cinco con "H". En cada conjunto se presenta de forma pseudo-aleatoria 100 pares de estímulos con la misma probabilidad de aparición para cada estímulo. Los participantes se entrenaron durante al menos 10 minutos antes de acometer la grabación. También descansaron unos minutos cada 150-200 parejas.

Figura 5.1. Parejas de estímulos visuales del test VCPT: AA, AP, PA y PH.



De acuerdo con el diseño de la tarea, se distinguen dos juegos de estímulos en la prueba (Figura 5.1). Ellos son: "El conjunto Continuo" en el que el sujeto se supone que se tiene que preparar para responder; y en el "conjunto Discontinuo" en el que P se presenta como el primer estímulo y el sujeto no se debe preparar para responder. En un "conjunto Continuo" las parejas AA se conocen como el intento "GO", y las parejas AP como intentos "NOGO". En el "conjunto Discontinuo" las parejas PP se conocen como intentos "Ignorar" y las parejas P-(H + sonido) como intentos "Novel" (ver Figura 5.1).

Cada una de las respuestas de los sujetos se registró en un canal separado del amplificador. Los promedios de latencia de respuesta y la varianza de respuesta entre los ensayos se calculan para cada sujeto de forma individual. Los errores de omisión (falta de respuesta en los ensayos GO) y los errores por comisión (fallo en suprimir la respuesta a los ensayos NOGO) se calcularon también para cada sujeto por separado.

5.3.5. Análisis estadístico y redes neurales.

5.3.5.1. Descomposición de la colección de PRAD en componentes independientes.

El objetivo del análisis de componentes independientes (AIC) es utilizar las diferencias entre las distintas fuentes PRAD distribuidas en la corteza cerebral para separar las correspondientes secuencias temporales de activación (Makeig y cols., 1996). Los componentes se construyen mediante la optimización de la independencia mutua de todas las curvas temporales de activación, lo que lleva a definir de forma intuitiva los diferentes componentes del sistema, como una distribución lo más estable posible que a su vez no se pueda descomponer en más fuentes independientes.

Definimos así una matriz de datos resultado de multiplicar todas las secuencias temporales por todas las localizaciones posibles corticales. El número de puntos de entrenamiento para el análisis AIC es de 345.400, que es muy superior a la requerida para obtener una descomposición de buena calidad: $20 \times 192 = 12.560$ (Onton y Makeig, 2006). El número de puntos de entrenamiento se calcula como sigue: número de sujetos (314) x número de categoría (conjunto continuo y discontinuo) x número de intervalos de tiempo en ms ($500 \text{ muestras} / s \times 1,1$) = 345.400.

Los supuestos que subyacen a la aplicación del análisis AIC a los PRAD individuales son los siguientes:

- 1) la suma de las corrientes eléctricas inducidas por los generadores independientes es lineal en los electrodos de la corteza,
- 2) la distribución espacial de los generadores de componentes se mantiene fija a través del tiempo,
- 3) los generadores de componentes separados espacialmente varían de forma independiente de un sujeto a otro (Makeig y cols., 1996; Onton y Makeig, 2006).

En pocas palabras, el método implementado es el siguiente: los datos de entrada son una colección de PRAD individuales dispuestos en una matriz P de 19 canales (filas) por los puntos temporales (columnas). El AIC encuentra una matriz mezclada (U) de la que extraeremos la matriz (S) de generadores o fuentes (CIs) cuando multipliquemos por la matriz de datos originales (P).

$$S = UP$$

Donde S y P son las matrices 19 x T y U es la matriz 19 x 19. La matriz S(t) es independiente. La matriz U se calcula por medio del algoritmo Infomax, que es un procedimiento de iteración que maximiza la información mutua en la matriz S(t). De acuerdo con el álgebra lineal, $P=U^{-1}S$, donde U^{-1} es la matriz inversa de U (también llamada matriz de mezcla) y la columna i-ésima de la matriz de mezcla representa la topografía de los componentes i-independientes; S_i representa la evolución en el tiempo del componente i-independiente.

Las topografías de los componentes independientes se representan como mapas topográficos, mientras que las líneas o cursos temporales de activación se presentan como gráficos con el tiempo correspondiente en el eje de abscisas. La energía de los componentes se caracteriza por una variación $VAR_i = \sum (U_{ij}^{-1} * S_{ik})^2 / (N_{samp} * N_{chan})$ donde N_{samp} es el número de puntos de tiempo y N_{chan} es el número de canales. La topografía se divide por la raíz cuadrada de la varianza de los componentes correspondientes, mientras que las curvas de activación normalizadas se multiplican por la raíz cuadrada de la varianza.

Los componentes independiente, junto con los promedios de gran cantidad de PRADs se han construido en respuesta al estímulo dos (S2) en un intervalo de tiempo después de la presentación del mismo (S2). El AIC de los PRAD se realizó por separado para el conjunto continuo y discontinuo de datos. El método AIC (Makeig y cols., 1996) va implementado en el software de análisis WinEEG. La topografía y los cursos de tiempo de activación de los componentes fueron probados contra los resultados correspondientes obtenidos por medio del algoritmo "Infomax" contenido por el software EEGLAB. Esta versión libre programada para la caja de herramientas de procesamiento de señales del paquete Matlab, nos permite trabajar con datos electrofisiológicos y potenciales evocados (Makeig y cols., 1996).

5.3.5.2. Imágenes sLORETA.

El enfoque de las imágenes sLORETA se utilizó para la localización de los generadores de los componentes AIC extraídos durante el análisis de nuestros datos. El software es gratuito y es proporcionado por el Instituto para la investigación del cerebro y la mente de Zurich (Suiza). Para aclarar cuestiones teóricas de este método ver Pascual-Marqui, (2002).

5.3.5.3. Análisis estadístico de los datos AIC.

Las amplitudes de los componentes se calcularon para cada condición de la tarea y para cada individuo por separado. La t de Student (t-test) se utilizó para evaluar la significación estadística de la desviación de los componentes independientes (CIs) de la línea de base, así como para evaluar la significación estadística entre las diferentes condiciones. Para evaluar la solidez de un componente en una de las condiciones (por ejemplo, NOGO), en comparación con la otra condición (por ejemplo, GO), se calculó el tamaño efecto ("effect size") (como $d = M_1 - M_2 / \sigma$, donde M_1 y M_2 son valores medios del componente en las condiciones 1 y 2, y σ es la desviación estándar combinada Cohen, (1988)).

5.3.5.4. La fiabilidad de la descomposición AIC.

Como en cualquier procedimiento de iteración, se distingue entre diferentes conjuntos de datos, por ejemplo, dos grupos de sujetos (uno sano y otro enfermo) o dos grupos de sujetos sanos, escogidos al azar de la población general. Por norma general, no necesariamente obtendremos los mismos componentes AIC en todos los grupos a estudio. Para asegurar que los componentes separados en el presente documento son estables y, en consecuencia, reflejan las características comunes de los sistemas PRAD, hemos dividido la población sana objeto de estudio en dos grupos iguales. Un grupo corresponde a los sujetos que aparecen en los números impares en la lista de la base de datos de los sujetos, mientras que el segundo grupo corresponde a los sujetos con números pares. El resultado de las dos mitades tenía la misma edad y la misma distribución de géneros.

Recientemente, una idea similar fue utilizada en un estudio con un único estímulo (Groppe y cols., 2009). Cuando todo el grupo de sujetos sanos participaron en nuestro estudio se dividió en dos subgrupos, las topografías y los patrones temporales de los componentes AIC extraídos se mantuvieron prácticamente sin cambios. Este hallazgo demuestra que la descomposición AIC de una colección de PRAD individuales realmente es fiable, y refleja las propiedades intrínsecas del flujo de información dentro de la corteza que son comunes para todo el grupo de sujetos sanos. La estabilidad de la descomposición ICA también muestra que 150 sujetos es un número suficiente para llevar a cabo una descomposición de confianza. Este número se ajusta a los requisitos sugeridos con anterioridad (Onton y Makeig, 2006), proporcionando suficientes puntos de entrenamiento para el cálculo de los pesos de la "matriz de des-mezclado".

5.3.6. Reducción de la dimensionalidad.

Cuando los datos de entrada a un algoritmo de clasificación son demasiado grandes y/o sospechamos información redundante, los datos deben de ser transformados en una nueva representación o estructura con las características esenciales de la información de los datos iniciales (vector de caracterización). Según la teoría del procesamiento visual y reconocimiento de patrones a este proceso de transformación de un conjunto de datos de entrada en el conjunto de características se le ha llamado extracción de característica.

Para clasificar a los sujetos dentro del grupo de TDAH y del grupo control, hemos definido una serie de plantillas de características electromagnéticas determinadas, que pueden ser extraídas de los CIs de los PRAD. Cada plantilla opera sobre una ventana temporal relacionada con un CI. Localizamos así los valores mínimos y máximos dentro de la ventana temporal y nos devuelve una amplitud o la correspondiente latencia extremas. Para reducir el sesgo en la selección de las características basándose en conocimientos avanzados sobre análisis de PRAD, definimos unas plantillas, que nos permitieran generar automáticamente un conjunto de características. La plantilla consiste en punto de inicio y de final en el tiempo, una ventana temporal y un tamaño de paso temporal adecuado. Adicionalmente, puede contener información sobre puntos máximos o mínimos, que pueden localizarse espacialmente, o información concerniente al tipo de valor de retorno (amplitud/latencia), que ofrece cada una de las características. Basándose en estas plantillas, el conjunto de posibles características se extrae como sigue: para cada plantilla definimos una ventana temporal desde el punto de inicio al punto final además del tamaño de la ventana para el componente PRAD específico. Dentro de esta ventana temporal, los puntos extremos se localizan y después se calcula el valor de retorno específico. Posteriormente, la ventana temporal se desplaza según un paso temporal y según un procedimiento de extracción, repitiéndose el proceso hasta que se alcanza el punto final de la ventana definida al inicio.

5.3.7. Máquinas de Soporte Vectorial (Support Vector Machine, SVM).

Las máquinas de soporte vectorial o máquinas de vectores de soporte (“Support Vector Machines” o SVMs) son un conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado desarrollados por Vladimir Vapnik (1995). Estos métodos están propiamente relacionados con problemas de clasificación y regresión. Dado un conjunto de muestras, podemos etiquetar las clases y entrenar una SVM para construir un modelo que prediga la clase de una nueva

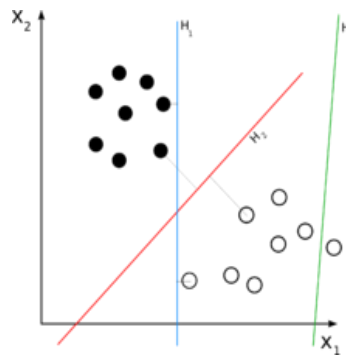
muestra. Intuitivamente, una SVM es un modelo que representa a los puntos de muestra en el espacio, separando las clases por un espacio lo más amplio posible. Cuando las nuevas muestras se ponen en correspondencia con dicho modelo, pueden ser clasificadas en una u otra clase en función de su proximidad. En un texto de 2006 dentro de los apéndices Vladimir Vapnik describe extensamente la filosofía que existe detrás del abordaje SVM (Vapnik, 2006).

Más formalmente, una SVM construye un hiperplano o conjunto de hiperplanos en un espacio de dimensionalidad muy alta (o incluso infinita) que puede ser utilizado en problemas de clasificación o regresión. Una buena separación entre las clases permitirá una clasificación correcta (Rosenblatt, 1958).

Dado un conjunto de puntos, subconjunto de un conjunto mayor (espacio), en el que cada uno de ellos pertenece a una de dos posibles categorías, un algoritmo basado en SVM construye un modelo capaz de predecir si un punto nuevo (cuya categoría desconocemos) pertenece a una categoría o a la otra. Como en la mayoría de los métodos de clasificación supervisada, los datos de entrada (los puntos) son vistos como un vector p -dimensional (una lista de p números).

La SVM busca un hiperplano que separe de forma óptima a los puntos de una clase de la de otra, que eventualmente han podido ser previamente proyectados a un espacio de dimensionalidad superior. En ese concepto de "separación óptima" es donde reside la característica fundamental de las SVM: este tipo de algoritmos buscan el hiperplano que tenga la máxima distancia (margen) con los puntos que estén más cerca de él mismo. Por eso también a veces se les conoce a las SVM como clasificadores de margen máximo. De esta forma, los puntos del vector que son etiquetados con una categoría estarán a un lado del hiperplano (Figura 5.2) y los casos que se encuentren en la otra categoría estarán al otro lado (Kecman, 2001).

En la Figura 5.2 observamos con H3 (verde) no separa las dos clases, H1 (azul) lo hace, con un pequeño margen y H2 (rojo) con un margen mucho más grande.



Por lo tanto, con este método estadístico conseguimos separar datos inseparables previamente de forma lineal.

Existe un número infinito de posibles hiperplanos (líneas) que realicen la clasificación pero, ¿cuál es la mejor y cómo la definimos? La mejor solución es aquella que permita un margen máximo entre los elementos de las dos categorías. Así mismo, se denominan vectores de soporte a los puntos que conforman las dos líneas paralelas al hiperplano, siendo la distancia entre ellas (margen) la mayor posible. La manera más simple de realizar la separación es mediante una línea recta, un plano recto o un hiperplano N-dimensional.

Desafortunadamente los universos a estudiar no se suelen presentar en casos idílicos de dos dimensiones como en el ejemplo anterior, sino que un algoritmo SVM debe tratar con:

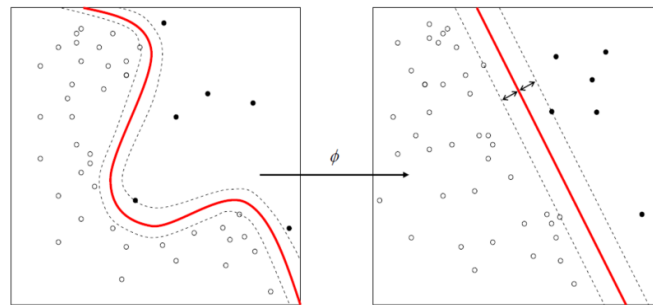
- a) más de dos variables predictoras,
- b) curvas no lineales de separación,
- c) casos donde los conjuntos de datos no pueden ser completamente separados,
- d) clasificaciones en más de dos categorías (Aizermann y cols., 1964).

Debido a las limitaciones computacionales de las máquinas de aprendizaje lineal, éstas no pueden ser utilizadas en la mayoría de las aplicaciones del mundo real. La representación por medio de funciones Kernel ofrece una solución a este problema, proyectando la información a un espacio de características de mayor dimensión el cual aumenta la capacidad computacional de las máquinas de aprendizaje lineal (Figura 5.3). Es decir, mapeamos el espacio de entradas X a un nuevo espacio de características de mayor dimensionalidad (Hilbert):

$$F = \{\phi(x) | x \in X\}$$

$$x = \{x_1, x_2, \dots, x_n\} \rightarrow \phi(x) = \{\phi(x)_1, \phi(x)_2, \dots, \phi(x)_n\}$$

Figura 5.3. Funciones de Kernel.



En 1996, Vladimir Vapnik y cols., proponen una nueva versión de SVM para regresión, denominada SVR o método regresivo (Hastie y cols., 2009). La idea básica de SVR consiste en realizar un mapeo de los datos de entrenamiento $x \in X$, a un espacio de mayor dimensión F a través de un mapeo no lineal $\phi: X \rightarrow F$, donde podemos realizar una regresión lineal.

La función Kernel más popular es la radial, que es la que hemos empleado para clasificar según la metodología SVM los componentes PRAD en esta tesis (Fradkin y Muchnik, 2006).

5.3.8. Selección del modelo.

El sistema de clasificación SVM construye un clasificador basado en un conjunto determinado de características. Sin embargo, el número de características extraídas de cada sujeto en función de diferentes ventanas de tiempo, tipos de características y componentes AIC es muy grande y se traduciría en un sobreajuste del sistema clasificador SVM. Para seleccionar un conjunto adecuado de características hay que tener en cuenta la capacidad de predicción del resultado de cada rutina de clasificación. Una técnica popularmente extendida para evaluar los resultados de un análisis estadístico es la validación cruzada que se generaliza a un conjunto de datos independiente (Arlot y Celisse, 2009). La validación cruzada aplica k -veces la validación simple, dividiendo en k conjuntos la muestra ("*k-fold cross validation*"). En cada iteración se construirá y evaluará un modelo, usando uno de los conjuntos como "*test set*" y el resto como "*training set*". Al final obteniendo la media aritmética de los ratios de error obtenidos conseguimos el ratio de error para la muestra final. La elección del valor k dependerá del tamaño y características de la muestra, aunque un valor muy utilizado es 10-fold (en esta tesis hemos utilizado una validación cruzada de 10-fold). El conjunto óptimo de

características y su clasificador correspondiente es determinado por un esquema de selección hacia adelante, donde las mejores características de M son seleccionados de forma iterativa sobre el conjunto de N posibles características. La complejidad de tiempo de este modelo selección es $O(N * M)$, es decir, el algoritmo se ejecuta de forma lineal sobre un número de posibles características y el tamaño óptimo depende siempre del conjunto de características.

En esta tesis, proponemos el uso de este nuevo algoritmo de clasificación capaz de identificar y discriminar espacialmente componentes y, posteriormente combinarlos para poder clasificar poblaciones de pacientes. Las claves son las siguientes:

1.- los componentes independientes de cada individuo de la muestra son representados como un subespacio lineal, lo que facilita la caracterización de las señales temporales de los datos EEG/ERP. Este subespacio lineal compuesto de diversos componentes independientes se llamará de ahora en adelante patrón funcional de conectividad (PFC).

2.- El PFC de diferentes individuos es analizado según el colector K-fold de validación cruzada (Arlot y Celisse, 2009), lo que facilita la comparación directa de diversos PFC mediante la adopción de una métrica de distancia subespacial.

3.- Se emplea una técnica de selección de componentes hacia delante para poder seleccionar los componentes independientes que pasan a formar parte del PFC más discriminador, junto con el clasificador SVM (Guyon y Elisseeff, 2003; Vapnik, 1998).

Luego aplicamos el algoritmo propuesto para el análisis de los 314 sujetos diagnosticados de TDAH y los 320 individuos sanos a los que les recogemos datos QEEG y ERP visuales. Comparamos posteriormente las representaciones de los diferentes PFC con los cursos temporales de componentes específicos para distinguir a los pacientes con TDAH de los controles normales usando, los mismos criterios y estrategias de clasificación.

Como se ha demostrado en estudios previos (Calhoun y cols., 2008; Demirci y cols., 2008a), los componentes independientes (CIs) presentan diferente poder discriminatorio. Por lo tanto, el rendimiento clasificador de un PFC depende de sus funciones de base, por ejemplo, los CIs. Para conseguir una clasificación eficiente y efectiva y encontrar los PFC más discriminadores, se propone en el presente trabajo un método de selección paso a paso hacia delante, similar al algoritmo hacia delante de Guyon (Guyon y Elisseeff, 2003). Se comienza con

un subconjunto de CIs, y progresivamente se añade de forma iterativa al subconjunto uno a uno. En cada iteración, el CI que incorporamos realiza un nuevo subconjunto, por ejemplo, un nuevo PFC, más discriminador que otros. El diagrama de flujo del algoritmo de selección de componentes se muestra en la Figura 5.4 y el algoritmo se resume como:

Entrada: en el punto F_0 de inicio de PFC, lo que podría ser un conjunto vacío de redes funcionales de neuronas, redes funcionales de neuronas candidatas $RC = [rc_i | i=1, \dots, k]$, datos de entrenamiento $RC_j = [rc_i^j, i=1, \dots, k], j=1, \dots, n$, que corresponde a redes funcionales de neuronas para n puntos de entrenamiento, así como etiquetas de clase de las muestras a entrenar, $\mu = +1$ o $-1, j = 1, \dots, n$.

Salida: conjunto a de PFCs, $F_i, i=1, \dots, k$, con un número incremental de redes neuronales y sus clasificadores asociados.

Inicio:

For $i=1, \dots, k$

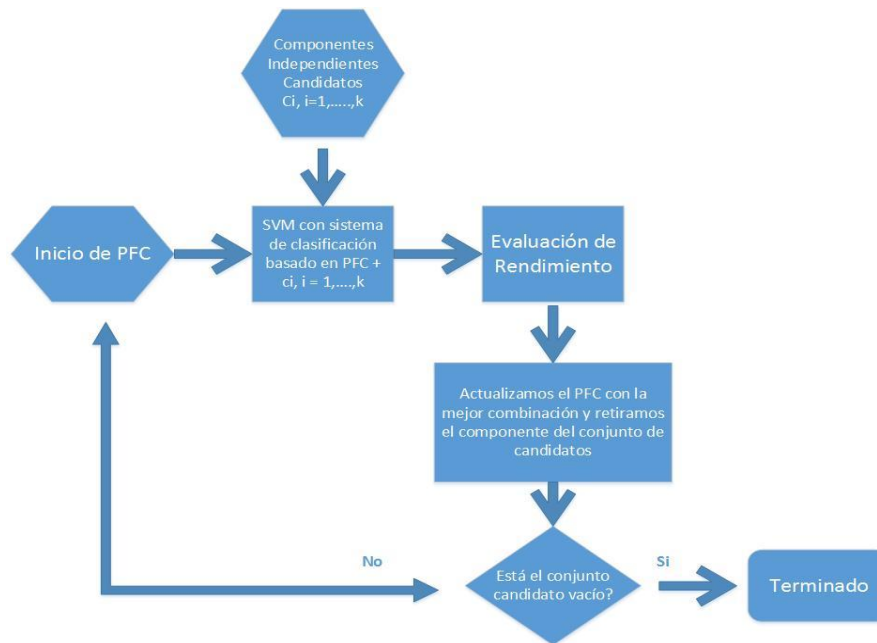
- Para cada red funcional neuronal $rc_i \in RC$
 - Construir un clasificador SVM con $F_{i-1} + rc_i$ basado en los datos a entrenar y evaluar su rendimiento.
- Terminar For
- Encontrar rc^* con el que F_{i-1} se construya el mejor PFC, actualizar $RC = RC \setminus rc^*$ y $F_i = F_{i-1} + rc^*$.

Terminar para,

Salida $F_i, i=1, \dots, k$, y sus clasificadores asociados SVM.

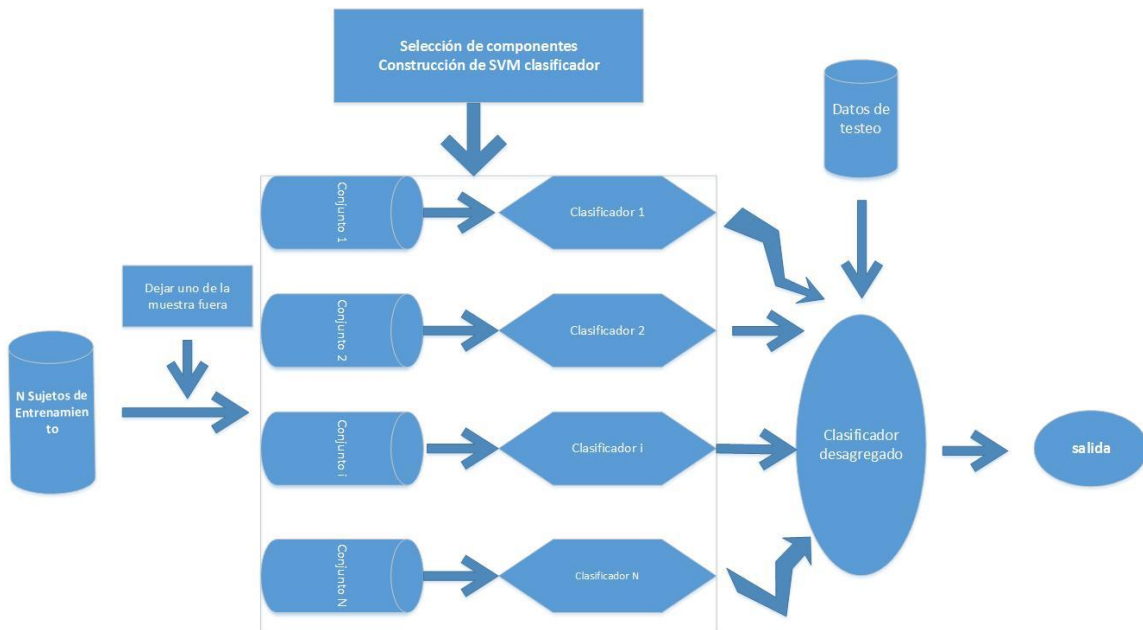
Fin.

Figura 5.4. Diagrama de flujo del algoritmo de selección de componentes hacia delante.



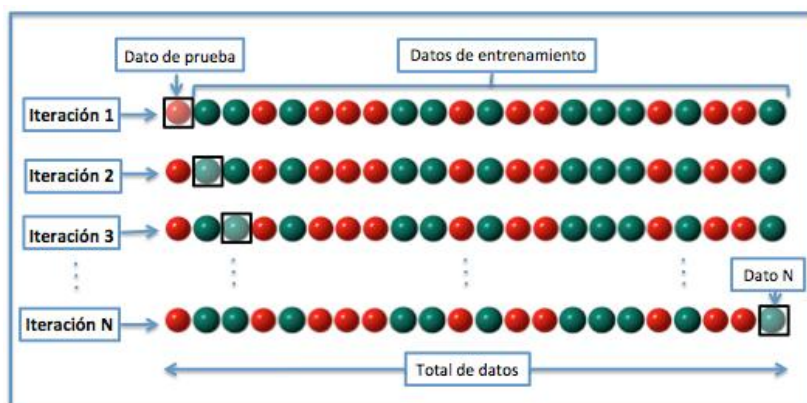
El rendimiento discriminativo de cada PFC puede ser estimado mediante validación cruzada dentro de la matriz de datos entrenados. Para realizar una robusta clasificación, así como para facilitar la optimización de los parámetros de clasificación para muestras de pequeño tamaño, se ha usado una técnica de “bagging” o de embolsado (Breiman, 1996; Fan y cols., 2008b, 2008c). La validación cruzada dejando uno fuera (“Leave-one-out-cross-validation o LOOCV”) implica separar los datos de forma que para cada iteración tengamos una sola muestra para los datos de prueba y todo el resto conformando los datos de entrenamiento. La evaluación viene dada por el error, y en este tipo de validación cruzada el error es muy bajo. No obstante, a nivel computacional es muy costoso, puesto que se tiene que realizar un elevado número de iteraciones, tantas como N muestras tengamos y para cada una analizar los datos tanto de entrenamiento como de prueba (Figura 5.6). Comparando el rendimiento de clasificación de PFCs con las diferentes redes funcionantes neuronales, se puede encontrar el mejor patrón discriminador. De esta forma, se entrena y construye un conjunto clasificador cuya base de clasificadores ha sido construida con el PFC más discriminativo dentro de las muestras o conjuntos de entrenamiento o capacitación. La salida de este conjunto clasificador constituye el valor promedio de las puntuaciones de clasificación de los clasificadores de base n . La construcción de este clasificador se ilustra en la Figura 5.5.

Figura 5.5. Diagrama de Flujo de la construcción del clasificador de conjuntos.



El análisis estadístico de los datos de comportamiento se realizó mediante la t de Student y el de los componentes independientes (CIs) mediante la técnica de ANOVA. Se utilizó la prueba para evaluar la significación estadística de las diferencias entre los grupos relacionados con los resultados de los análisis psicométricos, las tareas de rendimiento continuo y las amplitudes, latencias, etc. de los componentes independientes.

Figura 5.6. Validación cruzada dejando fuera uno (LOOCV).



Se llevaron a cabo repetidas ANOVAs de medidas para cada banda de frecuencia (en adelante delta, theta, alfa, beta 1 y beta 2), para cada electrodo como medidas repetidas, y tanto para los sujetos experimentales como para el grupo control y entre sujetos, véase tablas 5.5, 5.6, 5.7 y 5.8 (páginas 213 a 215). Para tener en cuenta el hecho de que las ANOVAs independientes se realizaron para todas las bandas de frecuencia, se ha considerado un valor corregido de Bonferroni de $p = 0,014$ como significativo.

Para comparar las tendencias de edad para los CIs P200, P3b, P3 Supresor y monitoreo cada componente fue cuantificado en términos de amplitud media durante el mismo tiempo. La ventana que se utiliza para P200, P3b, P3 Supresor y monitoreo fue la misma (100-500 mseg), y entró en ANOVA, con la ventana de componentes y el tiempo como medidas repetidas, para el grupo control y para los sujetos experimentales, así como intra sujeto.

Esto es de interés por dos razones: demuestra la replicabilidad de los resultados a través de muestras, y también indica que los PRAD visuales no están influenciados por la experiencia previa de la tarea, sino más bien es un índice puro de maduración neuronal. Se proporciona la ANOVA de salida en la Tabla 5.1, 5.2, 5.3 y 5.4.

En el análisis de P200, hubo efectos significativos según grupo, con $g^2 = .370$. El efecto de la localización según electrodo también ha sido significativo, pero las interacciones entre electrodo y el grupo no fueron muy importantes, lo que indica que los cambios con la edad fueron consistentes entre los electrodos. El análisis del CI P3 Supresor muestra un sustancial cambio en el desarrollo de la amplitud, como se evidencia por significativos efectos de grupo, con tamaños del efecto de $g^2 = .262$.

Las tablas 5.5, 5.6, 5.7 y 5.8 muestran las correlaciones PRAD y amplitud media de P200, P3b, P3 Supresor y monitoreo para los 2 grupos y para todas las bandas de frecuencia (δ , θ , α , β_1 , β_2). La corrección de Bonferroni es inapropiada en este caso, porque existe una alta intercorrelación entre electrodos y frecuencias. Para P200 el patrón de correlaciones cambia con el desarrollo con la mayor correlación en el electrodo T7. Para una latencia de P200 entre 180 y 240 ms, vemos que la frecuencia alfa o el beta 1 esperada se corresponde con la amplitud P200, mientras que la variación electrodo a electrodo, para el rango de frecuencias beta a nivel frontal muestra correlaciones más consistentes con P200. Para P3b Supresor la polaridad del pico es opuesta a nivel de los electrodos fronto-centrales y electrodos temporales

y dada la latencia de P3 Supresor entre 300 y 380, nosotros debemos esperar fuertes relaciones con las bandas de frecuencia theta y alpha. En todos los sujetos TDAH la correlación entre amplitudes P3 Sup y bandas de frecuencia son fuertes para todas las localizaciones a excepción de Pz, donde es mucho más marcada para bajas frecuencias. De nuevo se comprueba una relación entre los electrodos frontales y las altas frecuencias de los PRAD como en el caso de la P200.

Después de todo se corrobora como estos patrones son consistentes con el hecho de que la sincronización de los diferentes ritmos corticales juega un papel determinante en la amplitud de los potenciales evocados que determinan los flujos de información tanto en las latencias más tempranas como en las más tardías.

5.3.9. Primeros estudios aplicando modificaciones en las tareas GO/NOGO.

La modificación más simple es una tarea de un estímulo, en la que dos categorías de estímulos se presentan de forma aleatoria con igual probabilidades, con un intervalo largo inter-estímulo (más de 1 segundo) y donde el sujeto debe responder apretando el botón para el estímulo GO (Gemba y Sasaki, 1989). La segunda modificación fue propuesta por Simson y cols., (1977), donde el estímulo era pareado, con el primer estímulo que actúa como una señal de alerta para iniciar el juego de preparación. El segundo de los estímulos vinculados sirve como un estímulo fundamental, que exige una respuesta en la condición GO, o forzar la retención de una respuesta en la condición NOGO. A pesar de las diferencias en las tareas, los principales parámetros de las ondas positivas topográficas y temporales de las ondas GO y NOGO son similares para ambos tipos de tarea. Estos parámetros tradicionalmente son comparables a la topografía y al pico de latencia de las fluctuaciones tardías en respuesta a las señales GO y NOGO del presente estudio.

El componente Novelty se encuentra generalmente en tres tareas de estímulo estándar (alta probabilidad) intercalado con estímulos al azar de baja probabilidad llamados desviante y novel (Polich, 2007). A pesar del hecho de que en nuestro estudio se ha utilizado un paradigma diferente, la presentación simultánea de estímulos acústicos artificiales con imágenes de personas reúne todos los criterios de ser novel, a saber: estos estímulos son presentados en forma inesperada con baja probabilidad (12,5%) y se contrasta con las imágenes visuales de las plantas y los animales que se presentan con mayor frecuencia. La

latencia y la distribución de los componentes evocados con respuesta positiva tardía en el presente estudio como resultado de la presentación de las señales de Novel, encajan bien con los parámetros correspondientes observados en las tareas de tres estímulos auditivos (Escera y cols., 1988; Friedman y cols., 2001; Polich, 2007).

+

CAPÍTULO 6. Resultados.

6.1. Datos de comportamiento, QEEG y promediado general de los PRAD

6.1.1. Datos de comportamiento y QEEG.

La inspección visual de los registros EEG detectó paroxismos (comocomplejosa 3 Hz, espigas, complejos pico-onda lento, etc.), en menos de 1,5 % de la muestra analizada. La presencia de paroxismos (también llamada actividad epileptiforme), no significa que el sujeto convulsionara o tuviera crisis. Para que un sujeto convulsione, este tipo de actividad tiene que extenderse a lo largo y ancho de la corteza. Estos sujetos, por supuesto, fueron excluidos para los análisis QEEG y ERP posteriores. Sin embargo, la presencia de estos paroxismos o focos en la corteza cerebral (fuente de la actividad epileptiforme), implicaría que esta región de la corteza cerebral experimenta un anormal procesamiento de la información, y por lo tanto podría relacionarse con alteraciones conductuales compatibles con un TDAH, por ejemplo, si se afectara una de las áreas que suelen disfuncionar en sujetos con TDAH.

La aplicación del análisis AIC al estudio de la amplitudespectral de los 314 individuos TDAH de nuestra muestra, hizo posible separar los siguientes endofenotipos QEEG en la banda de frecuencia theta-beta (de 4 a 30 Hz):

- 1.- actividad theta (<5 Hz) en regiones centrales y frontales del córtex (40% de los TDAH),
- 2.- alfa posterior (occipital/parietal) aumentado en menos del 10 % de la población con TDAH,
- 3.- alfa frontal o temporal, en alrededor del 4% de la población TDAH,
- 4.- alfa lento en cualquier localización, en alrededor del 10% de la población con TDAH,
- 5.- actividad mu en alrededor del 5% de la población TDAH,
- 6.- frontal midline theta o FMT en alrededor del 14% de la población con TDAH,
- 7.- “spindles” beta (presente en el 12% de la subpoblación con TDAH),
- 8.- actividad beta de alta frecuencia (>18 Hz) y bajo voltaje en menos del 5% de los TDAH.

Hacemos hincapié, en que cada endofenotipo QEEG caracteriza un patrón dominante de autoregulación de la información cortical en cada individuo de la muestra. Algunos sujetos, sin embargo, pueden presentar una combinación de ellos, por ejemplo, actividad Mu, actividad alfa parietal y actividad FMT (ver tabla 6.1).

Como puede apreciarse en la tabla 6.12, donde se relacionan algunos de los parámetros conductuales y QEEG, según los endofenotipos de clasificación propuestos en esta tesis doctoral, la familia más numerosa de TDAH (35-40% de la muestra total), es la que presenta la actividad theta aumentada en localizaciones frontales y centrales de la corteza, que suele coincidir con sujetos con retraso del neurodesarrollo, lentos en sus tiempos de reacción y con ratio theta/beta aumentado.

Un exceso de actividad alfa puede reflejar una disfunción. Para que un sujeto se considere desviado de la media el ritmo o actividad debe estar presente en tramos largos del trazado EEG y el sujeto no debe ser capaz de compensarlo.

Hemos analizado en el presente estudio la cartografía y los espectros de diferentes frecuencias alfa (entre 7.89 y 10.50 Hz), en las diferentes condiciones: ojos abiertos, ojos cerrados y durante las diferentes tareas visuales. También hemos calculado las imágenes sLORETA para cada uno de los componentes AIC espectrales, encontrando componentes AIC que producen oscilaciones claramente negativas en localizaciones frontales o temporales, generando patrones de ritmo alfa frontal o temporal, muy desviados de la normalidad electrofisiológica descrita en individuos sanos. Estos patrones se relacionarían con hipoactivación en la función desarrollada por dicha área cortical. Además hallamos un tipo de actividad alfa lenta (disminución de la frecuencia de la actividad alfa por debajo de 8 Hz), lo que asociamos a hipoactivación en la correspondiente área de la corteza cerebral.

En algunos registros EEG de la muestra encontramos actividad beta a ráfagas entre 15 y 26 Hz, definiéndose un subtipo de sujetos con TDAH (del 12 al 15% de la muestra de TDAH), al presentar dichas espigas beta fundamentalmente localizadas a nivel frontal, lo que se ha relacionado con hiperactivación en dichas regiones de la corteza. En menos del 4% de la muestra de sujetos con TDAH, encontramos actividad beta de alta frecuencia y baja amplitud sobre gran parte de la superficie de la corteza cerebral, indicando una corteza sobrecargada y asociándose en gran parte de los casos a comorbilidades. Lo mismo ocurriría si la actividad beta de mayor amplitud aparecía sobre la corteza central. Además del TDAH nos encontrábamos frecuentemente sujetos con comorbilidades como el T.O.C. o trastornos por ansiedad generalizada.

Tabla 6.1. Ritmos dominantes en el EEG espontáneo (Endofenotipos QEEG).

Endofenotipo EEG	Fenotipo	Significado funcional	Protocolo Neurofeedback	Protocolo tDCS
Dominancia de ritmo Mu	Sujetos habilidosos, deportistas.	Procesamiento óptimo de la información somato-sensorial.	Mejorar Rendimiento: entrenar Mu.	
Dominancia actividad alfa Parietal	Sujetos que sueñan despiertos?	Ralentí precuneal. Inhibición de las redes "default mode".	Maximizar rendimiento entrenando alfa parietal	
Alfa Occipital	Sujetos que se orienta visualmente. Normalmente CI alto	Procesado de información visual óptimo	Maximizar el rendimiento entrenando el alfa occipital	
Alfa Temporal	En edades tempranas siempre patológico. Se asocia a Deficit de memoria o acúfenos.	Ralentí del lóbulo temporal	Protocolo Terapéutico: suprimir alfa entrenando de T3 a T4.	Anodo - T3 y T 4, cátodo mastoides.
Amplitud alfa aumentada en la condición OA.	Se ve en parte de los sujetos con TDAH.	Indica hipoactivación.	Protocolo terapéutico:suprimir el alfa posterior.	
Bajo voltaje y alta frecuenciaEEG (no alfa prominente o FMT).	10% de la población general	Corteza sobrecargada.	Protocolo terapéutico: mejorar la formación de ritmo alfa en C3-C4 montaje bipolar.	
Beta Frontal	10% de los TDAH	Hiperactivación del cortex prefrontal.	Protocolo de tratamiento: suprimir spindles beta.	
Beta Posterior				
Beta Central	Sujetos ansiosos o con T. Obsesivo-compulsivo.	Hiperactivación de la corteza cingular anterior.	Protocolo de tto: 1) suprimir la actividad beta) entrenando la actividad Mu.	
Theta Frontal medio (FMT)	Presente en el 20-30% de la población sana. Correlacionado negativamente con ansiedad.	Picos de actividadFMTasociados con almacenamiento acontecimientos de forma episódica.		
Exceso de actividad FMT frontal media.	Sujetos inestables a nivel emocional. 10% de los TDAH	Hiperactivación de sistema límbico.	El mejor tratamiento,es la terapia cognitiva-conductual.	
Theta central disminuido	40% de los TDAH	Disfunción de ganglios de la base. Indica retraso del neurodesarrollo.	Entrenar actividad beta relativahacia arriba.	Anodo: F7 y F8. Catodomastoides contralateral.
Exceso de Theta/beta	Como arriba.	Disfunción de ganglios de la base. Indica retraso del neurodesarrollo.	Entrenar Actividad beta relativa hacia arriba.	Anodo F8. Cátodo: enmastoides contralateral.
Voltage de alta frecuencia EEG	10% del total de la población.	Corteza Sobrecargada.	Entrenar alfa posterior o Mu hacia arriba.	
Paroxismos a 3-Hz	Hallazgo EEG sin convulsiones	Refleja paroximos en la corteza.	Referir al neurólogo	
Espigas y complejos pico/ondalientos	Indica foco irritativo en la corteza	Se encuentra pacientes epilépticos. Raras ocasiones se ve en pacientes no epilépticos.	Referir al neurólogo.	

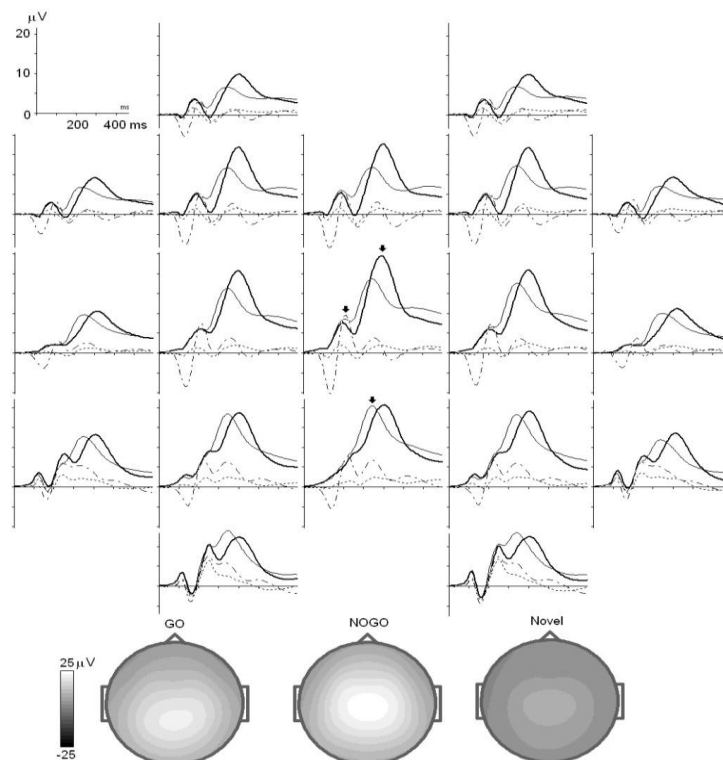
Por ultimo comentar que el exceso de actividad FMT (especialmente si aparece en el trazado EEG durante más de 5 segundos) indica hiperactivación del sistema límbico, el hipocampo y la amígdala.

6.1.2. Datos de promediado general de los PRAD.

Todos los controles realizaron el test con bastante precisión con una media de omisiones GO (A-A) del 1.7% y una media de comisiones NOGO (A-P) de 0.7%. La media de latencia y desviación estándar de las respuestas fue de 398 ms y 146 ms respectivamente.

La inspección visual del promedio general de los PRAD al segundo estímulo para el estímulo GO, NOGO, Novel e Ignorar, muestra que los estímulos GO, NOGO y Novel en comparación con los intentos Ignorar, evocan fluctuaciones positivas tardías con latencias pico, amplitudes y distribuciones diferentes (Figura 6.1). Los mapas topográficos de los potenciales para las latencias pico de las ondas con forma positiva corresponden a: P3 GO, P3 NOGO y P3 novelty, que aparecen en el pie de la Figura 6.2. La onda tardía positiva para el estímulo GO tiene un pico a los 340 ms y alcanza los 20.5 μV en Pz, la fluctuación más positiva para el estímulo NOGO tiene un pico a los 400 ms y alcanza los 24.6 μV en Cz, y para el estímulo novel el pico se produce a los 220 ms y alcanza los 8.2 μV en Cz.

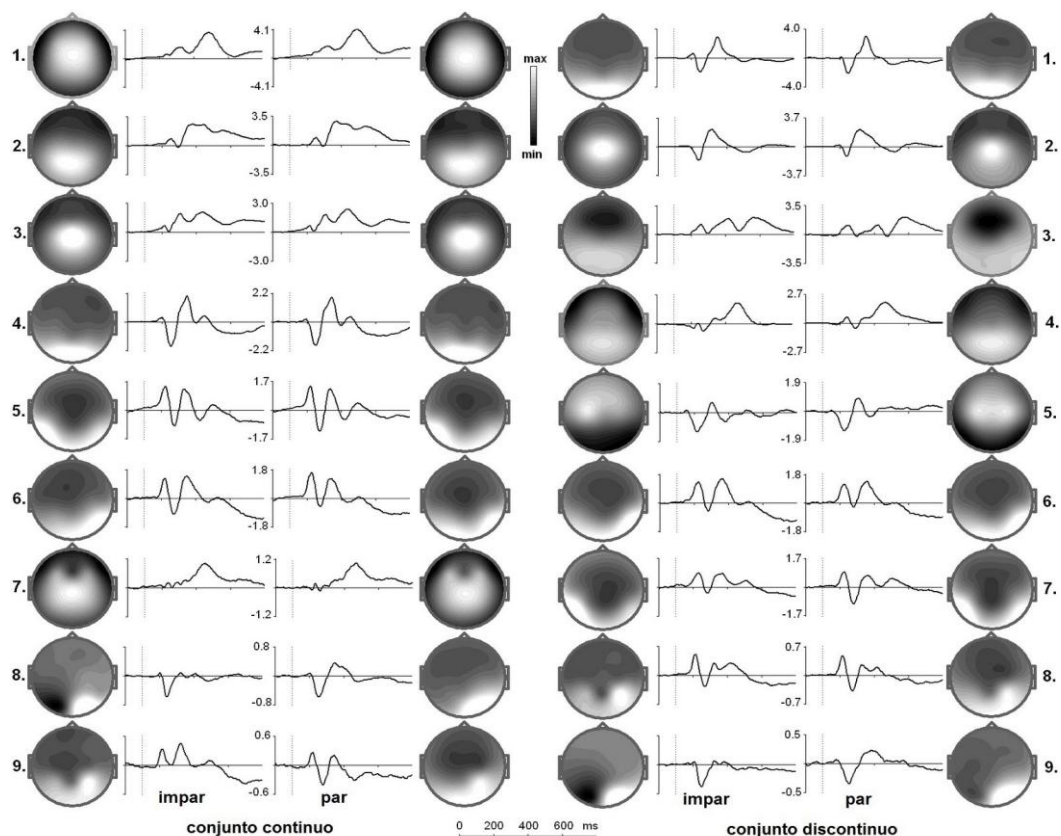
Figura 6.1. Topografías de los potenciales positivos tardíos.



6.2. Fiabilidad de la descomposición AIC al dividirla por la mitad.

Se han obtenido 19 componentes separados por el AIC, excluyendo del análisis aquellos componentes correspondientes a los movimientos oculares verticales y horizontales. Entre los restantes componentes se analizaron sólo aquellos con valores más altos de la varianza (en conjunto constituyen más del 90% de la varianza de la señal). Para estimar la fiabilidad de la descomposición AIC se utilizó un método de división en dos mitades. Todos los sujetos participantes en el estudio fueron separados en dos grupos, ya sea par o impar, según el número que se ocupaba en la base de datos. Dando esta separación su equivalente en la distribución por edad y sexo en ambos grupos. El análisis AIC se ha aplicado a la matriz de los PRAD computando el segundo estímulo para los dos grupos de sujetos, así como para la categoría de datos continuos y discontinuos de la tarea. Las topografías y los cursos temporales de los componentes independientes (CIs) resultantes se compararon entre ellos (Figura 6.2). La medida de similitud entre los componentes viene dada por los dos coeficientes de correlación obtenidos de forma separada para los mapas y los cursos temporales. La comparación de los componentes independientes entre ambos grupos el continuo y el discontinuo se presentan en la tabla 6.2.

Figura 6.2. Topografías y cursos temporales de los CIs para el conjunto continuo y discontinuo.



El número de componente se le asigna en función del valor máximo del componente. La varianza del componente se calcula según la fórmula que comentamos en el apartado “material y método” con los valores relativos que se presentan en la Tabla 6.2. Así mismo, se muestran los coeficientes de correlación entre los componentes extraídos de la colección de PRAD, en los dos grupos de sujetos divididos de forma arbitraria. Finalmente se calculan la topografía y el tiempo para el conjunto continuo y discontinuo.

Tabla 6.2. Fiabilidad de la descomposición AIC tras dividirla por la mitad.

	C.Continuo			C.Discontinuo		
#	Varianza %	Topografía	C. Temporal	Varianza %	Topografía	C. Temporal
1	15.2	0.99	0.99	18.7	0.99	0.97
2	18.7	0.98	0.95	8.3	0.83	0.95
3	9.7	0.99	0.98	17.1	0.93	0.88
4	13.2	0.99	0.99	11.4	0.96	0.92
5	10.6	0.99	0.94	7.3	0.91	0.93
6	14.5	0.97	0.93	14.7	0.99	0.99
7	3.1	0.97	0.96	7.9	0.95	0.85
8	1.8	0.73	0.73	3.1	0.95	0.93
9	3.1	0.96	0.63	1.9	0.97	0.81

6.3. Conjunto de componentes independientes.

La inspección visual de la Figura 6.1 muestra como los CIs calculados para el conjunto continuo y discontinuo son bastante similares. Los componentes que son independientes al máximo en el conjunto de preparación se presentan en la Figura 6.3. De acuerdo con las

imágenes sLORETA de los componentes se distribuyen en la circunvolución lingual del lóbulo occipital para el primer componente, y sobre la unión temporo-parietal izquierda y la derecha para el segundo y tercer componentes. Las coordenadas de las localizaciones del “Montreal Neurological Institute” (Evans y cols., 1993) de estos componentes se presentan en la Tabla 6.3. Los coeficientes de correlación entre estos componentes para el conjunto continuo y discontinuo se presentan por separado para la topografía y su evolución en el tiempo en la Tabla 6.3.

Figura 6.3. CIs sensoriales estables: BA18 y áreas BA39 derecha e izquierda.

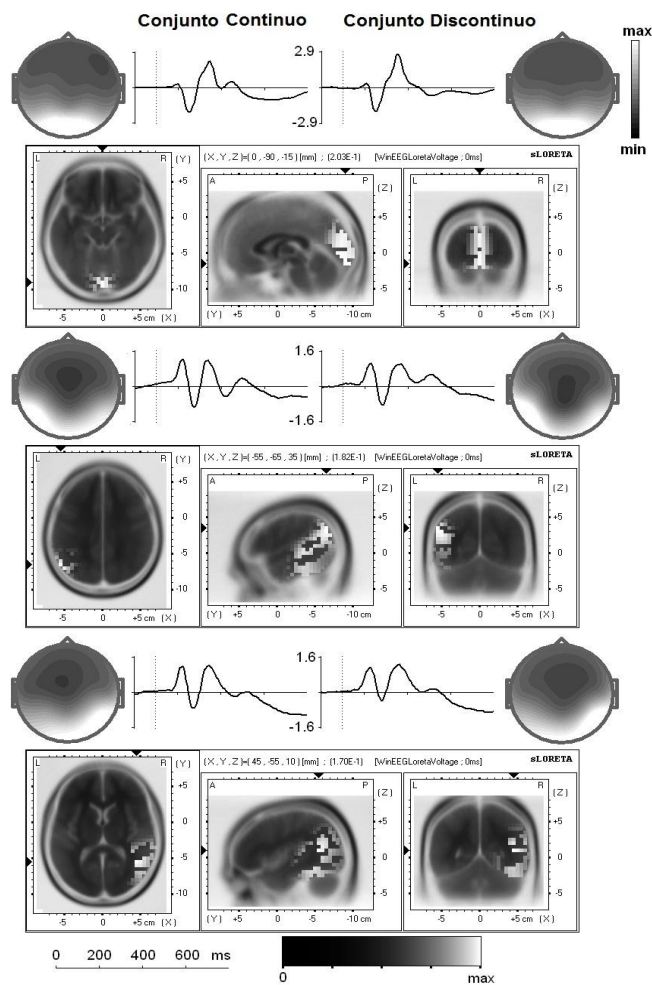


Tabla 6.3. Comparación entre las componentes independientes que son estables, tanto para el conjunto continuo como para el discontinuo.

#	Topografías	Evol. Temporal	Coordenadas MNI
1	0.99	0.90	(X= 0 , Y= -90 , Z= -15) Área de Brodmann 18, circunvolución Lingual, Lóbulo occipital
2	0.97	0.87	X= -55 , Y= -65 , Z= 35) Área de Brodmann 39, Circunvolución Angular, Lóbulo Parietal
3	0.98	0.95	(X= 45 , Y= -55 , Z= 10) Área de Brodmann 39, circunvolución Temporal Sup., Lóbulo Temporal

Los coeficientes de correlación se calculan por separado para la topografía y la evolución temporal entre los componentes independientes, extraídos del conjunto continuo y discontinuo. Las coordenadas MNI de la densidad más alta de corriente de los componentes se representan después con el software sLoreta.

El resto de componentes independientes se analizan por separado para cada conjunto de datos. Con el fin de asociar cada uno de los componentes con una funcionalidad las condiciones GO y NOGO fueron contrastados con el conjunto continuo, mientras que la condición Novel e Ignorar se contrastaron con el conjunto discontinuo.

6.3.1. Componentes GO y NOGO.

Los componentes que son específicos para el conjunto Continuo se presentan en la Figura 6.4. De acuerdo con sLORETA se encuentran en la corteza parietal media, la corteza motora suplementaria, la corteza fronto-orbitaria del lóbulo frontal y la corteza cingulada anterior (ver tabla 6.4).

Figura 6.4. CIs ejecutivos estables Línea fina (GO) y línea gruesa (NOGO): BA 5, BA 6, BA 8 y BA25.

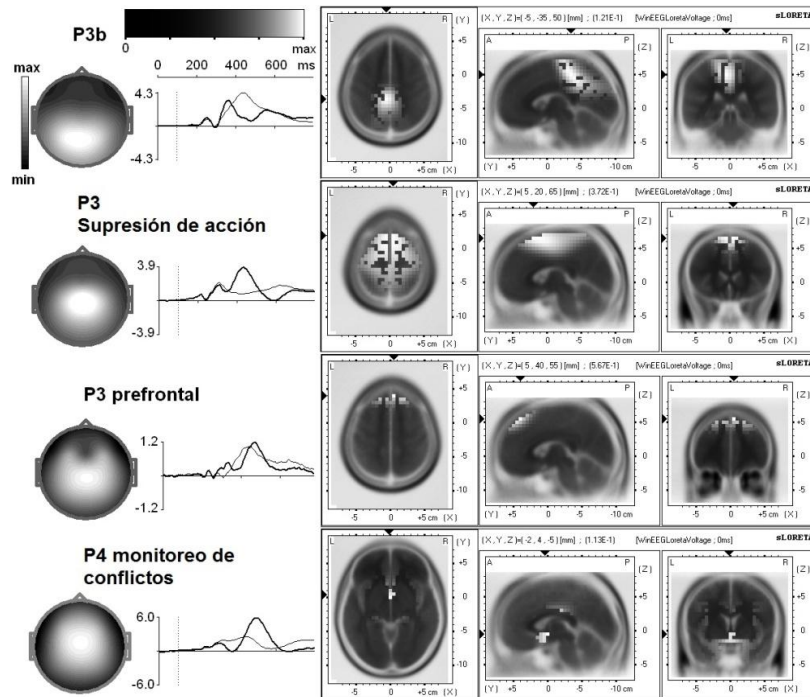


Tabla 6.4. Comparación del conjunto de componentes dependientes entre las condiciones NOGO y GO para el conjunto continuo.

#	Int. temporal	t	p<	T.Efecto	Coordenadas MNI
1	296-412	18.2	0.001	1.49	(X= -5, Y= -35, Z= 50) (MNI coords).Área de Brodmann 5. Lóbulo Parietal
2	288-384	17.1	0.001	1.46	(X= 5, Y= 20, Z= 65).Área de Brodmanna 6. Circunvolución Frontal Sup.Lóbulo Frontal
3	260-328	6.02	0.001	0.49	(X= 5, Y= 40, Z= 55) (MNI coords).Área de Brodmann 8. Circunvolución Frontal Sup.Lóbulo Frontal
4.	360-478	23.9	0.001	2.01	(X= 0, Y= 0, Z= -5).Área de Brodmann 25. Corteza Cingular AnteriorSistema Límbico

Los intervalos temporales se definen como la anchura en la mitad del máximo del componente más grande de las dos condiciones. Los valores t, p y el tamaño efecto se calculan a través de la distribución de valores de los componentes, obtenidos en cada individuo en el intervalo de tiempo correspondiente. Las coordenadas MNI se toman desde el software sLoreta.

El componente parietal es sustancialmente mayor para la condición GO, con el tamaño efecto de 1,49, y alcanza su pico máximo en la latencia de 340 ms para la condición GO. En

cambio, los componentes premotor y cingulado son mayores para la condición de NOGO, con el tamaño efecto correspondiente de de 1.46 y 2.01, y las latencias de los componentes son de 340 y 400 ms respectivamente. El componente generado sobre la corteza fronto-orbitaria, en contraste con otros componentes difiere ligeramente entre las condiciones NOGO y GO, con un tamaño efecto moderado de 0.49 que se debe principalmente a una latencia un poco más corta que la de los componentes en respuesta a la señal GO en comparación con la señal NOGO (alrededor de 30 ms).

6.3.2. Componentes “Novelty”.

Los componentes que son específicos para el conjunto discontinuo se presentan en la Figura 6.5. De acuerdo a las imágenes sLORETA se encuentran en la corteza auditiva primaria (BA 41), la corteza cingulada media, la corteza parietal y la premotora (ver Tabla 6.5). Todos estos componentes dominan en la condición “novelty” y están casi ausentes en la condición ignorar, con un tamaño efecto que oscila entre 1.6 y 2.1.

Figura 6.5. CIs novelty estables, Línea fina Ignorar y línea gruesa novel: BA6, BA5, BA31 y

BA41.

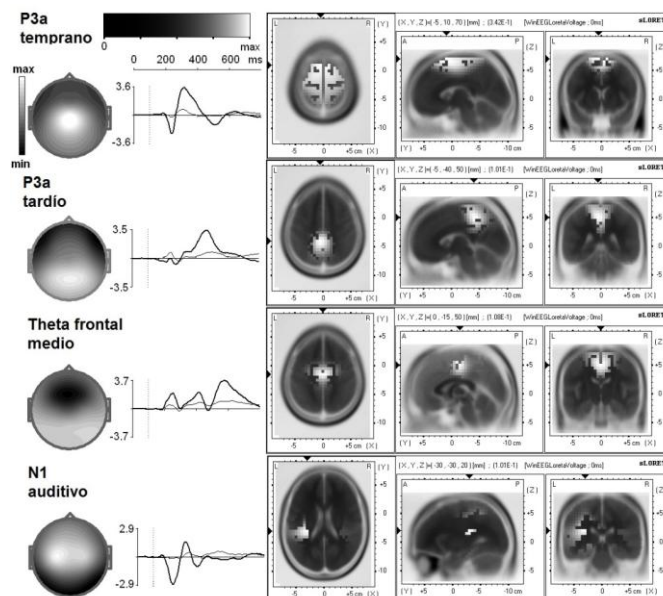


Tabla 6.5. La comparación de los componentes dependientes entre las condiciones Novel e Ignorar del conjunto Discontinuo.

#	Intervalo temporal	t	p<	Tamaño efecto	Coordenadas MNI
1	184-292	16.5	0.001	1.58	(X= -5, Y= 10, Z= 70) (MNI coords)Área de Brodmann 6, Circunvolución Frontal SupLóbulo Frontal
2	300-408	23.7	0.001	2.08	(X= -5, Y= -40, Z= 50) (MNI coords)Área de Brodmann 5. Lóbulo Parietal
3	424-536	18.6	0.001	1.66	(X= 0, Y= -15, Z= 50) (MNI coords)Área de Brodmann 31, Lóbulo Paracentral.Lóbulo Frontal
4	88-156	21.1	0.001	1.95	(X= -30, Y= -30, Z= 20) (MNI coords)Área de Brodmann 41, Circunvolución Temporal Sup.Lóbulo Temporal

6.4. Comparación con estudios convencionales de PRAD.

El análisis de los PRAD referenciados a lóbulos de las orejas (Figura 6.1) muestran que los estímulos GO, NOGO y Novel producen tres tipos de ondas positivas tardías que están ausentes en respuesta a los estímulos “ignorar”. Estas onda positivas son respectivamente P3 GO, P3 NOGO y P3 novelty. Estas tres ondas diferentes muestran diferentes picos de latencias (340 ms para GO, 400 ms para NOGO y 220 ms para Novelty) y diferentes distribuciones (parietal-central para P3 GO, fronto-central para NOGO y central para P3 Novelty). Estos hallazgos se han observado previamente en otros estudios in tareas GO/NOGO para estos mismos componentes ejecutivos (Simson y cols., 1977; Falkenstein y cols., 1999; Fallgatter y Strik, 1999; Bokura y cols., 2001) y en tareas de tres estímulos para el componente novel (Escera y cols., 1988; Friedman y cols., 2001).

6.4.1. Componentes relacionados con la visión.

En el diseño de nuestro paradigma de dos estímulos, los segundos pares de estímulos tienen una cosa en común: todos ellos incluyen una breve presentación de los estímulos visuales. Por lo tanto, si nuestra hipótesis nula resulta correcta, y el AIC nos permite descomponer los PRAD en componentes funcionalmente significativos, entonces debe haber componentes que son similares para el conjunto continuo y discontinuo y que reflejan las etapas del flujo de información visual. De hecho hemos sido capaces de separar por lo menos tres conjuntos invariantes de componentes que (de acuerdo a su evolución en el tiempo y su localización espacial), reflejan etapas sucesivas del procesamiento de información visual en las redes occipito-temporo-parietales. Uno de los componentes fue localizado en el lóbulo occipital y consistió en una secuencia de perturbaciones positivas (latencia a 100 ms), pico negativo (a 150 ms) y de nuevo pico positivo (240 ms). Estas fluctuaciones se asemejan a los

hallazgos previos de la onda visual N1 (Paz-Caballero y García-Austt, 1992; Hillyard, Anllo-Vento, 1998; Näätänen, 1992).

Los otros dos componentes visuales fueron localizados en la unión temporo-parietal en los hemisferios izquierdo y derecho y consistió en una serie de fluctuaciones positivas (con pico de latencia de 120 ms), negativas (170 m) y positivas (240 ms). Estos dos CI parecen corresponder a ondas distribuidas por la región occipito-temporal bilateral N170 descritas en numerosos estudios sobre PRAD que se correlaciona con el procesamiento de objetos (Itier y Taylor, 2004). La onda N170 es fiable para las imágenes de caras más que a cualquier otra categoría de objeto visual (Itier y Taylor, 2004). Aunque los generadores neuronales exactos de esta onda son todavía objeto de debate, esta onda puede reflejar la codificación de la estructura visual (Rossion y cols., 2003).

6.4.2. Componentes Ejecutivos.

Nuestros datos AIC muestran que la onda P3 GO (provocada en respuesta a las señales GO) se compone de por lo menos dos CIs similares con picos de latencias (alrededor de 340-350 ms). El CI más grande es un componente parietal distribuido positivo y el más pequeño es un componente generado a nivel frontal. De acuerdo con sLORETA el componente grande se genera en las áreas de Brodmann 5 y 7 de la corteza parietal, mientras que el componente más pequeño se genera en el BA 8. El componente P300 parietal tiene un curso temporal similar para GO y para la condición NOGO hasta 280 ms y se aleja sustancialmente a los 340 ms con un tamaño efecto de 1,5. El componente P300 frontal se observó casi con la misma amplitud pero con latencias ligeramente diferente para las condiciones GO y NOGO. Al parecer, las áreas parietales (BA 5 y 7) y las frontales (BA 8) se activan tanto para la señal GO y NOGO durante al menos los primeros 280 ms. Estos datos PRAD se adaptan bien a los últimos estudios de RNM funcional que muestran que las imágenes visuales de los estímulos relevantes son topográficamente representados tanto en áreas corticales parietales y frontales (revisión reciente ver Silver y Kastner, 2009).

El componente P300 parietal domina la ventana temporal durante 300-400 ms en la condición GO en comparación con la condición de NOGO. El pico de latencia (alrededor de 340 ms) y la topografía (distribución parietal) de este componente se ajusta a los parámetros correspondientes de la onda P3b se produce en los paradigmas oddball en respuesta a los objetivos raros (Polich, 2007). Este componente es muy similar a los componentes parietales

extraídos por el AIC en una serie de PRAD individuales calculados para los sujetos sanos y pacientes esquizofrénicos realizando una tarea de estímulos GO / NOGO (Olbricht y cols., 2005).

Se han sugerido varios significados funcionales de los componentes P3b (en una revisión reciente ver Soltani y Knight, 2000; Polich, 2007). El más influyente de ellos se refiere al componente de la actualización de la memoria de trabajo (Donchin, 1981), aunque esto fue poco definido a nivel psicológico, y no se asoció con un circuito neurofisiológico o con mecanismos celulares concretos. Por lo tanto, fue criticado en trabajos posteriores (Verleger, 1988). En registros intracraneales (Clarke y cols., 1999; Kropotov y Ponomarev, 1991), las ondas P3b se generan en diversas estructuras corticales y subcorticales, lo que indica una amplia distribución del componente P3b.

El análisis de componentes independientes en el presente estudio muestra que la onda positiva tardía relacionada con las señales NOGO incluye dos CI. El primer componente tiene una distribución central con una latencia máxima de 340 ms, que es 60 ms más corto que la media de latencia de la respuesta, y está totalmente ausente en respuesta a las señales GO. De acuerdo con las imágenes sLORETA de este componente se genera en la corteza premotora (área de Brodmann 6). Este componente corresponde a los potenciales subdurales registrados en corteza premotora suplementaria en respuesta a tareas GO / NOGO que aparece en los pacientes epilépticos, en respuesta a las señales NOGO (Ikeda y cols., 1999). La participación de esta parte de la corteza en la inhibición motora fue demostrada por el hecho de que la estimulación directa de la corteza motora suplementaria previa en pacientes epilépticos inhibe las acciones motoras en curso (Ikeda y cols., 1993). Un reciente meta-análisis de estudios de RNMf en tareas GO / NOGO demuestra que el área de Brodmann 8 es una de las zonas más activas de la corteza (Simmonds y cols., 2008), lo que apoya la participación de esta área en la selección de respuesta y en la inhibición de las respuestas. Así pues, podemos asociar la distribución del CI central P340 NOGO, con la inhibición de la acción motora preparada en respuesta a las señales de NOGO.

El segundo CI relacionado con la respuesta NOGO identificado en el presente estudio tiene una distribución más frontal en comparación con el componente de supresión P340 motor. Este segundo componente presenta un pico a los 400 ms, lo que corresponde a la latencia media de respuesta a las señales GO. Cabe destacar aquí que cuando se contrasta con las señales GO, este componente presenta una fuerte deflexión a los 270 ms. Esta parte

negativa del CI puede estar asociada con el componente N270 NOGO, comúnmente interpretado como una diferencia entre los PRAD que generan las señales GO y NOGO y llamado también N2 NOGO (Pfefferbaum y cols., 1985; Bekker y cols., 2005). Esta deflexión N2 NOGO antes de una respuesta virtual, se ha asociado con la inhibición de respuesta (Jodo y Kayama, 1992) y el control de conflictos o monitoreo (Nieuwenhuis y cols., 2003). La onda ha sido inconsistente y localizada en diferentes áreas corticales como la corteza cingular anterior (Bekker y cols., 2005), las áreas premotora y prefrontal inferior izquierda (Kiefer y cols., 1998), la corteza medial posterior (Nieuwenhuis y cols., 2003), y las áreas lateral orbitofrontal derecha (Bokura y cols., 2001). La imagen sLORETA en el presente estudio apoya la localización de la fuente de los componentes en la corteza cingular anterior. Teniendo en cuenta la participación de la corteza cingular anterior en una operación de control de conflictos hipotéticos (Van Veen y Carter, 2002; Schall y cols., 2002; Botvinick, 2007), podemos asociar el CI P400 frontal y central seleccionado en el presente estudio pues con un monitoreo de conflictos. De hecho, en el paradigma de dos estímulos utilizados en el presente estudio el sujeto desarrolla un modelo de comportamiento: pulsar un botón en respuesta a dos "animales" (AA). Cuando el segundo estímulo es una "planta" que aparece después de la primer "animal" (condición NOGO), este estímulo no se ajusta al modelo de comportamiento (conflicto) y este conflicto parece activar las neuronas de la corteza cingular anterior, que controlan esta situación de conflicto.

6.4.3. Componentes Novelty.

Los cuatro CI extraídos en nuestro estudio en respuesta a los estímulos novel incluyen un componente generado en la corteza auditiva primaria. El primer componente N1 tiene una parte negativa con una latencia de 120 ms que corresponde al CI auditivo convencional que se ha encontrado en numerosos estudios anteriores (Näätänen, 1992).

El segundo componente novel tiene una distribución central con una perturbación positiva alcanzando a los 220 ms, lo que corresponde al componente novel encontrado en estudios previos usando mapeos de densidad de corriente convencionales (Escera y cols., 1998), mediante el análisis de componentes principales (Dien y cols., 2003), y por el análisis de CI realizado sobre un evento EEG epoch (Debener y cols., 2005). Dos modelos fueron sugeridos para explicar el significado funcional del componente novel o P3a: un modelo de cambio de la atención (Escera y cols., 2001) y un modelo de inhibición de la respuesta (Goldstein y cols., 2002). En el modelo de cambio de la atención el P3 novel refleja el cambio involuntario de

atención con respecto a los sucesos desviantes o anormales que puedan distraer al sujeto de una tarea principal. En el modelo de inhibición de respuesta, se asume que la detección de un evento anormal o desviante conduce a la actualización de contexto y, después de la identificación correcta de los estímulos, y a la supresión de la respuesta que se ha activado por la detección de la desviación. De acuerdo con las imágenes sLORETA de este componente se genera en el área premotora de la corteza, lo que apoya el modelo de inhibición de respuesta. De hecho, la topografía de este componente es similar a la topografía del componente de supresión de P3 separados de la colección de PRAD NOGO / GO (véase el análisis de los componentes ejecutivos del apartado anterior).

El tercer componente tiene una distribución parietal con una onda positiva que alcanza un máximo a los 360 ms. Se ajusta muy bien con el curso temporal y la topografía del componente parietal (P3b) observada en el presente estudio, en respuesta a las señales GO y NOGO. La parte parietal tardía de la respuesta eléctrica del cerebro a los estímulos novel se informó en muchos estudios previos (Escera y cols., 1998, 2001).

Nuestro estudio no sólo confirma los anteriores intentos de separar los componentes noveles relacionados, sino que también nos ha permitido descubrir un nuevo componente. Este nuevo componente se genera en la corteza cingular media y consiste en un estallido de ondas theta, con una frecuencia media de 6,25 Hz (entre 6 y 7 Hz). La frecuencia y la ubicación de este componente theta corresponde a los parámetros de la actividad denominada "ritmo frontal theta de la línea media" (Inanaga, 1998). El significado funcional del ritmo frontal theta de la línea media en el ser humano no está claro, sin embargo, algunos hallazgos evidencian una asociación del mismo con una respuesta de orientación (Dietl y cols., 1999.) y con la asignación de recursos cognitivos por el sistema de atención (Sauseng y cols., 2007). Cabe señalar aquí que la aplicación del análisis de componentes principales ha permitido a algunos autores localizar el P3 novel en la corteza cingular anterior (Dien y cols., 2003).

6.4.4. Datos clínicos y de comportamiento.

Las medias y los valores de p relacionados con las escalas clínicas empleadas se presentan en la tabla 6.6a y 6.6b. El grupo de sujetos con TDAH obtuvo puntuaciones más altas que el grupo control en aquellos síntomas de la subescala de inatención ($t(146) = 25.838$, $Z = -11.2$, $p < 0.001$), los síntomas de la subescala de hiperactividad / impulsividad ($t(146) = 16.668$, $Z = -10.2$, $p < 0.001$), los síntomas de la Escala Total TDAH ($t(146) = 26.940$, $Z = -11.0$, p

<0.001), así como en relación con el Índice General de severidad ($t(146) = 14.219$, $Z = -8.4$, $p < 0.001$).

Tabla 6.6a. Estadísticas de los datos conductuales.

	TDAH	Controles
Edad	24,08 (8,60)	31,22 (11,05)
Sexo (v/m)	163/151	161/153
Lateralidad (d/z)	292/22	288/26
Síntomas de inatención adulto	6,12 (2,00)	***0,07 (0,25)
Síntomas de hiperactividad / impulsividad del adulto	4,51 (2,27)	***0,08 (0,28)
Síntomas generales TDAH adulto	10,64 (3,33)	***0,15 (0,39)
Síntomas inatención infantiles	6,91 (1,87)	***0,32 (0,29)
Síntomas de hiperactividad / impulsividad infantiles	4,04 (2,69)	***0,17 (0,13)
Síntomas generales TDAH infantil	10,95 (3,76)	***0,96 (0,33)
Índice de severidad	1,30 (0,67)	***0,17 (0,14)

La desviación estándar se muestra entre paréntesis. Los asteriscos indican las diferencias significativas cuando comparamos al grupo TDAH (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

En la tabla 6.6b, se muestran los datos referentes a los cuestionarios Amen cumplimentados por los sujetos adultos de la muestra, según sistemas cerebrales. Si comparamos al grupo control, con el grupo TDAH, éste último exhibe unos valores significativamente aumentados. Por ejemplo, alteraciones a nivel del sistema temporal ($Z = -2.1$, $p < 0.05$), o alteraciones a nivel del sistema cingular ($Z = -2.0$, $p < 0.05$), y alteraciones en la subescala de los ganglios basales ($Z = -3.5$, $p < 0.001$).

Tabla 6.6b. Datos clínicos y de comportamiento C.Amen.

	TDAH	Controles
Ganglios Basales	1.42 (0.98)	***0.10 (0.19)
Sistema Cingular	0.70 (0.69)	***0.04 (0.09)
Sistema Temporal	1.38 (0.88)	***0.13 (0.21)
Corteza Prefrontal	2.15 (0.84)	***0.32 (0.29)
Sistema límbico profundo	0.77 (0.70)	***0.16 (0.21)

La desviación estándar se muestra entre paréntesis. Los asteriscos indican las diferencias significativas cuando comparamos al grupo TDAH con los controles (* <0.05 , ** $p<0.01$, *** $p<0.001$).

En la tabla 6.7 aparecen los parámetros comportamentales de los participantes en la tarea VCPT. El grupo TDAH mostró un número significativamente mayor de errores de omisión ($Z = -5.0$, $p < 0,001$) y de errores por comisión ($Z = -2.42$, $p < 0.05$) y significativamente mayor número de errores en los tiempos de reacción (RT) ($t(148) = 11.91$, $p < .001$), en comparación con el grupo control.

La Tabla 6.7. Muestra los resultados de las escalas clínicas de los participantes en las tareas visuales (VCPT).

	TDAH	Controles
EO errores omisión	3,46 (4,81)	**1,23 (1,71)
Tiempo reacción GO	410,41 (92,03)	*419,42 (94,06)
Error estándar de TR	11,91 (3,70)	***8,20 (2,55)
Errores por comisión (NOGO)	2,08 (3,69)	***0 ,45 (0,80)

La desviación estándar se muestra entre paréntesis. Los asteriscos indican las diferencias significativas cuando comparamos al grupo TDAH con el grupo control (* <0.05 , ** $p<0.01$, *** $p<0.001$).

6.4.5. Componentes Independientes PRAD.

El promedio de los cursos temporales de los CIs seleccionados, separados en el grupo control y el grupo de sujetos con TDAH, se presentan en las Figuras 6.3, 6.4 y 6.5, a la izquierda. De acuerdo con sLORETA, en la figura 6.3 se muestran las fuentes de máxima densidad de corriente de los tres CIs distribuidos a lo largo del giro lingual del lóbulo occipital para el primer componente (BA 18), y sobre la cisura izquierda y temporo-parietal derecha del segundo componente (BA39 izquierda) y el tercer componente (BA 39 derecha). Los tres componentes específicos del conjunto continuo se encuentran en la corteza parietal media (BA 5), en la corteza motora suplementaria (BA 6 NOGO), y en la parte anterior de la corteza cingular (BA 25). Los cursos temporales y la localización de los componentes NOGO, se ilustran en la Figura 6.4. Mientras que el componente parietal es el más grande de la condición de GO, los componentes premotores y del cíngulo son mayores para la condición NOGO. El componente novelty (BA 6) se encuentra en la corteza premotora (Figura 6.5, a la derecha).

Se han reportado latencias más cortas en el componente P3a en niños y adolescentes con TDAH y estos hallazgos han sido interpretados en términos de una evaluación ineficaz de los estímulos desviados que resulta en una mayor distracción (Keage y cols., 2006). Esta diferencia también se ha observado en el presente estudio con respecto al componente BA 6 novelty. Sin embargo, debido al gran parecido con el componente BA 6 NOGO debido a su topografía y localización, lo hemos interpretado en términos de procesos ejecutivos de tipo inhibitorio inducidos por la detección precoz de la desviación (Goldstein y cols., 2002).

Las diferencias entre el grupo control y el grupo de TDAH no solo son a nivel ejecutivo, sino también a nivel sensorial (BA 18 o BA 21). Estas conclusiones se han corroborado en otros estudios que muestran desviaciones sensoriales en relación con afectación de áreas primarias sensoriales y en relación con desviaciones en el componente novelty (Keage y cols., 2006; Van Mourik y cols., 2007; Gumenyuk y cols., 2005).

6.5. Clasificación.

Para cada uno de los siete componentes independientes sólo hemos tenido en cuenta el curso temporal en un lugar concreto para introducirlo en el algoritmo de extracción de características. La selección del sitio se hizo mediante la amplitud máxima de los respectivos CIs en las diferentes 19 localizaciones según sistema internacional 10-20 EEG, el cual podemos

ver en las Figuras 6.3, 6.4 y 6.5. El conjunto de CI se generó automáticamente usando la siguiente plantilla de configuración: punto de inicio del curso temporal 0 ms, punto final 600 ms. El tamaño de la ventana fue de 100 ms (+/- 25% y +/- 50%). El tamaño del paso temporal fue de 4 ms. El conjunto de características seleccionado automáticamente por el algoritmo de selección, compuesto a su vez de la combinación de cinco características obtuvo un buen rendimiento, con excepción de los valores de latencia de CIs de mínima amplitud. El conjunto de características se compone de 4 CIs: el componente novelty o BA 6, los componentes BA 18, BA 25 y BA 5. La ventana temporal correspondiente fue: 112-160 ms para el componente novel, 292-364 ms para el componente BA 18, 480-528 para el componente BA 25 y 440-540 ms para el componente BA 5.

Usando un algoritmo basado en soporte vectorial no-lineal de "10-fold" como abordaje de validación cruzada, la precisión de la tipificación de los diferentes subtipos de TDAH fue del 92% (sensibilidad 90%, especificidad 94%). El rendimiento de sistema lineal de soporte vectorial fue del 90%.

El diagnóstico objetivo dentro del grupo de sujetos con TDAH es poco probable, dado que los diagnósticos clínicos se basan en observaciones y percepciones bastante subjetivas del comportamiento que experimentan los sujetos, siempre bajo la perspectiva muy personal y la experiencia del clínico que evalúe al sujeto. En el presente estudio se ha intentado contribuir a mejorar dicha objetividad en el diagnóstico del TDAH. Para conseguir el propósito se ha utilizado una modificación de una tarea visual del tipo GO/NOGO, donde hemos obtenido respuestas cognitivas del tipo PRAD en cuatro condiciones diferentes. Usando filtros genéricos espaciales construidos teniendo en cuenta el conjunto de los 320 sujetos sanos usados como grupo control, se aplicó el AIC a cada uno de los PRAD individualmente, en combinación con un sistema de clasificación no lineal basado en SVM en el contexto de sujetos diagnosticados de TDAH según criterios clínicos. De esta forma se ha investigado como las latencias o las amplitudes de cada PRAD se pueden usar para discriminar entre sujetos TDAH con respecto al grupo control. Para conseguir este objetivo se han descompuesto las respuestas PRAD en siete CIs según las respuestas diferentes obtenidas en una tarea visual, introduciendo los datos resultantes de los cursos temporales en un sistema no-lineal del tipo SVM.

El conjunto total promediado de los PRAD en respuesta al segundo estímulo para la condición GO y NOGO, así como para la condición Novel e Ignorar se presentan en la Figura 6.6 y 6.7. Las amplitudes máximas de las ondas con polaridad positiva se encuentran en Pz para la

condición GO con un pico a 345 ms y en Cz para la condición NOGO con un pico a 370 ms. Para la condición Novel e Ignorar las amplitudes máximas con polaridad positiva se encuentran a nivel occipital a 260 ms y 250 ms respectivamente.

Figura 6.6. Gran promedio de PRAD para la condición GO y NOGO. Respuesta al segundo estímulo, en verde aparece la condición GO y en rojo la condición NOGO. El eje x representa el tiempo en mseg y el eje y la amplitud en μV .

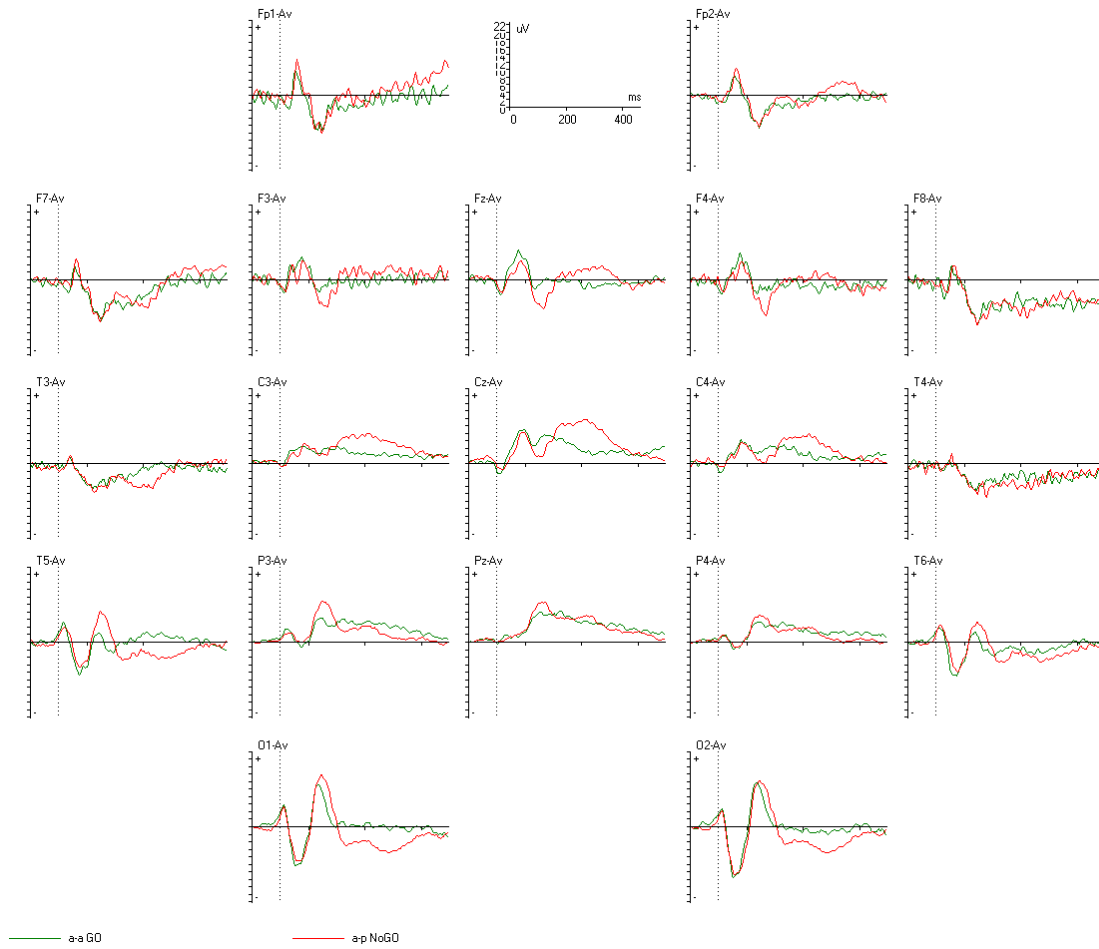
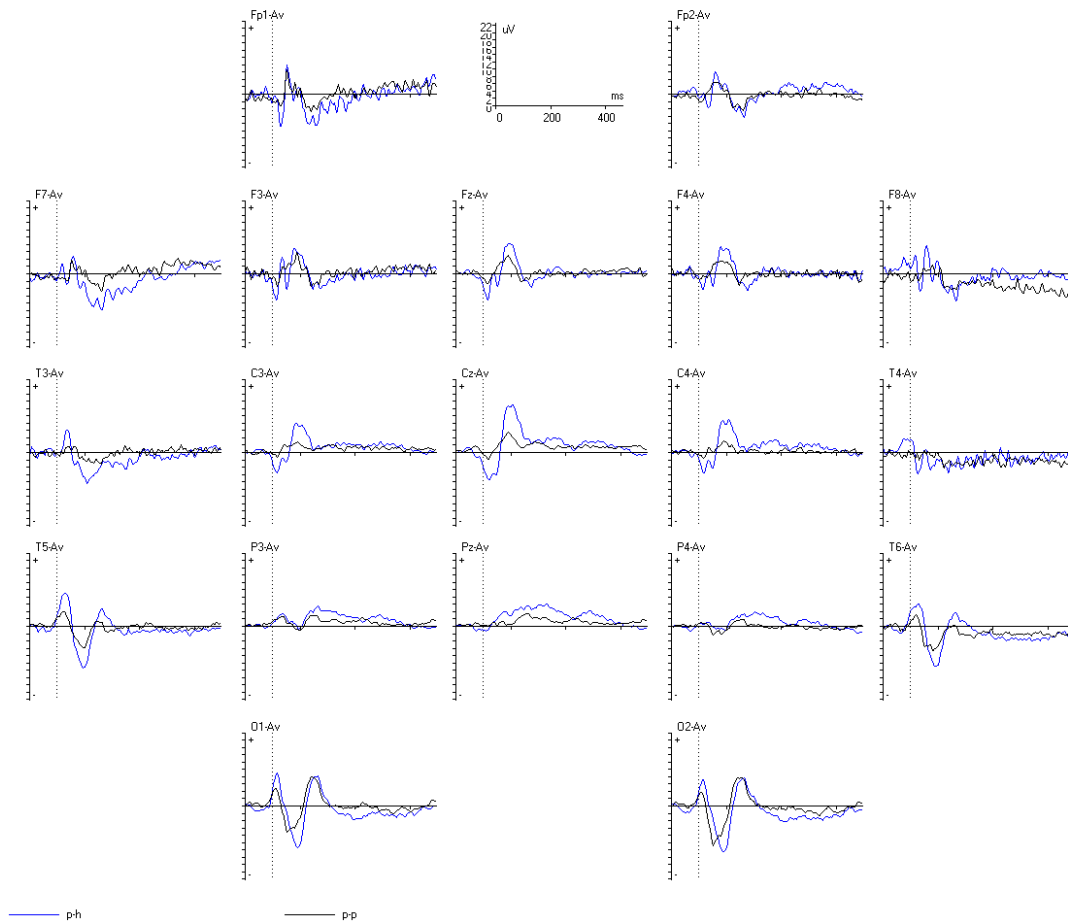


Figura 6.7. Gran promedio de PRAD para la condición Novel y Ignorar. Respuesta al segundo estímulo, en azul aparece la condición Novel y en Negro la condición Ignorar. El eje x representa el tiempo en mseg y el eje y la amplitud en μV .



Los componentes independientes separados por AIC correspondientes a los movimientos oculares fueron excluidos de análisis posteriores. De los componentes AIC restantes, sólo aquellos existentes en ambos grupos el de TDAH y el control fueron analizados. Las topografías y los cursos temporales de activación de los CIs resultantes se presentan en la Figura 6.8 para la condición GO y NOGO y en la Figura 6.9 se muestran los CIs para la condición Novel e Ignorar.

La Figura 6.8 y 6.9 muestran como algunos de los CIs calculados para el conjunto continuo tanto para la condición GO como NOGO, se encontraron en ambos conjuntos de datos. El conjunto de componentes independiente se presenta en la Figura 6.10.

Figura 6.8. Topografías y curvas de activación de los CIs para la condición GO. El AIC se calculó para los PRADs del grupo TDAH (columna de la derecha), grupo control (columna de la izquierda), para un intervalo de tiempo posterior al inicio del segundo estímulo para la condición GO. El eje X siempre representa tiempo en ms y el eje Y amplitud en μV .

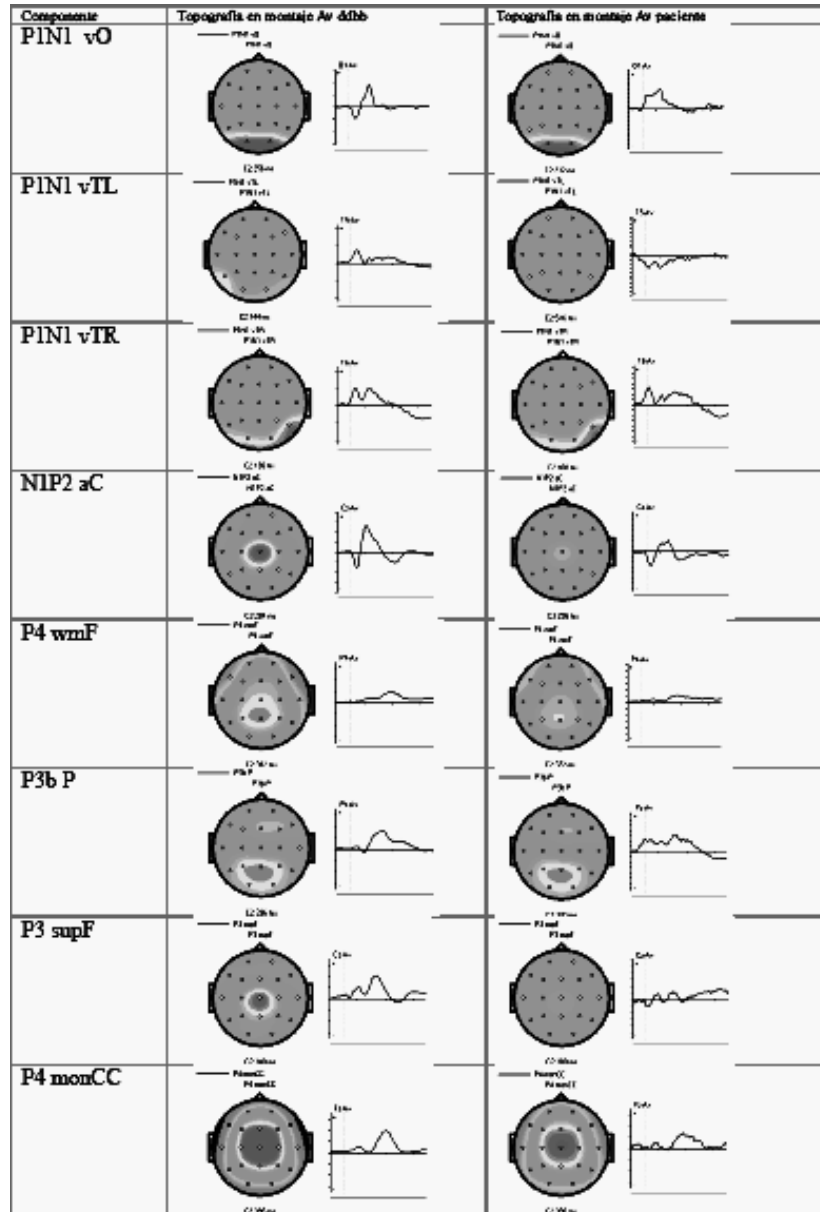
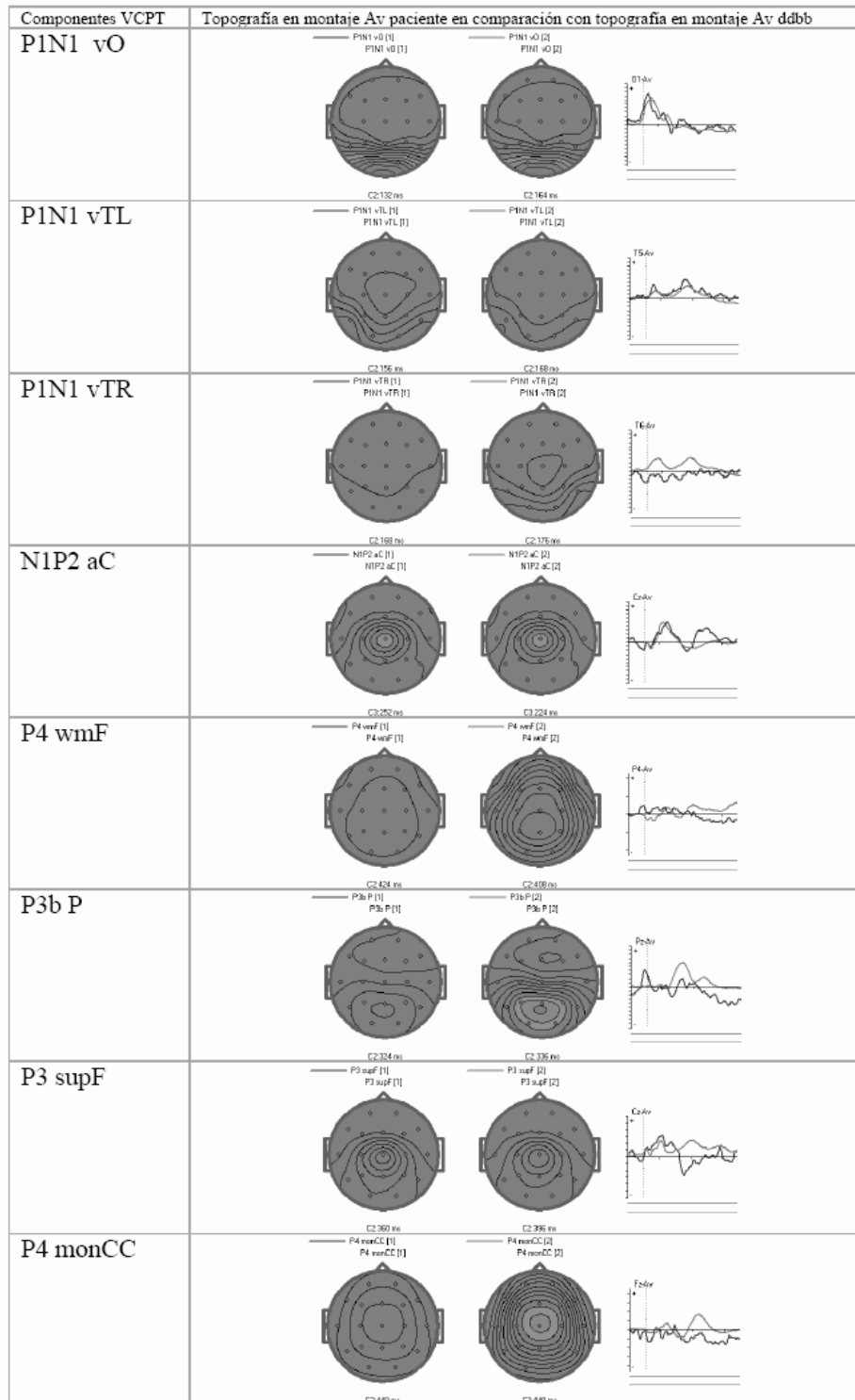


Figura 6.9. Topografías y curvas de activación de los CIs para la condición NOGO. El AIC se calculó para los PRADs del grupo TDAH (columna de la izquierda), grupo control (columna de la derecha), para un intervalo de tiempo posterior al inicio del segundo estímulo para la condición NOGO (línea gris grupo control). El eje X siempre representa tiempo en ms y el eje Y amplitud en μV .



Como medida de la similitud entre componentes presentes en ambos grupos, se obtuvieron los coeficientes de correlación para ambas topografías y curvas de activación temporal, mostrándose los resultados en la tabla 6.13. Los coeficientes de correlación para las curvas de activación se calcularon de forma independiente para la condición GO y NOGO y para la condición Novel e Ignorar respectivamente. Y el etiquetado de los componentes se realizó de acuerdo con su localización y la condición de la tarea de donde fueron extraídos.

Tabla 6.13. Similitud entre CIs para el grupo control y TDAH.

GO/NOGO CIs				Novelty / Ignorar CIs							
IC#	Topografía	C.Temporal		IC #	BA	Función	Topografía	C. Temporal		BA	Función
1	0.99	0.90	0.94	14.4	25	Monitor	0.99	0.92	0.95	8	GoNogo
2	0.98	0.96	0.85	17.5	7	Go_Nogo	0.98	0.96	0.88	7	P3pf
3	0.99	0.68	0.89	10.1	39	P7-P8	0.99	0.90	0.81	37	Ignorar
4	0.99	0.76	0.91	7.8	5	P3b	0.99	0.94	0.82	21	Ignorar
5	0.98	0.88	0.65	4.5	39	P7-P8	0.98	0.67	0.39	47	F7-F8
6	0.96	0.85	0.93	3.4	6	Sup	0.96	0.52	0.88	6	Novel
7	0.99	0.90	0.25	15.1	31	MidTheta	0.99	0.87	0.77	33	Novel
8	0.98	0.97	0.83	12.3	32	MCC					

En la Figura 6.10, se muestran el conjunto de los CIs y las imágenes sLORETA de la circunvolución fusiforme del lóbulo temporal derecho (BA37 ignorar), y la de la circunvolución media temporal (BA21 ignorar). Los componentes temporales 37 y 21 consisten en una secuencia de picos positivos a 120 ms y negativos a 170 y 180 mseg respectivamente, y picos positivos alrededor de 260 y 270 mseg respectivamente. La deflexión negativa más profunda se produce en la localización occipito-temporal, onda N170 ya descrita con anterioridad en muchos estudios de PRAD (Itier y Taylor, 2004; Näätänen y Hillsdale, 1992).

Los CIs del conjunto continuo GO/NOGO se presentan en la Figura 6.11. De acuerdo con sLORETA, se localizan en corteza cingular anterior (BA25 NOGO), en zona precuneal (BA7 GO/NOGO), y en la circunvolución frontal media (BA6 GO), así como en la corteza motora suplementaria (BA6 NOGO), y en la corteza premotora (BA6 GO/NOGO). El último componente muestra una distribución en corteza dorsolateral frontal BA8 (GO). El componente frontal medio distribuido alrededor del área 25 NOGO de Brodmann, muestra una polaridad negativa alrededor de 270 mseg y un pico positivo alrededor de 400 mseg, con una deflexión negativa que se asemeja a la onda N2 NOGO convencional (Nieuwenhuis y cols., 2003). El CI de distribución

parietal BA7 GO/NOGO y el BA6 muestran picos de polaridad positiva alrededor de 350 mseg y corresponden a la conocida onda P3b, que aparece en respuesta al estímulo diana (Polich, 2007). El CI BA6 NOGO tiene una distribución central y se caracteriza por tres picos positivos, con uno más prominente a 350 mseg. El componente BA6 GO/NOGO tiene distribución central y presenta una fluctuación positiva alrededor de 320 mseg (curva temporal GO) y otro a 260 mseg (curva temporal NOGO) respectivamente. Cuando comparamos las curvas GO y NOGO, la diferencia entre ambas curvas la BA6 NOGO y la BA6 GO/NOGO, muestra la típica curva NOGO-P3 y NOGO-N2 descrita en trabajos previos de PRAD (Falkenstein y cols, 1999).

El CI BA8 es un componente ejecutivo, situado en la circunvolución frontal superior. Existe un pico de polaridad positiva de amplitud en el rango de tiempo de 160-328 mseg de distribución sobre corteza dorsolateral frontal normalmente de más localizado en hemisferio derecho y cuya función en relación con las redes de información parietales, es decidir (como en el caso del CI BA6 GO/NOGO) si apretar o no apretar el botón del ratón según los estímulos recibidos, planificar futuras acciones siempre en base a la información visuo-espacial tramitada en dichas redes.

En la Figura 6.12 se presentan los CIs para el conjunto discontinuo Ignorar/Novel. De acuerdo por sLORETA, estos se localizan en el área motora suplementaria (BA5 novelty), en la circunvolución parahipocampal (BA28 novelty), en el área premotora (BA6 novelty) y en la corteza cingular anterior (BA33 novelty).

El componente Novelty BA5 muestra un pico prominente a los 330 mseg. Existe una deflexión posterior tardía parecida al componente P3a, con pico de 300 a 350 mseg tras recibir estímulo (Keage y cols., 2006). El componente novelty BA28 se caracteriza por una deflexión negativa a los 120 mseg y dos positivas a 200 y 370 mseg. El pico negativo recuerda al componente N1 auditivo (Kropotov y cols, 2000). El componente novelty BA6 muestra una deflexión negativa a los 140 mseg y un pico positivo a los 210 mseg, que corresponde a la fase temprana del componente P3a (Keage y cols., 2006). Finalmente la distribución que sigue el componente novelty BA33 frontal es una onda de polaridad negativa a 170 mseg y una de polaridad positiva a 370 mseg.

Figura 6.10. Topografías y curvas temporales de los componentes independientes para el conjunto Discontinuo (Ignorar). La curva temporal se basa en el filtrado espacial y se muestra en curvas de color verde para los sujetos con TDAH y en rojo para el grupo control. En el eje X se representa el tiempo y en el eje Y la amplitud en μV . También se presentan las imágenes sLORETA para todo el grupo a la derecha.

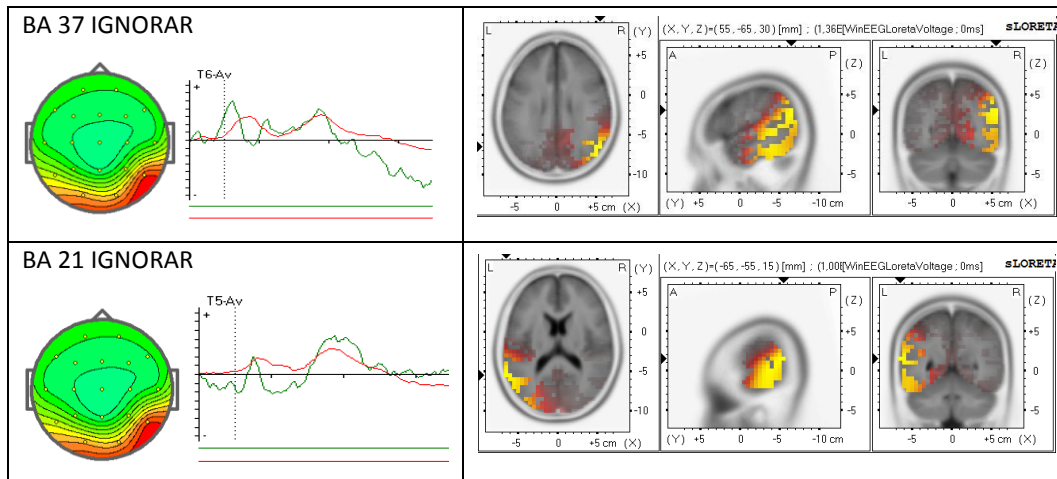
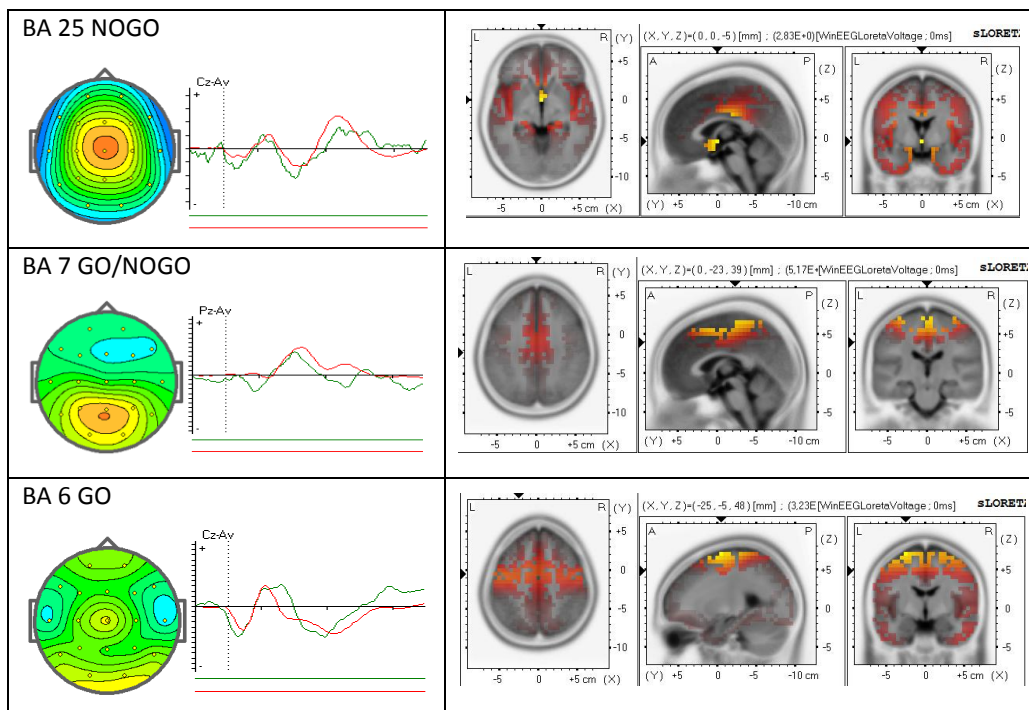


Figura 6.11. Topografías y curvas temporales de los componentes independientes para el conjunto continuo (GO y NOGO). La curva temporal se basa en el filtrado espacial y se muestra en curvas de color verde para los sujetos con TDAH y en rojo para el grupo control. En el eje X se representa el tiempo y en el eje Y la amplitud en μV . También se presentan las imágenes sLORETA para todo el grupo a la derecha.



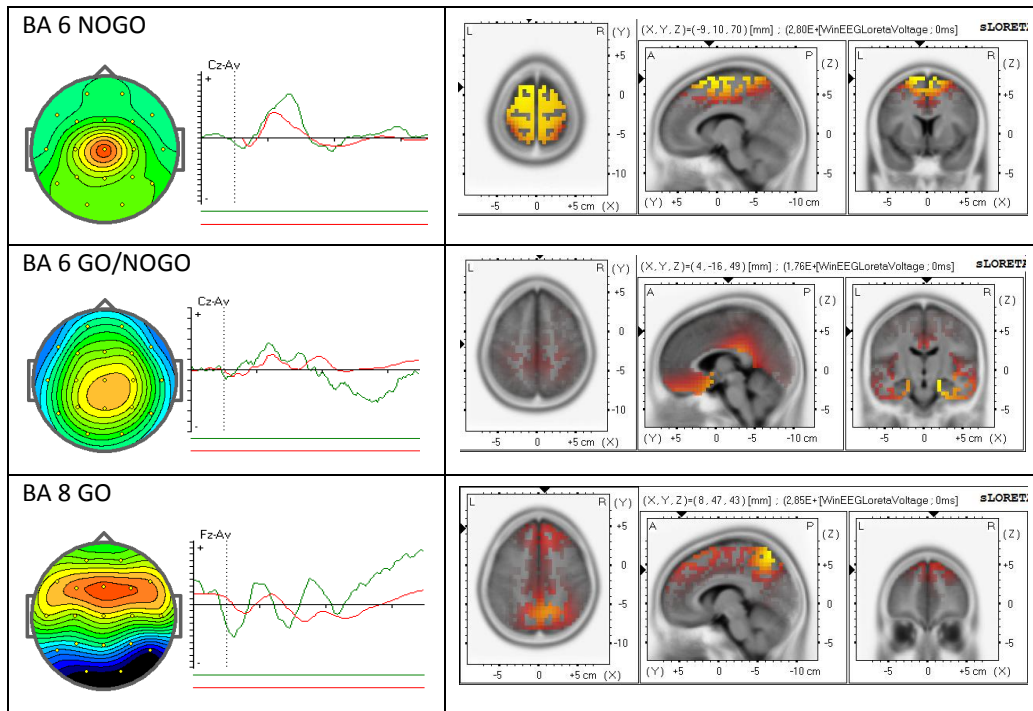
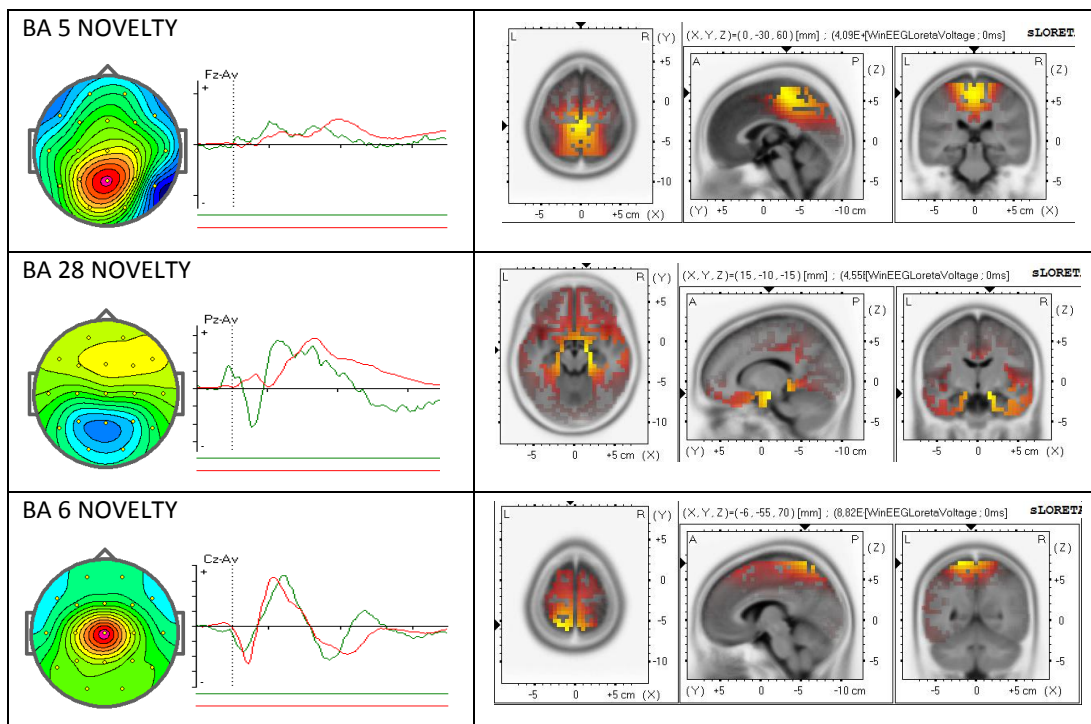
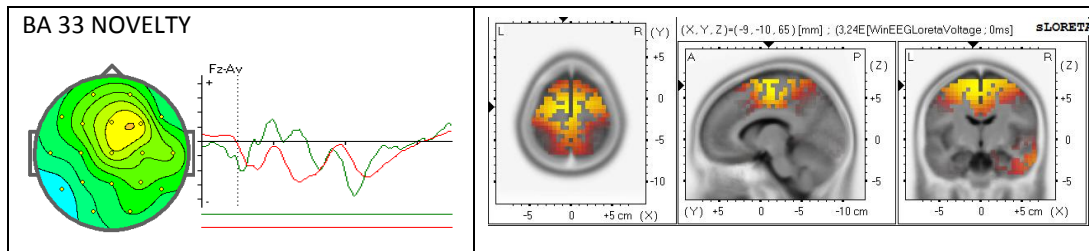


Figura 6.12. Topografías y curvas temporales de los componentes independientes para el conjunto discontinuo (Novelty). La curva temporal se basa en el filtrado espacial y se muestra en curvas de color verde para los sujetos con TDAH y en rojo para el grupo control. En el eje X se refleja el tiempo y en el eje Y la amplitud en μV . También se presentan las imágenes sLORETA para todo el grupo a la derecha.





En la tabla 6.8, como vimos más arriba en este apartado, se muestran los doce diferentes componentes independientes según el área de Brodmann y la función desempeñada, que se han tenido en cuenta a la hora de clasificar a los diferentes sujetos diagnosticados de TDAH. Se presentan también los diferentes parámetros estadísticos, como curso temporal, varianza y a que conjunto pertenece el CI, continuo o discontinuo.

Tabla 6.8. Se muestran los 12 CIs analizados.

#	I. Temp	T	p<	T.Efec	Varianza	C. Temp	BA	Conj	Función
1	300-400		0.001	1.48	14.4	0.99	5	C	P3b
2	280-385		0.001	1.45	17.5	0.98	6	C	Supresor
3	266-330		0.001	0.50	10.1	0.99	8	C	P3a
4	240-340		0.001	0.48	7.8	0.99	7	C	P3 Go/NoGo
5	230-360		0.001	0.54	4.5	0.98	37	D	Ignorar
6	90-180		0.001	1.66	3.4	0.96	21	D	Novel
7	360-480		0.001	1.99	15.1	0.99	25	C	Monitoreo
8	415-550		0.001	1.56	12.3	0.98	31	D	Theta FM
9	430-610		0.001	1.42	10.9	0.97	32	C	C.Cing. Media
10	140-240		0.001	0.44	11.6	0.73	39	C	P7-P8
11	160-245		0.001	0.41	3.9	0.88	47	C	F7-F8
12	350-480		0.001	1.64	4.1	0.90	33	D	F4-F3

En la tabla 6.9 podemos identificar como se han definido los diferentes endofenotipos, debido a la agregación de diferentes CIs. Según qué áreas se agreguen en cada individuo, expresarán unas alteraciones conductuales u otras. Estas redes de información corticales se conectan de una manera muy particular desde el nacimiento de estos sujetos, y posteriormente son moldeadas por ciertas condiciones ambientales.

Tabla 6.9. Distintos Endofenotipos TDAH separados mediante la SVM 10-fold.

ENDOFENOTIPO	BA5	BA6	BA8	BA7	BA21R	BA21L	BA25	BA31	BA32	BA33	BA37	BA39R	BA39L	BA47R	BA47L
1	X	X		X						X				X	X
2		X			X	X				X				X	X
3		X	X						X	X	X	X	X		
4				X	X			X		X	X	X			X
5	X	X			X		X	X				X			
6		X		X		X						X	X	X	

En la Figura 6.14, se ve claramente un ejemplo de conglomerado de pacientes cuando comparamos el grupo control para un rango de edad entre 9 y 18 años con el grupo de sujetos con TDAH, tanto para el CI P3 supresor entre 200 y 400 mseg, como para el CI P3 GO entre 250 y 450 mseg. Por un lado se observa la importante disminución de amplitud de cada uno de los componentes en el grupo TDAH en comparación con los controles y por otro la formación de agragados dimensionales. Estos sujetos por ejemplo teniendo en cuenta únicamente estos dos CI o dimensiones (P3Sup / P3 GO) podrían formar parte del endofenotipo 1 o 5.

En la tabla 6.10, se relaciona cada una de las áreas de Brodmann con su función y su localización en el sistema internacional EEG 10/20.

Tabla 6.10. Diferentes áreas de Brodmann en relación con su función y situación sistema EEG 10/20.

A. BRODMANN	FUNCIÓN	EEG 10-20
BA5	Corteza asociativa somatosensorial, propiocepción	Cz
BA6	Atención, Func. Ejecutivas	F3-C3
BA7	C. Somatosensorial y memoria de trabajo	Fz
BA8	Atención: detalles-lógicos // contextualización emocional	Fp1-F3, Fp2-F4
BA33	Evocación de recuerdos y funciones ejecutivas	F4-F3
BA21	Memoria visual temporal y secuencia de acontecimientos, tareas semánticas	T7, T8
BA25	C. Cingular Anterior, regulación emocional y control sistema límbico profundo	Cz-Fz
BA31	C. Cuneal y precuneal: cognición temporal, síntesis, integración, planificación y manipulación sensorial	Pz
BA32	ACC, involved in many different cognitive-emotional functions (connative)	Cz-Fz
BA37	Circunvolución fusiforme, C. dorsal medial y reconocimiento facial	P7, P8
BA39R	Cálc. matemáticos, construcciones sintácticas y gramaticales, comprensión y reconocimiento c.contralatera	P7
BA39L	Miedo y reconocimiento del hemisferio contralateral	P8
BA47	Miedo, ira y respuesta de estrés.	F7-AF3

6.6. Cuantificación de las diferentes escalas clínicas a través de datos neurofisiológicos.

Una de nuestras hipótesis de partida es que combinando las tradicionales escalas clínicas con la recogida de señales neurofisiológicas basadas en actividad EEG espontánea y evocada, ayudaríamos a mejorar la descripción cuantitativa de los diferentes trastornos mentales o del aprendizaje, complementando el papel de las escalas clínicas de una forma mucho más objetiva.

En este punto de nuestro trabajo, empleamos un método de regresión lineal para obtener coeficientes fijos de regresión para la predicción del estado clínico, véase tabla 6.11 (véase página 149). En un primer paso se comprobó como las variables eran linealmente independientes (coeficiente de correlación de Pearson < 0.4) y si se distribuían de una forma normal (valor de referencia para I. de kurtosis < ±1). Las variables redundantes se eliminaron y las variables que no seguían una distribución normal, se transformaron.

Finalmente, aunque empezamos usando todas las variables normalizadas, el conjunto de variables se fue reduciendo de acuerdo con el criterio: probabilidad de F a retirar ≥ 0.1. Para todas los cálculos estadísticos hemos utilizado el paquete de software Statistica v10 de Statsoft Inc.

Como ya hemos comentado para obtener una descripción cuantitativa del estado clínico de cada individuo TDAH de la muestra utilizamos un análisis de regresión lineal, aplicado a las diferentes variables independientes que mejor predijeran el valor de la variable dependiente. Como variable dependiente utilizamos la media de la escala clínica del Dr. Amen y de la escala de Conners. Ambas escalas fueron normalizadas en el rango de 0 a 100, para poder promediar los cambios relativos de puntuación. Todas las variables x_i con respecto al análisis de señales neurofisiológicas se definieron como variables independientes.

$$\text{Puntuación}_{\text{clínica}} = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i + \varepsilon$$

Con β_0 : contenido, β_i : coeficiente de regresión, ε : error y n : número de variables usadas. La aceptabilidad del modelo, así como la bondad del ajuste se ensayaron con un análisis de varianza y el valor R-cuadrado y el patrón residuos fue inspeccionado.

En esta tesis investigamos sólo a pacientes TDAH (durante más de 12 meses desde el inicio ≥ 12) a fin de alcanzar un grupo más homogéneo de pacientes. El objetivo del presente trabajo era establecer unos endofenotipos clínicos según el estado clínico de los pacientes basado en mediciones objetivas sin tener en cuenta el momento de inicio. Por lo tanto, el desarrollo del estado clínico de cada paciente fue el enfoque del método y la variable "meses desde el inicio" no se utilizó para el análisis.

Después de chequear la distribución normal y la correlación cruzada de todas las variables, nos quedamos con 12 variables. La regresión lineal hacia atrás se aplicó a las variables y la raíz cuadrada fue máxima con 12 variables (Tabla 6.11). La clasificación de las

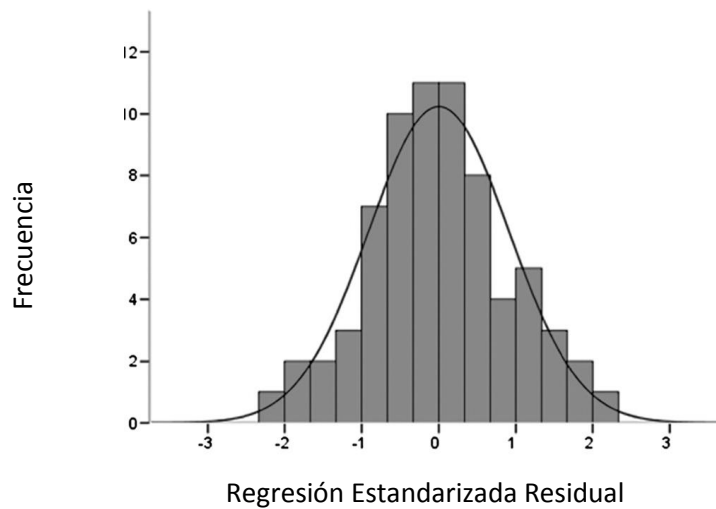
variables en la Tabla 6.11 fue sobre la base de sus coeficientes estandarizados. La proporción de variación de la variable dependiente explicado por el modelo de regresión se expresan por el valor de la R-cuadrada de 0,744.

Además, se realizó un ANOVA para comprobar la aceptabilidad del modelo desde un punto de vista estadístico. La hipótesis nula de que todos los valores para los coeficientes de regresión de la población son cero podría ser rechazada ($F = 13,78$ y $p < 0,001$). Con el fin de evaluar la calidad del modelo de regresión, la distribución de los residuos estandarizados se ilustra superpuesta con una distribución normal en la Figura 6.13 donde se muestra la función de densidad del histograma de toda la normalización de los residuos procedentes de las diferentes mediciones.

Tabla 6.11. Información general de todas las variables independientes normales distribuidas. La regresión lineal hacia atrás se ha aplicado a las variables y la raíz cuadrada era máxima para las 12 variables de la lista que se muestran junto con los coeficientes de regresión, los errores estándar.

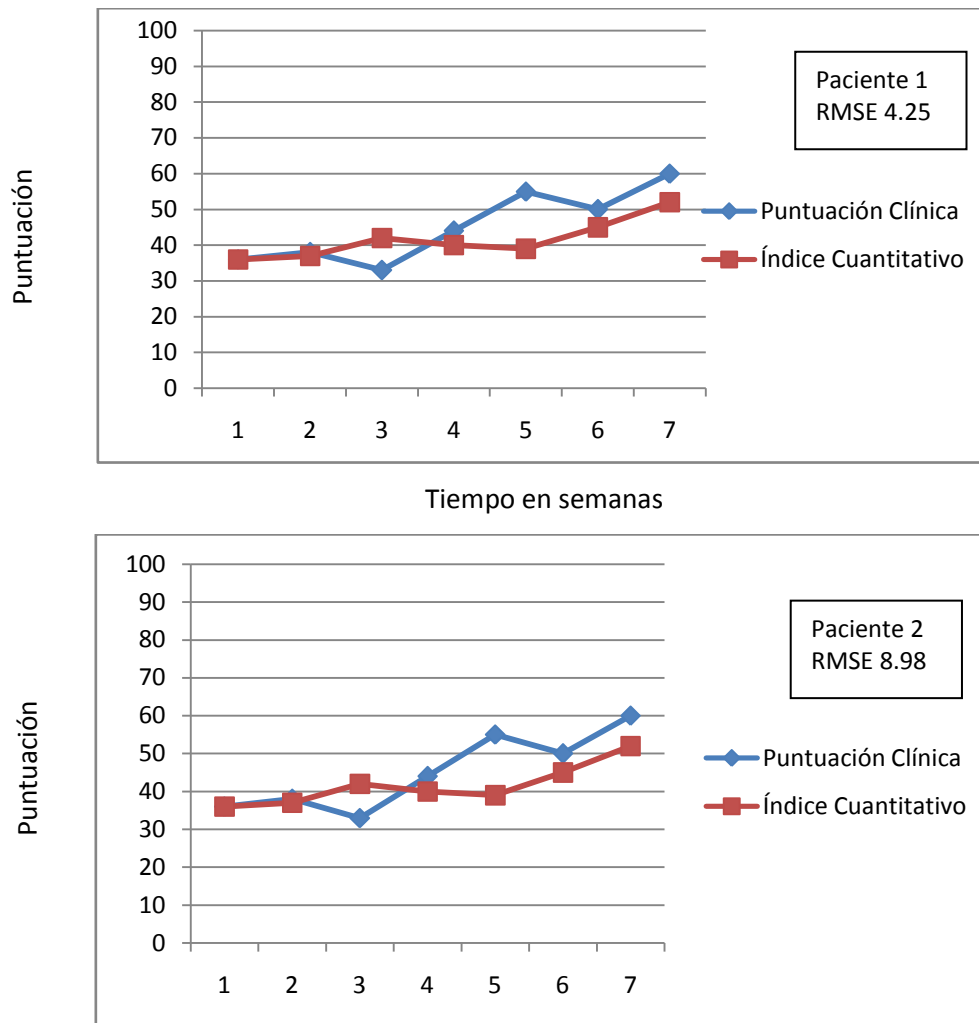
No	Variables	standardized	Non standardized	
		coefficient	coefficient	
		β_{norm}	β_{1-12}	SE
1	BA 5	-0.353	-2.412	0.672
2	BA 6	-0.353	-6.968	1.761
3	BA 8	0.234	0.018	0.007
4	BA 7	0.337	0.841	0.242
5	BA 37	-0.344	-9.650	2.097
6	BA 21	-0.339	-0.359	0.088
7	BA 25	0.328	0.329	0.107
8	BA 31	0.140	8.104	4.441
9	BA 32	-0.293	-1.778	0.518
10	BA 39	0.212	0.013	0.005
11	BA 47	-1.000	-20.525	2.245
12	BA 33	0.426	4.212	0.855

Figura 6.13. Evaluación del modelo de regresión. Distribución de los residuos estandarizados sobre el modelo de regresión lineal. En color negro se muestra una función normal de densidad de distribución.



El cambio normalizado de las puntuaciones clínicas comparado con el modelo utilizado que contiene 12 variables se muestra en la Figura 6.14. Los datos se basan en dos pacientes individuales durante un período de varias semanas. Desde un punto de vista clínico, el primer paciente (Figura 6.14, arriba) era muy estable, mientras que, el segundo paciente (Figura 6.14, abajo) mostraba una mejora del 40% en la puntuación clínica. El resultado del modelo de regresión se muestra como índice cuantitativo con un error de 7,30 estándares de la estimación (Figura 6.14, línea azul y líneas rojas punteadas). La raíz del error cuadrado medio (RMSE) fue de 4,25 para el paciente primero y 8,98 para el segundo paciente. El RMSE promedio de los 314 pacientes fue 6,4 (rango: 3,90 a 8,98; ver tabla 6.11). Transformado de nuevo a la puntuación clínica, este valor corresponde a 2,4 puntos en la escala Amen y 11,1 puntos en la puntuación de la escala de Conners. En la ejecución de este procedimiento para un grupo grande de pacientes con TDAH por separado, el RMSE medio en el proceso de evaluación se aumentó a 11,55 (rango: 6,58 a 16,57). Para poder conocer el offset (desplazamiento promedio: 6,84) resultante del modelo de regresión lineal fijo, se introdujo un modelo lineal mixto. La intersección se amplió con un efecto adicional al azar y el RMSE resultante se redujo a 7,98 (rango: 4,89-10,79). Este valor medio corresponde a 2,1 puntos en la escala de Amen, así como a 8,5 puntos en la puntuación del test de Conners.

Figura 6.14. Resultados del modelo de regresión. La puntuación clínica (azul) y el índice cuantitativo normalizado (en rojo) con el error (puntos) de dos pacientes individuales durante un periodo de varias semanas.



6.7. Distintos endofenotipos TDAH.

El **Endofenotipo 1**, hace referencia al clásico TDAH, hiperactivo, impulsivo, inquieto y despistado. Las características principales de este tipo de TDAH son:

- Se distraen con facilidad.
- Tienen dificultades para mantener la atención en la mayoría de tareas como las de la escuela.
- Suelen tener problemas para escuchar cuando otras personas están hablando.
- Tienen dificultades para seguir las instrucciones. Suelen dejar las cosas para el día siguiente.

- Son muy desorganizados en sus habitaciones, con el material, al preparar sus carteras, etc.
- Su mayor problema es el tiempo. Llegan tarde o con prisas, sus tareas pueden llevar más tiempo de lo normal. Sus tareas las hacen en el último momento o se les hacen eternas.
- Son olvidadizos y extravían cosas con frecuencia.
- Cometen errores por no fijarse en los detalles.
- Son inquietos y muy movidos.
- Tienen problemas para mantenerse sentados en situaciones en las que deberían estarlo.
- Son muy ruidosos en sus juegos, en sus interacciones, etc.
- Parecen tener un motor dentro de sí que no les dejan estar quietos.
- Hablan mucho.
- Son impulsivos, no piensan los comentarios o sus acciones antes de decirlas o hacerlas.
- No saben esperar su turno de palabra.
- Interrumpen con frecuencia, cuando se habla por teléfono, en conversaciones, etc.

Si nos damos cuenta, las áreas de BA disfuncionales son: 5, 6, 10, 11, 39 y 47 izquierdas, lo que explicaría todas las disfunciones ejecutivas listadas arriba. Podemos comprobarlo atendiendo a los datos aportados en la tabla 6.8. No hay que olvidar que además para esta clasificación se han tenido en cuenta otros datos estadísticos que podemos encontrar en la tabla 6.11, como valores de actividad alfa y localización en diferentes condiciones, existencia de actividad theta frontal media, tiempos de reacción, número de errores por omisión y/o comisión, etc.

Las estructuras neuroanatómicas implicadas en estos sujetos son los bucles de información que se establecen con la corteza prefrontal desde ganglios basales y tálamo. Se objetivan problemas en la línea media, cerebelo y lóbulo temporal izquierdo o derecho. El pronóstico tras iniciar el tratamiento con estimulantes es excelente.

Dentro de cada familia, la relación con ellos y la creación de vínculos adecuados se hacen difíciles debido a que siempre están en movimiento, demandando la atención de los demás, haciendo ruido, y parece que necesitan que los de su alrededor estén enfadados. Los

padres se sienten cansados, furiosos y en muchas situaciones avergonzados. Presentan además muy baja tendencia a la frustración.

El segundo grupo hallado o **endofenotipo 2**, hace referencia a aquellos que son etiquetados de lentos, ensimismados, vagos, y/o desmotivados. Las características principales de este tipo de TDAH o TDA son:

- Se distraen con facilidad.
- Tienen dificultades para mantener la atención en la mayoría de tareas como las de la escuela.
- Suelen tener problemas para escuchar cuando otras personas están hablando.
- Tienen dificultades para seguir las instrucciones. Suelen dejar las cosas para el día siguiente.
- Son muy desorganizados en sus habitaciones, con el material, al preparar sus carteras, etc.
- Su mayor problema es el tiempo. Llegan tarde o con prisas, sus tareas pueden llevar más tiempo de lo normal. Sus tareas las hacen en el último momento o se les hacen eternas.
- Son olvidadizos y extravían cosas con frecuencia.
- Cometen errores por no fijarse en los detalles.
- Parece que están en su mundo.
- Se aburren con facilidad.
- Suelen estar desmotivados y apáticos.
- Son lentos y parecen estar siempre cansados.
- Están ensimismados y parecen preocupados.

Más que causar problemas en clase, son aquellos que parecen estar en su mundo. Son personas que no se motivan o interesan por nada, que todo les da igual, de ahí que se muestren desmotivados y muy inseguros.

Suelen asociarse a retrasos marcados del neurodesarrollo con aumento de los tiempos de reacción como también ocurre en el caso del endofenotipo 5, ratios de monastra aumentados o lentitud en las tareas visuales con TR superiores a 460 msec en la mayoría de las ocasiones, como se puede apreciar en tabla 6.12.

Las áreas de Brodmann implicadas son: la 6 y la 10, la 21 derecha e izquierda, 39 izquierda y 47 derecha. Ver tabla 6.9 para una mejor comprensión de la neuroanatomía y las diferentes disfunciones ejecutivas y emocionales implicadas en su clínica. En la tabla 6.10, se puede revisar tanto la relación anatómica de las diferentes áreas de Brodmann con los electrodos EEG como su función.

De nuevo las regiones corticales implicadas son las áreas de la corteza prefrontal que se unen a los bucles de información que se inician en ganglios basales y tálamo y de vuelta a la corteza prefrontal. Pero en este grupo de sujetos, muy frecuentes en la consulta, pueden también estar implicadas estructuras como el cerebelo o los lóbulos parietales (corteza asociativa, corriente “where”) de ahí sus problemas de comprensión lectora y expresión tanto verbal como escrita. De ahí que en algunos de ellos, está aumentada de amplitud la actividad alfa en regiones posteriores de la corteza, o encontramos actividad alfa por debajo de 8 Hz, asociada en la mayoría de las ocasiones a actividad theta inferior a 5 Hz en regiones centrales o frontales de la corteza.

El pronóstico es también bueno, si se tiene en cuenta que muchos de ellos deben seguir un entrenamiento logopédico muy específico para alcanzar un adecuado desarrollo académico. Se correlacionarían con el subtipo inatento del DSM-IV-R. También en ocasiones encontramos sujetos heminegligentes dentro de este grupo.

En el **endofenotipo 3**, haremos referencia a aquellos individuos que además de cumplir con los criterios típicos del TDAH, tienden a tener problemas en sus cambios atencionales y presentar comportamientos y patrones de pensamiento negativos. Las características principales de este tipo de TDAH son:

- Están excesivamente preocupados, o se preocupan por cosas sin importancia.
- Son opositoristas y desafiantes con los adultos.
- Tienen tendencia a tener pensamientos negativos y a quedarse estancados en ellos una y otra vez.
- Pueden tener patrones compulsivos de comportamiento.
- Suelen ser rencorosos y vengativos.
- Tienen muchos problemas para cambiar sus focos de atención para atender a varias cosas.

- Tienen dificultades en la solución de problemas, con poca flexibilidad cognitiva.
- Tienden a practicar patrones de comportamiento sin importarles si son buenos o malos para ellos.
- Son excesivamente impacientes y necesitan tener las cosas hechas en el momento y en el lugar.

Las áreas de Brodmann implicadas en el desarrollo de la sintomatología son: la 6, la 9, la 10, la 32, la 39 izquierda y derechas. En la tabla 6.8, se puede revisar tanto la relación anatómica de las diferentes áreas de Brodmann con los electrodos EEG como su función.

En este grupo podemos encontrar tanto actividad lenta a nivel frontal o central de la corteza, como actividad frontal midline theta (FMT), durante 5-10 segundos en los trazados EEG, junto con actividad alfa en localizaciones poco corrientes como los lóbulos frontales o temporales o actividad beta en línea media sobre corteza cingular anterior o media.

En este grupo de paciente existen fallos de conectividad en la corteza cingular anterior así como en el sistema límbico profundo y bucles fronto-temporales de ambos hemisferios o de uno de ellos. Normalmente los pacientes asocian síntomas ansiosos o pensamientos automáticos, además de problemas para cambiar el foco de atención o controlar sus impulsos de forma correcta, debido a la sobrecarga eléctrica de la corteza cingular (CC).

Muchos de estos sujetos se muestran negativos a seguir instrucciones y llevar a cabo tareas del hogar. Suelen desafiar y desobedecer a los adultos con frecuencia, y son difíciles de convencer en aquellas cosas en las que ellos tienen clara opinión. Incluso aún sabiendo que no llevan razón pueden mostrarse inflexibles y en su forma de pensar y de comportarse.

En la tabla 6.12. Se pueden observar los diferentes estadísticos según endofenotipo de TDAH.

	Control	End.1	End.2	End.3	End.4	End.5	End.6
Sujetos	314	54	104	36	18	72	30
Edad media	24	14	18	24	26	16	28
Zurdos	22	5	6	4	2	7	1
Diestros	292	49	98	32	16	65	29
Mujeres	163	20	66	11	2	46	7
Hombres	151	34	38	25	16	26	23
Monastra	2	2,2	4,8	2,1	2,2	3,5	3
Fz Theta (Hz)	6,75	3,91	4,88	5,37	7,32	4,39	4,85
Pz Alpha (Hz)	10	10,5	9,28	8,3	9,52	11,2	8,54
Tiempo Reacción	410	455	574	447	395	604	402
Var T. Reacción	9,9	21,7	23,2	11,4	8,9	14,5	26,4
Errores x omisión	3,4	13	14	3	1	9	10
Errores x comisión	2,1	6	7	2	1	4	5
GO-N2 (ms)	220	230	312	148	296	360	159
GO-P3 (ms)	343	250	396	346	252	435	250
NoGO-P3 (ms)	395	311	468	499	254	520	262
N200 (mV) Cz	-0,12	0,31	2,16	1,2	-0,29	1,31	0,66
NoGO (mV) Fz	-5,79	-4,26	-1,5	-7,02	-2,51	-1,84	-3,38

El siguiente grupo es el **endofenotipo 4**, asociado a severos problemas de conducta y de inestabilidad emocional. Las características principales y generales de este tipo de TDAH son:

- Suelen tener periodos de rabia y temperamento hacia pequeñas provocaciones.
- Tienden a malinterpretar los comentarios del resto de personas, cuando no lo son.
- Son muy irritables con explosiones de ira y rabia.
- Tienen periodos de confusión y excentricidad.
- Tienen periodos de miedo y ansiedad sin motivo alguno.
- Suelen tener pensamientos muy negativos.
- Tienden a sentirse amenazados constantemente.
- Suelen tener dolores de cabeza y problemas gastrointestinales.
- Pueden mostrarse violentos.
- Tienden a presentar periodos de olvidos frecuentes y problemas de memoria.
- Tienen baja tolerancia a la frustración y se irritan fácilmente.

En este grupo de individuos podemos encontrarnos actividad beta o theta sobre las regiones temporales T3, T4, T5 y T6. Ello es bastante patológico y se suele asociar a importante inestabilidad emocional, alucinaciones o alteraciones de la percepción sensorial, la imagen corporal. Es por ello, que algunos de estos muchachos o muchachas presentan problemas de aprendizaje compatibles con un trastorno general del desarrollo o del espectro autista y precisarán un abordaje terapéutico muy especial.

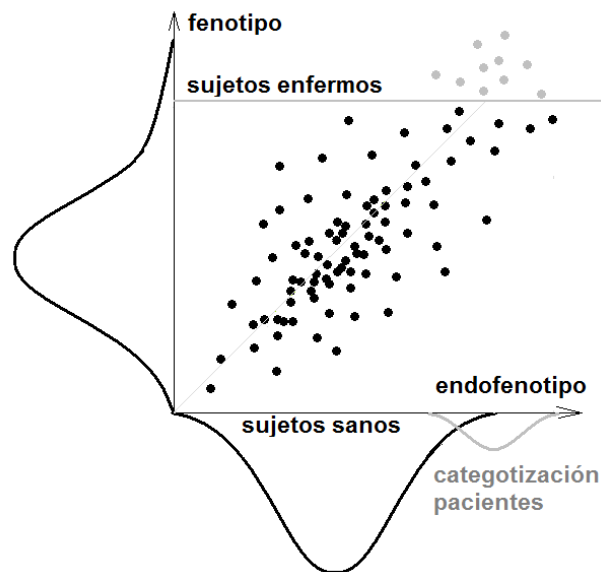
Las áreas corticales implicadas son: la 10, la 11, la 21 derecha, la 31 y la 39 derecha. En este grupo de sujetos la afectación cortical es parcheada, con fallos en ganglios basales, corteza frontal dorso-lateral, corteza parietal y también corteza temporal de uno o ambos hemisferios, aunque es más frecuente que sea en el hemisferio derecho. Suele haber mayor número de mujeres que de varones y también podemos encontrar síntomas compatibles con heminegligencia como en el caso del endofenotipo 2.

Muchos de estos sujetos tienen problemas de temperamento e inestabilidad emocional. En la familia se pueden presentar grandes problemas para crear vínculos afectivos con estos sujetos y muchas veces se hace difícil la convivencia con ellos.

Como comentamos un poco más arriba y en relación con sus problemas en lóbulos parieto-temporales, pueden tener problemas en su socialización debido a las dificultades que presentan para el reconocimiento, control y expresión de las emociones.

En la Figura 6.15 podemos observar como la combinación de endofenotipos EEG determina las posibilidades de un sujeto de presentar un trastorno psiquiátrico. El endofenotipo se distribuye en la población y en correlación con el fenotipo (tipo de comportamiento o conducta) del trastorno. El aumento de la gravedad fenotípica está marcado por la flecha vertical. La categoría de diagnóstico correspondiente está determinado por un umbral (umbral enfermedad, marcado por la línea horizontal gris) más allá del cual se ha acordado (de acuerdo con los criterios de diagnóstico) que dificultades de comportamiento son perjudiciales y requieren la intervención. Los sujetos "sanos" de acuerdo con los criterios de diagnóstico están marcados por círculos oscuros, los sujetos "enfermos" están marcados por círculos claros.

Figura 6.15. Relación entre el fenotipo y endofenotipo y diferentes candidatos para endofenotipos neurofisiológicos según un enfoque neurofisiológico.



El **endofenotipo 5**, hace referencia a problemas emocionales y de motivación, y frecuentemente es confundido con sujetos pertenecientes al grupo 2 o TDA. Las características principales y generales de este tipo de TDAH son:

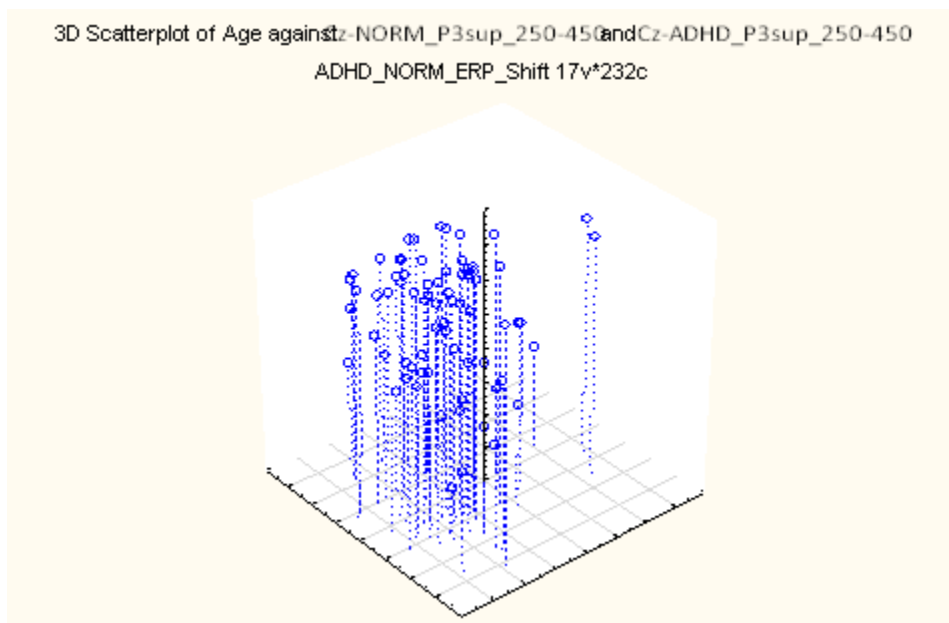
- Mal humor o irritabilidad emocional.
- Negatividad hacia las cosas.
- Suelen tener baja energía.
- Pueden ser irritables con frecuencia.
- Suelen ser aislados socialmente.
- Tienen a tener sentimientos de desesperanza y culpabilidad.
- Tienen poco interés por situaciones que suelen ser divertidas.
- Parecen tener una baja auto-estima crónica.

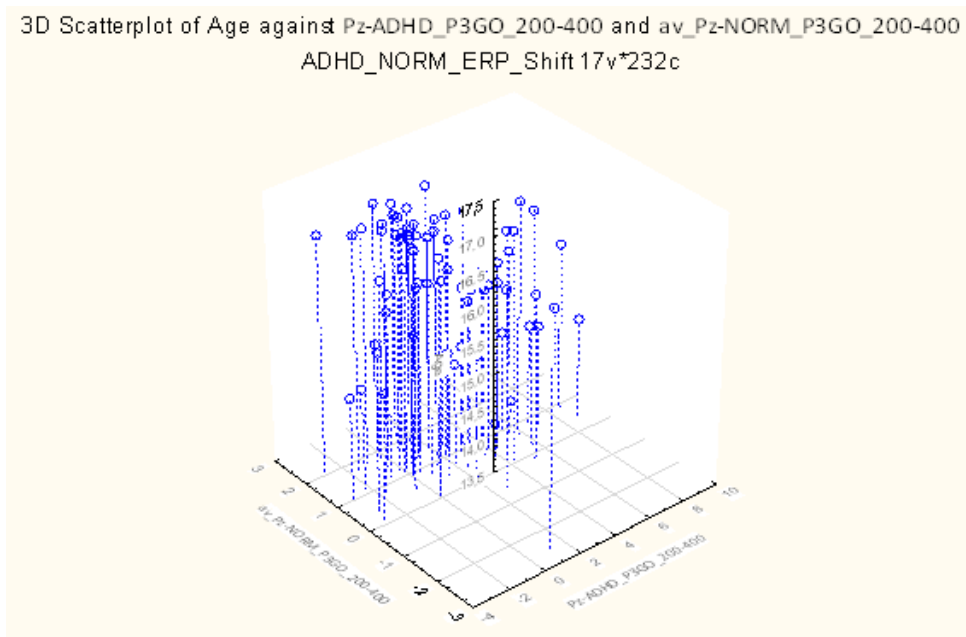
A nivel de los componentes AIC espectrales encontramos aumento de la actividad Mu junto con aumento de la actividad alfa (> 8.79 Hz) en general por cualquier región de la corteza incluso en lóbulos frontales o temporales. También pueden presentar ratio theta/beta aumentado y actividad FTM aumentada. A nivel comportamental muestran tiempos de reacción aumentados (varianza aumentada) o aumento del número de errores por omisión y comisión (véase tabla 6.12).

Las áreas de la corteza alteradas son la 5, la 6, la 21 derecha, la 25, la 31 y la 39 derecha. Son personas muy lábiles a nivel emocional, a la vez que muy creativos, y suelen mostrar problemas de conectividad en la corteza cingular media y posterior, lóbulos temporales más en el lado derecho que en el hemisferio izquierdo, así como afectación del núcleo caudado o putamen. El pronóstico suele ser excelente con el tratamiento médico adecuado, pues sino están abocados en la vida adulta a tremendos problemas de inestabilidad emocional.

Estas personas se muestran negativos y con apariencia triste y desinteresada hacia la vida. Están desmotivados y tienen problemas para disfrutar con la mayoría de las situaciones. Muchas veces en la vida adulta conviven con trastornos como el bipolar tipo 2.

Figura 6.14. Diagrama de dispersión 3D comparando el CI P3 Sup y el P3GO con respecto a los controles entre los individuos con edades comprendidas entre 9 y 18 años.





Por último el **endofenotipo 6**, hace referencia a una alta hiper-reactividad ante los estímulos externos, distracción e inestabilidad emocional son su característica principal. Las características principales y generales de este tipo de TDAH son:

- Pueden ser agresivos o furiosos.
- Son muy sensibles, especialmente al ruido.
- Tienen mucha inestabilidad emocional con altibajos.
- Tienen poca flexibilidad cognitiva.
- Pueden parecer tercos en su forma de actuar, cuando se les ha dicho que cambien muchas veces.
- Pueden tener periodos de insensibilidad emocional y pueden ser muy desagradables.
- Pueden ser muy habladores.
- Pueden ser muy impulsivos en sus actos.
- Suelen sorprender con sus actos y comportamientos.
- Pueden tener sentimientos de grandiosidad y una auto-estima muy elevada.
- Suelen aparecer ansiosos, nerviosos y con muchos miedos.

Las áreas disfuncionales según tabla 6.10 son la 6, la 11, la 21 izquierda, la 39 derecha e izquierda y la 47 derecha. En estos sujetos las regiones de la periferia de la corteza cerebral son las más afectadas aunque también los bucles formados entre ganglios basales, tálamo y

corteza prefrontal, por ello las respuestas a dosis medio-bajas de estimulantes de vida media es bastante aceptable.

Son personas con una gran inestabilidad emocional, que se caracteriza por altibajos en sus comportamientos y emociones. Pueden ser los más cariñosos y a la vez los más violentos o agresivos.

Precisando un programa de intervención muy adaptado a su neurobiología, con una programación ajustada a las características personales del paciente.

Como puede verse en la tabla 6.12, a nivel comportamental presentan tiempos de reacción cortos y cometen pocos errores por omisión. A nivel QEEG, presentan monstra bajos, debido a la presencia de ráfagas de actividad beta a nivel frontal o actividad de bajo voltaje y alta frecuencia en regiones frontales y centrales del cortex. Suele recogerse el antecedente de alcoholismo familiar o consumo de otros tóxicos, pues existe una mayor predisposición a padecer este tipo de comorbilidades.

Resumiendo, en el endofenotipo 1 existen problemas de disregulación cortical por incremento del ratio theta/beta o índice de monstra en corteza frontal y central y afectal el 20-24% de la población con TDAH. En el endofenotipo 2 también podemos encontrar el mismo fenómeno y afecta al 25-30% de la población con TDAH. En el endofenotipo 3, existe un incremento de la actividad theta en línea media y afectal del 4 al 6 % de la población con TDAH. El endofenotipo 4 afecta al 4-5% de la población con TDAH y en ellos encontramos hiperfunción de las redes corticales frontales, centrales y parietales con actividad beta aumentada entre 18 y 26 Hz. Sin embargo en el grupo 5 mucho más frecuente de lo esperado puede afectar al 24-25 % de la población con TDA, encontramos actividad FMT en región prefrontal, y exceso de actividad alfa o mu en regiones temporales y línea media. Como comentamos más arriba en el endofenotipo 6, que suele afectar al 10% de la población con TDAH encontramos exceso de actividad theta en línea media y actividad beta entre 14 y 30 Hz en la periferia y en las regiones frontales de la corteza cerebral.

Estadísticamente los hallazgos principales no significativos fueron: un aumento general del delta y theta de banda ancha en los endofenotipos 1, 2, 3 y 4, así como disminución de la actividad alfa y beta en el grupo 1, 2 y 6 y aumento de la actividad alfa en el tipo 5. Principales conclusiones estadísticamente significativas fueron las siguientes: el aumento de la actividad

alfa bilateral visto en el endofenotipo 5 no se veía en otros subtipos de TDA, o el aumento de la actividad theta en áreas corticales posteriores (temporal, parietal y occipital) más típico de endofenotipos como el 2 y 4. Existe otro tipo de TDAH con aumento de la actividad bilateral a nivel del área prefrontal medial y basal como el subtipo 1, 3 o 6; o el aumento de la actividad theta hallada en las regiones medias prefrontales medias y áreas límbicas temporales observadas en el endofenotipo 3. La actividad low Beta entre 19-21 Hz se encontró en la circunvolución parietal ascendente y en parte de las circunvoluciones temporales derecha superior y medial en el grupo 6. En el grupo 3 y 5 se encontró en ocasiones disminución de la actividad de 10-11 Hz en la corteza frontal y el giro postcentral, a la vez que actividad aumentada en la circunvolución del hipocampo a la derecha en 16-18 Hz. Por ejemplo, en el endofenotipo 3, 5 y 6 el componente P3 Supresor, el componente de monitoreo y el P3b suelen ser energéticos al revés que ocurre en los endofenotipos 1, 2 o 4. La P200 se comporta de una forma similar, pues mientras en los endofenotipos 1, 2 o 5 suele estar disminuida de amplitud, en el 3, 4 y 6 puede estar aumentada de amplitud. Otro tanto ocurre con el componente de la memoria ejecutiva o el SW ("Slow Wave") que suelen ser de escasa amplitud en todos los endofenotipos a excepción del 3, 4 y 6.

Las características (es decir, la latencia, amplitud y topografía) de los componentes tempranos PRAD depende en gran medida de las propiedades físicas de los estímulos, como modalidad de presentación y la intensidad, de ahí que se conocen como "exógenos" o "sensoriales" y están menos influenciados por la naturaleza de la interacción de los individuos con el estímulo, tales como las manipulaciones cognitivas. En contraste, las características de los componentes tardíos PRAD (más allá de los 180 mseg) varían en función de las interacciones de los individuos con el estímulo de ahí que se conozcan como componentes "endógenos" o "cognitivos" (Itier y cols., 2004).

Tenemos que tener en cuenta que según la dinámica cerebral podemos observar dos o más subtipos en un mismo paciente, según el momento en que miremos y según la ventana que utilizemos.

Desde que las primeras ondas PRAD fueron descubiertas en el año 1960, se han usado clínicamente como biomarcadores de diversos trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, la onda P3b se ha usado para diferencias población sana de sujetos esquizofrénicos, de TDAH o de pacientes con demencia. En la tabla 6.12 se observa el comportamiento de las diferentes ondas PRAD en sujetos diagnosticados de TDAH. Sólo parámetros como la latencia o la

amplitud de estas ondas se modifica según que población de sujetos, pero también se modifican otras características como la topografía, la localización cortical según la aproximación de dipolos LORETA, asimetría, etc. Además algunas características dinámicas como la relación con la intensidad del estímulo o la habituación al estímulo repetitivo, también modifican estos parámetros, a la vez que son utilizados como elementos de discriminación. Por ejemplo, la dependencia del volumen del potencial evocado auditivo ha demostrado ser un marcador biológico de la función serotoninérgica en muchos seres humanos (O'Neill y cols., 2008), y la onda sensorial P50 desviada de la normalidad ha sido considerada como uno de los marcadores biológicos de la esquizofrenia (Potter y cols., 2006).

La activación de la corteza parietal en respuesta al estímulo GO está disminuida en el grupo TDAH con respecto al grupo control. El componente P3b obtenido sustrayendo la actividad del componente de la condición NOGO del componente en la condición GO está también reducido de amplitud. El componente P3a muestra la activación de la corteza motora suplementaria y la corteza cingular como vimos anteriormente en este mismo apartado y está moderadamente deprimido en el grupo de sujetos diagnosticados de TDAH. Estos datos son compatibles con la ya conocida disfunción ejecutiva del grupo TDAH con respecto al grupo control.

Tras la descomposición de un grupo numerosísimo de sujetos sin TDAH mediante análisis AIC, se obtuvieron doce componentes independientes AIC (ver tabla 6.9) que constituyeron el 87% de la varianza de la señal. Estos doce CIs calculados sobre una tarea visual GO/NOGO como vimos en el capítulo 6 fueron: BA 21 derecho e izquierdo, BA 39 derecho e izquierdo, BA 5 medial, BA 6 medial, BA 25 y BA 32 medial, BA 8 de la corteza DLPF, BA 33 y 37 de los sistemas novelty y por último BA 47 derecha e izquierda, que nos han permitido clasificar junto con los parámetros QEEG y conductuales en seis subtipos biológicos o clínicos diferentes a los sujetos con TDA/H. Estos diferentes componentes se generan en localizaciones corticales diferentes como ha demostrado el análisis sLoreta y se revelan una dependencia muy específica según la condición o tarea.

La fiabilidad y fuerza de esta descomposición entre diferentes grupos de sujetos con o sin TDAH es indiscutible, a la vez que la correlación entre la topografía tridimensional y la dinámica temporal, extremadamente alta pues se sitúa entre el 0.95 y el 0.99, a la vez que permanecen estables independientemente de la edad del sujeto. Sin embargo, es muy importante recordar que la amplitud y la latencia de los diferentes CIs cambian con la edad, así

como ocurre en el caso de la diferencia de amplitud o latencias de la onda P3b en pacientes con TOC, dislexia, TDAH o esquizofrenia

Por último, recalcar que el rendimiento de nuestro sistema de clasificación ha sido excelente, con una precisión del 92 %. Usando una función “Kernel” lineal, el rendimiento obtenido ha sido del 90%. Los CIs introducidos en el algoritmo de selección consistieron en doce componentes independientes, seis componentes del conjunto continuo GO / NOGO y otros seis específicos de la condición novel. Basándonos en su especificidad según su dinámica temporal y su localización espacial, los CIs se dividieron en aquellos de tipo visual (BA 18, BA 19, BA 21, BA 37, BA 39 izquierda y BA 39 derecha), ejecutivos (BA 5, BA 7, BA 8, BA 6 NOGO, BA 25, BA 32 y BA 47) y novel (BA 6, BA 28/33 o novelty). El primero de todos los componentes se localizó en el lóbulo occipital y parece tratarse del componente visual N1 descrito en estudios anteriores (Näätänen y Hillsdale, 1992). Los otros dos componentes localizados a nivel temporo-parietal del hemisferio derecho e izquierdo y parecen corresponder a las ondas N170 distribuidas a nivel occipito-temporal descritas en numerosos estudios sobre potenciales cognitivos y que se correlacionan con el reconocimiento de objetos (Itier y Taylor, 2004). El componente del conjunto continuo distribuido en la región parietal corresponde con las ondas P300, relacionadas o asociadas con las operaciones de la memoria operativa de trabajo y el compromiso de información, así como con su actualización (Polich, 2007). Los otros dos componentes del conjunto continuo, ambos más grandes para la condición NOGO, se distribuyen a nivel central. El primero de ellos se localiza en la corteza premotora, la parte de la corteza cerebral involucrada en la inhibición motora, por lo tanto relacionada con la inhibición de acciones motoras preparadas en respuesta a los estímulos NOGO (Ikeda y cols., 1993). Los otros componentes específicos NOGO muestran una deflexión profunda a los 270 ms cuando comparamos con la respuesta a los estímulos GO (Pfefferbaum y cols., 1985; Bekker y cols., 2005). Esta deflexión puede relacionarse con la onda N2 NOGO, asociada al monitoreo de conflictos (Nieuwenhuis y cols., 2003). El componente novel tiene también una distribución central y sus picos positivos ocurren alrededor de los 210 ms y corresponden al componente novelty descrito con anterioridad usando mapeos de densidad de corriente convencionales (Escera y cols., 1998) y mediante AIC aplicado a epochs EEG concretos (Debener y cols., 2005; Goldstein, Spencer y Donchin, 2002), quienes crearon la hipótesis de que el componente P3 novelty podría reflejar la inhibición de la respuesta comprometida automáticamente con la detección de eventos desviantes, modelo soportado por la localización del componente novelty en el área premotora de la corteza.

La disfunción en la corteza prefrontal es común en los sujetos con TDAH (Arnsten, 2009). Conforme a lo descrito por otros grupos de investigadores, los niños con TDAH fallan en relación a la planificación de las acciones, el control de las mismas y la gestión del tiempo. Todos ellos expresaron grandes problemas, especialmente patentes en la corteza temporal, corteza central, orbitofrontal, la corteza cingular anterior, la corteza prefrontal dorsolateral, así como en la corteza prefrontal anterior (Kropotov y cols, 2006).

Por último cabe destacar que como vimos en el capítulo 5 ambas escalas clínicas (D. Amen y Conners) son muy descriptivos del TDAH y se han usado como variable dependiente en nuestro modelo de regresión. De la combinación lineal de ambas escalas clínicas el nuevo punto del índice cuantitativo correspondió a 0.23 puntos de las escala de Amen y a 0.79 puntos de la escala de Conners.

CAPÍTULO 7. Discusión y conclusiones finales.

7.1. Discusión.

Nos hemos planteado tres hipótesis en esta tesis experimental. La primera de ellas es que la actividad espontánea generada en algunas localizaciones de la corteza de los seres humanos que padecen TDAH es totalmente diferente a los ritmos cerebrales que encontramos en población sana o control. Además, estos fallos de autoregulación cortical suponen un marcador de riesgo de padecer el trastorno y pueden ser heredados de nuestros progenitores. Debemos encontrar tanto diferencias en la energía espectral como en los análisis de coherencia.

La segunda hipótesis hace referencia a que estas diferencias a nivel espectral o a nivel de simetría de los ritmos generados en la corteza cerebral, junto con los cambios en las latencias de respuesta de las redes neurales ante determinados y diferentes estímulos, van a dar lugar a unos componentes independientes que nos van a ayudar a discriminar entre diferentes clases o tipos sujetos diagnosticados de TDAH según criterios DSM-IV. Estos fallos pueden por ejemplo condicionar fallos en la esfera sensorial o ejecutiva.

Y, por último, la hipótesis número tres y para nuestro equipo de trabajo mucho más importante, es correlacionar los resultados de las tradicionales escalas clínicas con las señales neurofisiológicas recogidas en sujetos con TDAH. De esta forma complementamos el papel de las escalas clínicas de una forma mucho más objetiva. La comprensión del desarrollo de su actividad eléctrica neuronal puede dar una idea de por qué un individuo sigue un camino de desarrollo y no otro. O por qué un subtipo o clase de TDAH convive en la vida adulta con alteraciones emocionales, o como podemos adelantarnos a nivel educativo para confeccionar ciertos planes de actuación o adaptaciones curriculares, que eviten el fracaso académico.

El algoritmo de selección automática determinó un conjunto de cinco características pertinentes para la clasificación óptima mediante su combinación. Hay 3 observaciones que merecen la atención cuando analizamos este conjunto de datos.

Primero, todas las características consisten en valores de latencias extremas y ventanas de tiempo específicas. Corresponden al pico temprano N1 del componente generado en el área BA 6 novelty y a las ondas tardías de los componentes BA 5, BA 18 y BA 25. Pero en

toda la literatura científica revisada son pocos los trabajos que encuentran diferencias de amplitud entre los diferentes componentes. Si hemos visto anteriormente latencias más cortas en los sujetos con TDAH (Mueller y cols., 2011). La incorporación a la función de selección de los valores de latencia y no de amplitud, es por la discriminación entre el grupo control y los sujetos TDAH. Además, las variaciones de amplitud pueden ser explicadas en términos de la variabilidad de la energía o amplitud de los PRAD según la edad de los sujetos de la muestra.

En segundo lugar, como los CIs asociados con sistemas funcionalmente diferentes del cerebro fueron incluidos en el algoritmo de selección, se confirma que existe una disfunción ejecutiva entre las dificultades de los sujetos con TDAH, como lo demuestran los cambios de latencia y amplitud de los componentes BA 25 y BA 5. Además, aparecen alteraciones sensoriales (componente BA 18), funciones que parecen jugar también un papel importante en el deterioro cognitivo de estos sujetos. El conjunto de características extraídas de 2 de los componentes del área BA 5 son similares, motivo por el que el algoritmo de selección tendrá que ser mejorado en próximos estudios. Las mejoras deben ser introducidas en la selección del número óptimo de funciones de alta correlación con la clase de característica, pero no correlacionadas entre sí.

En tercer lugar, deberíamos establecer una correlación entre los diferentes CIs y las escalas clínicas utilizadas, para conocer si las alteraciones biológicas se correlacionan positivamente con los diferentes subtipos clínicos conocidos. De esta forma pensamos que se podrían elaborar en el futuro mejores estrategias de tratamiento médico combinando medicación, NFB y electroestimulación cerebral noinvasiva según las áreas de la corteza implicadas en el fenotipo expresado por el individuo o poder establecer un abordaje psicopedagógico totalmente individualizado a la biología interindividual.

El rendimiento del sistema de clasificación de validación cruzada del tipo "10-fold" ha resultado notable y apoya el uso en el futuro de sistemas clasificadores no lineales para la clasificación de pacientes en grupos en función de las características de los componentes PRAD. Sin embargo, los resultados tienen que ser validados por el uso de la misma técnica por más grupos de investigación y en diversos trastornos mentales o del aprendizaje. Por otro lado, el rendimiento de un sistema lineal de clasificación fue relativamente inferior. Los estudios futuros tendrán que demostrar qué tipo de enfoque es más útil para la caracterización de sujetos TDAH y mejorar la interpretación de las respectivas desviaciones electrofisiológicas.

En contraste con los estudios convencionales de PRAD, hasta la fecha no hemos encontrado ningún trabajo en el que a través de CIs PRAD obtenidos por medio de AIC discriminen entre sujetos con o sin TDAH. El presente trabajo demuestra que este reto es posible y además con resultados exitosos. Sin embargo, no es factible establecer una comparación entre las dos opciones aparte de mejorar los sistemas de clasificaciones existentes. Se precisan de futuras investigaciones en este apartado.

Una de las limitaciones principales del presente estudio es el uso de filtros espaciales construidos a partir de una muestra diferente de sujetos sanos que nos permite descomponer los PRAD individuales en CIs. Tomamos la decisión en base a la precisión de los CIs en la discriminación de los 314 sujetos de la muestra en cuestión. Aunque los resultados del presente estudio demuestran que los componentes independientes PRAD pueden utilizarse exitosamente para clasificar a los pacientes TDAH, el uso de filtros espaciales genéricos limita la magnitud de los resultados con respecto a las características electrofisiológica de los sujetos TDAH.

La presente tesis es el primer intento de clasificar sujetos TDAH por medio de máquinas de soporte vectorial (SVM) y análisis independiente de componentes PRAD. A pesar de los resultados exitosos, la descomposición de componentes y los procedimientos o algoritmos usados para la extracción de sus diferentes características electrofisiológicas deben ser mejorados en futuros estudios. Sin embargo, este enfoque es prometedor y se puede aplicar fácilmente a sujetos con problemas de aprendizaje o problemas de salud mental (Mueller y cols., 2010).

Desde hace tiempo se debate si los diferentes trastornos mentales son enfermedades diferentes (la "Dicotomía Krapeliana") o bien una enfermedad con diferentes espectros de severidad. Aunque muchos factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad mental como entidad funcional, la mayoría de las anomalías genéticas descritas por primera vez en la esquizofrenia han sido vinculadas con el trastorno bipolar psicótico. Recientemente, algunos de los parámetros que diferencian a los sujetos diagnosticados de esquizofrenia de los controles han comenzado a medirse en los sujetos diagnosticados con trastorno bipolar psicótico. Aunque queda mucho camino por andar, los estudios poblacionales transversales en enfermos mentales crónicos han facilitado mucho el estudio de genotipos y endofenotipos. Los datos de nuevo apuntan hacia la necesidad de ampliar el

campo de la investigación tanto a la genética como de la búsqueda de nuevos endofenotipos electromagnéticos, bioquímicos o de cualquier otro tipo que planteen nuevos horizontes en el campo del diagnóstico y el abordaje de dichos sujetos.

Las dificultades que en la actualidad existen para identificar las diferentes variantes genéticas relacionadas con complejísimo fenotipos psiquiátricos de los que aparecen en nuestras consultas, habitualmente son un fiel reflejo de los complejos procesos cerebrales subyacentes. Existen variables como el nivel socio-económico o la inteligencia que no se han tenido en cuenta en esta tesis en la que pueden influir en la generalización de los cambios de conectividad entre redes de información y por lo tanto modificar los resultados finales, al actuar como factores de confusión.

En futuras investigaciones sería muy interesante valorar al propio sistema de clasificación. Para hacerlo se debería entrenar al sistema SVM primero con un grupo control amplio y posteriormente con un grupo de sujetos con TDAH amplio, independiente y midiendo el valor predictivo positivo del sistema clasificador. De esta forma mediríamos si este sistema clasificador es específico para muestras de sujetos TDAH analizadas en diferentes lugares al mismo tiempo, validando el procedimiento y midiendo su sensibilidad y especificidad. En la vida real puede ser más fácil detectar el efecto de una variante genética sobre un rasgo neurobiológico más elemental, pudiendo existir un menor número de variantes genéticas con mayor tamaño efecto que participe en estos rasgos concretos.

Como hemos podido ver a lo largo de todo el desarrollo teórico de este trabajo, una fuente muy importante de endofenotipos cerebrales es la electroencefalografía, tanto en lo referente a la actividad espontánea como en lo referente a la actividad eléctrica evocada. Por ejemplo la actividad theta aumentada en localizaciones frontales, los complejos pico-onda localizados en regiones posteriores o las ondas P300 disminuidas de amplitud, representan fallos que se correlacionan con problemas a nivel de los ganglios basales o el sistema de la noradrenalina localizado en el locus-coeruleus, que facilitan la respuesta a nivel conductual o cognitivo a acontecimientos ligados a cambios significativos en nuestros sistemas atencionales o en nuestro sistema afectivo (Enoch y cols., 2002; Kropotov y cols., 1997).

Todos estos problemas en la autoregulación cortical o en el flujo de información de nuestras redes de información, encontrados en la población con TDAH corroboran nuestra hipótesis número uno, pues suponen unos marcadores de riesgo de padecer trastornos

mentales como la disminución de la amplitud de la onda P300 o la P200. En el segundo capítulo se revisó cómo la técnica más exitosa para identificar variantes genéticas de rasgos complejos es el método GWA de “Genome Wide Association”. El problema de estas nuevas técnicas de ingeniería genética fundamentadas en la variabilidad genética interindividual es que debemos contar con tamaños muestrales muy considerables.

En trastornos como el TDAH, el autismo o la esquizofrenia, donde la heredabilidad se encuentra entre el 50 y el 80%, es de suma importancia contar con otros marcadores más asequibles a los clínicos a incorporar a nuestras historias clínicas. Para poder probar la asociación de ciertos endofenotipos electromagnéticos como el QEEG o los componentes independientes PRAD a alelos de riesgo, para tener en cuenta dicha variabilidad genética en el funcionamiento general del cerebro de nuestro paciente. Todo ellos constituyen datos de vital importancia a la hora de adecuar el abordaje terapéutico y farmacológico de la mayoría de nuestros enfermos. Para este nuevo enfoque no precisamos de grandes tamaños muestrales pues entre 100 y 200 individuos sería suficiente (Kropotov, 2009).

Hemos probado la hipótesis número dos al demostrar como las áreas corticales con sincronización anormal local del EEG son diferentes en los diferentes subtipos clínicos de TDAH. La muestra de sujetos con TDAH ha resultado bastante heterogénea y la actividad de fondo del EEG en vigilia (sin ningún tipo de actividad epileptiforme y sin el uso de medicación) ha sido analizada mediante un método de localización de la fuente LORETA (tomografía electromagnética de baja resolución), tanto para la actividad espontánea como para la actividad evocada. Cada grupo de sujetos fue comparado con un grupo control sano independiente de la misma lateralidad, edad y sexo. Basado en un “voxel” (pixel volumétrico), normalizado de banda ancha (delta, theta, alfa y beta) y banda muy estrecha (VNB, ancho de banda de 1 Hz, de 1 a 25 Hz) la actividad de LORETA (densidad = fuente de corriente, A / m²) se ha calculado para cada persona. El grupo de control sano incluye el resultado de la substracción (datos promedio de los sujetos menos datos medios de control) y el grupo de estadísticos (múltiples pruebas t, donde los valores de p <0,05 se aceptaron como estadísticamente significativos).

Estos hallazgos estadísticamente significativos podrían indicar una tendencia de anormalidad bioquímica difusa de la corteza de los sujetos diagnosticados, con los subsiguientes problemas de autoregulación de la actividad eléctrica cerebral a nivel local según

el endofenotipo que pueden propagarse a otras regiones de la corteza cerebral conectadas con dichas zonas.

De la misma forma, las desviaciones en los flujos de información cortical reflejados, por ejemplo, en la disminución de los componentes P200, P3 supresor o de monitoreo, así como en componentes Novelty más energéticos, son muy comunes en todos los pacientes diagnosticados de TDAH según criterios DSM-IVR. Pero no en todos los endofenotipos ocurre así.

En el futuro se usarán una combinación de marcadores genéticos y endofenotipos para una mejor clasificación de los trastornos mentales. De hecho en su última edición (DSM-V) publicada recientemente, se ha intentado introducir algunos de estos parámetros o endofenotipos.

Respecto a nuestra tercera y última hipótesis, absolutamente todos los sujetos experimentales o TDAH tenían según las escalas clínicas utilizadas problemas atencionales, de control de impulsos o hiperquinesia y las escalas clínica utilizadas describían los diferentes estados clínicos sin efecto techo. Existe la posibilidad de que mediante métodos no-lineales se mejoren los resultados obtenidos mediante nuestro modelo de regresión, pero en este trabajo no ha sido evaluada esta posibilidad, debido a que no existe evidencia al respecto en la literatura revisada con las variables dependientes empleadas en este trabajo. El resultado con métodos lineales es de fácil interpretación y como el tamaño muestral es adecuado las conclusiones puede que guarden una importante relación con los resultados que obtendríamos con métodos de análisis estadístico no-lineales.

Para determinar la importancia de las variables independientes se han evaluado los coeficientes estandarizados de la tabla 6.13. Las variables de latencia determinados en línea media, así como la amplitud de los picos medidos en localizaciones como T7 han tenido un importante impacto según el método de regresión lineal utilizado. Se ha comprobado también como las variables del tipo PRAD (latencias > amplitudes) resultan ser mucho más determinantes que las variables obtenidas mediante el AIC espectral aunque se tratase de un análisis FFT aplicado sobre las ondas obtenidas durante una tarea visual. Uno de los objetivos finales fue reducir al máximo el número de medidas necesarias para tener calidad suficiente en la descripción cuantitativa. La conclusión fue que cuando utilizábamos menos de 9 variables, los resultados no eran confirmatorios y confiables. Por lo tanto la entidad de las 12 variables

para estimar el estado clínico era bastante robusta en cuanto superábamos los 120 individuos en la muestra. Pero las variables de forma individual no eran nada robustas a la hora de definir la situación clínica.

Desde el punto de vista educativo, estos diferentes subtipos electrofisiológicos conllevan un abordaje diferencial, capaz de dar una respuesta individualizada a las necesidades educativas de cada caso concreto. Así, en el endofenotipo 1 será prioritario controlar el comportamiento, conseguir una mayor obediencia y prestar atención a conductas deseables. Sin embargo, en el endofenotipo 2 consideramos clave controlar estímulos distractores y vigilar muy de cerca los procesos relacionados con la lecto-escritura, pues son alumnos que con frecuencia presentan problemas tanto en la comprensión lectora como en la expresión oral y escrita. En el endofenotipo 3, 4 y 6 es fundamental controlar su comportamiento, mejorar el clima con el resto de los alumnos para establecer unos buenos hábitos de estudio y mejorar la motivación de este tipo de alumnado dada su tendencia a la frustración fácil y a los conflictos con el resto de compañeros. El énfasis en el caso de los alumnos con endofenotipo 5 de nuevo habrá que situarlo en el control de los estímulos distractores, así como en vigilar de cerca los procesos de lecto-escritura.

La combinación de parámetros PRAD con otros indicadores de comportamiento (por ejemplo, el tiempo de reacción, errores por omisión o comisión) proporciona información más detallada sobre los procesos cognitivos a estudio, lo que puede aumentar la comprensión de las relaciones existentes entre la neurobiología del sujeto y la conducta que expresa o el fenotipo. Las ventajas de la técnica PRAD sobre otros procedimientos incluyen una resolución temporal muy fina (del orden de milisegundos, muy superior a la de las técnicas convencionales de neuroimagen) que revela incluso cambios momentáneos en los patrones de activación cerebral, junto con una resolución espacial menor pero que nos permite teorizar acerca de la distribución a lo largo y ancho de la corteza cerebral de los mecanismos subyacentes a las funciones cognitivas.

Es importante destacar que los componentes PRAD han demostrado tener una impresionante fiabilidad test-retest en una serie de paradigmas incluyendo el control de la respuesta y la atención. El componente P300 refleja los procesos de atención y la memoria de trabajo y se ha aplicado ampliamente al estudio de disfunciones cognitivas según grupos de edad, demostrándose su variabilidad de forma sistemática entre las poblaciones control y la población a estudio (Kropotov y cols., 1991). Los PRAD también permiten el examen de los

fenómenos de procesamiento de información (flujos de información en la corteza cerebral), acompañados o no de trastornos en el desempeño de tareas a nivel conductual. Por lo tanto, suponen un valor en alza para el estudio de los tiempos de reacción y otros parámetros conductuales, con desviaciones marcadas o más sutiles, según trastornos psiquiátricos, en lugar de las lesiones macroscópicas de las regiones cerebrales involucradas en los mecanismos responsables de la neurodiversidad.

Pese a que existen pocos grupos investigadores que se dediquen a la caracterización de los sistemas PRAD en jóvenes con problemas del neurodesarrollo (TDA/H) y en niños sanos en el contexto de problemas de atención y el control inhibitorio, a nuestro juicio merece la pena seguir incidiendo en esta nueva línea investigadora.

En investigaciones y trabajos futuros es muy aconsejable revisar como se relacionan las diferencias encontradas a nivel biológico y conductual con la diferente respuesta a los tratamientos médicos, educativos y psicológicos. Además sería muy conveniente revisar si se modifica alguna de las curvas de actividad eléctrica de reposo o evocada con el uso de alguna de estas estrategias, así como monitorizar la efectividad de cada una de ellas.

En el futuro esta misma metodología debería extenderse al estudio de otras condiciones psiquiátricas o neurológicas con el fin de encontrar dentro de la población que padece trastornos mentales o del aprendizaje diferentes grupos, así como para estudiar la respuesta a diferentes abordajes terapéuticos y el pronóstico del paciente, disminuyendo de esta forma la yatrogenia actual. De la misma forma, también podremos controlar la evolución y eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo.

7.2. Conclusiones finales.

Esta tesis ha sido un primer intento de clasificar a sujetos con TDAH por medio de una máquina de soporte vectorial o SVM. Los resultados obtenidos resultan muy interesantes a la hora de establecer diferentes grupos clínicos por medio de métodos no lineales, siempre en el contexto de la clínica de estos diferentes grupos. Por lo tanto, los componentes independientes (CIs), calculados en base a componentes AIC espectrales theta-beta descritos en el capítulo previo (theta, alfa lento, FMT, beta, etc.) y los componentes AIC de los PRAD, han demostrado tener la capacidad de proporcionar características que pueden ser utilizadas

posteriormente para caracterizar subpoblaciones a nivel clínico y que pueden ser de interés en el contexto educativo.

Los resultados obtenidos mediante el sistema de clasificación SVM, a partir de las topografías de los componentes independientes originados en un grupo numeroso de individuos sanos, se emplearon como filtros para la descomposición de los individuos con TDAH en sus diferentes componentes AIC. Algunos de dichos componentes AIC coinciden entre el grupo con TDAH y el grupo control, pero otros no se parecen o están muy desviados de la media. La separación entre individuos sanos y con TDAH, mediante técnicas QEEG/PRAD, es mucho más sencilla que la categorización dentro del grupo de TDAH usando esta misma metodología. Igualmente se han excluido de la muestra sujetos TDAH que tomaban medicación diferente a los psicoestimulantes con eliminación lenta del torrente sanguíneo para evitar resultados contradictorios o desviaciones marcadas con respecto a los controles relacionados con la toma de la medicación.

Queremos destacar que más que discutir los resultados obtenidos en esta tesis, pretendemos hacer hincapié en el poder de esta nueva metodología para clasificar sujetos con alteraciones comportamentales o conductuales como en el caso del TDAH, la psicosis, etc. Este enfoque nos permite superar los obstáculos en las aplicaciones de QEEG / PRAD en la investigación clínica convencional. En primer lugar, las ondas PRAD convencionales (tales como N2, P3 NOGO, P3 novelty) se descomponen en componentes separados con ciertos significados funcionales. En segundo lugar, hemos introducido una nueva dimensión, mediante caracterización biológica usando estos nuevos biomarcadores o endofenotipos electromagnéticos, que ha hecho posible confeccionar una nueva clasificación clínica dentro del grupo de sujetos con TDAH. En tercer lugar, vamos a ser capaces de predecir en base a estos caracteres biológicos la evolución clínica o el desarrollo de los acontecimientos de forma individual y personalizada.

Esta misma metodología en el futuro está previsto aplicarla a otras categorías de pacientes y en otras condiciones de trabajo. El objetivo final del proyecto debería ser: 1) construir los perfiles de reacciones en las diferentes redes corticales para cada categoría diagnóstica y 2) crear funciones de discriminación en el espacio multi-dimensional entre las diferentes categorías de diagnóstico y controles sanos.

CAPÍTULO 8. Perspectivas de Futuro.

Como con toda la tecnología médica, tendrá que pasar tiempo para que se estandarice el empleo del QEEG en la práctica clínica. La Neurometría abre un nuevo campo de posibilidades aunque también presenta algunas limitaciones. Nos falta información en dos grandes áreas: mayor número de publicaciones sobre el empleo de los ERP y el QEEG en el ámbito de la neurología y la psiquiatría clínica, y que los clínicos incorporen la neurometría en su práctica clínica diaria.

Las evidencias indican que los biomarcadores pueden objetivar los diagnósticos de trastornos mentales, pero queda todavía un largo y arduo camino por recorrer.

La producción de conocimiento científico está avanzando a un ritmo increíble, pues no hay un día en que no se publiquen nuevos trabajos sobre biomarcadores en el campo de la patología mental y los trastornos neurológicos. Los enfoques de algunos de los trabajos son variados y difieren especialmente en relación a la metodología empleada. No será antes de una década cuando todas estas nuevas publicaciones sobre marcadores electromagnéticos proporcionen la suficiente claridad y objetividad para ser empleados como parte del diagnóstico clínico.

La validación de los biomarcadores ha estado orientada a direcciones diferentes: por un lado, se requiere una definición clara e inequívoca entre comportamientos saludables y patológicos. Por otro lado, tienen que definirse biomarcadores entre los diferentes grupos de pacientes y probar su re-testabilidad y eficacia. Por ejemplo, en esta tesis doctoral se definen biomarcadores para TDAH y sólo se han llevado a cabo comprobaciones entre los diferentes grupos de sujetos con TDAH y controles sanos. Se requiere una extensa discriminación entre el TDAH y otras patologías como grupos de pacientes esquizofrénicos o depresivos. Por ejemplo, es muy posible que se compartan algunas de estas variaciones de los componentes AIC entre los diferentes trastornos psiquiátricos comentados. Por tanto, cuanto más grupos clínicos se incluyan en futuras investigaciones, se podrán proporcionar a los clínicos nuevas perspectivas de diagnóstico, tratamiento y conocimiento.

A la pregunta de por qué el uso de biomarcadores todavía no se ha extendido en la práctica clínica diaria, existen diferentes explicaciones:

1.- Discrepancias con los modelos teóricos de los biomarcadores. La mayoría de los biomarcadores, sin embargo, no se suelen utilizar a diario porque son caros y, en general, para el médico y sus pacientes no suelen ser accesibles. El método que aquí se presenta es relativamente barato, así que podría ahorrar muchos costos y, además, se trata de un método eficaz.

2.- En el proceso de validación para la mayoría de biomarcadores se ha avanzado muy poco. Con frecuencia se usan bases de datos pequeñas con muestras de menos de 20 personas. Sin embargo, los estudios requieren por lo menos 100 pacientes. Tales estudios precisan de un esfuerzo importante durante varios años y mucha planificación. La intención original del DSM-V (APA, 2013) era recoger en este nuevo sistema de diagnóstico DSM biomarcadores validados junto a la lista de criterios clínicos. Mientras se trabajaba de forma concienzuda en esta línea se dieron cuenta de que la consolidación de los biomarcadores diagnósticos, por diversas razones, no estaba aún madura. Se necesita financiación y tiempo.

3.- Los resultados experimentales demuestran que la representación por patrones funcionales de conectividad (PFC), según datos QEEG/ERP, tiene un rendimiento de clasificación muy superior a los métodos de análisis estadísticos tradicionales, por lo que se debe potenciar y desarrollar este campo en el futuro, para mejorar el rendimiento de estos algoritmos o encontrar otros mejores.

4.- Es muy importante para la implantación de nuevos biomarcadores la realización de nuevas inversiones en tecnología y formación médica especializada, que requiere, además, del interés por parte de los profesionales en la investigación clínica. El empleo de los biomarcadores en la práctica diaria precisa de esfuerzo y dedicación. No sólo hay motivos económicos, sino también la creciente competencia y presión por parte de los pacientes, que hace que se acorten los tiempos de adquisición de nuevos conocimientos y tecnología.

Referencias.

- Aguilar Domingo, M., Gómez-Amor, J. y Herrera-Gutiérrez, E. (2011). Classification of ADHD subtypes using independent ERP components. *ADHD: Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 3, 207-208.
- Aizermann, M.A., Braverman, E. y Rozonoer, L. (1964). Theoretical foundations of the potential function method in pattern recognition learning. *Automation and Remote Control*, 25, 821-837.
- Allen, A., Kurlan, R., Gilbert, D., Coffey, B., Linder, S., Lewis, D.W. (2005). Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*, 65, 1941-9.
- Amara, S. y Kuhar, M. (1993). Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 73-93.
- Amen, D.G. (1994). New Directions in the Theory, Diagnosis, and Treatment of Mental Disorders: The Use of SPECT Imaging in Everyday Clinical Practice. *The Neuropsychology of Mental Disorders* (pp. 286-311). Koziol, L.F. & Stout, C.E. Eds. Charles C. Thomas. Illinois: Springfield.
- Amen, D.G. y Paldi, J. (1994). Evaluating ADHD with brain SPECT imaging. *Biological Psychiatry Journal*, 33, 44-48.
- Amen, D.G. (1999). *Change Your Brain, Change Your Life: The Breakthrough Program for Conquering Anxiety, Depression, Obsessiveness, Anger, and Impulsiveness*. New York: Three Rivers Press.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: Author (trad. cast. Barcelona: Masson, 1995).
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: Author (trad. cast. Barcelona: Masson, 2002).
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V*. Washington, DC: Author. Recuperado de: <http://www.dsm5.org>.
- Anokhin, A.P., Heath, A.C., Myers, E. (2006). Genetic and environmental influences on frontal EEG asymmetry: a twin study. *Biological Psychology Journal*, 71(3), 289-295.
- Antal, A., Nitsche, M.A. y Paulus, W. (2001). External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*, 12, 3553-3555.
- Arlot, S. y Celisse, A. (2009). A survey of cross-validation procedures for model selection. Eprint, arXiv: 0907.4728.
- Arns, M., Gunkelman, J., Breteler, M. y Spronk, D. (2008). EEG Phenotypes predict treatment outcome to stimulants in children with ADHD. *Journal of Integrative Neuroscience*, 7(3), 421-438.
- Arnsten, A. (2009). The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *The Journal of Pediatrics*, 154, S22-S31.
- Asada, H., Fukuda, Y., Tsunoda, S., Yamaguchi, M. y Tonoike, M. (1999). Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neuroscience Letters* 274, 29-32.

- Banaschewski, T., Brandeis, D., Heinrich, H., Albrecht, B., Brunner, E., Rothenberger, A. (2004). Questioning inhibitory control as the specific deficit of ADHD: evidence from brain electrical activity. *Journal of Neural Transmission*, 111(7), 841-864.
- Barkley, R.A. (1997). *ADHD and the Nature of Self-Control*. New York: Guilford Press.
- Barkley, R.A. (1998). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (2nd Ed.). New York: Guilford Press.
- Barkley, R.A., DuPaul, G.J. y McMurray, M.B. (1990). Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 775-789.
- Barkley, R.A. (2002). *Niños hiperactivos: cómo comprender y atender sus necesidades especiales*. Barcelona: Paidós.
- Barkley R.A., Fischer, M., Smallish, L. y Fletcher, K. (2003). Does the Treatment of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder With Stimulants Contribute to Drug Use/Abuse? A 13-Year Prospective Study. *Pediatrics*, 111, 97-109.
- Barkley R.A. (2006). *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford.
- Barkley R.A. (2008). *El manejo del TDAH en el aula: estrategias para el éxito*. Ponencia presentada en el II Congreso Nacional de TDAH, Madrid.
- Barnett, R., Maruff, P., Vance, A., Luk, E.S.L., Costin, J., Wood, C. y Pantelis, C. (2001). Abnormal executive functioning in attention deficit hyperactivity disorder: The effect of stimulant medication and age on spatial working memory. *Psychological Medicine*, 31, 1107-1115.
- Barry, R.J., Clarke, A.R. y Johnstone, S.J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit / hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology* 114: 171-183.
- Barry, R.J., Clarke, A.R. y Johnstone, S.J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit / hyperactivity disorder: I. II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 114, 184-198.
- Bekker, E.M., Kenemans, J.L. y Verbaten, M.N. (2005). Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Brain Cognitive Brain Research Journal*, 22, 221-31.
- Bellgrove, M.A., Domschke, K., Hawi, Z., Kirley, A., Mullins, C., Robertson, I.H., Gill, M. (2005). The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *Experimental Brain Research Journal*, 163(3), 352-360.
- Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., Bergamasco, B., Lopiano, L. (2004). Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neuroscience*, 7, 587-588.

- Benjumea-Pino P. y Mojarro-Práxedes M.D. (1993). Trastorno hiperquinético: estudio epidemiológico en doble fase de una población sevillana. *Anales de Psiquiatría*, 9, 306-11.
- Bental, B. y Tirosh, E. (2007). The relationship between attention, executive functions and reading domain abilities in attention deficit/hyperactivity disorder and reading disorder: a comparative study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48 (5), 455-463.
- Biederman, J., Faraone, S., Keenan, K., Knee, D. y Tsuang, M. (1990). Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III Attention Deficit Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 526-533.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., Sprich-Buckminster, S., Udaglia, K., Jellinek, M.S., Steingard, R. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of General Psychiatry*, 49(9), 728-738.
- Biederman, J. Mick, E., Faraone, S.V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Wilens, T.E., Frazier, E., Johnson, M.A. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *American Journal of Psychiatry*, 159 (1), 36-42.
- Biederman, J., Monuteaux, M.C., Doyle, A.E., Seidman, L.J., Wilens, T.E., Ferrero, F., Morgan, C.L., Faraone, S.V. (2004). Impact of executive function deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(5), 757-766.
- Bierut, L.J., Saccone, N.L., Rice, J.P., Goate, A., Foroud, T., Edenberg, H., ... , Reich, T. (2002). Defining alcohol-related phenotypes in humans. The Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Research and Health*, 26, 208-213.
- Bitsakou, P., Psychogiou, L., Thompson, M. y Sonuga-Barke, E. (2009). Delay Aversion in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: An empirical 23 investigation of the broader phenotype. *Neuropsychologia*, 47, 446-456.
- Bland, B.H. y Oddie, S.D. (2001). Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration. *Behavioural Brain Research*, 127, 119-136.
- Bokura, H., Yamaguchi, S. y Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 112, 2224-2232.
- Bornas, X., Servera, M., y Galván, M.R. (2000). *PEMPA. Programa para el Desarrollo de la Reflexividad y el autocontrol*. Bilbao, COHS.
- Botvinick, M.M. (2007). Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 356-366.
- Breiman, L. (1996). Bagging predictors. *Machine Learning Journal*, 24, 123-140.
- Breslau, N., Brown, G.G., DelDotto, J.E., Kumar, S., Ezhuthachan, S., Andreski, P. y Hufnagle, K.G. (1996). Psychiatric sequelae of low birth weight at 6 years of age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24, 385-400.

- Byrne, J.H. y Roberts, J.L. (2009). *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience*. En James L.R. (6ª Ed). Amsterdam: Academic Press/Elsevier.
- Cabanyes, J. y Polaino-Lorente, A. (1997). *Trastornos de la atención e hiperactividad infantil: planteamiento actual de un viejo problema*. En Polaino-Lorente y cols., *Manual de Hiperactividad Infantil* (pp. 31-46), Madrid: Unión Editorial.
- Cabello, M. (2007). Discapacidad y dificultades de aprendizaje: una distinción necesaria. *Revista de Investigación*, 62, 55-70.
- Cadore, R.J., Leve, L.D. y Devor, E. (1997). Genetics of aggressive and violent behavior. *Psychiatric Clinics of North America*, 20, 301-322.
- Calhoun, V.D., Maciejewski, P., Pearlson, G. y Kiehl, K. (2008). Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapping*, 29, 1265-1275.
- Calhoun, V.D., Eichele, T. y Pearlson, G. (2009a). Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Frontiers in Human Neuroscience Journal*, 3, 17.
- Calhoun, V.D., Liu, J. y Adali, T. (2009b). A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic and ERP data. *Neuroimage*, 45, S163-S172.
- Calvo-Llena, M. y Herrera-Gutiérrez, E. (2005). Gender differences in children's and adolescents adjustment, and hyperactive behaviour considered in family and school contexts. En *XIth European Conference on Developmental Psychology, Abstracts Book* (pp. 101). La Laguna, Tenerife, Spain: University of La Laguna.
- Cañoto, R. y López-Rubio, A. (2000). *ESCUCHA. Programa de Mejora de la Atención Auditiva*. Madrid: Grupo Albor.
- Cardo, E. y Servera, M. (2005). Prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Revista de Neurología*, 40 (Supl. 1), S11-5.
- Capdevila-Brophy, C., Artigas-Pallarés, J., Ramírez-Mallafre, A., López-Rosendo, M., Real-Gatius, J., Obiols-Llandrich, J.E. (2005). Fenotipo neuropsicológico del trastorno de déficit atencional/hiperactividad: ¿existen diferencias entre los subtipos? *Revista de Neurología*, 40 (1), 17-23.
- Castellanos, F.X., Elia, J., Kruesi, M.J.P., Gulotta, C.S., Mefford, I.N., Potter, W.Z., Ritchie G.F., Rapoport, J.L. (1994). Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with an attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 52, 305-316.
- Castellanos, F.X., Elia, J., Kruesi, M.J.P., Marsh, W.L., Gulotta, C.S., Potter, W.Z., Ritchie G.F., Hamburger, S.D., Rapoport, J.L. (1996a). Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 14, 125-137.
- Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., ... , Rapoport, J.L. (1996b). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607-616

- Castellanos, F.X. (2001). Neuroimaging Studies of ADHD. En Solanto, M., Arnsten, A., Castellanos, F.X. (eds). *Stimulant Drugs and ADHD*. Oxford: Basic and Clinical Neuroscience.
- Castellanos, F.X., Sharp, W.S., Gottesman, R.F., Greenstein, D.K., Giedd, J.N., Rapoport, J.L. (2003). Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 1693–1696
- Castellanos, F.X. y Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: search for endophenotypes. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*, 617-628.
- Chabot, R.J., Merkin, H., Wood, L.M., Davenport, T.L. y Serfontein, G. (1996). Sensitivity and specificity of QEEG in children with attention deficit or specific developmental learning disorders. *Clinical EEG*, *27*, 26-34.
- Chabot, R. J. y Serfontein, G. (1996). Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry*, *40*, 951- 963.
- Chabot, R.J. (1999). Behavioral and Electrophysiologic Predictors of Treatment Response to Stimulants in Children with Attention Disorders. *Journal of Child Neurology*, *14*, 343-351.
- Chabot R.J., Di Michele, F., Prichep, L. y John, E.R. (2001). The Clinical Role of Computerized EEG in the Evaluation and Treatment of Learning and Attention Disorders in Children and Adolescents. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, *13*, 171-186.
- Cheon, K.A., Ryu, Y.H., Kim, J.W., Cho, D.Y. (2005). The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene, and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *15*, 95–101
- Clarke, J.M., Halgren, E. y Chauvel, P. (1999). Intracranial ERPs in humans during a lateralized visual oddball task: II. Temporal, parietal and frontal recordings. *Clinical Neurophysiology*, *110*(7), 1226-1244.
- Coburn, K.R., Lauterbach, E.C., Boutros, N.N., Black, K.J., Arciniegas, D.B., Coffey, C.E. (2006). The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *18*, 460-500.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale: L. Erlbaum Associates.
- Coghill, D., Nigg, J., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E. y Tannock, R. (2005). Whither causal models in the neuroscience of ADHD? *Developmental Science*, *8*(2), 105–114.
- Comings, D.E. y Comings, B.G. (1984). *Tourette syndrome and attention deficit disorder*. En John Wiley & Sons (Eds). New York, pp. 119-135.
- Comings, D.E., Comings, B.G. (1984). Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: are they genetically related? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *23*, 138-46.

- Comings, D.E., Comings, B.G., Devor, E.J. y Cloninger, C.R. (1984). Detection of major gene for Gilles de la Tourette syndrome. *The American Journal of Human Genetic*, 36, 586-600
- Comings, D.E., Muhleman, D., Dietz, G., Dino, M., Legro, R., Gade, R. (1986). Association between Tourette's syndrome and homozygosity at the dopamine-D3 receptor gene. *Lancet*, 341:906
- Comings, D.E., Rosenthal, R.J., Lesieur, H.R., Rugle, L., Muhleman, D., Chiu, C., Dietz, G., Gade, R. (1996). A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 6, 223–234.
- Conners, C.K. (1997). *Conners Rating Scales-Revised Technical Manual*. New York: Multi-Health Systems.
- Contini, V., Rovaris, D.L., Victor, M.M., Grevet, E.H., Rohde, L.A. y Bau, C.H.D. (2012). Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 117, 269-276.
- Cook, E.H., Stein, J.M.A., Krasowski, M.D., Cox, N.J., Olkon, D.M., Kieffer, J.E. y Leventhal, B.L. (1995). Association of Attention Deficit Disorder and the dopamine transporter gene. *American Journal of Human Genetics*, 56(4), 993-8.
- Cook, I.A., O'Hara, R., Uijtdehaage, S.H., Mandelkern, M., Leuchter, A.F. (1998). Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107(6), 408-414.
- Crick, F. (1984). Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(14), 4586-4590.
- Debener, S., Makeig, S., Delorme, A. y Engel, A.K. (2005). What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis. *Brain Research. Cognitive Brain Research Journal*, 22(3), 309-321.
- Demirci, O., Clark, V.P., Magnotta, V.A., Andreasen, N.C., Lauriello, J., Kiehl, K.A., Pearson, G.D. y Calhoun, V.D. (2008b). A review of challenges in the use of fMRI for disease classification/characterization and a projection pursuit application from a multisite fMRI schizophrenia study. *Brain Imaging and Behavior*, 2, 207-226.
- Deshazo-Barry, T., Lyman, R.D. y Klinger, L.G. (2002). Academic underachievement and attention deficit/hyperactivity disorder: the negative impact of symptom severity on school performance. *Journal of School Psychology*, 40, 259–283.
- Dien, J., Spencer, K.M. y Donchin, E. (2003). Localization of the event-related potential novelty response as defined by principal components analysis. *Brain Research. Cognitive Brain Research Journal*, 17(3), 637-50.
- Dietl, T., Dirlich, G., Vogl, L., Lechner, C. y Strian, F. (1999). Orienting response and frontal midline theta activity: a somatosensory spectral perturbation study. *Clinical Neurophysiology*, 110(7), 1204-129.
- Donchin, E. (1981). Surprise! ... surprise? *Psychophysiology*, 18, 493-515.
- Dunn, D.W. (2003). *Attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder and conduct disorder*. Psychiatric issues in epilepsy. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

- Dymond, A.M., Coger, R.W. y Serafetinides, E.A. (1975). Intracerebral current levels in man during electro sleep therapy. *Biological Psychiatry Journal*, 10(1), 101-104.
- Edelman, G.M. (1993). Neural Darwinism: Selection and reentrant signaling in higher brain function. *Neuron*, 10, 115-125.
- Elston, G.N. (2003). Cortex, Cognition and the Cell: New Insights into the Pyramidal Neuron and Prefrontal Function. *Cerebral Cortex Journal*, 13, 1124-1138.
- Enoch, M.A., White, K.V., Harris, C.R., Rohrbaugh, J.W. y Goldman, D. (2002). The relationship between two intermediate phenotypes for alcoholism: Low voltage alpha EEG and low P300 ERP amplitude. *Journal of Studies on Alcohol*, 63, 509-517.
- Ergenoglu, T., Demiralp, T., Bayraktaroglu, Z., Ergen, M., Beydagi, H. y Uresin, Y. (2004). Alpha rhythm of the EEG modulates visual detection performance in humans. *Brain Research. Cognitive Brain Research Journal*, 20, 376-383.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I. y Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(5), 590-604.
- Escera, C., Yago, E. y Alho, K. (2001). Electrical responses reveal the temporal dynamics of brain events during involuntary attention switching. *European Journal of Neuroscience*, 14, 877-883.
- Falkenstein, M., Hoormann, J. y Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica Journal*, 101, 267-291.
- Fallgatter, A.J. y Strik, W.K. (1999). The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *International Journal of Psychophysiology*, 32, 233-238.
- Fallgatter, A.J., Ehlis, A.C., Seifert, J., Strik, W.K., Scheuerpflug, P., Zillessen, K.E., Herrmann, M.J., Warnke, A. (2004). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 115, 973-981.
- Fan, Y. y Browndyke, N.J. (2010). MCI diagnosis via manifold based classification of functional brain networks. *The Journal of the Alzheimer's Association*, 6, S16.
- Fan, Y., Rao, H., Hurt, H., Giannetta, J., Korczykowski, M., Shera, D., ... , Shen, D. (2007a). Multivariate examination of brain abnormality using both structural and functional MRI. *Neuroimage Journal*, 36, 1189-1199.
- Fan, Y., Shen, D.G., Gur, R.C., Gur, R.E. y Davatzikos, C. (2007b). COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26, 93-105.
- Fan, Y., Gur, R.E., Gur, R.C., Wu, X., Shen, D., Calkins, M.E. y Davatzikos, C. (2008a). Unaffected family members and schizophrenia patients share brain structure patterns: a high-dimensional pattern classification study. *Journal of Biological Psychiatry*, 63, 118-124.
- Fan, Y., Resnick, S.M. y Davatzikos, C., (2008b). Bagging SVM classifiers for brain differential diagnosis using information jointly extracted from MRI/PET images. *SPIE medical imaging*. San Diego, CA.

- Fan, Y., Resnick, S.M., Wu, X.Y. y Davatzikos, C. (2008c). Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study. *Neuroimage Journal*, 41, 277–285.
- Fan, Y., Liu, Y., Hao, Y., Liu, H., Liu, Z. y Jiang, T. (2010a). Identification of aberrant functional connectivity patterns for schizophrenia diagnosis. *En 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, Barcelona, Spain, (p. 560).
- Fan, Y., Liu, Y., Jiang, T., Liu, Z., Hao, Y. y Liu, H. (2010b). Discriminant Analysis of Resting-State Functional Connectivity Patterns on the Grassmann Manifold. *SPIE Medical Imaging, Image Processing*.
- Faraone, S.V., Biederman, J. y Friedman, D. (2000). Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: A family study perspective. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 300-307.
- Faraone S.V. y Doyle, A.E. (2000). Genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, 2(2), 143-6.
- Faraone, S.V., Biederman, J. y Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36, 159-65.
- Farré-Riba, A. y Narbona, J. (2003). *EDAH: evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (EDAH)*. Madrid: TEA.
- Feige, B., Scheffler, K., Esposito, F., Di Salle, F., Hennig, J. y Seifritz, E. (2005). Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2864-72.
- Feingold, B. (1975). *Why your child is hyperactive*. New York: Random House.
- Fernández-Jaén, A. (2006). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y retraso mental. *Revista Española de Neurología*, 42 (Supl 2), S25-S27.
- Fernández-Santana, O. (1991). El análisis de Cluster: aplicación, interpretación y validación. *Papers. Sociología*, 37.
- Filipek, P.A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R.J., Renshaw, P.F., Kennedy, D.N. y Biederman, J. (1997). Volumetric MRI Analysis comparing subjects having ADHD with normal controls. *Journal of Neurology*, 48, 589-600.
- First, M., Frances, A., Pincus, H. (1993). Asociación Americana de Psiquiatría (ed.); Flórez i Formenti, Tomàs de (trad.): *DSM-IV-TR, manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- Fliers, E., Rommelse, N., Vermeulen, S.H., Altink, M., Buschgens, C.J., Faraone, S.V., Sergeant, J.A., Franke, B. y Buitelaar, J.K. (2008). Motor coordination problems in children and adolescents with ADHD rated by parents and teachers: effects of age and gender. *Journal of Neural Transmission*, 115(2), 211-220.
- Flory, J.D., Newcorn, J.H., Miller, C., Harty, S. y Halperin, J.M. (2007). Serotonergic function in children with attention-deficit hyperactivity disorder: Relationship to later antisocial personality disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 410-414.

- Fradkin, D. y Muchnik, I. (2006). Support Vector Machines for Classification. In J. Abello y G. Carmode (Eds). En *Discrete Methods in Epidemiology, DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science*, 70(pp. 13–20).
- Friedman, D., Cycowicz, Y.M. y Gaeta, H. (2001). The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(4), 355-73.
- Gabrieli, J.D. (2009). Dyslexia: a new synergy between education and cognitive neuroscience. *Science* 325(5938), 280-3.
- García, E.M. (1998). *Programa de Entrenamiento en Focalización de la atención (ENFÓCATE)*. Bilbao, Grupo Albor-COHS.
- Gargallo, L. (1997). *Programa de Intervención Educativa para aumentar la Atención y la Reflividad*. Madrid. TEA.
- Geller, B., Tillman, R., Craney, J.L. y Bolhofner, K. (2004). Four-Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in Children With a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Archives of General Psychiatry*, 61, 459-467.
- Gemba, H. y Sasaki, K. (1989). Potential related to no-go reaction of go/no-go hand movement task with color discrimination in human. *Journal of Neuroscience Letters*, 101, 263-268.
- Gerez, M., Tello, A., Serrano, C., Ibarra, R. y Mallet, A. (1999). Asymmetries in Brain Maturation and Behavioral Disturbances: Multivariate Electroencephalogram and P300 Studies. *Journal of Child Neurology*, 14, 88-97.
- Giedd, J.N., Lalonde, F.M., Celano, M.J., White, S.L., Wallace, G.L., Lee, N.R. y Lenroot, R.K. (2009). Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(5), 465-70.
- Gizer, I.R., Ficks, C. y Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a metaanalytic review. *Human Genetics*, 126(1), 51-90
- Goodman, R. y Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity—II. The aetiological role of genes, family relationships, and perinatal adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 691-709.
- Goldstein, A., Spencer, K.M. y Donchin, E. (2002). The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3, *Journal of Psychophysiology*, 39, 781– 790.
- González, E. (2008). *Trastorno de déficit de atención e hiperactividad en el salón de clases*. Hato Rey, Puerto Rico: Publicaciones Puertorriqueñas.
- Gorman, E.B., Klorman, R., Thatcher, J.E. y Borgstedt, A.D. (2006). Effects of Methylfenidate on Subtypes of Attention-deficit/hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(7), 808-816.
- Gottesman, I.I. y Shields, J. (1976). A Critical review of recent adoption, twin and family studies of schizophrenia: Behavioural genetics perspectives. *Schizophrenia Bulletin*, 2, 360-401.

- Gottesman, I.I. y Shields, J. (1982). *Schizophrenia, the epigenetic puzzle*. New York: Cambridge university press.
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K.P., Fabri, S.G., Zervakis, M., ... , Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 7, 5-25.
- Grechin, V.B. y Kropotov, J.D. (1975). *Slow non-electrical processes of brain*. Leningrado. Nauka Pub.
- Greydanus, D.E., Pratt, H.D., Sloane, M.A. y Rappley, M.D. (2003). Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Interventions for a complex costly clinical conundrum. *Pediatric Clinics of North America*, 50(5), 1049-1092.
- Groppe, D.M., Makeig, S. y Kutas, M. (2009). Identifying reliable independent components via split-half comparisons. *Neuroimage* 45(4), 1199-1211
- Gunkelman, J. (1998). Evaluating the frontal lobes in affective and attentional disorders with QEEG and EP, the electrophysiology of frontal lobe disconnection syndrome: Implications for neurotherapy. *Journal of Neurotherapy*, 3(1-2), 33-37.
- Gunkelman, J. (2001). Low voltage or absolute power. *Journal of Neurotherapy*, 5(1-2), 107-110.
- Gunkelman, J. y Lunt, J. (2005). Clinical database development: Characterization of EEG phenotypes. *Clinical EEG and Neuroscience*, 2, 99-107.
- Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Escera, C., Hämäläinen, M., Huotilainen, M., Häyrynen, T., ... , Alho, K. (2005). Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Journal of Neuroscience Letter*, 374, 212-217.
- Guyon, J. y Elisseeff, A. (2003). An introduction to variable and feature selection. *Journal of Machine Learning Research*, 3, 1157-1182.
- Harmon, A. (2004). *Neurodiversity Forever: The Disability Movement Turns to Brains*. New York Times. Mayo 9.
- Hartsough, C.S. y Lambert, N.M. (1985). Medical factors in hyperactive and normal children: Prenatal, developmental, and health history findings. *American Journal of Orthopsychiatry*, 55, 190-210.
- Harvey, E. (2000). Parenting similarity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Family Behavior Therapy*, 22 (3), 39-54.
- Hastie, T., Tibshirani, R. y Friedman, J. (2009). *The elements of statistical learning. Data mining, inference and prediction*. Springer (2a ed).
- Hazeltine, E., Helmuth, L.L. y Ivry, R. (1997). Neural mechanisms of timing. *Trends in Cognitive Sciences*, 1, 163-169.
- Hechtman, L. (1996). Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: A review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41 (6), 350-360.
- Hernández, P. y Jiménez, J.E. (1983). *Intervención psicoeducativa y adaptación: una alternativa de salud mental desde la escuela*. La Laguna: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de La Laguna.

- Herrera, E., Bermejo, R., Fernández, M.C. y Soto, G. (2011). Déficit de atención e hiperactividad. En M.D. Prieto (Coord.), *Psicología de la Excepcionalidad*(pp.139-152).Madrid: Síntesis.
- Herrera-Gutiérrez, E. (1996). Bases Psicológicas de la Educación Especial: Una propuesta curricular en la formación del profesorado. *Anales de Psicología, 12* (1), 29-39.
- Herrera-Gutiérrez, E. y Cerezo, F. (1999). *Bases Psicológicas de la Educación Especial*(2a ed.). Murcia: ICEUniversidad de Murcia - DM.
- Herrera-Gutiérrez, E., Calvo-Llena, M.T. y Peyres-Egea, C. (2003). El trastorno por déficit de atención con hiperactividad desde una perspectiva actual. Orientaciones a padres y profesores. *Revista de Psicología General y Aplicada, 56* (1), 5-19.
- Herrera-Gutiérrez, E., Rodríguez Dorantes, J.M., Sánchez Mármol, D.J. y Peyres Egea, C. (2011a). Estudio de los aspectos culturales del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en una muestra de inmigrantes de la Región de Murcia. En J.M. Román, M.A. Carbonero y J.D. Valdivieso (Comps.), *Educación, aprendizaje y desarrollo en una sociedad multicultural* (pp. 1683-1699).Madrid: Ediciones de la Asociación Nacional de Psicología y Educación.
- Herrera-Gutiérrez, E., Sánchez Mármol, D.J., Peyres Egea, C. y Rodríguez Dorantes, J.M. (2011b). Hiperactividad, problemas de adaptación y rendimiento académico. En J.M. Román, M.A. Carbonero y J.D. *sociedad multicultural* (pp. 8225-8239). Madrid: Ediciones de la Asociación Nacional de Psicología y Educación.
- Herskovits, E.H.,Megalooikonomou, V., Davatzikos, C., Chen, A., Bryan, R.N. y Gerring, J.P.(1999).Is the spatial distribution of brain lesions associated with closed-head injury predictive of subsequent development of attention-deficit/hyperactivity disorder? Analysis with brain-image database. *Journal of Radiology, 213*(2), 389-394.
- Heward, W.L. (1998). Niñosexcepcionales. *Una introducción a la Educación Especial*(5a ed.). Madrid: Prentice Hall.
- Hillyard, S.A. y Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A, 95*(3), 781-787.
- Hoefl, F., Hernandez, A., McMillon, G., Taylor-Hill, H., Martindale, J.L. y Meyler, A.(2006). Neural Basis of Dyslexia: A Comparison between Dyslexic and Nondyslexic Children Equated for Reading Ability. *The Journal of Neuroscience, 26*(42), 10700-10708.
- Hoza, B. (2007). Peer functioning in children with ADHD. *Journal of Pediatric Psychology, 32* (6), 655-663.
- Huang, Z.J., Di Cristo, G. y Ango, F. (2007). Development of GABA innervation in the cerebral and cerebellar cortices.*Nature Reviews Neuroscience, 8*(9), 673-86.
- Hughes, S.W.,Lörincz, M., Cope, D.W., Blethyn, K.L., Kékesi, K.A., Parri, H.R., Juhász, G. y Crunelli, V.(2004). Synchronized oscillations at alpha and theta frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron, 42*(2), 253-268.
- Hughes, J.R.y John, E.R. (1999). Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry.*The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences,11*, 190-208.

- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W., Gerloff, C. y Cohen, L.G.(2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128(3), 490-499.
- Ibáñez, A., Petroni, A., Urquina, H., Torrente, F., Torralva, T., Hurtado, E., ... , Manes, F. (2011). Cortical deficits of emotional face processing in adults with ADHD: its relation to social cognition and executive function. *Society for Neuroscience*, 6, 464-481
- Ikeda, A., Lüders, H.O., Burgess, R.C. y Shibasaki, H. (1993). Movement-related potentials associated with single and repetitive movements recorded from human supplementary motor area. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89(4), 269-277.
- Ikeda, A., Yazawa, S., Kunieda, T., Ohara, S., Terada, K., Mikuni, N., ..., Shibasaki, H. (1999). Cognitive motor control in human pre-supplementary motor area studied by subdural recording of discrimination/selection-related potentials. *Brain*, 122, 915-931.
- Inanaga, K. (1998). Frontal midline theta rhythm and mental activity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Journal*, 52(6), 555-566.
- Incorvaia J.A., Mark-Goldstein, B.S. y Tessmer, D. (1999). *Understanding, Diagnosing and Treating ADHD in Children and Adolescents: An Integrative Approach*. Jason Aronson Inc. (Ed).
- Itier, R.J. y Taylor, M.J.(2004). N170 or N1? Spatiotemporal Differences between Object and Face Processing Using ERPs. *Cerebral Cortex* 14, 132-142
- Itier, R.J. y Taylor, M.J. (2004). Source analysis of the N170 to faces and objects. *Neuroreport* 15(8), 1261-1265.
- Ivry, R.B. y Keele, S.W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 136-152.
- Ivry, R.B. y Spencer, R.M. (2004). The neural representation of time. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 225-232.
- Jensen, O., Goel, P., Kopell, N., Pohja, M., Hari, R. y Ermentrout, B.(2005). On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling. *Neuroimage*. 26(2), 347-355.
- Jodo, E. y Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-Go task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82, 477- 482.
- John, E.R., Ahn, H., Prichep, L., Trepetin, M., Brown, D. y Kaye, H. (1980). Developmental equations for the electroencephalogram. *Science*, 210(4475), 1255-1258.
- John, E.R., Prichep, L.S. y Almas, M. (1992). Subtyping of psychiatric patients by cluster analysis of QEEG. *Brain Topography*, 4, 321-326.
- John, E.R., Prichep, L.S., Winterer, G., Herrmann, W.M., diMichele, F., Halper, J., Bolwig, T.G. y Cancro, R. (2007). Electrophysiological subtypes of psychotic states. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Volume 116(1), 17-35.
- Johnstone, J. (2005a). QEEG patterns: Subgroups, profiles, phenotypes. En *13th annual meeting of the International Society for Neuronal Regulation*. Denver.

- Johnstone, J. (2005b). Symposium on quantitative EEG, neurofeedback, and cognition: Quantitative EEG profile as phenotype. Paper presented to the Neuropsychiatric Institute, UCLA, Los Angeles, CA.
- Johnstone, J., Gunkelman, J. y Lunt, J. (2005). Clinical database development: Characterization of EEG phenotypes. *Clinical EEG and Neuroscience*, 2, 99-107.
- Johnstone, S.J. y Clarke, A.R. (2009). Dysfunctional response preparation and inhibition during a visual Go/No-go task in children with two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research Journal*, 166, 223-237.
- Jonkman, L.M., Kemner, C., Verbaten, M.N., Van Engeland, H., Camfferman, G., Buitelaar, J.K. y Koelega, H.S. (2000). Attentional capacity, a probe ERP study: differences between children with attention-deficit hyperactivity disorder and normal control children and effects of methylphenidate. *Journal of Psychophysiology*, 37, 334-346.
- Jonkman, L.M., Kenemans, J.L., Kemner, C., Verbaten, M.N. y van Engeland, H. (2004). Dipole source localization of event-related brain activity indicative of an early visual selective attention deficit in ADHD children. *Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1537-1549.
- Jueptner, M., Rijntjes, M., Weiller, C., Faiss, J.H., Timmann, D. y Mueller, S.P. (1995). Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology*, 45, 1540-1545.
- Kazdin, A. (2005). *Parent Management Training: Treatment for oppositional, aggressive, and antisocial behavior in children and adolescents*. New York: Oxford University Press.
- Kavale, K.A. y Forness, S.R. (2000). What Definitions of Learning Disability Say and Don't Say. *Journal of Learning Disabilities*, 33(3), 239 -256.
- Keage, H.A., Clark, C.R., Hermens, D.F., Kohn, M.R., Clarke, S., Williams, L.M., Crewther, D., Lamb, C. y Gordon, E. (2006). Distractibility in AD/HD predominantly inattentive and combined subtypes: the P3a ERP component, heart rate and performance. *Journal of Integrative Neuroscience*, 5, 139-158.
- Kiefer, M., Marzinzik, F., Weisbrod, M., Scherg, M. y Spitzer, M. (1998). The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a Go/No Go task. *NeuroReport*, 9, 765- 770.
- Kieling, C., Roman, T., Doyle, A., Hutz, M.H. y Rohde, L.A. (2006). Association between the DRD4 gene and performance of children with ADHD in a test of sustained attention. *Biological Psychiatry Journal*, 60(10), 1163-5.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews Journal*, 29, 169-195.
- Koenig, T., Studer, D., Hubl, D., Melie, L. y Strik, W.K. (2005). Brain connectivity at different time-scales measured with EEG. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Science*, 360(1457), 1015-1024.
- Kollins, S.H., McClernon, F.J. y Fuemmeler, B.F. (2005). Association Between Smoking and Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder Symptoms in a Population-Based Sample of Young Adults. *Archives of General Psychiatry*, 62(10), 1142-1147.

- Krause, K.H., Dresel, S.H., Krause, J., Kung, H.F. y Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*, 285, 107-110.
- Kropotov J.D. y Gretchin, V.B. (1979). Phase dynamics of slow oscillations of local oxygen during verbal processing. *Human Physiology*, 6(1), 14-24.
- Kropotov, J.D. (1989). Brain organization of perception and memory: hypothesis for action programming. *Human Physiology*, 15(3), 19-27
- Kropotov, J.D. y Ponomarev, V.A. (1991). Subcortical neuronal correlates of component P300 in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78, 40-49.
- Kropotov, J.D., Etlinger, S.C. y Ponomarev, V.A. (1997) Human multiunit activity related to attention and preparatory set. *Psychophysiology*, 34, 495-500.
- Kropotov, J.D y Etlinger, S.C. (1999). Selection of actions in the basal ganglia-thalamocortical circuits: Review and Model. *International Journal of Psychophysiology*, 31(3), 197-217.
- Kropotov, J.D., Kropotova, O.V., Ponomarev, V.A., Polyakov, Yu.I. y Nechaev, V.B. (1999). Neurophysiological mechanisms of action selection and its impairment in ADHD. *Human Physiology*, 25(1), 143-152.
- Kropotov, J.D. y Kremen, I.Z. (1999). Canonical cortical module as a spatial-frequency filter. *Journal of Optical Technology*, 66(9), 832-835 .
- Kropotov, J.D., Alho, K., Näätänen, R., Ponomarev, V.A., Kropotova, O.V., Anichkov, A.D. y Nechaev, V.B. (2000). Human auditory-cortex mechanisms of preattentive sound discrimination. *Neuroscience Letters*, 280, 87-90.
- Kropotov, J.D., Grin-Yatsenko, V.A., Ponomarev, V.A., Chutko, L.S., Yakovenko, E.A. y Nikishena, I.S. (2005). ERPs correlates of EEG relative beta training in ADHD children. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 55 (1), 23-34.
- Kropotov, J.D., Grin-Yatsenko, V.A., Ponomarev, V.A., Chutko, L.S., Yakovenko, E.A. y Nikishina, I. (2005). ERPs correlates of EEG relative Beta training in ADHD children. *International Journal of Psychophysiology*, 55(1), 23-34
- Kropotov, J.D. (2009). *Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy*. Elsevier.
- Kuntsi, J. y Stevenson, J. (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: II. The role of genetic factors. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 211-219.
- La Vaque, T.J. Hammond, D.C., Trudeau, D., Monastera, V., Perry, J., Lehrer, P., Matheson, D. y Sherman, R. (2002). Template for developing guidelines for the evaluation of the clinical efficacy of psychophysiological interventions. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27, 273-281.
- Lambert, N.M. y Hartsough, C.S. (1998). Prospective study of tobacco smoking and substance dependence among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of Learning Disabilities*, 31, 533-544.

- Laukka, S.J., Järvillehto, T., Alexandrov, Y.L. y Lindqvist, J. (1995). Frontal midline theta Related to learning in a simulated driving task. *Biological Psychology*, 40(3), 313-320.
- Levy, F., McStephen, M. y Hay, D.A. (2001). The diagnostic genetics of ADHD symptoms and subtypes. In F. Levy and D. Hay (eds.) *Attention, Genes, and ADHD* (pp. 35 - 57). Philadelphia: Taylor and Francis.
- Lewis, S., Cuesta, M., Ghisays, Y. y Romero, L. (2004). La adaptación social y escolar en niños con y sin trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) de la ciudad de Barranquilla (Colombia). *Psicología desde el Caribe*, 14, 125-149.
- Lippold, O.C. y Redfearn, J.W. (1964). Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *British Journal of Psychiatry*, 110, 768-772.
- Llinás, R. (1988). The Intrinsic Electrophysiological Properties of Mammalian Neurons: Insights into Central Nervous System Function. *Science*, 242, 1654-1664.
- Loe, I. y Feldman, H. (2007). Academic and educational outcomes of children with ADHD. *Journal of Pediatric Psychology*, 32 (6), 643-654.
- López, J.A., Montes, J.M. y Sánchez, M.I. (2003). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: análisis discriminante de subtipos. *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil*, 20 (3), 108-119.
- López, J.A., Serrano, I., Delgado, J., Cañas, M.T., Gil-Diez, C. y Sánchez, M.I. (2004). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: evolución en dimensiones clínicas, cognitivas, académicas y relacionales. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 91, 63-80.
- López, V., López-Calderón, J., Ortega R, Kreither, J., Carrasco, X., Rothhammer, P., Rothhammer, F., Rosas, R. y Aboitiz, F. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 117, 2540-2548.
- Lynn, D.E., Lubke, G., Yang, M., McCracken, J.T., McGough, J.J., Ishii, J., Loo, S.K., Nelson, S.F. y Smalley, S.L. (2005). Temperament and character profiles and the dopamine D4 receptor gene in ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 162, 906-913.
- Luck, S.J. (2005). *An introduction to the event-related potential technique*. The MIT Press, Cambridge, MA. (p374).
- Lucangeli, G. y Cabrele, S. (2006). Mathematical difficulties and ADHD. *Exceptionality*, 14, 53-72.
- Lutzenberger, W. y Dichgans, J. (1993). Cortical self-regulation in patients with epilepsies. *Epilepsy Research Journal*, 14(1), 63-72.
- Mangan, S., Zaslaver, A. y Alon, U. (2003). The coherent feed-forward loop serves as a sign-sensitive delay element in transcription networks. *Molecular Biology*, 334, 197-204.
- Makeig, S., Bell, A.J., Jung, T.P. y Sejnowski, T.J. (1996). Independent component analysis of Electroencephalographic data. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 8, 145-151.
- Makeig, S., Jung, T.P., Ghahremani, D. y Sejnowski, T.J. (1996). Independent Component Analysis of Simulated ERP Data, *Representative Technology*, 23(2), 223-245.

- Markovska-Simoska, S. y Pop-Jordanova, N. (2009). Comparison of visual and emotional continuous performance tests performances related to sequence of presentation, gender and age. *Macedonian Journal of Medical Sciences, Prilozi*, 30(1), 167-178.
- McCormick, D.A. y Pape, H.C. (1990). Properties of a hyperpolarization-activated cation Current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *Journal of Physiology*, 431, 291-318.
- Meliá de Alba, A. (2008). *Dificultades en el aprendizaje de las matemáticas en niños con TDAH: comparación de los perfiles cognitivos y metacognitivos*. Tesis Doctoral, Universidad de Valencia.
- Menghini, D., Hagberg, G.E., Caltagirone, C., Petrosini, L. y Vicari, S. (2006). Implicit learning deficits in dyslexic adults: An fMRI study. *NeuroImage*. Volume 33, Issue, Pages 1218-1226.
- Meyer-Lindenberg, A. y Weinberger, D.R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(10), 818-827.
- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S.V., Sayer, J. y Kleinman, S. (2002). Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 378-385.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Chen, L. y Jones, J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *American Journal of Psychiatry*, 153, 1138-1142.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Guite, J. y Tsuang, M.T. (1997). Pregnancy, delivery, and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: Issues of gene-environment interaction. *Biological Psychiatry*, 41, 65-75.
- Miranda, A., Roselló, B. y Soriano, M. (1998). *Estudiantes con deficiencias atencionales*. Valencia: Promolibro.
- Miranda, A., García, R. y Jara, P. (2001). Acceso al léxico y comprensión lectora en los distintos subtipos de niños con TDAH. *Revista de Neurología Clínica*, 2 (1), 125-138.
- Miranda, A., Amado, L. y Jarque, S. (2001). *Trastornos por déficit de atención con hiperactividad. Una guía práctica*. Archidona, Málaga: Aljibe.
- Miranda-Casas, A., Igual-Fernández, A., Mulas-Delgado, F., Roselló-Miranda, B. y Bo, R.M. (2002). Procesamiento fonológico en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. ¿Es eficaz el metilfenidato? *Revista de Neurología*, 34 (1), S15-21.
- Miranda, A., Meliá-De Alba, A., Marco-Taberner, R., Roselló, B. y Mulas, F. (2006). Dificultades en el aprendizaje de matemáticas en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Revista de Neurología*, 42 (2), 163-170.
- Miranda, A., Meliá de Alba, A. y Marco, R. (2009). Habilidades matemáticas y funcionamiento ejecutivo de niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y dificultades del aprendizaje de las matemáticas. *Psicothema*, 21(1), 63-69.

- Monastra, V.J., Lubar, J.F., Linden, M., VanDeusen, P., Green, G., Wing, W., Phillips, A. y Fenger, T.N. (1999). Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Journal of Neuropsychology*, 13, 424-433.
- Monastra, V.J., Lynn, S., Linden, M., Lubar, J.F., Gruzelier, J. y LaVaque, T.J. (2005). Electroencephalographic Biofeedback in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 30(2), 314-328.
- Moss, D., LaVaque, T.J. y Hammond, D.C. (2004). Introduction to white paper series. Guest (Ed). *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 19, 151- 152.
- Mueller, A., Candrian, G. y Kropotov, J. (2011). *ADHS Neurodiagnostik in der Praxis*. Springer (ed), (pp 31-105).
- Mueller, A, Candrian, G., Kropotov, J.D., Ponomarev, V.A. y Baschera, G.M. (2010). Classification of ADHD patients on the basis of independent ERP components using a machine learning system. *Nonlinear Biomedical Physics*, 4(S1).
- Näätänen, R. y Hillsdale, N.J. (1992). *Attention and Brain Function*. Lawrence Erlbaum Associates, (pp 517).
- Neuper, C., Wörtz, M. y Pfurtscheller, G. (2006). ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. *Progress in Brain Research*, 159, 211-222
- Niedermeyer, E. y Lopes da Silva, F. (1993). EEG patterns and genetics. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields* (3a ed) (pp. 192-195). Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W. y Ridderinkhof, K.R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a Go/No-Go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3, 17– 26.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology an international review Journal*, 67(1), 53-83.
- Nyden, A, Gillberg, C., Hjelmquist, E. y Heiman, M. (1999). Executive function/attention deficits in boys with Asperger syndrome, attention disorder and reading/writing disorder. *Autism*, 3, 213-228.
- Nuwer M. (1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology*, 49, 277-292.
- O'Neill, B.O., Croft, R.J. y Nathan, P.J. (2008). The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as an in vivo biomarker of central serotonergic function in humans: rationale, evaluation and review of findings. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 23, 355–370.
- Oades, R.D., Dittmann-Balcar, A., Schepker, R., Eggers, C. y Zerbin, D. (1996). Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biological Psychology Journal*, 43, 163-185.
- Ohan, J.L., Cormier, N., Hepp, S.L., Visser, T.A.W. y Strain, M.C. (2008). Does knowledge about Attention Deficit/Hyperactivity Disorder impact teachers' reported behaviors and perceptions? *School Psychology Quarterly*, 23 (3), 436–449.

- Olbrich, S., Mulert, C., Karch, S., Trenner, M., Leicht, G., Pogarell, O. y Hegerl, U. (2009). EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *Neuroimage*, 45(2), 319-332.
- Onton, J. y Makeig, S. (2006). Information-based modeling of event-related brain dynamics. *Progress in Brain Research Journal*, 159, 99-120.
- Orjales, I. (1998). *Déficit de atención con hiperactividad. Manual para padres y educadores*. Madrid: CEPE.
- Orjales, I. (2002). *Programa de Intervención Cognitivo-Conductual para niños con TDA-H*. CEPE.
- Orjales, I. y Polaino-Lorente, A. (2001). *Programas de intervención cognitivo-conductual para niños con déficit de atención con hiperactividad*. Madrid: CEPE.
- Pascual-Marqui, R.D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology Journal*, 24, 5-12.
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M. y Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65.
- Paz-Caballero, M.D. y García-Austt, E. (1992). ERP components related to stimulus selection processes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(5):369-376.
- Pennington, B. F., Groisser, D. y Welsh, M. C. (1993). Contrasting cognitive deficits in attention deficit hyperactivity disorder versus reading disability. *Developmental Psychology*, 29, 511-523.
- Pennington, B.F., Filipek, P.A., Lefly, D., Churchwell, J., Kennedy, D.N., Simon, J.H., ..., DeFries, J.C. (1999). Brain morphometry in reading-disabled twins. *Neurology*, 53(4), 723-729.
- Pennington, B.F. y Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-87.
- Pennington, B.F. (2002). *The Development of Psychopathology*. New York: Guilford.
- Pennington, B.F. y Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-87.
- Pfefferbaum, A., Ford, J., Weller, B. y Kopell, B. (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60, 423-434.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C. y Krausz, G. (2000). Functional dissociation of lower and upper frequency mu rhythms in relation to voluntary limb movement. *Clinical Neurophysiology*, 111(10), 1873-1879.
- Pfurtscheller, G. y Lopes Da Silva, F.H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1842-1857.
- Pfurtscheller, G. y Neuper, C. (2006). Future prospects of ERD/ERS in the context of brain-computer interface (BCI) developments. *Progress in Brain Research Journal*, 159, 433-437.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., Andrew, C. y Edlinger, G. (1997). Foot and hand area mu rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, 26(1-3), 121-135.

- Plessen K.J., Bansal R., Zhu H., Whiteman R., Amat J., Quackenbush G.A., ... , Peterson B.S. (2006). Hippocampus and Amygdala Morphology in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 795-807.
- Pliszka, S.R., Liotti, M. y Woldorff, M.G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry Journal*, 48, 238-246.
- Pliszka, S.R., Crismon, M.L., Hughes, C.W., Corners, C.K., Emslie, G.J., Jensen, P.S., ... , Lopez, M. (2006). The Texas Children's Medication Project: Revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(6), 642-657.
- Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E. y McGuffin, P. (2001). *Behavioral genetics* (4a ed.). New York: Freeman.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148.
- Potter, D., Summerfelt, A., Gold, J. y Buchanan, R.W. (2006). Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 692-700.
- Poyurovsky, M., Weizman, R., Weizman, A. y Koran, L. (2005). Memantine for treatment-resistant OCD. *The American Journal of Psychiatry*, 162 (11): 2191-2.
- PozodeCastro, I.V., DelaGándara-Martín, J.J., García-Mayoral, V. y García-Soto, X.R. (2005). Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla León*, 45, 170-176.
- Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T. y Flannery, B.P. (1992). *Numerical Recipes in C. The Art of Scientific Computing*. (2a Ed.). Cambridge University Press (p. 994).
- Prichep, L.S. y John, E.R. (1992). QEEG profiles of psychiatric disorders. *Brain Topography*, 4, 249-257.
- Prichep, L.S., Mas, F., Hollander, E., Liebowitz, M., John, E.R. y Almas, M. (1993). Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research Journal*, 50(1), 25-32.
- Prox, V., Dietrich, D.E., Zhang, Y., Emrich, H.M. y Ohlmeier, M.D. (2007). Attentional processing in adults with ADHD as reflected by event-related potentials. *Neuroscience Letters*, 419, 236-241.
- Purvis, K.L. y Tannock, R. (2000). Phonological processing, not inhibitory control, differentiates ADHD and reading disability. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(4), 485-494.
- Ramus, F. (2004). Neurobiology of dyslexia: a reinterpretation of the data. *Trends Neuroscience*, 27(12), 720-6.
- Retz, W., Retz-Junginger, P., Supprian, T., Thome, J. y Rosler, M. (2004). Association with serotonin transporter gene polymorphism with violence: Relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behavioral Sciences & the Law*, 22, 415-425
- Rief, S. (1999). *Cómo tratar y enseñar al niño con problemas de atención e hiperactividad*. Buenos Aires. Paidós.

- Rief, S. y Bass, J. (2005). *How to Reach and Teach Children with ADD/ADHD, Practical Techniques, Strategies, and Interventions.*(2a Ed).
- Risueño, A.E. (2006). *Mitos y realidades del Síndrome Atencional con Hiperactividad.* Buenos Aires: Bonum.
- Rodríguez Dorantes, J.M., Herrera-Gutiérrez, E. y Sánchez Mármol, D.J. (2012). Implicaciones psicoeducativas del TDAH en población inmigrante. En E. Soriano, A.J. González y R.M. Zapata (Eds.).*El poder de la comunicación en una sociedad globalizada*(pp. 65-77). Almería: Universidad de Almería.
- Root, R.W. y Resnick, R.J. (2003). An update on the diagnosis and treatment of attention deficit/ Hyperactivity disorder in children. *Professional psychology: Research and Practice, 34* (1), 34-41.
- Roselló, B., Pitarch, I. y Abad, L. (2002). Evolución de las alteraciones conductuales en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad tras la intervención farmacológica. *Revista de Neurología, 34* (1), 82-90.
- Rosenthal, R. y Jacobson, L. (1968). *Pygmalion in the classroom: Teacher expectation and pupil's intellectual development.* New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Rosich, N. y Casajús, A. (2008). El alumnado con déficit de atención e hiperactividad (TDHA) en el aprendizaje de las matemáticas en los niveles obligatorios. *Revista Iberoamericana de Educación Matemática, 16*, 63-83.
- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A.M., Lazeyras, F. y Mayer, E. (2003). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain 126*, 2381–2395.
- Rosenblatt, F. (1958). The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychology Review Journal, 65*, 386-408.
- Rothenberg, S.J., Poblano, A. y Schnaas, L. (2000). Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and post-natal blood lead. *Neurotoxicology and Teratology Journal, 22*, 503–510.
- Rubia, K., Smith, A. y Taylor, E. (2007). Performance of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) on a biological marker test battery for impulsiveness test battery to measure. *Child Neuropsychology A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence, 13*(3):276-304.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S.C., Simmons, A. y Bullmore, E.T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry, 156*(6), 891–896
- Rucklidge, J.J. y Tannock, R. (2002). Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 43*(8), 988-1003.
- Rubia K., Smith A. y Brammer, M. (2007). Functional maturation of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during inhibition and anterior cingulate gyrus during error detection. *Neuroimage, 28*(11), 1163-1177.

- Sadock, B.J., Sadock, V.A. y Ruiz, P. (2009). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, (9a Edition).
- Saiz, M.C. y Román, J.M. (1996). *Programa de Entrenamiento Cognitivo para niños pequeños*. Madrid: Ciencias de la Educación Preescolar.
- Samuel, V., George, P., Thornell, A., Curtis, S., Taylor, A., Brome, D., Mick, E., Faraone, S.V. y Biederman, J.(1999). A pilot controlled family study of DSM-111-R and DSM-IV ADHD in African-American Children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(1),34-39.
- Sánchez Mármol, D.J. y Herrera-Gutiérrez, E. (2010). El alumno hiperactivo y su funcionamiento en el ámbito académico. En A. de Pro Bueno (Coord.), *II Jornadas de los Máster en Investigación e Innovación en Educación Infantil y Educación Primaria* (pp. 579-598).Murcia: Facultad de Educación. Universidad de Murcia.
- Sánchez Mármol, D.J. y Herrera-Gutiérrez, E. (2011). Educación familiar, comportamiento hiperactivo y problemas de adaptación en alumnos de Educación Primaria. En A. de Pro Bueno (Coord.), *III Jornadas de los Máster en Investigación e Innovación en Educación Infantil y Educación Primaria* (pp. 771-784).Murcia: Facultad de Educación. Universidad de Murcia.
- Sánchez Mármol, D.J., Herrera-Gutiérrez, E., Rodríguez Dorantes, J.M. y Peyres Egea, C. (2011). La discrepancia educativa parental y su relación con la hiperactividad y los problemas de adaptación en alumnos de educación primaria. En J.M. Román, M.A. Carbonero y J.D. Valdivieso (Comps.), *Educación, aprendizaje y desarrollo en una sociedad multicultural* (pp. 9535-9547). Madrid: Ediciones de la Asociación Nacional de Psicología y Educación.
- Sasaki, K., Tsujimoto, T., Nishikawa, S., Nishitani, N. y Ishihara, T. (1996).Frontal mental theta wave recorded simultaneously with magnetoencephalography and electroencephalography. *Neuroscience Research Journal*, 26(1), 79-81.
- Sauseng, P., Hoppe, J., Klimesch, W., Gerloff, C. y Hummel, F.C. (2007). Dissociation of sustained attention from central executive functions: local activity and interregional connectivity in the theta range. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 587-593.
- Schall, J.D., Stuphorn, V. y Brown, J.W. (2002). Monitoring and control of action by the frontal lobes,*Neuron*, 36(2), 309-22.
- Schoffelen, J.M., Oostenveld, R. y Fries, P. (2005). Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science* 308, 111–113.
- Schweitzer, J.B.,Faber, T.L., Grafton, S.T., Tune, L.E., Hoffman, J.M. y Kilts, C.D.(2000). Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 278-80.
- Seidman, L., Biederman, J., Monuteaux, M.C., Doyle, A.E. y Faraone, S. (2001). Learning disabilities and executive dysfunction in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 15(4), 544-556.
- Sepulveda, J.L. (2012). *Pharmacogenetics of Psychoactive Drugs*. (pp 144-175).

- Sharp, S.I., McQuillin, A. y Gurling, H. (2009). Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropharmacology*, 57(7-8), 590-600.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F.X. y Rapoport, J. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 540-9.
- Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.A., Pugh, K.R., Mencl, W.E., Fulbright, R.K, Skudlarski, P., ..., Gore, J.C. (2002). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry*, 52(2), 101-10.
- Sherman, D.K., McGue, M.K. y Iacono, W.G. (1997). Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of teachers' and mothers' reports. *American Journal of Psychiatry*, 154, 532-535.
- Shiels, K., Hawk, L.W. Jr. (2010). Self-regulation in ADHD: the role of error processing. *Clinical Psychology Review Journal*, 30, 951-961.
- Silver, M.A. y Kastner, S. (2009). Topographic maps in human frontal and parietal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*.
- Simmonds, D.J., Pekar, J.J. y Mostofsky, S.H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224-232.
- Simson, R., Vaughan, Jr., H.G. y Ritter, W. (1977). The scalp topography of potentials an auditory and visual go-nogo tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43, 864-875.
- Skirrow, C., McLoughlin, G., Kuntsi, J. y Asherson, P. (2009). Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention deficit/ hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(4), 489-503.
- Slevc, L.R., Martin, R.C., Hamilton, A.C. y Joanisse, M.F. (2011). Speech perception, rapid temporal processing, and the left hemisphere: a case study of unilateral pure word deafness. *Neuropsychologia*, 49(2): 216-30.
- Smith, E.E. y Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283(5408), 1657-1661.
- Smith, A., Taylor, E., Lidzba, K. y Rubia, K. (2003). A right hemispheric fronto-cerebellar network for time discrimination or several hundreds of milliseconds. *Neuroimage*, 20, 344-350.
- Soltani, M. y Knight, R.T. (2000). Neural origins of the P300. *Critical Reviews in Neurobiology*, 14 (3-4), 1992-224.
- Spironelli, C. y Angrilli, A. (2009). Developmental aspects of automatic word processing: language lateralization of early ERP components in children, young adults and middleaged subjects. *Biological Psychology Journal*, 80(1), 35-45.
- Sprich, S., Biederman, J., Harding-Crawford, M., Mundy, E. y Faraone, S.V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1432-1437.

- Sterman, M.B. (1989). Future perspectives for applied psychophysiology and biofeedback. *Biofeedback and Self-Regulation*, 14(2),83-88.
- Sterman, M.B. (1996). Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: Implications for self-regulation. *Biofeedback and Self-Regulation*, 21, 3-33.
- Stray, L.L., Stray, T., Iversen, S., Ellertsen, B., Ruud, A. y Tønnessen, F.E. (2009). The Motor Function Neurological Assessment (MFNU) as an indicator of motor function problems in boys with ADHD. *Behavioral and brain Functions Journal*, 5(21).
- Suffin, S.C. y Emory, W.H. (1995). Neurometric subgroups in attentional and affective disorders and their association with pharmacotherapeutic outcome. *Clinical Electroencephalography*, 26, 76-83.
- Szuromi, B., Czobor, P., Komlósi, S. y Bitter, I. (2011). P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine Journal*, 41, 1529-1538.
- Swanson, J.M., Oosterlaan, J., Murias, M., Schuck, S., Flodman, P., Spence, M.A., ..., Posner, M.I. (2000). Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proceedings of the National Academy of Science*, 97, 4754-4759.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J. y Reiss, A.L. (2004). Event-Related fMRI Evidence of Fronto-temporal Involvement in Aberrant Response Inhibition and Task Switching in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43 (11), 1430-1440.
- Tereshchenko, E.P., Ponomarev, V.A., Kropotov, J.D. y Mueller, A. (2009). Comparative Efficiencies of Different Methods for Removing Blink Artifacts in Analyzing Quantitative Electroencephalogram and Event-Related Potentials. *Human Physiology*, 35 (2), 241-247.
- Terzuolo, C.A. y Bullock, T.H. (1956). Measurement of Imposed Voltage Gradient Adequate to Modulate Neuronal Firing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 42(9), 687-694.
- Thapar, A., Hervas, A. y McGuffin, P. (1995). Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects: twin study evidence. *Behavior Genetics*, 25, 537-544.
- Thatcher, R.W., North, D. y Biver, C. (2005). EEG and intelligence: relations between EEG coherence, EEG phase delay and power. *Clinical Neurophysiology Journal*, 116(9), 2129-2141.
- Theoret, H., Haque, J. y Pascual-Leone, A. (2001). Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. *Neuroscience Letters*, 306, 29-32.
- Thompson, R. (1990). Neural mechanisms of classical conditioning in mammals. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 329, 161-170.
- Timmann, D., Watts, S. y Hore, J. (1999). Failure of cerebellar patients to time finger opening precisely causes ball high-low inaccuracy in overarm throws. *Journal of Neurophysiology*, 2, 103-114.
- Valdizán, J.R. (2004). Evaluación diagnóstica y bases terapéuticas del metilfenidato de liberación inmediata en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Revista de Neurología*, 38, 501-506.

- Vapnik, V.N. (1995). *The Nature of Statistical Learning Theory*. Springer-Verlag.
- Vapnik, V.N. (1998). *Statistical Learning Theory*. Wiley, New York.
- Vapnik, V.N. (1999). *The Nature of Statistical Learning Theory* (Statistics for Engineering and Information Science)(2a Ed.). Springer-Verlag.
- Vapnik, V.N. y Kotz, S. (2006). *Estimation of Dependences Based on Empirical Data*. Springer.
- Van der Valk, J.C., Verhulst, F.C., Neale, M.C. y Boomsma, D.I. (1998). Longitudinal genetic analysis of problem behaviors in biologically related and unrelated adoptees. *Behavior Genetics*, *28*, 365-380.
- Van Mourik, R., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D.J, Konig, C.E. y Sergeant J.A. (2007). When distraction is not distracting: a behavioral and ERP study on distraction in ADHD. *Clinical Neurophysiology Journal*, *118*, 1855-1865.
- Van Veen, V. y Carter, C.S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology & Behavior, Official journal of the International Behavioral Neuroscience Society*, *77*(4-5), 477-482.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Aguilar de Arcos, F. y Pérez-García, M. (2005b). Effects of executive impairments on maladaptive explanatory styles in substance abusers: clinical implications. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*, 67-80.
- Verleger, R. (1988). Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behavioral and Brain Sciences* *11*, 343-56.
- Vigario, R.N. (1997). Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Journal*, *103*, 395-404.
- Voeller, K. (2004). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Neurology*, *19* (10), 798-814.
- Vojislav, K. (2001). *Learning and Soft Computing: Support Vector Machines, Neural Networks*. Fuzzy Logic Systems. The MIT Press, Cambridge, MA.
- Waldman, I.D. (2005). Statistical approaches to complex phenotypes: evaluating neuropsychological endophenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry Journal*, *57*, 1347-56.
- Waldman, I.D., Rhee, S.H., Levy, F. y Hay, D.A. (2001). Causes of the overlap among symptoms of ADHD, oppositional defiant disorder and conduct disorder. In F. Levy and D. Hay (eds.) *Attention, Genes, and ADHD* (pp. 115 - 138). Philadelphia: Taylor and Fr.
- Walter, G. (1964). Contingent negative variation: An electrical sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain, *Nature* *203*, 380-384.
- Walter, W.G. (1967). The analysis, synthesis and identification of evoked responses and contingent negative variation (CNV). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *5*, 489.
- Weyandt, L.L., Rice, J.A., Linterman, I., Mitzlaff, L. y Emert, E. (1998). Neuropsychological performance of a sample of adults with ADHD, developmental reading disorder, and controls. *Developmental Neuropsychology*, *14*, 643-656.

- Wiersema, J.R., van der Meere, J.J., Roeyers, H. 2005. ERP correlates of impaired error monitoring in children with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 112, 1417-1430.
- Willcutt, E.G., Pennington, B.F. y DeFries, J.C. (2000). Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 149-159.
- Willcutt, E., Pennington, B. y Defries, J. (1999). Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28 (2), 149-159.
- Willis, T.J y Lovaas, I. (1977). A behavioral approach to treating hyperactive children: The parent's role. In J.B. Millichap (Ed.), *Learning disabilities and related disorders* (pp. 119-140). Chicago: Yearbook Medical Publications.
- Whitmore, L., Kimsey-House, H. y Sandahl, P. (1998). *Co-Active Coaching*. DaviesBlack Publishing.
- Wolfe, J.M., Butcher, S.J., Lee, C. y Hyle, M. (2003). Changing Your Mind: On the Contributions of Top-Down and Bottom-Up Guidance in Visual Search for Feature Singletons. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 29(2), 483-502.
- Wright, C. y Gunkelman, J. (1998). QEEG evaluation doubles the rate of clinical success: Series data and case studies. En *Sixth annual conference of the Society for the Study of Neuronal Regulation, Austin, TX*.
- Ygual, A. y Miranda, A. (2004). Alteraciones del relato: los niños con TDAH. *Arbor*, 177 (697), 189-203.
- Young, S. y Bramham, J. (2007). *ADHD in adults: A psychological guide to practice*. Chichester, UK: Wiley.
- Zigmond, M.J., Bloom F.E. (1999). *Fundamental Neuroscience*. Academic Press.

ANEXOS

ANEXO 1. Formulario Clínico.

A) Información general.

- Nombre y apellidos.
- Fecha de Nacimiento.
- Sexo.
- Diestro/zurdo.
- Diagnóstico preliminar.
- Razón del estudio.
- Medicación.
- Fuente derivación.

B) Historia pre y post-natal.

- Hipoxia o historia de sufrimiento fetal.
- Habló tarde.
- Anduvo tarde.
- Trauma craneal con pérdida de conciencia.
- Bajo rendimiento escolar o bajo rendimiento laboral.
- Enuresis nocturna.

C) Regulación Cerebral.

- Jaquecas o migrañas.
- Se siente pasivo o débil durante el día.
- Problemas para dormir.
- Abuso de alcohol o drogas.

D) Datos función cerebral.

- D1) Sistema sensorial.
 - Dificultades de percepción (afasia wernike, dislexia, paresia...).
 - Comportamiento del espectro autista.
- D2) sistema motor.
 - Dificultades motoras (Aquinesia, bradiquinesia, temblor, rigidez, afasia de broca).

- D3) sistema ejecutivo.
 - Dificultades de los sistemas de atención.
 - Impulsividad.
 - Dificultades para corregir la conducta.
 - Psicosis (alucinaciones, delirios...).
- D4) sistema afectivo.
 - Manía y otros síntomas positivos.
 - Depresión y otros síntomas negativos.
 - Ansiedad.
- D5) Memoria.
 - Problemas para recordar hechos recientes.
 - Otros problemas de memoria.

ANEXO 2. Cuestionario Daniel Amen.

Por favor puntue cada uno de los apartados haciendo click a la izquierda de cada apartado con una cruz en una de las cajas de 0 a 4.

0 = nunca

1 = rara vez

2 = ocasionalmente

3 = frecuentemente

4 = muy frecuentemente

GANGLIOS BASALES

1. Se siente nervioso o ansioso
2. Ataques de panico
3. Tensión muscular aumentada (jaquecas, temblor o rigidez muscular)
4. palpitaciones, pulso rápido o dolor torácico
5. Dificultad para respirar o sofocación
6. Mareo, vértigo o inestabilidad en la marcha
7. Náuseas o distensión abdominal
8. Sudoración o manos frías
9. Tendencia a esperar siempre lo peor
10. Miedo a la muerte o a volverse loco

11. Se evitan sitios públicos por miedo o ataques de pánico
12. Evita conflictos
13. Miedo a ser condenado o juzgado
14. Temores persistente
15. Baja motivación
16. Muy motivado
17. Tics
18. Mala escritura
19. Se sorprende rápidamente
20. Se bloquea en situaciones de alarma
21. Me preocupa lo que los demás piensen de mi
22. Timido
23. Se avergüenza fácilmente

SISTEMA CINGULAR

1. Se preocupa de forma excesiva sin sentido
2. Se viene abajo si las cosas no salen como estaba previsto
3. Se viene abajo si las cosas no están en el lugar adecuado
4. Tendencia a llevar la contraria o a argumentar
5. Tendencia a los pensamientos negativos repetitivos
6. Tendencia a comportamientos compulsivos
7. Resistencia al cambio
8. Es vengativo
9. Dificultad para dirigir la atención de un lugar a otro
10. Dificultad para cambiar de una tarea a otra diferente
11. Dificultad para detectar problemas
12. Tendencia en insistir en nuestra opinión sin escuchar a los demás
13. Tendencia a estar atrapado en una actividad sin saber si es buena o mala
14. Se viene abajo, si las cosas no están hechas de una determinada forma
15. Proporciona demasiada importancia a opiniones de terceras personas
16. Tendencia a hablar sin haber pensado las cosas con anterioridad
17. Tendencia a predecir en sentido negativo

SISTEMA TEMPORAL

1. Irritabilidad extrema
2. Cabreos sin razón aparente
3. Frecuentemente se interpretan los mensajes como negativos aunque no sea así
4. La irritabilidad engendra más irritabilidad, aunque luego se arrepienta
5. Periodos de confusión
6. Momentos de pánico y ansiedad sin razón aparente
7. Fenómenos ópticos como ver sombras o acústicos como escuchar ruidos amortiguados
8. Frecuentemente refiere fenómenos de deja vu o jamás vu
9. Hipersensibilidad, fenómenos alucinatorios
10. Jaquecas o dolores de barriga de origen desconocido
11. Historia de TCE o existencia de violencia / ira en el entorno familiar
12. Pensamientos oscuros de suicidio o asesinatos
13. Refiere periodos en los que olvida las cosas con facilidad
14. Problemas de memoria
15. Dificultades para entender lo que lee
16. Se entretiene con temas relacionados con la moral o la religión

CORTEX PREFRONTAL

1. Incapacidad para concentrarse en los detalles o evitar errores por descuido
2. Dificultades para sostener la atención en actividades comunes
3. Dificultades para escuchar
4. Dificultad para terminar las cosas empezadas
5. Mala organización en el tiempo y en el espacio
6. Se distrae con facilidad
7. Dificultades para planificarse u organizarse
8. Falta de objetivos claros y visión de futuro
9. Dificultad para expresar sus sentimientos
10. Dificultad para empatizar con otras personas
11. Sueña despierto
12. Se aburre con facilidad
13. Apatía o falta de motivación
14. Letargia

15. Sensación de mareo o de estar entre niebla
16. Sensación de motor interno o inquietud o dificultad para estar sentado
17. Cuando es necesario le es muy difícil estar sentado mucho tiempo
18. Se mete en problemas con facilidad
19. Habla demasiado / poco
20. Contesta antes de terminar de escuchar lo que le preguntan
21. Dificultades para esperar su turno
22. Interrumpe a otros mientras hablan, quiere intervenir en conversaciones
23. Problemas para control de impulsos, hacer o decir cosas sin pensarlas
24. Dificultad para aprender de los errores y tendencia a caer en los mismos errores

SISTEMA LÍMBICO PROFUNDO

1. Sentimiento de tristeza
2. Cambios de humos, melancolía
3. Negatividad
4. Baja energía
5. Irritabilidad
6. Ha disminuido su interés por los demás
7. Sentimiento de desesperanza sobre el futuro
8. Se siente impotente o incapaz
9. Se siente insatisfecho o aburrido
10. Sociabilidad excesiva
11. Ideas de suicidio
12. Lloro
13. pérdida de interés por las cosas que normalmente considera divertidas
14. Cambios de patrones de sueño (duerme mucho o muy poco)
15. Cambios de apetito (mucho o muy poco)
16. Baja autoestima
17. Ha disminuido su interés por el sexo
18. Sensibilidad negativa a olores o aromas
19. Olvidadizo
20. Problemas para concentrarse

Sistema de puntuación de los resultados del cuestionario Amen. Hay que contar el número de preguntas en las que se ha proporcionado una puntuación de "3" o "4".

Para cada uno de los apartados si se ha obtenido altas puntuaciones en:

5 preguntas = existe una afectación de dicho sistema de forma muy probable.

3 preguntas = la afectación es probable.

2 preguntas = la disfunción podría ser posible.

ANEXO 3. Ondas PRAD más comunes.

NOMBRE	Latencia en mseg	Topografía	Localización	Tarea	Significado funcional
N1 visual y auditiva	Alrededor de 100	Occipital (visual), frontal (auditivo)	Corteza estriada y peri-estriada (visual) y l. temporal superior (r. auditiva)	Presentación de estímulos visuales y auditivos	Percepción de estímulo
N170	170	Temporal	Corteza inferior temporal	Presentación de estímulos visual. Resalte para caras.	Reconocimiento de forma, resalte para caras.
MMN (mismatch negativity)	140	Frontal	Múltiples fuentes de la corteza temporal superior	Oddball auditivo, en respuesta a estímulo desviante con respecto a R. Estándar.	Comparación con patrones de memoria
Novelty P3	200-300	Frontal-central	Múltiples Fuentes incluida la corteza parietal y prefrontal	Oddball de 3 estímulos. Respuesta a estímulo novel en comparación con S. estándar.	Detección Novelty, orientación de respuesta, cambio foco atención
P3b	300	Parietal-central	Múltiples fuentes	Tarea oddball activa. En respuesta a estímulos raros en comparación con R. estándar.	Actualización de contexto y memoria, atención dirigida y para realizar acción concreta
N2 NOGO	250	Frontal-central	Múltiples Fuentes incluida: c. prefrontal lateral, c. orbito-frontal, media, c. cingular anterior, c. temporo-parietal	Tarea GO/NOGO. En respuesta a estímulo NOGO en comparación con estímulo GO	Cambio de estímulo, inhibición de acción y monitoreo conf.
P3 NOGO	300-400	Frontal	Múltiples fuentes similares a N2 NOGO.	Tarea GO/NOGO. En respuesta a estímulo NOGO en comparación con estímulo GO	Inhibición de acciones, monitoreo de conflictos
ERN (error-related negativity)	80-100 tras cometer un error	Frontal-central	Corteza cingular y dorsal anterior	Tiempos de reacción lentos. En respuesta a estímulos incorrectos en comparación con los correctos,	Detección de errores, monitoreo de conflictos
CNV (contingent negative variation)	Desarrollo lento	Central en la parte tardía	Corteza motora suplementaria para la parte tardía de la respuesta.	Paradigma de estímulos pareados. Durante periodo de preparación.	Preparación para realizar movimiento

Anexo 4. Estudios clínicos de potenciales evocados en el trastorno por déficit de atención donde existe disfunción sensorial/ejecutiva.

Nombre	TDAH
N1 visual y auditiva	Disminución de amplitud: Prox et al., 2007; No diferencias: López et al., 2006
N170	Reducción de la amplitud: Ibáñez et al., 2011
MMN (mismatch negativity)	No diferencias: Oades et al., 1996
Novelty P3	No diferencias: Jonkman et al., 2000
P3b	Disminución de la amplitud: Szuromi et al., 2011; Barry et al., 2003
N2 NOGO	No diferencias: Banaschewski et al., 2004; Reduced amplitude: Pliszka et al., 2000
P3 NOGO	Disminución de la amplitud. Fallgatter et al., 2004.
ERN (error-related negativity)	No cambios concluyentes de ERN, per diferencias de PRAD: Wiersema et al., 2005; Shiels, Hawk, 2010
CNV (contingent negative variation)	Reducción de la amplitud: Johnstone, Clarke, 2009

TABLAS ANOVA.

Tabla 5.1.ANOVA: P200 amplitud media.

Entre-Sujetos	F	p	parcial η^2
Grupo (controles vs TDAH)	8.7	0.004	0.077
Intra-Sujeto			
Electrodo	91.0	<.001	0.469
Electrode x Grupo	1.2	0.306	0.011

Media DS	Control	TDAH
F3	2.2 (1.80)	1.0 (1.40)
Fz	2.0 (1.95)	0.8 (1.43)
F4	2.1 (1.65)	0.7 (1.37)
C3	2.6 (1.97)	1.6 (1.31)
Cz	2.3 (2.05)	1.5 (1.40)
C4	2.5 (1.96)	1.4 (1.31)
Pz	1.0 (1.64)	0.1 (1.23)
T7	0.9 (1.45)	-0.4 (1.08)
T8	1.2 (1.42)	0.2 (1.06)

Tabla 5.2.ANOVA: P3b amplitud media.

Entre-Sujetos	F	p	parcial η^2
Grupo (controles vs TDAH)	2.7	0.101	0.026
Intra-Sujeto			
Electrodo	5.4	<.001	0.005
Electrode x Grupo	2.3	0.043	0.022

Media DS	Control	TDAH
F3	1.2 (1.46)	1.5 (1.06)
Fz	1.3 (1.55)	1.6 (1.06)
F4	1.3 (1.52)	1.5 (1.66)
C3	1.1 (1.49)	0.4 (1.53)
Cz	1.4 (1.58)	0.6 (1.58)
C4	1.6 (1.53)	1.5 (1.52)
Pz	1.4 (1.43)	1.1 (1.47)
T7	1.5 (1.67)	-0.5 (1.01)
T8	1.6 (1.66)	1.8 (1.69)

Tabla 5.3. ANOVA: P3 Supresor amplitud media.

Entre-Sujetos	F	p	parcial η^2
Grupo (controles vs TDAH)	19.9	<.001	0.162
Intra-Sujeto			
Electrodo	27.0	<.001	0.208
Electrode x Grupo	5.9	<.001	0.054

Media DS	Control	TDAH
F3	1.8 (2.14)	-0.2 (2.10)
Fz	1.5 (2.25)	-0.4 (1.99)
F4	1.4 (2.28)	-0.3 (2.28)
C3	2.0 (2.32)	0.1 (2.41)
Cz	1.7 (2.31)	-0.3 (2.29)
C4	1.9 (2.50)	-0.2 (2.37)
Pz	0.3 (1.74)	-0.6 (1.43)
T7	0.2 (1.40)	-0.5 (1.52)
T8	1.8 (1.71)	1.1 (1.78)

Tabla 5.4. ANOVA: Monitoreo amplitud media.

Entre-Sujetos	F	p	parcial η^2
Grupo (controles vs TDAH)	5.9	.016	0.055
Intra-Sujeto			
Electrodo	35.2	<.001	0.255
Electrodo x Grupo	1.4	.233	0.014

Media DS	Control	TDAH
F3	1.8 (1.30)	1.1 (1.39)
Fz	1.8 (1.27)	0.5 (1.41)
F4	1.6 (1.03)	1.1 (1.44)
C3	1.8 (1.26)	1.9 (1.33)
Cz	1.9 (1.31)	1.2 (1.40)
C4	1.7 (1.26)	1.1 (1.34)
Pz	1.6 (1.19)	0.8 (1.29)
T7	1.9 (1.35)	1.3 (1.47)
T8	1.1 (1.41)	1.2 (1.53)

Tabla 5.5. Correlaciones* entre PRAD y amplitud media de P200 para los 2 grupos y para todas las bandas de frecuencia (δ , θ , α , β_1 , β_2)

	Grupo Control					Grupo TDAH				
	δ	θ	α	β_1	β_2	δ	θ	α	β_1	β_2
F3	.12	.13	.16	.16	.01	.46	.45	.39	.23	.01
FZ	.10	.10	.11	.12	.08	.38	.39	.34	.22	.12
F4	.27	.26	.24	.20	.14	.27	.30	.25	.19	.20
C3	.21	.02	.01	.02	.06	.35	.37	.35	.27	.16
Cz	-.04	-.03	-.02	.01	-.04	.17	.15	.07	-.06	-.14
C4	.16	.17	.18	.14	.02	.14	.14	.09	.04	.05
PZ	.26	.26	.23	.13	.03	.01	.02	-.01	-.08	-.13
T7	.08	.06	.28	.16	.10	.35	.33	.04	.04	.08
T8	.07	.08	.06	.11	.19	.05	.02	-.05	-.06	.04

*Correlaciones para alcanzar el nivel sin corregir de significación .05, .01 y .001 respectivamente: .25, .33, .41, .30, .39, .48. Correlaciones con valor absoluto mayor o igual a 0,3 se muestran en negrita.

Tabla 5.6. Correlaciones* entre PRAD y amplitud media de P3 Supresor para los 2 grupos y para todas las bandas de frecuencia (δ , θ , α , $\beta1$, $\beta2$).

	Grupo Control					Grupo TDAH				
	δ	θ	α	$\beta1$	$\beta2$	δ	θ	α	$\beta1$	$\beta2$
F3	.09	.09	.09	.09	.06	.20	.21	.28	.37	.39
FZ	.03	.03	.02	.00	.01	.20	.23	.27	.31	.32
F4	.18	.18	.15	.08	.00	.20	.22	.28	.30	.24
C3	-.02	-.01	.01	.09	.16	.07	.08	.12	.22	.34
CZ	-.12	-.12	-.11	-.08	-.04	.02	.04	.09	.15	.14
C4	-.12	-.12	-.11	-.09	-.04	.14	.16	.21	.30	.24
PZ	-.15	-.13	-.10	-.05	.05	.04	.06	.10	.13	.03
T7	.03	-.01	-.10	-.24	-.07	.21	.20	.17	.13	.30
T8	-.06	-.05	-.07	-.13	-.15	.03	.02	.03	.09	.15

*Correlaciones para alcanzar el nivel sin corregir de significación .05, .01 y .001 respectivamente: .25, .33, .41, .30, .39, .48. Correlaciones con valor absoluto mayor o igual a 0,3 se muestran en negrita.

Tabla 5.7. Correlaciones* entre PRAD y amplitud media de P3b para los 2 grupos y para todas las bandas de frecuencia (δ , θ , α , $\beta1$, $\beta2$).

	Grupo Control					Grupo TDAH				
	δ	θ	α	$\beta1$	$\beta2$	δ	θ	α	$\beta1$	$\beta2$
F3	.22	.21	.07	-.14	-.09	-.06	-.08	-.21	-.43	-.52
FZ	.16	.15	.02	-.20	-.12	-.16	-.17	-.25	-.36	-.38
F4	.14	.03	.21	-.10	-.18	.34	.36	-.05	-.29	-.36
C3	.08	.07	-.07	-.24	-.20	-.04	-.03	-.05	-.14	-.25
CZ	.11	.10	.00	-.13	-.05	-.11	-.12	-.16	-.21	-.23
C4	.00	-.01	-.10	-.22	-.11	-.09	-.09	-.15	-.22	-.21
PZ	.12	.11	.04	-.05	.02	-.20	-.18	-.18	-.18	-.17
T7	.13	.12	.07	-.05	-.09	.03	.03	.03	.01	-.01
T8	.20	.18	.06	-.10	-.10	.16	.15	.09	-.03	-.11

*Correlaciones para alcanzar el nivel sin corregir de significación .05, .01 y .001 respectivamente: .25, .33, .41, .30, .39, .48. Correlaciones con valor absoluto mayor o igual a 0,3 se muestran en negrita.

Tabla 5.8. Correlaciones* entre PRAD y amplitud media de Monitoreo para los 2 grupos y para todas las bandas de frecuencia (δ , θ , α , β_1 , β_2).

	Grupo Control					Grupo TDAH				
	δ	θ	α	β_1	β_2	δ	θ	α	β_1	β_2
F3	.15	.28	.25	.04	-.05	.42	.38	-.07	-.28	-.37
FZ	.29	.25	.12	-.06	-.12	-.11	-.13	-.23	-.38	-.40
F4	.15	.11	.23	-.02	-.11	.42	.37	-.11	-.26	-.23
C3	.24	.23	.15	.01	-.11	-.11	-.11	-.16	-.22	-.18
CZ	.10	.08	.01	-.12	-.18	-.40	-.41	-.43	-.45	-.39
C4	.07	.05	-.02	-.15	-.17	-.40	-.41	-.45	-.47	-.33
PZ	-.08	-.08	-.11	-.17	-.22	-.43	-.43	-.46	-.45	-.28
T7	.16	.15	.09	-.02	-.17	-.19	-.21	-.21	-.15	-.04
T8	.28	.25	.18	.27	.20	.38	.36	.32	.05	-.10

*Correlaciones para alcanzar el nivel sin corregir de significación .05, .01 y .001 respectivamente: .25, .33, .41, .30, .39, .48. Correlaciones con valor absoluto mayor o igual a 0,3 se muestran en negrita

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Actividad Evocada Desincronizada (Event-Related Desynchronization, E.R.D.), Actividad Evocada Sincronizada (Event Related Synchronization, E.R.S.): Sincronización o desincronización relacionada con eventos. Parámetro que mide el porcentaje de aumento o disminución de la energía del EEG, para una determinada banda de frecuencias, en un intervalo de tiempo en respuesta a un suceso determinado.

Actividad infra-lenta: es un tipo de actividad EEG, únicamente grabada por amplificadores especiales del tipo (DC), que recogen oscilaciones de periodos de pocos segundos a varias decenas de segundos. El mecanismo de su generación es desconocido, pero existe la hipótesis de que parecen asociarse con procesos metabólicos lentos del cerebro.

Análisis independiente de componentes (A.I.C.), en inglés “**Independent Component Analysis**” (I.C.A.): método matemático para la resolución del problema de la separación de las diferentes redes generadoras de vectores eléctricos. Cuando analizamos un EEG, nuestro problema es encontrar los generadores corticales independientes, de los potenciales que grabamos en el cuero cabelludo. El análisis A.I.C fue introducido en 1980, y se comenzó a aplicar en el análisis del EEG en 1995 para la corrección de artefactos. En términos generales A.I.C. es un campo particular de las matemáticas, que para su implementación utiliza algoritmos numérico-matemáticos. Estos algoritmos se basan en la optimización (encontrando máximos o mínimos) del las funciones objetivo.

Amplificador: componente básico de cualquier aparato EEG o electroencefalógrafo. Permite aumentar señales EEG muy débiles entorno a 30-100 mcV (1 mcV = 0.001 V).

Amplificador diferencial: amplifica la diferencia entre dos entradas de potenciales, V1 y V2.

Área de Brodmann: región de la corteza cerebral humano definida en base a la organización observada en el microscopio cuando el tejido es teñido, para mostrar las neuronas. Originalmente definidas en 1909 por el neurólogo alemán Korninian Brodmann, numeradas del 1 al 52, definen la arquitectura de la corteza cerebral de los humanos.

Banda Theta: banda del EEG comprendida entre los 4 y los 8 Hz.

Barbitúricos: sustancias farmacológicas que se unen a sitios específicos de los receptores GABA, denominados sedativos o hipnóticos, y promueven la apertura de canales de iones de cloro. Por lo tanto pertenecen al grupo de los agonistas GABA. Se usan por lo tanto como medicación sedante, por ejemplo como inductores anestésicos, o como tratamiento de la ansiedad.

Coherencia: es una medida de la sincronización entre la grabación EEG y las diferentes localizaciones del cuero cabelludo. Refleja siempre la correlación entre la energía EEG medida en dos localizaciones distintas al mismo tiempo.

Consolidación de Memoria: proceso neuronal de desarrollo de cambios irreversibles en la transmisión sináptica. A nivel psicológico se asocia, con la consolidación de la memoria que se relaciona con la formación de memoria a largo plazo, y que decae muy lentamente, si comparamos con el paso de la vida.

Corrientes ventral y dorsal: en el sistema visual se originan en áreas separadas de la corteza visual primaria del lóbulo occipital y sus correspondientes áreas corticales diana, temporales y parietales. La corriente ventral se encarga del reconocimiento de objetos separados (definidos por su color y forma), mientras que la corriente dorsal se encarga de la codificación de la relación espacial entre diferentes objetos, y el control de acciones sobre dichos objetos como su manipulación o su orientación respecto a los demás.

Discapacidad específica del aprendizaje: dificultades en el dominio del lenguaje, las matemáticas o la lectura.

Espectro: calculado mediante la transformada rápida de Fourier (Fourier Fast Transformation, F.F.T.), descompone la señal EEG en series de funciones sinusoidales de diferentes frecuencias, amplitudes y fases. El espectro muestra como la amplitud, la energía o la fase de cada armónico sinusoidal depende de la frecuencia de cada senoide. El espectro relativo se obtiene al dividir un parámetro espectral de cierta frecuencia por un parámetro promediado sobre todo el rango de frecuencias o parte de él.

Filtro paso alto: filtro analógico o digital que suprime las frecuencias bajas en la señal EEG dejando intactas las altas frecuencias. El filtro se caracteriza por corte bajo en segundos.

Filtro paso bajo: filtro analógico o digital que suprime las frecuencias altas de la señal EEG dejando intactas las frecuencias bajas. El filtro se caracteriza por un corte alto en Hz.

Filtro muesca o filtro "Notch": filtro muy fino en la atenuación de ciertas frecuencias de la señal. En electroencefalografía un filtro muesca a 50 Hz en Europa (60 Hz en USA) es utilizado para filtrar el ruido producido por los sistemas eléctricos de la habitación donde grabamos un E.E.G.

Frecuencia de muestreo: es la tasa o razón de muestreo de la señal EEG virgen. De acuerdo con el teorema de Naiquist, la frecuencia de muestreo debe ser dos veces la frecuencia más elevada posible de la señal del EEG.

Funciones ejecutivas: operaciones de control y monitoreo de acciones motoras, sensoriales y cognitivas, dirigidas a controlar nuestro comportamiento. Estas funciones se atribuyen en la mayor parte de las ocasiones a los lóbulos frontales, sin embargo, los ganglios basales, y otras estructuras subcorticales también participan.

Inhibición lateral: se trata de un tipo de conexionado de las redes neurales, en las que las neuronas inhiben las neuronas circundantes, siendo imposible la distribución de la activación lateralmente. En 1950, fue descrito en las neuronas de la retina del ojo. La función de la inhibición lateral en el sistema visual es la de enfatizar los gradientes de alta luminosidad en las imágenes.

Máquina de soporte vectorial (Support Vector Machine, S.V.M.): conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado desarrollados por Vladimir Vapnik y su equipo de trabajo. Estos métodos están propiamente relacionados con problemas de clasificación y regresión y basados en redes neuronales. Dado un conjunto de ejemplos de entrenamiento o muestras, podemos etiquetar las clases y entrenar una SVM para construir un modelo que prediga el tipo o clase de una nueva muestra. Intuitivamente, una SVM es un modelo que representa a los puntos de muestra en el espacio, separando las clases por un espacio lo más amplio posible. Cuando las nuevas muestras se ponen en correspondencia con dicho modelo, en función de su proximidad pueden ser clasificadas a una u otra clase.

Memoria de trabajo: proceso de almacenamiento del resultado de una acción ejecutada, un plan para preparar una acción y la representación sensorial asociada (llamada también

atención) dentro de los bucles cortico-subcorticales. La memoria de trabajo implica la manipulación activa de la información almacenada temporalmente, para poder realizar acciones cognitivas o sensitivo-motoras, como el lenguaje, la planificación o la toma de decisiones.

Memoria episódica: memoria para eventos específicos fechados temporalmente, incluida la relación entre diferentes eventos.

Memoria explícita: memoria consciente o memoria que almacenamos o recuperamos de forma consciente. Puede ser adquirida durante un episodio y declarada por el sujeto, por lo que en ocasiones la encontraremos como memoria declarativa.

Memoria implícita: se trata de la adquisición de una habilidad o un determinado conocimiento, que el sujeto puede demostrar, sin conocimiento previo del mismo. También se denomina memoria no declarativa o memoria de procesado o procedimiento.

Memoria semántica: es la memoria de información precisa sobre el mundo, conceptos y significado de las palabras.

Modalidad sensorial: se refiere al sistema que procesa cierto tipo de información procedente de los receptores de información sensorial. El sistema más estudiado es el visual (forma, color, profundidad, movimiento, relaciones espaciales de objetos visibles), sistema auditivo (oír y localizar sonidos), y el sistema somato-sensorial (tacto, dolor, sensación térmica, desplazamiento mecánico de músculos y articulaciones).

Modo de rechazo común (C.M.R.): define la habilidad de un amplificador diferencial para acercarse en lo posible al ideal (la salida es cero cuando $V_1 = V_2$). Se expresa como el ratio de la señal de salida cuando $V_1 = V_2$ (conectados a la misma fuente) y la señal de salida cuando una única entrada es distinta de cero. El CMR se mide en dB.

Monitorización: define una operación hipotética psicológica, que permite al cerebro, evaluar la calidad en la ejecución de una acción y alerta a los mecanismos de control ejecutivo, asignando recursos para compensar el conflicto entre acciones intencionadas y ejecutadas.

Montaje: se trata de una norma de acuerdo a la que los potenciales EEG son digitalizados. La

regla o norma es sencilla (montaje referenciado a orejas), mide los potenciales de los electrodos en referencia a dos electrodos situados en ambos lóbulos de las orejas, derecha e izquierda.

Montaje referenciado (Ref): grabación de señal EEG con electrodo referenciado a lóbulo de oreja, mastoides o la punta de la nariz, muy lejos de la fuente de energía neuronal. En contraste en los montajes secuenciales o promediados, los dos electrodos se localizan en cuero cabelludo cerca de los generadores de la señal EEG de la corteza cerebral.

Montaje referenciado a promedios locales (aV): montaje computacional de electrodos, en el que con los potenciales locales promedio, se realiza una media, sobre un pequeño número de electrodos de la vecindad del electrodo diana y se sustraen del potencial del electrodo diana. $P_{ci} = P_i - \sum w_{ij}P_j$, donde P_i es el potencial del electrodo P_i , medido en referencia a algunos puntos de referencia como los lóbulos de las orejas. P_{ci} es el potencial calculado, w_{ij} – son los pesos de la suma de los potenciales de los electrodos locales. Hay diferentes tipos de montajes promediados locales (Laplacian, Lemos o Hjorth), variando de uno al otro según el valor de w_{ij} . Una regla general para los diferentes subtipos de montajes es que muy cerca de los electrodos se encuentran los pesos más grandes, mientras que en los electrodos más alejados están los pesos más cercanos a cero o iguales a cero.

Montaje referenciado al promedio aritmético común (aVW): montaje computacional de electrodos, en el que los potenciales recogidos en cada electrodo, se miden en referencia a un potencial común promedio de todos los electrodos. Matemáticamente se sustrae el potencial común del potencial recogido en cada electrodo.

Negentropia o negaentropía: es un síndrome neurológico en el que el paciente con lesiones cerebrales, muestra un déficit marcado para atender a la información sensorial presentada al zona contraria a la lesión.

Neurofeedback: es una técnica de autoregulación por medio de biofeedback EEG. Mediante esta técnica ciertos parámetros del EEG recogidos mediante electrodos en el cuero cabelludo del paciente (como la energía EEG de una banda de frecuencias determinada), se presenta al paciente de forma visual, auditiva o táctil con una tarea, para que modifique voluntariamente estos parámetros a su voluntad (liderando una mejor función cerebral).

Neuronas excitadoras: son neuronas que generan disparos, mediante un potencial excitador post-sináptico que despolariza (hace menos polarizable) la membrana post-sináptica y consecuentemente, conduce el potencial de membrana hacia el umbral de potencial de acción e incrementa la probabilidad de generación de otro potencial de acción. El glutamato es el mediador excitador más rápido en la mayoría de neuronas de la corteza cerebral.

Neuronas inhibitorias: neuronas que cuando disparan, generan un potencial post-sináptico inhibitorio que hiperpolariza la membrana post-sináptica, y consecuentemente, conduce al potencial de membrana más allá del umbral del potencial de acción, disminuyendo la probabilidad de formación de un nuevo potencial de acción. El GABA es el mediador inhibitorio más rápido conocido a nivel de las neuronas corticales.

Operaciones de comparación: operaciones hipotéticas ejecutadas en áreas de la corteza sensorial, cuyo objetivo es detectar cualquier desviación de un esquema previsor o anticipatorio, así como el ajuste del comportamiento humano según dichas desviaciones. Un ejemplo de este tipo de operaciones se llama "coeficiente de negatividad", componente de los PRAD (Potencial relacionado con acontecimientos discretos), producido en respuesta a un estímulo acústico, presentado como fondo de un estímulo estándar repetitivo.

Potenciales DC: potenciales recogidos en el cuero cabelludo por electrodos no polarizables (como electrodos de cloruro de plata) que caen en las frecuencias comprendidas entre 0.04 y 0.16 Hz. Si aplicamos corriente DC a zonas de la corteza cerebral, cambiamos el potencial de membrana de las neuronas.

Potenciales evocados o potenciales relacionados con acontecimientos discretos (P.R.A.D.), en inglés "Event Related Potentials" (E.R.P.): son la suma de potenciales post-sinápticos generados por grandes poblaciones de neuronas que reflejan la actividad eléctrica del cerebro, relacionada sincrónicamente con la presentación de un estímulo y con los flujos de información dentro de la corteza cerebral, pero no con la autoregulación cortical.

Problema inverso: es el problema de encontrar múltiples dipolos elementales en la corteza (también llamados: densidad de generadores neuronales), pues de forma aproximada graban los potenciales de múltiples electrodos del cuero cabelludo. Teóricamente, éste problema no tiene una única solución, de forma que ciertas distribuciones pueden alcanzarse mediante un número infinito de distribuciones corticales.

QEEG: Electroencefalograma cuantitativo.

Reacción de desincronización: en el caso del ritmo alfa la desincronización corresponde a la supresión del correspondiente ritmo alfa.

Refuerzo negativo o castigo: es un estímulo que incrementa un patrón de comportamiento dirigido a evitar el castigo. No sabemos si existe un sistema separado de castigo en nuestro cerebro.

Refuerzo positivo o recompensa: estímulo que incrementa la frecuencia de un patrón de comportamiento, para adquirir una recompensa.

Respuesta emocional: generada tanto en respuestas somato-sensoriales (cara y cuerpo), cómo en respuestas endocrinas ante estímulos desencadenantes, recompensas y castigos.

Ritmo alfa: ritmo recogido en las áreas de la corteza sensorial primaria y secundaria, tanto con ojos abiertos como cerrados, que se suprime cuando dichas áreas se activan. En sujetos sanos podemos encontrarlo en las áreas occipitales y parietales y sobre la corteza sensitivo-motora (generadora del ritmo mu, también llamado ritmo SMR), en un rango de frecuencias comprendido entre 8 y 13 Hz. Las frecuencias alfa, cambian con la edad, de manera que en los sujetos ancianos o muy jóvenes, predominan las frecuencias alfa bajas.

Ritmo Beta: banda EEG y MEG que está por encima de los 13 Hz. Algunos autores dividen las frecuencias en categorías más pequeñas como: banda beta baja o beta 1 desde los 13 a los 21 Hz y banda beta alta o beta 2, de los 21 a los 30 Hz y la banda gamma que va más allá de los 30 Hz.

Ritmo delta (cortical): ritmo EEG generado por mecanismos talámicos intracorticales. Predomina en los trazados EEG cuando el área cortical se desconecta de su correspondiente núcleo talámico.

Ritmo delta (talámico): ritmo EEG generado en el tálamo y recogido en cuero cabelludo, tras la interacción de dos corrientes iónicas de las neuronas tálamo-corticales. Una de las corrientes es una corriente catónica, activadora en estados de hiperpolarización, retornando el potencial

de membrana a un estado menos polarizado. La segunda corriente es transitoria, ligada al umbral cálcico, desactivada durante el estado de hiperpolarización y responsable de la generación de los llamados picos cálcicos. En la cumbre de la despolarización producida por los picos cálcicos, las neuronas general una salva de los convencionales picos K-Na, que se transmiten a la corteza y se manifiestan en forma de ritmo delta.

Ritmo theta frontal medio humano: la actividad eléctrica medida de forma espontánea y la relacionada con tareas cortas, en un cerebro humano adulto, sobre los electrodos frontales con su máxima actividad en Fz (5.5 – 8.5 Hz). Es el único ritmo theta del cerebro adulto, que puede considerarse normal. En reposo, puede ser visto en el espectrograma cómo un pico distintivo en sólo el 10-40 % de la población sana. Este ritmo sincroniza en respuesta a sucesos importantes conductuales y se asocia con operaciones cómo recuperar recuerdos completos o codificación de trazos de memoria. La presencia de este ritmo en el EEG de reposo, siempre se asocia a trastornos de la personalidad como los neuróticos.

Síndrome de Tourette: pacientes con tics y movimientos incontrolados de párpados, ojos, cara con emisión o no de sonidos vocales.

Sistema límbico: término acuñado por Paul Broca para definir, bajo el mismo nombre un grupo de estructuras, que forman una frontera alrededor del tronco cerebral. El sistema límbico es una parte muy importante de nuestras reacciones emocionales.

Sistema sensorial: incluye todos los órganos receptores, las redes neuronales corticales y subcorticales, que responden de forma específica a la activación de ciertos receptores.

Tálamo: estructura cerebral subcortical que controla el flujo de información sensorial desde las partes más posteriores de la corteza, a través de los núcleos sensoriales relacionados y reguladores situados en las áreas pre-frontales, así como en otros conjuntos nucleares del pensamiento.

Tamaño efecto (size effect): medida de la cantidad de efecto, definida cómo la diferencia entre las medias de los grupos control y experimental, dividido por la desviación estándar del grupo control o de ambos grupos. Nos permite por lo tanto comparar los efectos encontrados en diversos estudios y con diferentes parámetros.

tDCS o estimulación transcraneal con corriente continua: nueva técnica terapéutica en la que se aplica la corriente directa al cerebro mediante electrodos situados sobre la cabeza. Debido al efecto polarizante de las neuronas, tDCS en sus primeros años se denominó técnica de polarización.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

Abreviatura	Castellano	Inglés
ACPT	Tarea auditiva	Auditory Continuous Performance Task
BA	Área de Brodmann	Brodman area
CCA / ACC	Corteza Cingular Anterior	Anterior Cingulate Cortex
CI / IC	Componente independiente	Independent component
DA	Dopamina	Dopamine
DAT1	Transportador de dopamina	Dopamine Transporter 1
DBH	Hidroxilasa de la dopamina Beta	Dopamine beta hydroxylase
DCM	Daño Cerebral Mínimo	
DRD4, DRD5	Receptor D4 y D5 de dopamine	Dopamine receptor D4 and D5
ECPT	Tarea emocional	Emotional Continuous Performance Task
EEG	Electroencefalograma	Electroencephalogram
ERN	Actividad relacionada a errores	Error-related negativity
FMT	Actividad theta frontal media	Frontal Midline Theta
fRNM / fMRI	Resonancia nuclear magnetic	functional magnetic resonance imaging
HTR1B	Receptor Serotonina 1B	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B
HTT	Transportador de serotonina	5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter
ICA / AIC	Análisis componentes independient.	independent component analysis
ISRS	Inhibidor selectivo de la Serotonina	(selective) serotonin reuptake inhibitor
LP	Núcleo lateral posterior	Lateral posterior nucleus
LGB	Cuerpo Genuculado lateral	Lateral geniculate body
LOOCV	Validac. cruzada dejando fuera uno	Leave-one-out-cross-validation
LORETA	Tomografía Electrom. Baja resolución	Low resolution electromagnet. tomography
LTP	Potenciación a largo plazo	Long-term potentiation
MEG	Magnetoencefalografía	Magnetoencephalography
MGB	Cuerpo Genuculado medio	Medial geniculate body
MMN	Actividad Mismatch	Mismatch Negativity
NA	Noradrenalina	Norepinephrine
NEE	Necesidades educativas especiales	
NFB	Neurofeedback	Neurofeedback
OF	Corteza orbito-frontal	Orbito-frontal cortex
PCA / APC	Análisis de componentes principales	Principal Component Analysis

PFC	Corteza Prefrontal	Prefrontal Cortex
PRAD / ERP	Potenciales evocados	Event-related potentials
SMR	Actividad Mu o Sensitivo-motora	Rhythmus Sensory Motor Rhythm
SN	Substancia negra	Substantia nigra
SPECT	Tomografía por emision de positron	Single photon emission computed tomograph
SVM	Máquina de soporte vectorial	Support Vector Machine
QEEG	EEG cuantitativo	Quantitative electroencephalography
TDAH / ADHD	Trast. Déficit de atención e hiperactiv	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
tDCS	Estimulación transcraneal con C.C.	Transcranial direct current stimulation
TEP / PET	Tomografía por emisión positrones	Positron emission tomography
THC	Trastorno hiper-cinético	
VTA	Área tegmental ventral	Areal ventral tegmental area
VCPT	Tarea Visual	Visual Continuous Performance Task
TOC / OCD	Obsessive–compulsive disorder	Trastorno obsesivo compulsivo
TOD / ODD	Oppositional defiant disorder	Trastorno oposicionista desafiante