

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría**

**Programa de Doctorado: Investigación Biomédica y Clínica Quirúrgica**

**TESIS DOCTORAL**

**Evaluación neuropsicológica de la eficacia  
del metilfenidato y la atomoxetina en el Trastorno por Déficit  
de Atención con Hiperactividad**

**Doctoranda: Belén Rubio Morell**

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialidad: Psiquiatría

**Director:**

Dr. Sergio Hernández Expósito  
Dpto. Psicología Clínica, Psicobiología  
y Metodología  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Sección de Psicología

**Coodirector:**

Dr. Ramón Gracia Marco  
Dpto. Medicina Interna, Dermatología y  
Psiquiatría  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Sección de Medicina

La Laguna, a 1 de diciembre de 2015

Esta investigación ha sido parcialmente financiada por Laboratorios Lilly SA. 2009-2011. “*Evaluación Neuropsicológica de la Eficacia de la Atomoxetina en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)*”. IP: Dr. Sergio Hernández Expósito.

Los doctores, Sergio Hernández Expósito Profesor Titular del Área de Psicobiología de la Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología y Logopedia y Ramón Gracia Marco Catedrático de Psiquiatría la Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Medicina de la Universidad de La Laguna y Directores de la Tesis Doctoral de D<sup>a</sup>. Belén Rubio Morell, por medio del presente escrito,

**INFORMAN:**

Que el conjunto de investigaciones conducentes a la presente Tesis Doctoral se han realizado bajo la supervisión de ambos directores. Que una vez leído el manuscrito final consideramos que el mismo reúne los requisitos científicos y académicos necesarios para su lectura y defensa.

Y, para que surta los efectos oportunos firmamos en,

La Laguna, a 1 de diciembre de 2015

Fdo. Dr. Sergio Hernández Expósito  
Director

Fdo. Dr. Ramón Gracia Marco  
Codirector

## **Agradecimientos**

Ha sido un largo periodo de tiempo el que le he dedicado a este trabajo y muchas son las personas que en él han contribuido y muchos los agradecimientos que debo otorgar.

En primer lugar debo agradecer a mi Director de Tesis, el Profesor Dr. Sergio Hernández Expósito, profesor, compañero y también gran amigo. Gracias por tu ayuda, por tu respaldo y por la confianza depositada en mí. He de destacar ese ambiente tan agradable de trabajo que siempre has mantenido y las risas que siempre consigues sacar a todo el equipo. Has contribuido así a que el día a día en esta profesión sea mucho más que la realización de un trabajo. Ha sido un placer colaborar contigo en esta línea de investigación, los numerosos cursos, publicaciones y congresos. Sólo me apena no haber podido participar en tus iniciativas para fomentar el uso de la bicicleta en la ULL, ha sido motivos de fuerza mayor.

También quiero agradecer a mi Co-Director de Tesis el Catedrático Dr. Ramón Gracia Marco, Jefe de Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Canarias (HUC), servicio para el que trabajo, por su ayuda, ánimo, guía y motivación para el desarrollo de esta línea de investigación y Tesis Doctoral. Ha sido un placer colaborar en este proyecto. Gracias por velar por mi desarrollo científico y profesional desde que empecé mi profesión como residente de psiquiatría del HUC.

A mis compañeros del Equipo de Investigación de la Facultad de Psicología, Pedro, Emilio, Jezabel, Mariana, Itziar, y en especial a Raquel, por todos los buenos momentos, cenas, cursos y la ayuda recibida en este trabajo.

A mis colegas y amigos Oscar Herreros y Xavier Gastaminza, por su inestimable ayuda, ánimo, motivación, así como buenos momentos y gran diversión compartidos en el desarrollo de esta línea de investigación y a lo largo de todos estos años. En especial a Oscar Herreros, gran amigo, profesor y compañero, nunca olvidaré tu gran ayuda en mi desarrollo profesional como Psiquiatra Infantil, así como en mi desarrollo en investigación. Sin tu guía probablemente no habría alcanzado los retos de hoy en día.

A mis padres, por recordarme cada día desde que empecé esta tesis, ¿Cómo llevas la tesis? Por estar siempre a mi lado, por entenderme tan bien, por su amor, cariño, mimos y el amor hacia mi hija. Gracias por la gran ayuda en esta etapa de madre primeriza finalizando la tesis.

A mi esposo, por su amor, ánimo, motivación y reconocimiento en mi labor como profesional en la psiquiatría y en investigación, y fundamentalmente por su mayor regalo, nuestra hija Mia. Gracias por tu esfuerzo y sacrificio en la etapa final de esta tesis.

A mis colegas Rosana, Marro, Josué, Silvia, María, Mariela y Juan Pablo con los que debato, discuto y compartimos conocimientos en infinidad de temas.

Como no a los participantes directos, las familias. Padres, madres, niños y niñas que colaboraron en esta investigación y supieron sobrellevar pacientemente horas de trabajo contribuyendo sin duda alguna a la realización de este proyecto de forma desinteresada.

A todos vosotros, muchas gracias por vuestra inestimable ayuda.

*Belén*

## **Resumen**

Existe un acuerdo científico generalizado acerca de que un porcentaje elevado de las personas que presentan Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) tienen también importantes dificultades en su rendimiento neuropsicológico. Tal aseveración cuenta con evidencias tanto cognitivo-conductuales como neurofuncionales. El acercamiento farmacológico tradicionalmente implementado con esta población tiene como objetivo fundamental reducir la sintomatología nuclear del trastorno (inatención, hiperactividad e impulsividad) a niveles manejables. En esta línea de actuación se sitúan el Metilphenidato (MTF) y la Atomoxetina (ATX). Ambos actúan sobre los mecanismos cerebrales de la atención y el control de impulsos. Esto es, la corteza prefrontal y sus conexiones con los ganglios basales. Son precisamente estas regiones las que también regulan parte de las funciones psicológicas complejas. De este conjunto de hechos podemos colegir que aquellos niños/as que tengan una respuesta efectiva a la medicación, también verán incrementado su rendimiento cognitivo. Con el objetivo de profundizar en el estudio de la eficacia neuropsicológica del tratamiento farmacológico del TDAH hemos desarrollado un conjunto de investigaciones que pretenden dar respuesta a tres cuestiones centrales: 1. Las diferencias iniciales en el rendimiento neuropsicológico tradicionalmente encontradas entre participantes controles y TDAH, ¿se mitigan y/o desaparecen transcurrido cierto tiempo de administración crónica del fármaco, se consolida en el tiempo?; 2. ¿Se observan mejoras significativas en el rendimiento neuropsicológico de los niños/as con TDAH, cuando se les compara consigo mismos, cuándo ocurren? y 3. ¿Existen diferencias significativas en el rendimiento neuropsicológico entre los niños TDAH tratados con MTF y los tratados con ATX, cuándo se producen? Para ello hemos, en primer lugar, seleccionado cuidadosamente a una muestra constituida por 26 niños/as diagnosticados con TDAH con edades comprendidas entre los 9 y 12 años que presentaban déficit en el rendimiento neuropsicológico cuando se les comparaba con un grupo de 19 niños controles sanos. De forma aleatoria a 13 de los niños con TDAH se les pautó MTF a dosis terapéuticas efectivas. La otra mitad del grupo TDAH recibió ATX. Además de la evaluación Naive, implementamos una exhaustiva evaluación neuropsicológica transcurridos tres meses del inicio del tratamiento y, con el objetivo de observar el mantenimiento de los efectos a largo plazo, se repitió la evaluación neuropsicológica tras seis meses del inicio de la medicación. El protocolo neuropsicológico estaba

constituido por pruebas que evaluaban: Inteligencia, Velocidad de Procesamiento, Atención, Memoria de Trabajo Verbal y Espacial, Planificación, Flexibilidad Cognitiva, Inhibición y Toma de Decisiones. La mayor parte de las pruebas están incluidas en la Batería Neuropsicológica CANTAB. En términos generales, los resultados han puesto de manifiesto mejoras significativas en los niños y niñas con TDAH a los tres meses de administración crónica del fármaco pautado (metilfenidato o atomoxetina). Además se objetivó que dichas mejoras se consolidan al menos hasta los seis meses de iniciado el tratamiento. La existencia de un sustrato anatomopatológico común para los síntomas nucleares de este trastorno y para el rendimiento en funciones cognitivas complejas, en especial las funciones ejecutivas, esto es, la corteza prefrontal y los circuitos cortico-corticales y cortico-subcorticales que esta estructura estable, hace que sea lógico esperar déficit en estas funciones en la población con TDAH. Por otro lado, si consideramos que la acción farmacológica del metilfenidato y la atomoxetina tiene como regiones diana, el cortex prefrontal y los ganglios basales, es fácil colegir una mejora en el rendimiento experimentado por nuestros pacientes. Los resultados son interpretados en el marco conceptual de la Neuropsicología Infantil y su interés por estudiar la relación cerebro-conducta en el contexto dinámico del desarrollo cerebral. Así mismo, este trabajo se enmarca dentro de los principios de la Psiquiatría Infantil y su objetivo por profundizar en la fisiopatología de los trastornos mentales infantiles en aras al establecimiento de un diagnóstico preciso, lo que garantiza un acercamiento farmacológico eficaz.

**Palabras Clave:** Atomoxetina, CANTAB, Evaluación Neuropsicológica, Metilfenidato, Neuropsicología Infantil, Niños, Psiquiatría Infantil.

## **Abstract**

There is a generalized scientific agreement that a high percentage of people with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) also show significant difficulties in neuropsychological performance. There is evidence for both cognitive-behavioral and neurophysiological data. The pharmacological approach is traditionally focused in reducing the nuclear symptoms of the disorder (inattention, hyperactivity and impulsivity) to adaptative levels. Methylphenidate (MTF) and Atomoxetine (ATX) are two of the most popular medications for this population. Both act on attention and impulse control brain mechanisms. The underlying brain structures are the prefrontal cortex and basal ganglia and their connections. These regions are also crucial regulating complex psychological functions. From this perspective, we could conclude that those children with an effective response to medication, also will show an improvement in their cognitive performance. In order to deepen the study of neuropsychological efficacy of ADHD drug treatments, we have developed a body of research that aim to answer three key questions: 1. The commonly initial differences in neuropsychological performance found between controls and ADHD participants, are mitigated and/or disappear after long-term drug administration? Are these changes consolidated along time?; 2. Can we find significant improvements in neuropsychological performance of children with ADHD when we compare them with themselves, when do they happen?, and 3. Are there significant differences in neuropsychological performance between ADHD children treated with MTF and those treated with ATX, when do they occur? With the aim to answer these questions, first, we have carefully selected a sample consisting of 26 children with a diagnose of ADHD aged between 9 and 12 years old, who had déficits in neuropsychological performance when they were compared with a matched group of 19 healthy children (controls). ADHD sample was randomized and 13 children were treated with effective therapeutic doses of MTF. The other half of the ADHD group received effective therapeutic doses of ATX. In addition to the naive evaluation, we implemented a comprehensive neuropsychological assessment after three months of daily medication intake and, in order to study the long-term maintenance of medication cognitive effects, a third neuropsychological assessment was performed after six months of daily medication intake. The neuropsychological protocol consisted in a set of tests assessing: intelligence, processing speed, attention, verbal and spatial working memory, planning, cognitive flexibility, inhibition, and decision making. Most

were part of computerized neuropsychological battery named CANTAB. Overall, the results have shown significant improvements in children with ADHD after three months of daily drug administration (methylphenidate or atomoxetine). Also, we observed that these improvements are consolidated at least until six months after starting treatment. The existence of a common structure underlying the pathologic substrate for the core symptoms as well as the performance in complex cognitive functions, especially executive functions, makes reasonable to expect these functions impairments in people with ADHD. Furthermore, if we consider that pharmacological action of methylphenidate and atomoxetine has as target regions, the prefrontal cortex and the basal ganglia, is easy to conclude the improved performance experienced by our patients. Results are interpreted in the context of Child Neuropsychology and their interest in studying the brain-behavior relationship in the dynamic context of brain development. Also, this work is part of the goals of Child Psychiatry and aims to highlight issues of childhood mental disorders pathophysiology in order to establish an accurate diagnosis ensuring an effective pharmacological approach.

**Key Words:** Atomoxetine, CANTAB, Child, Child Neuropsychology, Child Psychiatry, Methylphenidate, Neuropsychological Assessment.

## ÍNDICE

### I TRATAMIENTO TEÓRICO

<b>1. Introducción.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Definición conceptual del TDAH.....</b>	<b>22</b>
2.1. Criterios diagnósticos	
2.2. Prevalencia y diferencias de género	
2.3. Subtipos	
2.4. Ciclo vital	
2.5. Trastornos comórbidos	
2.6. Consecuencias funcionales	
<b>3. Etiología.....</b>	<b>32</b>
<b>4. Neurobiología.....</b>	<b>33</b>
4.1. Áreas cerebrales	
4.1.1. Estudios anatómicos	
4.1.2. Estudios funcionales	
4.2. Circuitos cerebrales	
4.3. Sistemas de neurotransmisión	
4.3.1. Dopamina	
4.3.2. Noradrenalina	
4.4. Genética	
<b>5. Características neuropsicológicas.....</b>	<b>44</b>
5.1. Atención	
5.2. Memoria	
5.3. Velocidad de procesamiento	
5.4. Funciones ejecutivas	
5.4.1. Desarrollo de las funciones ejecutivas	
5.4.2. Disfunción ejecutiva	
5.4.3. Modelos explicativos	
5.4.3.1. Teoría de la función ejecutiva	
5.4.3.2. Teoría de la aversión a la demora de la recompensa	
5.4.3.3. Modelos integrados	
<b>6. Farmacología del metilfenidato y la atomoxetina.....</b>	<b>60</b>
6.1. Mecanismos de acción. Farmacocinética y farmacodinámica del metilfenidato.	
6.2. Mecanismos de acción. Farmacocinética y farmacodinámica de la atomoxetina.	
<b>7. Efectos cognitivos y conductuales del metilfenidato y la atomoxetina.....</b>	<b>65</b>
7.1. Metilfenidato	
7.2. Atomoxetina	
7.3. Análisis comparativo	

## II TRATAMIENTO EXPERIMENTAL

<b>8. Planteamiento del problema.....</b>	<b>72</b>
8.1. Objetivos	
8.2. Hipótesis	
<b>9. Método.....</b>	<b>77</b>
9.1. Participantes	
9.1.1. Criterios de inclusión	
9.1.2. Criterios de exclusión	
9.1.3. Criterios de retirada	
9.2. Materiales	
9.2.1. Para el diagnóstico del TDAH	
9.2.2. Protocolo neuropsicológico	
9.3. Diseño	
9.4. Procedimiento	
<b>10. Resultados.....</b>	<b>98</b>
10.1. Análisis de las diferencias grupales	
10.1.1. Análisis de la velocidad de procesamiento	
10.1.2. Análisis de la atención	
10.1.3. Análisis de la memoria de trabajo verbal	
10.1.4. Análisis de la memoria de trabajo espacial	
10.1.5. Análisis de la inhibición	
10.1.6. Análisis de la planificación	
10.1.7. Análisis de la flexibilidad cognitiva	
10.1.8. Análisis de la toma de decisiones	
10.2. Análisis de medidas repetidas	
10.2.1. Análisis de la velocidad de procesamiento	
10.2.2. Análisis de la atención	
10.2.3. Análisis de la memoria de trabajo verbal	
10.2.4. Análisis de la memoria de trabajo espacial	
10.2.5. Análisis de la inhibición	
10.2.6. Análisis de la planificación	
10.2.7. Análisis de la flexibilidad cognitiva	
10.2.8. Análisis de la toma de decisiones	
<b>11. Discusión.....</b>	<b>139</b>
<b>12. Conclusiones.....</b>	<b>148</b>
<b>13. Referencias.....</b>	<b>149</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el diagnóstico del TDAH.....	<b>22</b>
<b>Tabla 2.</b> Criterios diagnósticos de la CIE-10 para el diagnóstico del TDA.....	<b>23</b>
<b>Tabla 3.</b> Diferencias comparativas en el dominio Hiperactividad-Impulsividad entre el TDAH del DSM-IV-TR y el Trastorno Hiperactivo de la CIE-10.....	<b>25</b>
<b>Tabla 4.</b> Porcentajes de comorbilidad del TDAH con otros trastornos.....	<b>31</b>
<b>Tabla 5.</b> Formulaciones del metilfenidato (MTF) de liberación prolongada comercializadas en España.....	<b>63</b>
<b>Tabla 6.</b> Características demográficas de la muestra.....	<b>78</b>
<b>Tabla 7.</b> Escala escolar de Conners Revisada (EEC-R).....	<b>81</b>
<b>Tabla 8.</b> Medias, desviaciones típicas y puntos de corte de la escala escolar de Conners-revisada.....	<b>81</b>
<b>Tabla 9.</b> Escala ADHD Rating Scale IV: Home Version.....	<b>82</b>
<b>Tabla 10.</b> Protocolo de evaluación neuropsicológica.....	<b>83</b>
<b>Tabla 11.</b> Esquema del procedimiento de evaluación.....	<b>97</b>
<b>Tabla 12.</b> Medias y desviaciones típicas para la Velocidad de Procesamiento medida según la prueba MOT por Grupo y Momento de Evaluación.....	<b>99</b>
<b>Tabla 13.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Velocidad de Procesamiento según el Grupo y el Momento de Evaluación en la prueba Motor Screening (MOT) utilizando como variable dependiente Latencia (ms).....	<b>100</b>
<b>Tabla 14.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Velocidad de Procesamiento según el Grupo y el Momento de Evaluación en la prueba Motor Screening (MOT) utilizando como variable dependiente Errores.....	<b>100</b>
<b>Tabla 15.</b> Medias y desviaciones típicas para la Velocidad de Procesamiento medida según la prueba BCL por Grupo y Momento de Evaluación.....	<b>101</b>
<b>Tabla 16.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Velocidad de Procesamiento según el Grupo y el Momento de Evaluación en la prueba Big/Little Circle (BLC) utilizando como variable dependiente Aciertos.....	<b>101</b>
<b>Tabla 17.</b> Medias y desviaciones típicas para la Atención según la prueba SSPdirecto según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>102</b>
<b>Tabla 18.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Span espacial (SSPdirecto) utilizando como variable dependiente Número de Intentos.....	<b>103</b>

<b>Tabla 19.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Span espacial (SSPdirecto) utilizando como variable dependiente el Span.....	<b>103</b>
<b>Tabla 20.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Span espacial (SSPdirecto) utilizando como variable dependiente el Número de Errores.....	<b>104</b>
<b>Tabla 21.</b> Medias y desviaciones típicas para la Atención según la prueba CRT según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>106</b>
<b>Tabla 22.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choice Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente el Número Total de Ensayos Correctos.....	<b>106</b>
<b>Tabla 23.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choice Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente el Número Total de Ensayos Incorrectos.....	<b>107</b>
<b>Tabla 24.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choice Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente Latencia Media de los Ensayos Correctos (ms).....	<b>107</b>
<b>Tabla 25.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choice Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente Latencia Correcta Máxima (ms).....	<b>108</b>
<b>Tabla 26.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choice Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente Errores de Comisión.....	<b>109</b>
<b>Tabla 27.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choice Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente Errores de Omisión.....	<b>109</b>
<b>Tabla 28.</b> Medias y desviaciones típicas para la Atención según la prueba MTS según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>110</b>
<b>Tabla 29.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Match to Sample Visual Search (MTS) utilizando como variable dependiente la Latencia (ms).....	<b>111</b>
<b>Tabla 30.</b> Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Match to Sample Visual Search (MTS) utilizando como variable dependiente Aciertos.....	<b>111</b>

<b>Tabla 31.</b> Medias y desviaciones típicas para la Atención según la prueba RVP según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>113</b>
<b>Tabla 32.</b> Medias y desviaciones típicas para la Memoria de Trabajo Verbal según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>114</b>
<b>Tabla 33.</b> Análisis Post-hoc para el rendimiento en Memoria de Trabajo Verbal según el Grupo por Momento de Evaluación utilizando la variable dependiente Aciertos.....	<b>114</b>
<b>Tabla 34.</b> Medias y desviaciones típicas para la Memoria de Trabajo Espacial (SWM) según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>115</b>
<b>Tabla 35.</b> Análisis Post-hoc para el rendimiento en Memoria de Trabajo Espacial (SWM) según el Grupo por Momento de Evaluación y la variable dependiente Errores.....	<b>116</b>
<b>Tabla 36.</b> Análisis Post-hoc para el rendimiento en Memoria de Trabajo Espacial (SWM) según el Grupo por Momento de Evaluación y la variable dependiente Tiempo ms.)...)	<b>116</b>
<b>Tabla 37.</b> Medias y desviaciones típicas para el Span Spacial Inverso (SSI) según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>117</b>
<b>Tabla 38.</b> Análisis Post-hoc para el rendimiento en Span Inverso (SSP) según el Grupo por Momento de Evaluación y la variable dependiente Número de Intentos.....	<b>118</b>
<b>Tabla 39.</b> Análisis Post-hoc para el rendimiento en Span Inverso (SSP) según el Grupo por Momento de Evaluación y la variable dependiente Span.....	<b>118</b>
<b>Tabla 40.</b> Análisis Post-hoc para el rendimiento en Span Inverso (SSP) según el Grupo por Momento de Evaluación y la variable dependiente Errores Totales.....	<b>119</b>
<b>Tabla 41.</b> Medias y desviaciones típicas para la Inhibición según la prueba SST para un diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>120</b>
<b>Tabla 42.</b> Medias y desviaciones típicas para la Planificación (OTS) según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>121</b>
<b>Tabla 43.</b> Medias y desviaciones típicas para la Flexibilidad Cognitiva (IED) según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>123</b>
<b>Tabla 44.</b> Medias y desviaciones típicas para la Toma de Decisiones evaluada mediante el CGT según el diseño Grupo por Momento de Evaluación.....	<b>124</b>
<b>Tabla 45.</b> Resultados análisis de medidas repetidas para la Atención.....	<b>127</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Modelo de los factores etiopatogénicos en TDAH.....	32
<b>Figura 2.</b> Circuito dopaminérgico.....	40
<b>Figura 3.</b> Circuito noradrenérgico.....	40
<b>Figura 4.</b> Modelo multicomponencial de memoria de trabajo de Baddeley.....	45
<b>Figura 5.</b> K-BIT, Test Breve de Inteligencia de Kaufman.....	84
<b>Figura 6.</b> Test de Memoria de frases de Siegel y Ryan.....	85
<b>Figura 7.</b> Motor screening (MOT) CANTAB.....	86
<b>Figura 8.</b> Big/Little Circle (BLC) CANTAB.....	87
<b>Figura 9.</b> Spatial Span (SSP) CANTAB.....	88
<b>Figura 10.</b> Choice Reaction Time (CRT) CANTAB.....	89
<b>Figura 11.</b> Match to Sample Visual Search (MTS) CANTAB.....	89
<b>Figura 12.</b> Rapid Visual Information Processing (RVP) CANTAB.....	90
<b>Figura 13.</b> Spatial Working Memory (SWM) CANTAB.....	91
<b>Figura 14.</b> Intra/Extradimensional Shift (IED) CANTAB.....	92
<b>Figura 15.</b> One Touch Stocking of Cambridge (OTS) CANTAB.....	93
<b>Figura 16.</b> Stop Signal Task (SST) CANTAB.....	93
<b>Figura 17.</b> Cambridge Gambling Task (CGT) CANTAB.....	95
<b>Figura 18.</b> Análisis de la Velocidad de Procesamiento.....	127
<b>Figura 19.</b> Atención según Span Spatial (SSPdirecto).....	129
<b>Figura 20.</b> Atención según el Choice Reaction Time (CRT).....	130
<b>Figura 21.</b> Atención según el Match to Sample Visual Search (MTS).....	130
<b>Figura 22.</b> Atención según el Rapid Visual Information Processing (RVP).....	131
<b>Figura 23.</b> Análisis de la Memoria de Trabajo Verbal.....	132
<b>Figura 24.</b> Análisis de la Memoria de Trabajo Visoespacial según la prueba Spatial Working Memory (SWM).....	133
<b>Figura 25.</b> Análisis de la Memoria de Trabajo Visoespacial según la prueba Spatial Span SSPi.....	134
<b>Figura 26.</b> Análisis de la Inhibición.....	135
<b>Figura 27.</b> Análisis de la Planificación.....	136
<b>Figura 28.</b> Análisis de la Flexibilidad Cognitiva.....	137
<b>Figura 29.</b> Análisis de la Toma de Decisiones.....	138

## **I TRATAMIENTO TEÓRICO**

## **1. Introducción**

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), es el trastorno psiquiátrico más prevalente de la infancia, afectando aproximadamente al 3-5% de los niños llegando al 4-8% si se utilizan los criterios DSM-5<sup>1,2</sup>. Se caracteriza por niveles inapropiados de hiperactividad, impulsividad e inatención para la etapa de desarrollo. Su manifestación temprana (en ocasiones a partir del año) y su gran tendencia a la cronicidad sintomática (situada en torno al 80%), generan en el paciente un gran impacto personal, académico, laboral, social y emocional durante su desarrollo y etapa adulta. Las consecuentes dificultades en el aprendizaje, son una causa importante de fracaso escolar tratable. Por todo ello, el TDAH, empieza a ser considerado un problema de Salud Pública.

La etiología y fisiopatología no se conoce completamente. La evidencia demuestra la implicación de muchos genes con un tamaño del efecto individual pequeño. Estructuralmente presentan diferencias en la dimensión de los lóbulos frontales, núcleo caudado y vermis cerebeloso. Los estudios neuropsicológicos han mostrado diferencias de grupo entre niños con y sin TDAH, en dos dominios principales, el funcionamiento ejecutivo y la motivación. En función de los trabajos recientes en la neurobiología de las funciones ejecutivas, los niños con TDAH presentarían alteraciones en el rendimiento de las mismas. Nuestra investigación se enfoca desde un marco teórico basado en la neurobiología básica de alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica en los circuitos frontoestriatales, sistema que a su vez integra distintos niveles de organización y bajo el que subyace el funcionamiento ejecutivo.

Hoy en día, y a pesar de ser uno de los trastornos infantiles más estudiados, no disponemos de ninguna prueba o test biomédico para su diagnóstico, el cual se basa en la observación de determinados síntomas comportamentales. El hecho de no encontrar una causa física demostrable, ha generado controversias en la prensa tales como las dudas de su existencia o la preocupación por el uso de fármacos estimulantes en niños. Los criterios diagnósticos DMS-5, incluyen 9 síntomas en cada uno de los dos dominios (inatención e hiperactividad/impulsividad). Para el diagnóstico se requieren 6 de los 9 síntomas en uno de los dominios o entre los dos en el caso del combinado. Si analizamos las posibles combinaciones de criterios que se extraen de 6 criterios de nueve, el resultado es de 504 combinaciones, así, no es de extrañar la elevada

heterogeneidad clínica del mismo. Estos criterios son de uso clínico así como criterios de grupo para estudios, en los cuales, se ha observado escasa homogeneidad en las poblaciones.

A pesar de la heterogeneidad del trastorno, disponemos de tratamientos farmacológicos eficaces dirigidos a la mejora de la sintomatología nuclear (hiperactividad, déficit de atención e impulsividad) y de los déficits cognitivos. En efecto, existe documentación científica que pone de manifiesto la reducción significativa de los síntomas nucleares en este tipo de población tras la administración de psicoestimulantes como el metilfenidato y fármacos no estimulantes como la atomoxetina. Hay, asimismo datos que evidencian cómo estos fármacos tienen una repercusión directa en incrementar el rendimiento académico y mejorar las relaciones sociales en estos pacientes. Sin embargo, disponemos de menos estudios sobre el efecto que la administración crónica del fármaco tiene en el rendimiento neuropsicológico.

El conjunto de investigaciones que planteamos suponen, a nuestro juicio, un acercamiento novedoso al estudio de las repercusiones cognitivo-conductuales del abordaje farmacológico del TDAH. Este punto es central en nuestro trabajo, dado que consideramos que el metilfenidato y la atomoxetina tienen un primer efecto sobre el rendimiento neuropsicológico y, es a partir de éste, como se modulan variables tales como la ejecución académica o la mejora de las relaciones sociales.

El marco general en el que se inserta el presente trabajo es el de la Neuropsicología Infantil, es decir, la disciplina científica interesada por estudiar las relaciones entre la corteza y los circuitos córtico-subcorticales con las funciones psicológicas complejas en el contexto dinámico del desarrollo cerebral, y la Psiquiatría Infantil, disciplina médica responsable del estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales de los niños y adolescentes. De esta forma, partiendo de un amplio y adecuado protocolo de evaluación neuropsicológica, y conociendo las funciones superiores preservadas y alteradas en el trastorno de forma basal, podremos valorar, más allá de los cambios en la sintomatología nuclear inducidos por los fármacos para el TDAH, cómo se modulan estas funciones neuropsicológicas clásicamente alteradas en el trastorno al administrar un tratamiento farmacológico con dosis ajustadas a respuesta clínica.

Esta perspectiva adquiere importancia, en un momento en el que como veremos, los estudios neuropsicológicos han sido cuestionados en su validez diagnóstica o en la de definir endofenotipos. La mayoría de estas críticas pueden debatirse al analizar meta-

análisis que muestran como gran parte de la heterogeneidad de los resultados se debe a la variabilidad en las muestras y metodología de los estudios. Otro aspecto importante a tener en cuenta es la ya nombrada heterogeneidad del trastorno, que dificulta encontrar un perfil homogéneo común a todos los niños con TDAH. No todos van a presentar los mismos déficit, aunque sabemos que déficit cognitivos presentan una asociación fuerte con el trastorno, como los déficit en memoria de trabajo y cuya identificación debería ser tenida en cuenta por las repercusiones en el aprendizaje que se derivan del mismo.

A pesar de que la capacidad diagnóstica, es decir, la sensibilidad y especificidad de las pruebas neuropsicológicas en TDAH es baja, las evaluaciones neuropsicológicas van a ser muy útiles más allá del diagnóstico. Así, en general podemos decir que las evaluaciones neuropsicológicas tendrían en un principio tres fines: a) la identificación de déficit neuropsicológicos que ayudan a valorar la presencia, tipo y etiología de determinadas disfunciones cerebrales, b) evaluación minuciosa de las fortalezas y debilidades cognitivas, perceptuales y motoras en aras a guiar el tratamiento y c) la evaluación del nivel de ejecución en un amplio rango de funciones cognitivas tanto al inicio de una evaluación como en la evaluación del cambio más a largo plazo.

El efecto que los fármacos presentan en el perfil neuropsicológico del paciente con TDAH, supone un aspecto interesante en aras a guiar y seleccionar los tratamientos farmacológicos más adecuados en esta población. Es así, como ambas disciplinas se complementan en la evaluación clínica (la cual es fundamentalmente comportamental) y cognitiva del TDAH, así como en la planificación del tratamiento. Conjuntamente, podemos ofrecer un abordaje menos subjetivo, determinando déficit concretos en cada niño y optimizando su tratamiento farmacológico y rehabilitador cognitivo.

El trabajo se ha articulado en dos grandes bloques, el Tratamiento Teórico y el Tratamiento Experimental. En el bloque teórico, recogemos en primer lugar la caracterización clínica del trastorno que nos ocupa. A continuación, se presenta la neurobiología, incluyendo las áreas cerebrales, los circuitos funcionales implicados, la bioquímica, los principales sistemas de neurotransmisión relacionados y modelos neurobiológicos del TDAH; seguiremos con la descripción del perfil neuropsicológico, la farmacología y para finalizar presentaremos los efectos cognitivos del metilfenidato y la atomoxetina descritos en esta población. El segundo bloque del trabajo, el tratamiento experimental, se inicia con el planteamiento del problema en el que debatimos sobre la necesidad de contemplar el TDAH de forma interdisciplinar poniendo en valor la evaluación neuropsicológica para una mejor caracterización del trastorno y enfatizando

que pretendemos demostrar cómo la administración crónica del metilfenidato o la atomoxetina tiene una repercusión directa en la mejora del rendimiento cognitivo de esta población. Se generan posteriormente un conjunto de objetivos e hipótesis que pretendemos poner a prueba. Tras la caracterización demográfica de la población utilizada (TDAH y controles) describimos el conjunto de pruebas que conformaron el protocolo de evaluación neuropsicológica utilizado. Los resultados se han articulado en dos bloques para poder dar respuesta a las hipótesis planteadas. En primer lugar nos interesó comprobar en qué media TDAH y controles se igualan o no en un conjunto de pruebas neuropsicológicas tras la administración crónica del fármaco. El segundo bloque pretende dar respuesta a la existencia o no de mejoras significativas en los niños y niñas con TDAH respecto de si mismos.

Por último, dedicamos un apartado a la discusión e interpretación de los resultados encontrados en el contexto tanto de la Neuropsicología Infantil como de la Psiquiatría Infantil.

## **2. Definición conceptual del TDAH**

### **2.1. Criterios diagnósticos**

El TDAH hace mención a una patología caracterizada por tres síntomas nucleares: inatención, hiperactividad e impulsividad. Estos síntomas presentan una frecuencia y gravedad mayores a las observadas habitualmente en población normal, con igual edad y nivel de desarrollo. Las pautas oficiales que utilizan los profesionales sanitarios y de salud mental para el diagnóstico del TDAH se encuentran recogidas en los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR<sup>1</sup>, la CIE-10<sup>3</sup> y la última versión del DSM recientemente publicada, el DSM-5<sup>2</sup>. En el siguiente trabajo, nos referiremos fundamentalmente al manual DSM-IV-TR, dado que la mayor parte de trabajos publicados y en definitiva, nuestro trabajo (iniciado antes de la publicación del DSM-5), toman como referencia los criterios diagnósticos y subtipos de TDAH que se encuentran en este manual. No obstante, también contamos con test psicológicos, escalas de evaluación y test informatizados que pueden esclarecer si un niño o adolescente es hiperactivo, inatento o impulsivo. En la tabla 1 se recoge los criterios diagnósticos establecidos por el DSM-IV-TR para esta patología.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el diagnóstico del TDAH

---

A.- Debe cumplir 6 ó más de los síntomas siguientes para el déficit de atención y/o hiperactividad, síntomas que deben haber estado presentes durante más de 6 meses.

---

**Criterios de falta de atención (al menos 6):**

---

- 1.- No pone atención a los detalles y comete errores frecuentes por descuido.
  - 2.- Tiene dificultad para mantener la atención en las tareas y en los juegos.
  - 3.- No parece escuchar lo que se le dice cuando se le habla directamente.
  - 4.- No sigue las instrucciones, no termina las tareas en la escuela, no termina los “recados”, a pesar de entenderlos.
  - 5.- Dificultades para organizar sus tareas y actividades.
  - 6.- Evita o rechaza realizar tareas que le demanden esfuerzo.
  - 7.- Pierde sus útiles o cosas necesarias para hacer sus actividades obligatorias (lapiceros, libros...).
  - 8.- Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes.
  - 9.- Olvidadizo en las actividades de la vida diaria.
- 

**Criterios de hiperactividad-impulsividad (al menos 6):**

---

- 1.- Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado.
  - 2.- Se levanta del puesto en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado.
  - 3.- Corretea, trepa... en situaciones inadecuadas.
  - 4.- Dificultad para relajarse o practicar juegos donde debe permanecer quieto.
  - 5.- Está continuamente en marcha como si tuviera un motor por dentro.
  - 6.- Habla excesivamente.
  - 7.- Contesta o actúa antes de que se terminen de formular las preguntas.
  - 8.- Tiene dificultad para esperar turnos en los juegos.
  - 9.- Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás.
-

- B.- Algunos síntomas presentes antes de los 7 años.
  - C.- Síntomas presentes en 2 ó más lugares (escuela, casa...).
  - D.- Clara evidencia de afectación social, académica u ocupacional.
  - E.- Exclusión previa de otros trastornos del desarrollo que puedan estar justificando la sintomatología a estudio.
- 

El diagnóstico requiere que estos síntomas sean detectados dentro del periodo escolar siendo inconsistentes con la edad de desarrollo del niño y afectando de forma considerable el desarrollo de la vida diaria de éste. Atendiendo igualmente a los criterios diagnósticos, la CIE-10 define esta patología como “*Trastorno de la Actividad y la Atención*” y viene recogido dentro del grupo de “*Trastornos Hiperkinéticos*”, cuyos principales síntomas son los mismos que los definidos por el DSM-IV-TR, esto es: niveles inapropiados de inatención, hiperactividad e impulsividad. En la tabla 2 se muestran los criterios de la CIE-10 para el diagnóstico de TDAH.

---

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de la CIE-10 para el diagnóstico del TDAH  
F90-98 Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual  
en la infancia y adolescencia.**

---

#### **F90 Trastornos hiperkinéticos**

Grupo de trastornos caracterizados por un comienzo precoz, la combinación de un comportamiento hiperactivo y pobremente modulado con una marcada falta de atención y de continuidad en las tareas y porque estos problemas se presentan en las situaciones más variadas y persisten a lo largo del tiempo.

Los trastornos hiperkinéticos tienen un comienzo temprano (por lo general, durante los cinco primeros años de la vida). Sus características principales son una falta de persistencia en actividades que requieren la participación de procesos cognoscitivos y una tendencia a cambiar de una actividad a otra sin terminar ninguna, junto con una actividad desorganizada, mal regulada y excesiva. Normalmente estas dificultades persisten durante los años de escolaridad e incluso en la vida adulta, pero en muchos de los afectados se produce, con el paso de los años, una mejoría gradual de la hiperactividad y del déficit de la atención.

Los niños hiperkinéticos suelen ser descuidados e impulsivos, propensos a accidentes, y plantean problemas de disciplina por saltarse las normas, más que por desafíos deliberados a las mismas, por una falta de premeditación. Su relación social con los adultos suelen ser desinhibidas, con una falta de la prudencia y reserva naturales. Son impopulares entre los niños y pueden llegar a convertirse en niños aislados. Es frecuente la presencia de un déficit cognoscitivo y son extraordinariamente frecuentes los retrasos específicos en el desarrollo motor y del lenguaje.

Las complicaciones secundarias son un comportamiento disocial, antisocial y una baja estimación de sí mismo. Hay un considerable solapamiento entre la hiperkinesia y otras formas de comportamiento anormal como el trastorno disocial en niños no socializados. Sin embargo, la evidencia más general tiende a distinguir un grupo en el cual la hiperkinesia es el problema principal.

Los trastornos hiperkinéticos se presentan en varones con una frecuencia varias veces superior a la que se presentan en el sexo femenino. Es frecuente que se acompañe de problemas de lectura o del aprendizaje.

#### **Pautas para el diagnóstico**

---

Los rasgos cardinales son el déficit de atención y la hiperactividad. El diagnóstico requiere la presencia

---

de ambos, que deben manifestarse en más de una situación (por ejemplo, en clase, en la consulta).

El trastorno de la atención se pone de manifiesto por una interrupción prematura de la ejecución de tareas y por dejar actividades sin terminar. Los chicos cambian frecuentemente de una actividad a otra, dando la impresión que pierden la atención en una tarea porque pasan a entretenerse con otra (aunque estudios de laboratorio no demuestran con precisión un grado extraordinario de distracción sensorial o perceptiva). Estos déficits en la persistencia y en la atención deben ser diagnosticados sólo si son excesivos para la edad y el cociente intelectual del afectado.

La hiperactividad implica una inquietud excesiva, en especial en situaciones que requieren una relativa calma. Dependiendo de las circunstancias, puede manifestarse como saltar y correr sin rumbo fijo, como la imposibilidad de permanecer sentado cuando es necesario estarlo, por una verborrea o alboroto o por una inquietud general acompañada de gesticulaciones y contorsiones. El criterio para la valoración de si una actividad es excesiva está en función del contexto, es decir, de lo que sería de esperar en esa situación concreta y de lo que sería normal teniendo en cuenta la edad y el CI del niño. Este rasgo comportamental es más evidente en las situaciones extremas y muy estructuradas que requieren un alto grado de control del comportamiento propio.

En la edad adulta puede también hacerse el diagnóstico de trastorno hiperactivo. Los fundamentos son los mismos, pero el déficit de atención y la hiperactividad deben valorarse en relación con la evolución de cada caso. Cuando la hiperactividad se presentó únicamente en la infancia y en el curso del tiempo ha sido sustituida por otra entidad como un trastorno de la personalidad o un abuso de sustancias, debe codificarse la entidad actual en lugar de la pasada.

Excluye: Trastornos generalizados del desarrollo (F84.-). Trastornos de ansiedad (F41 ó F93.0). Trastorno del humor (afectivos) (P30-F39). Esquizofrenia (F20.-).

---

#### **F90.0 Trastorno de la actividad y de la atención**

Se satisface el conjunto de pautas de trastorno hiperactivo (F90.-), pero no se satisface el de trastorno disocial (F9L-).

Incluye: Trastorno de déficit de atención. Síndrome de déficit de atención con hiperactividad.

Excluye: Trastorno hiperactivo asociado a trastorno disocial (F90.1).

---

#### **F90.1 Trastorno hiperactivo disocial**

Se satisface el conjunto de pautas de trastorno hiperactivo (F90.-) y el conjunto de pautas de trastorno disocial (F9L-).

---

#### **F90.8 Otros trastornos hiperactivos**

---

#### **F90.9 Trastorno hiperactivo sin especificación**

Se usará cuando no sea posible diferenciar entre F90.0 y F90.1, pero se satisface el conjunto de pautas de F90.-.

Incluye: Reacción hiperactiva de la infancia y adolescencia sin especificar. Síndrome hiperactivo de la infancia y adolescencia sin especificar.

---

Al comparar ambas clasificaciones se observan algunas diferencias en cuanto a los criterios diagnósticos propuestos en estos manuales. En primer lugar, el diagnóstico según el DSM-IV-TR exige que se den seis o más síntomas en al menos un dominio

(criterios A1 y A2). Sin embargo, la CIE-10 requiere la presencia de síntomas en las tres categorías y en más de una situación. Por otra parte, también existen diferencias en la redacción y número de criterios por dominio (estas diferencias aparecen reflejadas en la tabla 3). En segundo lugar, ambas clasificaciones proponen criterios distintos en cuanto a la presencia de enfermedades concomitantes como criterios de exclusión. En concreto, el DSM-IV-TR requiere que los síntomas no ocurran exclusivamente en el transcurso de un trastorno del desarrollo, esquizofrenia, trastornos psicóticos, o que no pueda estar mejor explicado por otro trastorno mental (ansiedad, trastornos de personalidad, etc.). En contraposición, la CIE-10 requiere que no estén presentes los síntomas de ningún otro trastorno, siendo por tanto más restrictiva en este sentido. Por otro lado, deben cumplirse todos los criterios en más de una situación para proceder al diagnóstico, según la CIE-10 y sólo se requerirá la presencia de algún deterioro en más de un ambiente para el DSM-IV-TR. En la tabla 3 se recoge un análisis comparativo de los criterios usados por el DSM-IV-TR y la CIE-10 sobre el TDAH.

**Tabla 3.** Diferencias comparativas en el dominio Hiperactividad-Impulsividad entre el TDAH del DSM-IV-TR y el Trastorno Hiperactivo de la CIE-10

DSM-IV-TR	CIE-10
<b>Hiperactividad-Impulsividad</b>	<b>Hiperactividad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se mantienen los criterios 1, 2 y 3 en ambos casos.</li> <li>- Se modifican los criterios 4 y 5 del DSM-IV-TR en la CIE-10.</li> <li>- Desaparece el criterio 6 del DSM-IV-TR en la CIE-10.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4.- Frecuentemente hace ruido indebidamente al jugar o tiene dificultad para quedarse callado en actividades recreativas.</li> <li>5.- Exhibe un patrón persistente de excesiva actividad motora que no es modificada sustancialmente por el contexto o las demandas sociales.</li> </ul>
	<b>Impulsividad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aparece un cuarto criterio de impulsividad en la CIE-10.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4.- Frecuentemente habla en exceso sin respuesta apropiada a las reglas sociales.</li> </ul>

El DSM-IV-TR recoge la existencia de tres subtipos de TDAH. Si bien en la mayoría de los casos suelen presentarse síntomas de inatención e hiperactividad-impulsividad conjuntamente, en algunos individuos predominan los síntomas de uno de estos dominios. Por tanto, y siguiendo la nomenclatura del DSM-IV-TR, encontramos un *TDAH tipo combinado* para el que deben darse seis o más síntomas de inatención durante al menos seis meses y seis o más síntomas de hiperactividad-impulsividad durante al menos el mismo tiempo. En el *TDAH tipo inatento* deben darse seis o más síntomas de inatención durante al menos seis meses, pero menos de seis síntomas de hiperactividad-impulsividad. Por último, para el *TDAH tipo hiperactivo-impulsivo*

deben cumplirse seis o más síntomas de hiperactividad-impulsividad durante al menos seis meses, pero menos de seis síntomas de inatención.

Recientemente se ha publicado, después de más de una década de trabajo, el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales DSM-5<sup>2</sup>. Sin grandes cambios sustanciales en este trastorno, los criterios diagnósticos para el trastorno de atención con hiperactividad (TDAH) en el DSM-5 son prácticamente similares a los definidos en el DSM-IV-TR. Los 18 síntomas del DSM-IV-TR se utilizan del mismo modo en el DSM-5 y continúan siendo divididos en dos dominios sintomáticos (falta de atención e hiperactividad/impulsividad), de los cuales se requieren al menos seis síntomas en un dominio para el diagnóstico. Las modificaciones realizadas en el DSM-5 para el TDAH las mencionamos a continuación:

1. Se han añadido ejemplos a los criterios diagnósticos para facilitar su aplicación a lo largo del ciclo vital.
2. El requisito “las alteraciones que generan los síntomas deben estar presentes en al menos dos ambientes” se ha reforzado para "varios" síntomas en cada ambiente.
3. El criterio de inicio se ha cambiado de "algunos síntomas que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años" a "varios síntomas de falta de atención o hiperactividad-impulsividad estaban presentes antes de los 12 años" .
4. Los subtipos han sido sustituidos por las formas de presentación que aluden directamente a los subtipos anteriores.
5. El diagnóstico de trastorno del espectro autista comórbido que antes invalidaba el diagnóstico de TDAH ahora se permite.
6. Se ha hecho un cambio de umbral en los síntomas para los adultos, con la finalidad de reflejar el deterioro clínicamente significativo del TDAH en este grupo etario, siendo el punto de corte actual de cinco síntomas, en lugar de los seis requeridos para las personas más jóvenes, tanto para la falta de atención como para la hiperactividad e impulsividad.

Por último, uno de los cambios más interesantes es la inclusión del TDAH en el capítulo de “*Trastornos del Neurodesarrollo*”, con el objetivo del DSM-5 de reflejar los correlatos del desarrollo cerebral con el TDAH ampliamente evidenciados por la literatura y la decisión de eliminar el capítulo “Trastornos de inicio en la infancia, la

niñez o la adolescencia” del DSM-IV que incluía todos los diagnósticos realizados por lo general en estas etapas.

## **2.2. Prevalencia y diferencias de género**

Los datos sobre la prevalencia del trastorno no están claros, variando según los países y las muestras estudiadas de un 3% al 10%, destacando clásicamente una gran diferencia entre varones y mujeres 6:1<sup>4</sup>. En nuestro país, la cifra se sitúa en torno al 5% en niños en edad escolar. En población adulta, la prevalencia gira en torno al 2,5%<sup>2</sup>. Como hemos mostrado, el TDAH en niños es más frecuente que en niñas en población general. En los estudios referidos a muestras clínicas, el ratio de niño a niña puede variar de 6:1 a 12:1. En muestras epidemiológicas, el ratio de prevalencia de niño a niña es mucho menor, de 3:1, lo que sugiere que el TDAH en niñas tiende a ser infradiagnosticado, de hecho, estudios más recientes hablan de ratios en niños 2:1 y en de adultos 1,6:1<sup>2</sup>, lo que sugiere que estas diferencias no son tan significativas como inicialmente se consideraba.

La edad de inicio difiere en función del subtipo<sup>5</sup>. Para el subtipo hiperactivo (4,21 años) es más temprana que para el combinado (4,88 años) y ambos se presentan antes que el subtipo inatento (6,13 años). La mayor parte de niños con subtipo inatento, presentan al menos un síntoma antes de los siete años, si bien, sólo la mitad de ellos presentan significación clínica después de los siete, siendo detectado el trastorno en ocasiones entorno a los 14 años. Es por ello, que la presentación clínica de los síntomas puede variar con la edad, de forma que en niños preescolares la manifestación del TDAH suele ser en forma de hiperactividad e impulsividad, y conforme las demandas de autorregulación y funciones ejecutivas aumentan, el subtipo inatento se pone de manifiesto y su afectación es más severa.

En general, la presentación en niñas suele iniciarse con síntomas de inatención, por lo que pasan más desapercibidas. Además, las niñas no suelen presentar comportamientos disruptivos del grado de los niños y presentan la mitad de posibilidades de asociar un trastorno disocial o un trastorno oposicionista desafiante. Sin embargo, las niñas son más propensas a manifestar problemas en las relaciones sociales<sup>6,7</sup>. En comparación con los chicos, expresan más distrés emocional, tienen tasas más altas de depresión y ansiedad, son más vulnerables al estrés y tienen una menor autoestima y un sentido de control limitado. Desde el punto de vista neuropsicológico,

el grado de disfunción en el funcionamiento ejecutivo prefrontal<sup>4,8</sup> es similar a los chicos con TDAH<sup>9</sup>. Si comparamos a las chicas con TDAH con sus iguales no afectadas, presentan más deterioro en las escalas de funcionamiento global, así como en el funcionamiento cognitivo y rendimiento académico<sup>8,10</sup>.

### **2.3. Subtipos**

Clásicamente se definen tres subtipos de TDAH en el DSM-IV, tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo, tipo predominantemente inatento y tipo combinado. El subtipo con predominio hiperactivo/impulsivo es más común en los niños preescolares, siendo probablemente el precursor del subtipo combinado. Dentro de este grupo, el 80% de los casos está asociado a problemas de conducta. Este subtipo ha sido relacionado con la dificultad en la socialización e interacción del niño con el medio. En el subtipo con predominio del déficit de atención, la alteración central es la lentitud en el procesamiento de la información. Se caracteriza por un estado de alerta y vigilancia inconsistente, especialmente cuando la información es presentada auditivamente. Este es el subtipo de TDAH que más se asocia con las dificultades del aprendizaje. Por último, en el subtipo combinado los principales problemas se producen en el control inhibitorio, que repercute negativamente en el manejo de los recursos atencionales. Es el subtipo de mayor gravedad, pues se ven afectados tanto el comportamiento como el aprendizaje<sup>11,12</sup>.

Estos subtipos han sido eliminados en el DSM-5 como tipos o subtipos propiamente dicho, describiéndose como “forma de presentación”, es decir, presentación predominante hiperactiva/impulsiva, presentación predominante inatenta y presentación combinada. A esto, el DSM-5 añade que debe especificarse, si el cuadro se encuentra en remisión parcial, así como el grado actual de severidad, definida por severidad ligera, moderada o grave. Asimismo, se han añadido dos categorías nuevas, clasificadas como “*Otros trastornos por déficit de atención especificados*”, que se refiere a trastornos por déficit de atención que generan deterioro funcional pero no cumplen todos los criterios diagnósticos ni para TDAH ni para otros trastornos del neurodesarrollo, y además se conoce el origen, el cual hay que especificar, y “*Trastornos por déficit de atención no especificados*”, para aquellos trastornos que generan deterioro funcional y que no cumplen criterios completos para TDAH, no habiendo además suficiente información para establecer un diagnóstico específico.

## **2.4. Ciclo vital**

Los síntomas nucleares del TDAH suelen ser estables, pero puede haber variaciones de origen situacional y evolutivo. Así, los síntomas pueden variar dependiendo de la situación y/o ambiente, por ejemplo entre el hogar y el colegio en función de lo estructurado de la situación, la presencia de otras personas y la intensidad de la tarea<sup>13</sup>. También es importante destacar que las manifestaciones clínicas del trastorno varían en función de la etapa evolutiva en que se encuentre el niño, de hecho, se observan diferencias sintomatológicas entre niños y adultos. En la infancia temprana, muchos padres observan la actividad motora excesiva en esta etapa, si bien esta actividad es muy difícil de distinguir de los comportamientos normales, muy variables hasta los cuatro años. En los primeros años de escolarización, los síntomas del TDAH suelen ser más prominentes, destacando la inatención y el deterioro del rendimiento. Según avanzamos en el desarrollo los síntomas tienden a atenuarse, siendo menos frecuentes los signos de actividad motora excesiva en las últimas etapas de la infancia y comienzos de la adolescencia. Aún siendo la adolescencia un periodo de estabilización sintomática, algunos individuos tienen un curso que empeora con la aparición de comportamientos antisociales. En la edad adulta la hiperactividad motora queda relegada a una inquietud que entorpece el desarrollo de actividades más sedentarias, como por ejemplo las desempeñadas en un trabajo de oficina, pudiendo permanecer asimismo dificultades atencionales y en planificación. La permanencia de impulsividad va a constituir el síntoma que más deterioro funcional va a ocasionar. Por otra parte, se asocia una mayor probabilidad de disfunción social en los adultos que recibieron diagnósticos adicionales durante su infancia<sup>1</sup>.

Parece ser que en torno al 40-50% de niños con TDAH presentan menos problemas de conducta al llegar a la pubertad o simplemente éstos desaparecen. Existe controversia en cuanto a los datos, pero se estima que aproximadamente un 50% de los adolescentes con TDAH continuarán presentando el trastorno en la edad adulta<sup>14</sup>.

Pero no sólo las alteraciones neuroconductuales o los síntomas nucleares van a presentar esta tendencia a la cronicidad en el tiempo. Las alteraciones cognitivas como la atención y los déficits en funcionamiento ejecutivo también van a perdurar a lo largo del ciclo vital cuando están presentes<sup>14</sup>, siendo los déficits en distintos dominios cognitivos un poco menos pronunciados en adolescentes<sup>15</sup>.

## **2.5. Trastornos comórbidos**

Aceptar que dos procesos son comórbidos supone admitir, en sentido estricto, que la frecuencia con que uno aparece cuando el otro está presente es más alta que la prevalencia aislada en la población general<sup>16</sup>. Es raro encontrar un niño con un TDAH “puro” sin ningún problema emocional o de aprendizaje asociado, dado que este trastorno se asocia a una alta comorbilidad psiquiátrica y dificultades del aprendizaje. La frecuencia de estas comorbilidades, tanto con trastornos del neurodesarrollo como con trastornos psiquiátricos, no puede ser atribuida al azar. De manera habitual, la evaluación de patologías comórbidas se realiza comparando la incidencia de dos trastornos concretos en la población general y luego determinando la incidencia de un trastorno entre las personas en quienes se ha identificado el otro. Dichas comparaciones proporcionan tasas de incidencia muy elevadas para una amplia variedad de trastornos psiquiátricos en las muestras con TDAH. En este sentido, es común que junto con el TDAH aparezcan otros problemas asociados, es decir, los llamados trastornos secundarios. Entre ellos se encuentran los trastornos del lenguaje, los trastornos del aprendizaje, los problemas perceptivo-motores, la baja competencia social, el trastorno oposicionista/desafiante, el trastorno disocial, los trastornos del afecto y la ansiedad, los tics y el síndrome Gilles de la Tourette<sup>17,18</sup>. Tanto en los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette, como con los pacientes con trastorno de disregulación afectiva disruptivo y trastorno bipolar, es muy común encontrar síntomas de TDAH comórbidos. Contrariamente, la presencia de estos trastornos de forma comórbida en el TDAH es menos frecuente, aunque mayor que en población general<sup>18</sup>.

En la tabla 4 se recoge los porcentajes de comorbilidad que presenta el TDAH comparado con la población general<sup>18</sup>.

**Tabla 4.** Porcentajes de comorbilidad del TDAH con otros trastornos

<b>Trastornos Comórbidos</b>	<b>TDAH</b>	<b>Población General</b>
Trastornos Afectivos	15%-20%	6%
Trastornos de Ansiedad	25%	10%
Trastornos del Aprendizaje	20%-40%	6%
Problemas del Sueño	50%	25%
Trastorno Bipolar	20%	1%
Abuso sustancias	30%	14%
Trastorno Gilles de la Tourette	50%-60%	2%
Trastorno Oposicionista Desafiante	50%	5%-15%
Trastorno de Conducta	30%-50%	1%-3%

Para un buen despistaje de las comorbilidades psiquiátricas en el TDAH, será fundamental realizar un buen diagnóstico diferencial, el cual debe incluir los siguientes trastornos: el trastorno oposicionista desafiante, el trastorno explosivo intermitente, otros trastornos del neurodesarrollo, los trastornos específicos del aprendizaje, el retraso mental, los trastornos de espectro autista, el trastorno reactivo del vínculo, los trastornos de ansiedad, los trastornos depresivos, el trastorno bipolar, el trastorno de disregulación afectiva disruptivo, el trastorno por abuso de sustancias, los trastornos de personalidad, los trastornos psicóticos, trastornos neurocognitivos y trastornos inducidos por fármacos<sup>2</sup>.

Asimismo comentar que las comorbilidades del TDAH no quedan circunscritas al niño que las padece, sino que el riesgo se extiende a otros familiares, siendo más frecuente encontrar trastornos neuropsiquiátricos en los familiares de niños con TDAH, que en los familiares de familias sin TDAH<sup>19</sup>.

## **2.6. Consecuencias funcionales**

El TDAH se asocia a bajo rendimiento escolar, escasos logros académicos y rechazo social. Los niños con TDAH tienen más riesgo de desarrollar un trastorno de conducta en la adolescencia y un trastorno antisocial en la etapa adulta. En consecuencia aumenta el riesgo de consumo de sustancias y de encarcelamiento. También existe un incremento en la probabilidad de sufrir lesiones, accidentes e infracciones de tráfico. Puede haber un riesgo elevado de obesidad en esta población<sup>2</sup>.

A menudo, debido a la falta de dedicación a sus tareas, son catalogados de perezosos, irresponsables o poco colaboradores. Los déficit académicos, los problemas relacionados con la escuela y la tendencia negligente hacia los compañeros se asocian a los síntomas de inatención, el rechazo de los compañeros y las lesiones a la hiperactividad/impulsividad.

Es frecuente encontrar que las relaciones familiares en estos contextos suelen presentar interacciones negativas y discordia.

### **3. Etiología**

La etiología del trastorno no se conoce con exactitud. Existen factores temperamentales, ambientales, genéticos y fisiológicos relacionados con la etiología, pronóstico, así como moduladores del curso del trastorno. Determinadas características temperamentales tales como una menor inhibición conductual, mayor esfuerzo por controlarse o ponerse freno, emotividad negativa y elevada búsqueda de novedades, pueden predisponer a algunos niños a padecer TDAH si bien no son específicos<sup>2</sup>. Los factores ambientales que más evidencias han mostrado son el peso muy bajo (<1500g) al nacer y el tabaquismo durante el embarazo. A menudo es frecuente encontrar antecedentes de maltrato infantil, negligencia, múltiples casas de acogida temporal, exposición a neurotóxicos, infecciones (encefalitis), exposición a alcohol durante la vida intrauterina y exposición a tóxicos ambientales<sup>2,20</sup>.

El TDAH presenta una elevada heredabilidad<sup>21</sup>, siendo más frecuente su aparición entre los familiares biológicos de primer grado, de pacientes con el trastorno. Aunque se han correlacionado genes específicos para el TDAH, éstos no son factores causales necesarios ni suficientes. La interacción entre los factores ambientales y genéticos está despertando un importante interés en la aparición del TDAH. Los estudios de asociación genética con exposición a tóxicos y otros factores ambientales, pueden identificar los factores de riesgo, si bien, queda por dilucidar el mecanismo por el cual emergen los síntomas.

Otros factores fisiológicos como posibles discapacidades visuales, auditivas, alteraciones metabólicas, deficiencias nutritivas, alteraciones del sueño y epilepsia pueden presentar sintomatología similar al TDAH<sup>2</sup>. Por último, las alteraciones en la dinámica familiar no se consideran responsables de la aparición de TDAH, si bien pueden influir en su curso y en la aparición de sintomatología conductual<sup>2,22</sup>.

#### 4. Neurobiología

La investigación actual sugiere que el TDAH está relacionado con alguna forma de disfunción cerebral cuyos mecanismos incluyen: anomalías estructurales, anomalías funcionales, anormalidades en la neurotransmisión, factores genéticos y de desarrollo cerebral. En ocasiones se observa que niños con patología cerebral diagnosticada como por ejemplo la epilepsia o el traumatismo craneoencefálico, presentan perfiles neuropsicológicos similares a los evidenciados por niños con TDAH. En la figura 1, se ilustran los distintos niveles de organización en la neurobiología del TDAH. En ella se muestran los dos endofenotipos más aceptados hoy en día. En un primer nivel se muestran los síntomas nucleares y formas de presentación para el diagnóstico de TDAH. Éstos, no identifican la etiología, la patofisiología o los sistemas neurales implicados, sin embargo, han constituido la base para definir las poblaciones de estudio en la investigación de los mecanismos etiopatogénicos del TDAH. En un segundo nivel, tendríamos los dos endofenotipos cognitivos más estudiados para el TDAH, los déficits en función ejecutiva y las alteraciones en motivación. Bajo este nivel, las regiones que tanto estructural como funcionalmente se han relacionado y los neurotransmisores que median en los endofenotipos cognitivos expuestos. Por último, los factores etiológicos, como los polimorfismos genéticos asociados al TDAH.

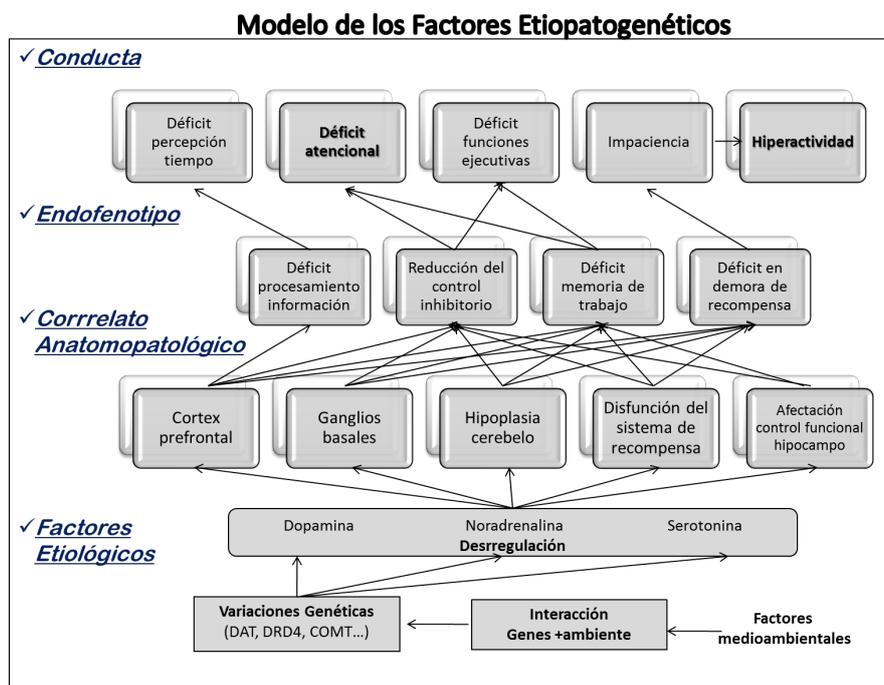


Figura 1. Modelo de los factores etiopatogénicos en TDAH (Adaptado de Renner et al., 2008).

## **4.1. Áreas cerebrales**

### *4.1.1. Estudios anatómicos*

Desde el punto de vista estructural y a partir de estudios de neuroimagen, se observa de forma consistente que los niños con TDAH muestran una disminución del volumen cerebral global comparados con controles relacionados en edad y género, que persiste en la adolescencia pero no es progresivo<sup>23-26</sup>. La reducción observada está en torno al 5%<sup>27</sup>, apreciándose algún tipo de disminución en los cuatro lóbulos mayores (frontal, parietal, temporal, occipital)<sup>23</sup>. Sin embargo, la mayor parte de las hipótesis anatómicas que estudian el sustrato neural del TDAH se han centrado generalmente en el papel del lóbulo frontal. En este sentido, Mostofsky et al.<sup>28</sup> obtienen que la reducción observada en los lóbulos frontales de niños con TDAH explicaba, por sí sola, el 48% de la reducción del volumen cerebral global. De forma más concreta, se evidencia que la corteza prefrontal es significativamente más pequeña en niños con TDAH que en los controles. En efecto, a diferencia de lo observado en población normal, en la que la corteza prefrontal derecha es ligeramente mayor que la izquierda, esta región es más simétrica en niños con TDAH<sup>23,24,29,30</sup>. Esta sería una de las razones que explican el menor volumen cerebral de las personas con TDAH, implicando mayoritariamente a la sustancia blanca y afectando a las conexiones frontoestriatales de esta región cerebral<sup>31</sup>.

La disminución en el tamaño de la corteza prefrontal derecha se ha relacionado con problemas en la inhibición de respuestas en niños con esta patología. Mientras que la alteración de las conexiones frontoestriatales se ha vinculado a los déficits en las funciones ejecutivas clásicamente evidenciados por esta población<sup>32-35</sup>. El menor volumen cortical objetivado en los TDAH no puede ser atribuido a un efecto secundario ocasionado por la medicación estimulante, generalmente administrada a estos niños (p.ej., metilfenidato), dado que el mismo patrón de resultados se ha encontrado en niños medicados y no medicados<sup>26</sup>. No obstante, este perfil de resultados no siempre ha sido encontrado<sup>36</sup>.

Por otro lado, con el propósito de explicar los déficits de inhibición conductual encontrada en los niños con TDAH se ha estudiado el tamaño y la morfología del cuerpo calloso en esta población comparándola con la de controles emparejados. En términos generales, se ha postulado la existencia de una reducción del cuerpo calloso en TDAH<sup>24,37</sup>. Específicamente, los niños con TDAH muestran la zona anterior al esplenium, el esplenium y la rodilla del calloso más pequeña que los participantes

controles<sup>37,38</sup>. Las alteraciones encontradas en el cuerpo calloso de los niños con TDAH modifican el patrón de conectividad interhemisférica, afectando principalmente al funcionamiento de los lóbulos frontales. Estudios neurofisiológicos con técnicas de estimulación no invasiva, en concreto la estimulación magnética transcraneal (TMS), muestran estas alteraciones en la inhibición interhemisférica a través de las fibras del cuerpo calloso<sup>39</sup>.

El adelgazamiento cortical regional, se ha asociado con la repetición del alelo DRD4-7, el cual se ha asociado al diagnóstico de TDAH así como con mejor pronóstico<sup>40</sup>. Este adelgazamiento cortical es más pronunciado en la infancia y se resuelve de forma significativa en la adolescencia.

Además de la vinculación clásica de la corteza prefrontal con el TDAH, alteraciones en los ganglios basales y sus conexiones, se han relacionado durante mucho tiempo también con esta patología. Sin embargo, el perfil de resultados encontrado está lejos de ser homogéneo. Y así, mientras algunos grupos de investigación encuentran un decremento en el volumen del núcleo caudado<sup>23,26,41,42</sup> otros no lo hacen<sup>36</sup>. La falta de consistencia se mantiene en estudios interesados por investigar la existencia o no de asimetría en este núcleo. Mientras que Hynd et al. y Filipek et al.<sup>43,44</sup> informan de reducción del volumen del caudado izquierdo; Valera et al. y Swanson et al.<sup>41,42</sup> informan de reducción del caudado derecho. Dadas las conexiones que el putamen tiene con las áreas motoras primarias y con el área motora suplementaria, se ha vinculado este núcleo con los trastornos motores exhibidos por los niños con TDAH. No obstante, también en este caso se evidencian resultados ambiguos, que van desde la inexistencia de diferencias significativas en el volumen de este núcleo en niños con TDAH cuando son comparados con los controles<sup>45</sup>, hasta informes que plantean un descenso en el flujo sanguíneo cerebral en esta región<sup>46</sup>.

El estudio del cerebelo está cobrando en los últimos años una importancia considerable como centro neural implicado en el procesamiento de funciones cognitivas complejas. A partir del conjunto de conexiones que mantiene el cerebelo con regiones frontales, se le está empezando a considerar un centro neural claramente implicado en el TDAH. Los estudios realizados se han centrado en la cuantificación del volumen del vermis y de los hemisferios cerebelosos. En general, los resultados encontrados plantean la existencia de un menor volumen en ambas estructuras en niños con TDAH cuando son comparados con controles<sup>41,42</sup>. La reducción parece oscilar en torno al 6% y perdurar hasta la adolescencia<sup>47,48</sup>. De entre éstos, el resultado que ha mostrado mayor

consistencia es el que vincula un menor volumen del lóbulo infero-posterior del cerebelo (lóbulos VIII-X) con el TDAH<sup>25,36</sup>. A partir de las conexiones que el cerebelo mantiene con los lóbulos frontales, y dadas las alteraciones anteriormente descritas, para algunos autores, las alteraciones neurofuncionales subyacentes al TDAH vendrían mejor explicadas apelando a un déficit en los circuitos “*fronto-estriatales-cerebelosos*”<sup>23</sup>. En consecuencia, el cerebelo está plenamente incorporado en las hipótesis de la fisiopatología del TDAH<sup>49</sup>.

Otros estudios vinculan anomalías morfológicas en otras estructuras cerebrales. Entre ellas destaca el papel adscrito al locus coeruleus. Esta estructura troncoencefálica, es un centro de neuronas noradrenérgicas que se proyectan a todos los niveles del cerebro. Se ha identificado que una disfunción de este núcleo provoca los déficit en atención sostenida evidenciados en el TDAH<sup>31</sup>. Asimismo, la corteza cingulada anterior ha cobrado gran protagonismo en este trastorno, encontrándose tanto alteraciones estructurales como funcionales<sup>50-52</sup>.

Los estudios de tractografía cerebral o resonancia magnética con tensores de difusión, muestran alteraciones en la sustancia blanca frontal y cerebelosa en niños y adolescentes con TDAH<sup>53</sup>.

En resumen, las evidencias actuales derivadas fundamentalmente a partir de estudios de neuroimagen, parecen vincular la disminución del volumen de la corteza prefrontal derecha, los ganglios basales y el cerebelo, con el TDAH. La importancia funcional de estas disminuciones parece ser asimismo evidente, ya que el perfil neuropsicológico generalmente obtenido en población con TDAH es compatible con un deficiente funcionamiento de las áreas mencionadas. Sin embargo, quedan cuestiones importantes por resolver sobre la relación neuroanatomía-TDAH. Cabe preguntarse si son éstas las únicas estructuras vinculadas con la patología; si necesariamente un menor volumen es indicativo de un déficit funcional y si la reducción de cada estructura es independiente de la reducción de las demás o si están reflejando un proceso subyacente común.

#### *4.1.2. Estudios funcionales*

Las técnicas de resonancia magnética funcional se han aplicado al estudio de la activación cerebral en el TDAH durante tareas cognitivas y comportamentales específicas. La disminución en la activación del córtex prefrontal y en las regiones

estriatales en los distintos paradigmas estudiados es un hallazgo consistente<sup>54,55</sup>. Las regiones de mayor interés en los estudios funcionales en TDAH son la corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral, el córtex cingulado anterior dorsal, el estriado (caudado y putamen) y recientemente el cerebelo.

La importancia del estudio funcional del córtex prefrontal en el TDAH se sustenta, además de sus alteraciones estructurales en el TDAH, en la importancia de esta área, tanto en su región dorsolateral (CPFDL) como ventrolateral (CPFVL) en la atención selectiva y dividida, vigilancia, cambio de foco de atención, planificación, control ejecutivo y memoria de trabajo<sup>56</sup>. Además, el CPFVL se ha relacionado con el control inhibitorio, tal y como se evidencia su activación en las *Stop signal tasks*<sup>34</sup>.

Los estudios de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) apoyan así la hipótesis de que el control inhibitorio se relaciona con la corteza prefrontal derecha (CPF), en particular la participación de las estructuras ventrolaterales<sup>34,57</sup>, mientras que las funciones ejecutivas se alojan especialmente en el córtex prefrontal dorsolateral<sup>52,58</sup>. De acuerdo con el fenotipo clínico, los pacientes con TDAH presentan una reducida activación de la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) durante las tareas de control inhibitorio<sup>47,55,59 60-62</sup> y la reducción de activación córtex prefrontal dorsolateral durante las tareas ejecutivas. Estudios de *resting state* fMRI demuestran también una reducción en la conectividad funcional de las regiones prefrontales, cingulado, estriado y cerebelo en este trastorno<sup>63-65</sup>.

La corteza cingulada anterior dorsal mantiene conexiones con el CPFDL, el cortex parietal y el estriado. Se cree que juega un papel crítico en el procesamiento cognitivo, detección del foco, selección de la respuesta e inhibición, detección de errores, monitorización de la ejecución y motivación<sup>66</sup>. En especial y de particular importancia en el TDAH, modula la toma de decisiones basada en la recompensa<sup>66</sup>. La disfunción de la corteza cingulada anterior dorsal es un hallazgo que se repite en los distintos estudios estructurales y funcionales en TDAH. Carmona et al.<sup>67</sup> encuentran una disminución de su volumen. Konrad et al.<sup>52</sup> encuentran hipoactivación de esta estructura en niños con TDAH ante la realización de tareas de alerta atencional. Otros estudios de neuroimagen funcional muestran asimismo la hipoactivación de esta área en el TDAH<sup>47,59,68,69</sup>.

El núcleo caudado y el putamen forman parte de los circuitos fronto-estriatales implicados en el funcionamiento ejecutivo<sup>62</sup>. De hecho se han encontrado alteraciones volumétricas y funcionales en los transportadores dopaminérgicos a este nivel y es por

ello que son consideradas regiones diana para muchos estudios de neuroimagen. Las anomalías estriatales encontradas con fMRI de forma repetida, consisten fundamentalmente en una menor activación durante tareas de atención sostenida, control de respuesta e inhibición. Vaidya et al.<sup>70,71</sup>, reforzaron la afirmación de que las anomalías frontales y estriatales podrían desempeñar un papel en el TDAH, en un estudio con tareas Go-noGo. El estriado ventral, relacionado con la preferencia de recompensas inmediatas o a largo plazo<sup>72</sup> y con la anticipación de recompensas<sup>73</sup>, presenta una menor activación durante la anticipación de la recompensa. El núcleo caudado izquierdo también ha presentado menor activación en TDAH<sup>74</sup>.

#### **4.2. Circuitos cerebrales**

Las alteraciones funcionales en los circuitos cerebrales están bien documentadas en el TDAH. Estudios de resonancia magnética funcional muestran que el circuito fronto-estriatal, que participa en la función ejecutiva y el control de impulsos se encuentra hipoactivo en el TDAH<sup>26,59,75,76</sup>. En concreto, los nodos del circuito en CPFVL, CPFVL y corteza cingulada anterior son los que menor actividad evidencian<sup>29,52,77</sup>. El circuito mesolímbico, media de selección de respuesta para tarea relevantes con valor afectivo y durante la anticipación de la recompensa, el estriado ventral y los nodos de la corteza orbitofrontal están menos activados en el TDAH<sup>77</sup>. El circuito parieto-temporal se encuentra implicado en funciones visoespaciales. La corteza parietal derecha está poco activa en el TDAH durante la memoria de trabajo espacial<sup>29,77</sup>. Durante las tareas que examinan la atención involuntaria a nuevos estímulos la corteza precúnea, supramarginal, el gyrus angular bilateral, el gyrus cingulado posterior superior y medial temporal, las circunvoluciones del hipocampo y la amígdala muestran también una activación reducida<sup>29,77</sup>. Para finalizar las tareas de atención selectiva llevan a una reducción de la activación en el lóbulo parietal superior derecho y la circunvolución temporal posterior izquierda media<sup>29,77</sup>.

Dadas las alteraciones en la circuitería cerebral, el TDAH como muchos otros trastornos neuropsiquiátricos, podría conceptualizarse mejor como un trastorno de circuitos cerebrales más que como un desequilibrio neuroquímico o una disfunción cerebral focal. Las alteraciones en los circuitos cerebrales podrían constituir la consecuencia de una conectividad funcional alterada congénita o adquirida. Posiblemente mecanismos aberrantes de plasticidad cerebral alterarían el desarrollo de

los circuitos cerebrales específicos representando una de las causas proximales de patologías. En este sentido, algunos autores han argumentado que el TDAH podría ser en parte un trastorno de la plasticidad cerebral<sup>78</sup>.

### **4.3. Sistemas de neurotransmisión**

Desde hace más de treinta años, se ha vinculado las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión catecolaminérgicos, incluyendo a la dopamina (DA) y la noradrenalina (NE), con el TDAH<sup>79</sup>. Del mismo modo que cada vez tienen mayor aceptación en la comunidad científica los datos neuroanatómicos que postulan déficit volumétricos en diferentes regiones cerebrales en los participantes con TDAH, también parece consolidarse la postura que identifica a este trastorno con un deficiente funcionamiento de los sistemas neurales mencionados. En este sentido, una definición muy adecuada del trastorno es la publicada por Himelstein et al.<sup>31</sup> para quienes “*el TDAH estaría causado por una disfunción de los circuitos noradrenérgicos y dopaminérgicos fronto-estriatales que dan lugar a déficit ejecutivos en el funcionamiento cognitivo*”. La implicación de estos sistemas neurales en el TDAH viene apoyada por el hecho de que la medicación efectiva en el tratamiento de este trastorno (p.ej. metilfenidato y dextroanfetamina) afecta a la transmisión catecolaminérgica y la medicación que no interactúa con estos neurotransmisores raramente es efectiva en esta patología<sup>80,81</sup>. Si bien es cierto que otros neurotransmisores como el glutamato, el ácido gama-aminobutírico y la acetilcolina presentan un papel primordial en la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica. Además, otros factores tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF y otros reguladores de la función sináptica, juegan un papel importante en la regulación de las redes neuronales implicadas en el TDAH<sup>82</sup>.

Las **neuronas dopaminérgicas** están implicadas en el aprendizaje y en el mantenimiento de respuestas condicionadas y motivadas, así como en la conducta dirigida hacia una meta<sup>83</sup>. La dopamina parece participar en la extracción de la información ambiental relevante y, a partir de aquí, utilizar esta información para programar las conductas dirigidas a una meta<sup>84</sup>. La dopamina es asimismo importante en los circuitos prefrontales que subyacen a la memoria de trabajo. El córtex prefrontal es altamente dependiente de la proporción de dopamina existente para un adecuado

funcionamiento cognitivo, bajos niveles de dopamina dificultan la memoria de trabajo<sup>85-88</sup> y niveles altos alteran el funcionamiento ejecutivo<sup>89</sup>.

Hay dos sistemas dopaminérgicos. El *nigroestriatal* se origina en la sustancia negra y proyecta en los núcleos caudado y putamen. A partir de aquí entra a formar parte del circuito córtico-estriatal-tálamo-cortical. Y el *mesolímbico*, que se origina en los cuerpos celulares del área tegmental-ventral mesencefálica, en la sustancia negra *pars compacta* y en el grupo de células del caudado lateral. A continuación, el circuito proyecta en el núcleo accumbens y en el sector ventromedial del estriado, el cual recibe proyecciones del sistema límbico<sup>90</sup>. Las proyecciones dopaminérgicas al cortex incluyen corteza motora primaria y neocortex de asociación (cortex prefrontal dorsomedial y cortex parietal posterior)<sup>91</sup> (ver figuras 2 y 3).

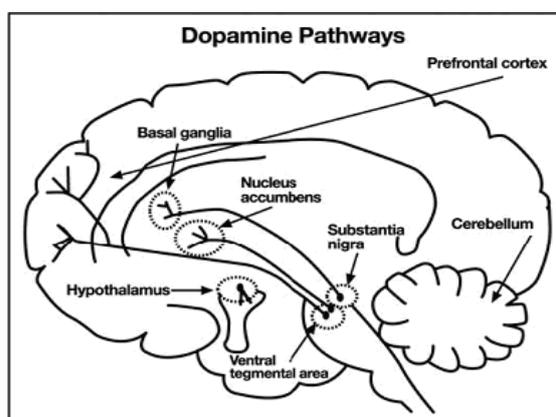


Figura 2. Circuito dopaminérgico

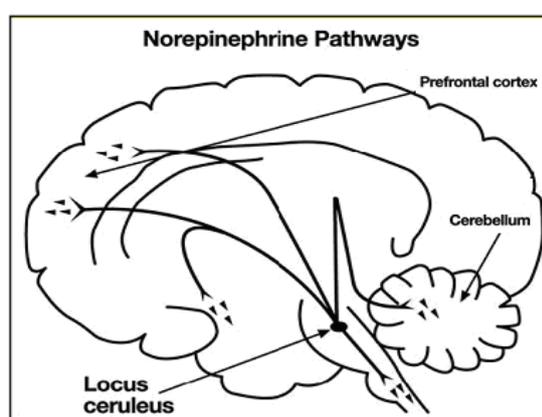


Figura 3. Circuito noradrenérgico

La biodisponibilidad dopaminérgica depende, entre otras consideraciones, del nivel existente de la proteína “Transportador de la Dopamina” (DAT). En síntesis, la dopamina no acoplada a los receptores postsinápticos, o no degradada en el espacio sináptico, es recaptada por la neurona presináptica gracias a la acción de los DAT. Dado este hecho, cualquier situación que incremente de forma significativa la población de DTAs tendría como consecuencia un incremento en la recaptación dopaminérgica y, por lo tanto, un descenso en la biodisponibilidad de este neurotransmisor. La circunstancia que acabamos de describir parece ser uno de los mecanismos fisiopatológicos del TDAH. Para Pliszka y Arnsten<sup>86,92</sup> la disfunción de la dopamina podría causar deterioro en las funciones ejecutivas mediatizadas por los lóbulos frontales.

La **noradrenalina** está involucrada en los estados de alerta y atención. El principal circuito noradrenérgico se origina en el locus coeruleus innervando las regiones

cinguladas dorsomediales y anteriores (regiones corticales altamente involucradas en la atención)<sup>93,94</sup>. El cortex prefrontal está a su vez recíprocamente conectado con el locus coeruleus lo que permite a la corteza prefrontal ejercer un control “de arriba-abajo” sobre la atención. El sistema noradrenérgico juega un rol importante en la detección del estímulo y la alerta. Las neuronas del locus ceruleus responden a los estímulos ambientales, fundamentalmente a los estímulos novedosos, permaneciendo inactivas durante el sueño. Existen cuatro tipos de receptores noradrenérgicos centrales: alfa-1, alfa-2, beta-1 y beta-2. El receptor alfa-2 es un receptor pre y postsináptico, el resto de ellos son postsinápticos. Los receptores presinápticos son autorreceptores, de forma que en respuesta a un agonista, modulan la actividad noradrenérgica a la baja (down-regulation) por un mecanismo de feedback negativo. Clásicamente se consideraba que una terminal nerviosa sólo almacenaba un tipo de neurotransmisor. Hoy se sabe que pueden coexistir ambos neurotransmisores, de hecho, un tercio de neuronas prefrontales responden a ambos neurotransmisores. Si bien, la respuesta generada es diferente: la dopamina está implicada en la modulación de la ejecución motora dirigida a una meta guiada por señales externas, mientras que la noradrenalina parece modular la percepción visual y la excitación comportamental<sup>95</sup>. Para Pliszka et al.<sup>79,92</sup>, la desregulación de la noradrenalina podría ser responsable de la disrupción del sistema de atención posterior.

El transportador de la noradrenalina (NET1) funciona recaptando la noradrenalina desde la hendidura sináptica a la membrana presináptica. Las alteraciones en el NET1 son consideradas como un factor de susceptibilidad para el TDAH<sup>96</sup>.

La **serotonina** ha sido implicada en numerosos trastornos psiquiátricos como los trastornos del estado de ánimo, el trastorno obsesivo compulsivo, las conductas impulsivas y agresivas y el abuso de sustancias. Así, el bloqueo del transportador de la serotonina es el mecanismo de acción de muchos tratamientos para estos trastornos. La serotonina modula la acción de las neuronas dopaminérgicas entre otras<sup>97</sup>, de forma que la disregulación del sistema serotoninérgico resulta en hiperactividad<sup>98</sup>. En modelos animales de hiperactividad (ratones con alteración en DAT1), la reducción de la hiperactividad tras psicoestimulantes, requiere de la integridad del sistema serotoninérgico. Algunos polimorfismos del transportador de la serotonina han sido relacionados con la susceptibilidad al TDAH.

El **glutamato** es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el SNC. Está implicado en las proyecciones fronto-estriatales y talamo-corticales. Existen dos tipos

de receptores glutamatérgicos, los metabotrópicos y los ionotrópicos. Los primeros son familia de las proteínas G y descargan impulsos neuronales a través de una cascada bioquímica que es más lenta y con un efecto más duradero que los ionotrópicos, los cuales son canales iónicos activados por ligando que median transmisión rápida. Se trata de los receptores NMDA y AMPA, que juegan un papel crucial en el incremento cognitivo promoviendo la plasticidad sináptica e incrementando la producción de factores tróficos. La interrelación entre el sistema dopaminérgico y glutamatérgico es complejo, si bien este neurotransmisor ha sido implicado en la fisiopatología del TDAH y la respuesta a los psicoestimulantes<sup>99</sup>.

El ácido gamma amino butírico (GABA), es un neurotransmisor inhibitor en el cerebro maduro. Los receptores GABA-A en la corteza prefrontal regulan las neuronas corticales prefrontales por un continuo silencio en las tareas de inhibición, lo que parece contribuir a la organización conductual. En las etapas tempranas de la vida, juega un papel importante en la proliferación y migración neuronal, la arborización dendrítica y el modelado sináptico. Estas sinapsis GABAérgicas interactúan con las también en desarrollo sinapsis glutamatérgicas<sup>100</sup>.

En relación con los sistemas de transmisión que parecen ser deficitarios en el TDAH, y la base genética de este trastorno, parece que los mejores genes candidatos a explicar las alteraciones genéticas en el TDAH son los reguladores de la dopamina como comentaremos a continuación. Otras evidencias de la implicación de estos sistemas de neurotransmisión proceden de los estudios de imagen, funcionales y estructurales. Se han encontrado así, alteraciones en el metabolismo DA, de los DAT y en los receptores DA y D2. Los estudios anatómicos cerebrales muestran cambios morfológicos en las áreas diana de las neuronas DA (lóbulos frontales y estriado) en personas con TDAH. Desde la neuroimagen funcional destaca la implicación de los circuitos frontoestriatales y el giro cingulado anterior<sup>101</sup>.

#### **4.4. Genética**

Los estudios de genética del comportamiento y de genética molecular han demostrado que los factores genéticos van a contribuir de forma importante en el desarrollo del TDAH<sup>102</sup>. Si bien, no se ha encontrado ningún gen que juegue un papel más relevante, hallándose múltiples genes con efecto moderado.

Los estudios con familias muestran que el 25% de los familiares directos de niños con TDAH también padecen la enfermedad, mientras que el porcentaje disminuye al 3-5% en la población general<sup>103-105</sup>. Estudios realizados con gemelos muestran una heredabilidad de aproximadamente un 75% para el TDAH<sup>96</sup>. En conjunto, estos estudios demuestran que el factor genético contribuye decisivamente a la susceptibilidad de un individuo a padecer TDAH<sup>21</sup>. Así, actualmente se acepta que el TDAH es un trastorno con una etiología compleja en el que la herencia no sigue un modelo mendeliano sencillo.

El estudio de las bases moleculares del TDAH ha basado la búsqueda de posibles genes candidatos en estudios de tipo farmacológico, de neuroimagen y con modelos animales, que sugieren un déficit en el sistema de neurotransmisión dopaminérgico en la base de este trastorno<sup>42</sup>. Además, el hecho de que la utilización de fármacos estimulantes que bloquean el transportador de dopamina aumentando los niveles de catecolaminas y mejorando los síntomas del TDAH<sup>106</sup> han ayudado a focalizar el estudio de posibles genes implicados entre aquellos relacionados con los sistemas de señalización y de regulación de la dopamina.

También se encuentran genes pertenecientes al sistema noradrenérgico y al sistema serotoninérgico. Entre todos estos genes, los que han sido estudiados con un mayor interés y han mostrado una asociación más significativa con el TDAH son los genes de los receptores de dopamina D4 (DRD4) y D5 (DRD5), el gen del transportador de dopamina (DAT1 o SLC6A3)<sup>96,107-110</sup> y genes transportadores de la serotonina<sup>111</sup>. Gill et al.<sup>112</sup> encuentran que alteraciones en el gen SLC3A6 o DAT1, que codifica el transportador de la dopamina, y el gen DRD4, que codifica el receptor D4 de la dopamina, podrían precipitar la aparición del TDAH. En concreto, las alteraciones en SLC3A6 conducen a un fenotipo hiperdopaminérgico que incluye un exceso de actividad motora espontánea, efecto conductual clásicamente observado en TDAH. Por otro lado, los estudios de DRD4 evidencian que alteraciones en este gen, que mediatiza la respuesta postsináptica a la dopamina, está significativamente más presente en personas con TDAH que en la población control. Otros genes que también han mostrado asociación estadísticamente significativa son el DHB, HTR1B y el SNAP-25<sup>96</sup>.

Queda por dilucidar si son variaciones multigenéticas o múltiples variaciones en un mismo gen lo que se asocia con el TDAH<sup>113</sup>. Los estudios de asociación y de ligamiento evidencian la existencia de varios genes en los que uno o varios

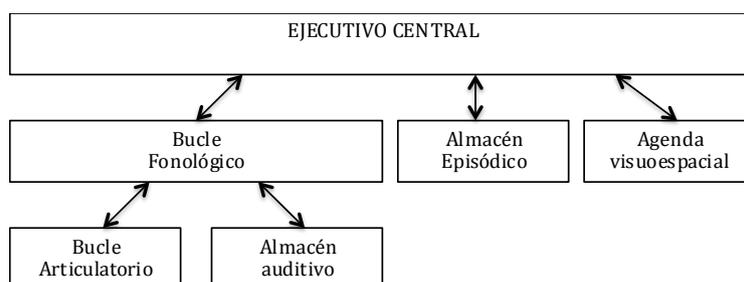
polimorfismos establecen un mayor o menor riesgo de padecer la enfermedad, una mejor o peor respuesta a los fármacos e incluso un mejor o peor pronóstico de la enfermedad<sup>102,108</sup>.

## **5. Características neuropsicológicas**

El estudio de la repercusión cognitivo-conductual que el conjunto de las anomalías anatómo-funcionales tienen en TDAH, representa el objetivo central de los estudios neuropsicológicos de esta población. La identificación de las funciones alteradas y preservadas que muestran los niños con TDAH contribuiría de forma considerable a la clarificación diagnóstica de la patología y de sus posibles subtipos o endofenotipos. De este modo salvaríamos lo que parece ser una dificultad inherente a las investigaciones sobre el TDAH, puesto que su diagnóstico se realiza apelando únicamente a criterios o descriptores comportamentales, algunas veces solapados con otras patologías<sup>114</sup>. Es por ello, que en la actualidad hay un cuerpo importante de investigación que trata de encontrar endofenotipos, que favorezcan el desarrollo de procedimientos diagnósticos más precisos y objetivos, que a su vez puedan ayudar a determinar las mejores prácticas diagnósticas y terapéuticas<sup>115</sup>. La identificación de estos endofenotipos contribuiría asimismo al desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas que introdujesen mejoras en la evolución a corto y largo plazo<sup>116</sup>. Los estudios neuropsicológicos han mostrado diferencias entre los niños con y sin TDAH en una serie de tareas. Las mayores diferencias tal y como han analizado Nigg et al.<sup>114</sup> a través de un metaanálisis, se dan en los siguientes dominios cognitivos: atención, funcionamiento ejecutivo o control cognitivo (especialmente refiriéndose a la memoria de trabajo y a la inhibición) y motivación (o la alteración en los mecanismos de procesamiento de incentivos y refuerzos o recompensas). De estos tres dominios, son el funcionamiento ejecutivo y la motivación, los que más interés han despertado como posibles marcadores para el diagnóstico del TDAH<sup>117</sup>.

En especial, la memoria de trabajo, se ha propuesto como déficit nuclear del trastorno y posible endofenotipo. Existen varios modelos teóricos que así incluyen la memoria de trabajo como déficit nuclear<sup>116,118-120</sup>, aunque el más representativo es el modelo multicomponencial de Baddeley<sup>118,119</sup> por ser el más referenciado en la literatura. Evaluar estos déficit y estimar qué efecto producen los distintos psicofármacos en ellos, ayudaría asimismo a planificar las opciones terapéuticas más

indicadas en función del endofenotipo. En la figura 4 se recoge la representación gráfica del modelo multicomponencial de la memoria de trabajo propuesto por Baddeley.



**Figura 4.** Modelo multicomponencial de memoria de trabajo de Baddeley

A continuación vamos a detallar el perfil neuropsicológico más frecuentemente encontrado en la literatura, cuyo conocimiento es imprescindible para la evaluación cognitiva de la población con TDAH.

### **5.1. Atención**

Clásicamente existía dificultad en separar la atención de otras funciones, en concreto de las percepciones. Fúster defiende en parte este concepto clásico, al considerar que tanto la atención como la memoria son propiedades de los sistemas funcionales. Para este autor, los fines de la atención son: 1) la percepción precisa de los objetos y la ejecución precisa de acciones particulares, especialmente si hay otros objetos o acciones disponibles; 2) aumentar la velocidad de las percepciones y acciones para preparar el sistema que las procesa y 3) sostener la atención en la percepción o acción todo el tiempo que sea necesario.

Hoy se considera a la atención una función independiente así como una función psicológica superior. En realidad, más que de la atención deberíamos hablar de “las atenciones”. Definamos así en primer lugar lo que se considera ‘atención’. Luria afirma que la atención es el factor responsable de extraer los elementos esenciales para la actividad mental, el proceso que mantiene una estrecha vigilancia sobre el curso preciso y organizado de la actividad mental. De este modo, se jerarquizan la selectividad y la permanencia. William James destaca la selectividad al afirmar que se trata de la toma de posesión por la mente en forma clara y vívida de uno entre varios objetos o pensamientos que pueden aparecer simultáneamente. Además de estos dos aspectos,

Fúster aporta lo que denomina ‘preparación’, que es la anticipación y el preprocesamiento, en los que se destaca la memoria de funcionamiento, cuyo eje central es la atención selectiva. Quedarían así jerarquizadas las atenciones en:

1. La atención sostenida
2. La atención selectiva
  - a. La atención focalizada
  - b. La atención dividida

Estos aspectos diferentes de la atención se refieren a estructuras cerebrales distintas que se desarrollan en diversos momentos de la vida. En la atención selectiva y en la atención sostenida participan estructuras corticales y subcorticales. Entre las corticales hay que mencionar la corteza prefrontal y las cortezas sensoriales. Entre las estructuras subcorticales, el tálamo óptico, el cuerpo estriado (núcleo caudado y lenticular), los núcleos septales y de Meynert, y el cerebelo. Los sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos y acetilcolinérgicos participan de estos sistemas de la atención.

Las dificultades atencionales constituyen por definición, el núcleo central de los trastornos neuropsicológicos que presenta el TDAH. Dentro de los problemas atencionales de esta población, cabe distinguir por un lado los que hacen referencia a la atención selectiva, y por otro, las dificultades asociadas a la atención mantenida o sostenida. El primer tipo de atención está relacionada con disfunción frontal, concretamente con el córtex prefrontal dorsolateral y el córtex orbito-frontal. Mientras que la atención mantenida o sostenida, se relaciona más con regiones posteriores, concretamente con la actividad parietal<sup>94</sup>.

## **5.2. Memoria**

Existe en la actualidad un cuerpo considerable de investigaciones que evidencia déficit mnésicos en la población con TDAH. En esta línea se inserta el trabajo de Cornoldi et al.<sup>121</sup> quienes evalúan a 28 controles y 28 TDAH en diversas tareas de memoria encontrando diferencias significativas en el sentido de un peor rendimiento del grupo TDAH. Un análisis pormenorizado de sus resultados reveló que el patrón de déficit mostrado por los TDAH era indicativo de alteraciones en el funcionamiento ejecutivo. En la misma línea se sitúa el trabajo de Ott y Lyman<sup>122</sup>. Cuando estos autores

evaluaron el rendimiento en memoria a partir del recuerdo libre, se evidenció una ejecución peor en el grupo de niños TDAH. Douglas y Benezra<sup>123</sup>, encuentran que los TDAH muestran déficit en tareas de memoria que requieren organización y repetición deliberada. Resultados similares son encontrados por Cahn y Marcotte<sup>124</sup>, quienes observan un rendimiento normal en tareas de memoria de material aprendido, pero déficits significativos en la fase de aprendizaje inicial. Presumiblemente, este patrón de resultados está evidenciando un déficit en el funcionamiento ejecutivo que se pone de manifiesto en tareas de atención, planificación, organización, etc. De forma más concreta, Douglas<sup>123</sup> considera que los TDAH tienen déficit en el procesamiento ejecutivo responsable de la organización y monitorización del procesamiento de la información, la movilización de la atención, el esfuerzo y la inhibición de la respuesta inapropiada. En esta misma línea se expresa Denckla<sup>125</sup>, para quien los déficits de memoria observados en TDAH no son tanto de *atención* sino de *intención*, enfatizando nuevamente el papel que desempeñan las funciones ejecutivas en el rendimiento en memoria. Este planteamiento se inserta en el modelo que Barkley<sup>126</sup> ha desarrollado sobre la etiología del TDAH, en el que un déficit nuclear en una de las funciones ejecutivas, en concreto la inhibición, generaría un déficit en la memoria de trabajo, la autorregulación, internalización del habla y reconstitución (análisis comportamental y síntesis).

### **5.3. Velocidad de procesamiento**

La velocidad de procesamiento (VP) se define como el tiempo invertido en la realización de una tarea con una exactitud razonable. El enlentecimiento en la velocidad de procesamiento se ha descrito en un amplio número de trastornos de la infancia<sup>117</sup>. Las medidas de VP incluyen tareas dispares tales como la asociación de números con símbolos (por ejemplo, codificación del WISC), la búsqueda y respuesta a objetivos específicos y el nombramiento rápido de estímulos visuales<sup>127</sup>. Los niños con TDAH muestran una disminución en la velocidad de procesamiento en comparación a niños en el mismo estadio de desarrollo, en una amplia variedad de tales tareas, incluyendo: 1) la *velocidad grafomotora*, medida por las subpruebas de velocidad de procesamiento del WISC-IV<sup>11</sup> o mediante pruebas Trail making<sup>128</sup>; 2) nombrar rápido, medida por tareas de nombramiento automatizado rápido (RAN)<sup>129</sup> o tareas como el nombramiento de color o la lectura de palabras del Stroop<sup>128</sup> y 3) el tiempo de reacción en el rendimiento

de tareas go-no go<sup>129</sup>.

La interpretación de los déficit en velocidad de procesamiento puede ser complicada debido a que los niños con TDAH presentan mayor lentitud psicomotora<sup>130</sup> y oculomotora<sup>131</sup>. Así, no está claro hasta qué punto el enlentecimiento en estas tareas depende del ineficiente control motor, más que de un procesamiento de información enlentecido a nivel de la selección y preparación de la respuesta, previa a la ejecución de la respuesta motora. Los déficit en VP se han relacionado más con la percepción y acción, e incluyen un estado de preparación para la respuesta, que incluye la selección de la respuesta más apropiada, relacionada con los circuitos premotores y prefrontales<sup>132</sup>. Así, cuando se estudian los déficit en VP en TDAH, es importante clarificar los componentes motores y no motores. La velocidad de procesamiento es un déficit neuropsicológico crítico que contribuye a las dificultades en lectura<sup>127,129</sup>, en concreto influye en la fluidez de lectura, a pesar de no presentar dificultades en la lectura de palabras simples. Estos efectos en la lectura afectan al rendimiento en tareas más complejas como la lectura comprensiva y así al rendimiento académico. Los niños con TDAH y los niños con dificultades en lectura, presentan alteraciones tanto en memoria de trabajo como en velocidad de procesamiento<sup>127</sup>. Estas alteraciones en lectura están relacionadas con la disfunción ejecutiva<sup>133</sup>. Las alteraciones en la velocidad de procesamiento, junto con los déficit en memoria de trabajo, son predictores del rendimiento en la fluidez de lectura oral<sup>134</sup>.

## **5.4. Funciones ejecutivas**

### *5.4.1. Desarrollo normal de las funciones ejecutivas*

Los cambios cognitivos que se producen durante la infancia reflejan en gran medida el desarrollo de los procesos de control ejecutivo. Las funciones ejecutivas son procesos cognitivos “*top-down*” de orden superior, que permiten la organización compleja del comportamiento a través de un proceso de selección apropiado del objetivo, manteniéndolo a lo largo del tiempo<sup>135</sup>. Lezak las define como “*Las capacidades mentales necesarias para la formulación de objetivos y la planificación de las estrategias idóneas para alcanzar dichos objetivos, optimizando el rendimiento*”<sup>136</sup>.

Representan capacidades cognitivas que se sitúan en el nivel supraordinado más elevado de la jerarquía cognitiva. Se vinculan anatómicamente, con los circuitos

cerebrales que conectan la corteza frontal con los ganglios de la base y el tálamo. Este circuito, al que podemos llamar “*circuito ejecutivo*” uniría así el córtex prefrontal con el estriado dorsal (fundamentalmente el núcleo caudado) con conexiones excitatorias recíprocas de regreso a las regiones corticales vía la sección dorsomedial del tálamo<sup>137</sup>. Funcionalmente, el control ejecutivo se ha asociado comúnmente con el reclutamiento selectivo de regiones corticales prefrontales específicas. Se ha hipotetizado que estas regiones interactúan con áreas corticales posteriores, junto con regiones subcorticales por ejemplo, el núcleo caudado o cuerpo estriado dorsal<sup>34</sup> posibilitando así configurar el procesamiento en aras a dirigir el comportamiento hacia la meta<sup>93,94</sup>. Especial importancia adquieren en este sistema neuronal la corteza prefrontal dorsolateral (PFC)<sup>138</sup>, la corteza fronto-medial superior, la corteza cingulada anterior dorsal (ACC)<sup>139</sup>, la corteza frontal dorsal y regiones del lóbulo parietal, como el lóbulo parietal inferior y surco intraparietal<sup>140</sup>. Más recientemente se han implicado en el procesamiento cognitivo la corteza prefrontal anterior (lateral Área de Brodmann 10)<sup>141,142</sup> y las regiones en el límite de la ínsula anterior y el opérculo frontal<sup>143,144</sup>, a veces también denominada corteza prefrontal ventrolateral. Los patrones de activación en las regiones de forma individual, así como la interacción entre las distintas áreas (conectividad funcional), parecen estar implicadas en el desarrollo normal del procesamiento cognitivo<sup>145</sup>. Estas regiones asimismo se conectan en un número pequeño de redes neuronales.

Desde el punto de vista neuropsicológico, existe un debate actual acerca de si las funciones ejecutivas constituyen un proceso unitario o más bien la acumulación de varios procesos de orden inferior. La literatura neuropsicológica, consideran que las funciones ejecutivas incluyen<sup>146</sup>:

1. La planificación y ejecución de las secuencias de respuesta planeadas.
2. Autorregulación de la conducta en respuesta a las contingencias ambientales.
3. Memoria de trabajo
4. Fluidez verbal y fluidez de diseño
5. Segmentación espacio-temporal y organización de eventos.

No obstante, el conjunto de funciones que se agrupan bajo este rótulo está sujeto a debate con la inclusión de nuevas funciones y la exclusión de algunas existentes en otras clasificaciones. Algunos autores muestran como las funciones ejecutivas son

dependientes de otros procesos cognitivos menos complejos como son la atención, percepción, categorización y la memoria<sup>147,148</sup>. Estas funciones cognitivas simples pueden modificar la habilidad de realizar tareas de funciones ejecutivas<sup>135,147</sup>, por lo que resulta de gran importancia controlar estas habilidades neuropsicológicas básicas, así como el cociente intelectual para controlar las medidas de funcionamiento ejecutivo.

Asimismo, los aspectos del desarrollo también merecen su consideración. Desde la infancia hasta la edad adulta, el desarrollo de las funciones cognitivas se va reflejando en el comportamiento, pasando de ser de menos reflexivo y en respuesta a estímulos, a ser más dirigido a objetivos, autogestionado y flexible<sup>149</sup>. Esta maduración típica de las funciones de procesamiento cognitivo se produce en distintas etapas de progresión en la que los distintos componentes y tipos de control se desarrollan a ritmos diferentes, comenzando en la infancia y extendiéndose hasta la adolescencia<sup>150</sup>. El desarrollo atípico de estos sistemas ejecutivos en términos de actividad cerebral o conectividad se han relacionado con el TDAH.

#### *5.4.2. Disfunción ejecutiva*

En el contexto neurobiológico se considera que el TDAH está causado, en gran medida, por un déficit dopaminérgico y noradrenérgico en los circuitos fronto-estriatales que afectan al funcionamiento ejecutivo en el rendimiento cognitivo<sup>70</sup>. Aunque las alteraciones anátomo-funcionales van más allá de estos circuitos, extendiéndose a cortezas parietales posteriores, regiones límbicas y cerebelo<sup>70</sup>, los déficits en el funcionamiento ejecutivo constituyen tras el déficit de atención, el segundo grupo de alteración cognitiva más característica en el TDAH. El control ejecutivo se ha propuesto como disfunción nuclear del TDAH desde hace casi 100 años. Barkley<sup>126</sup> en su teoría explicativa del trastorno, sugirió que los síntomas del TDAH, tales como la inhibición comportamental atípica, eran causadas por déficit en la inhibición de respuesta que a su vez ocasionaba alteración en cuatro funciones ejecutivas específicas. Otros autores han actualizado este modelo y lo han integrado en otras formas de control cognitivo y su relación con los sistemas neurales<sup>151,152</sup>, si bien, las alteraciones en la realización de tareas que implican procesamiento ejecutivo son un resultado obtenido de forma repetida en las publicaciones científicas.

Los factores del neurodesarrollo, como hemos venido comentando, van a ser cruciales ya que estos circuitos implicados en el funcionamiento ejecutivo se desarrollan

a lo largo de la infancia y adolescencia, observándose un incremento en la especialización, mielinización y poda sináptica de estos circuitos en desarrollo<sup>32</sup>. Este proceso madura en proporciones distintas en las diferentes áreas corticales y subcorticales, siendo las áreas más importantes para el control cognitivo, localizadas en la corteza prefrontal, las últimas en completar su especialización sináptica<sup>55</sup>. Estas regiones y circuitos cerebrales relacionados con el desarrollo normal del funcionamiento ejecutivo son atípicos en niños con TDAH<sup>153</sup>. Los elementos más críticos de la disfunción ejecutiva en el TDAH, y que van a merecer mayor atención son la **inhibición y la memoria de trabajo**.

La alteración en **la inhibición**, es congruente con el modelo de Barkley. La inhibición se refiere a la habilidad de inhibir o suprimir una respuesta inapropiada o prepotente en un contexto determinado, a favor de una respuesta alternativa más adecuada, y se cree que esta función subyace en los circuitos fronto-estriatales y fronto-subtalámicos<sup>34,154</sup>. Las regiones implicadas son el giro prefrontal inferior derecho y regiones subcorticales<sup>34,155</sup>. Las alteraciones en la inhibición han sido frecuentemente encontradas en esta población<sup>14,126,156</sup>. La inhibición se considera un prerrequisito para el autocontrol, la regulación emocional y la flexibilidad cognitiva. Esta función ejecutiva junto con la selección de respuesta, es un factor clave en la facilitación del comportamiento dirigido a la meta, y su relación con el TDAH resulta crucial. La inhibición junto con la memoria de trabajo, dependen de una función más comúnmente llamada *control cognitivo*, que se refiere a la habilidad de ejercer “control *top-down*”, con activación prefrontal en conjunción a supresión de la actividad del córtex posterior o regiones subcorticales.

La **memoria de trabajo** representa el componente cognitivo más importante de la capacidad ejecutiva<sup>157</sup> y se considera crucial para la realización de todas las operaciones y conductas que se insertan bajo el dominio de las funciones ejecutivas<sup>118,119</sup>. Se ha definido como la capacidad de mantener información de forma activa en la mente, la cual será utilizada para guiar una respuesta posterior<sup>158,159</sup>. Existe abundante literatura que pone de manifiesto que la memoria de trabajo es deficitaria en niños con TDAH<sup>126,156,160,161</sup>. Este constructo se ha utilizado en estudios de investigación neuropsicológicos en numerosas ocasiones, si bien, existe multitud de artículos en relación a la memoria de trabajo verbal, no siendo así en cuanto a la memoria de trabajo no verbal, la cual ha sido en general menos estudiada. Las tareas que evalúan **memoria de trabajo no verbal** incluyen recuperación retardada de memoria para objetos y en

especial para su localización. La memoria de trabajo no verbal suele subdividirse en *memoria de trabajo visoespacial*, que representa a la memoria de localización espacial de objetos o diseños, y *memoria de trabajo secuencial*, para memoria de secuencias de eventos y *sentido del tiempo*, para la memoria de la duración del tiempo.

La investigación en *memoria de trabajo visoespacial* es más bien escasa en niños con TDAH, en comparación con los estudios en memoria de trabajo verbal. La mayoría de estudios son en muestras pequeñas y muestran asimismo resultados contradictorios. Frazier et al.<sup>162</sup>, llevaron a cabo un metanálisis<sup>163</sup> con seis estudios que utilizaban la Figura Compleja del Rey para valorar este constructo. No encontraron un tamaño del efecto significativo en las puntuaciones de la copia inmediata y demorada en el grupo TDAH versus control. Diversos estudios muestran dificultades en la organización de este tipo de tarea<sup>19</sup>. Sin embargo, trabajos más recientes<sup>164</sup>, investigan la validez de este constructo como endofenotipo de TDAH. Estudian un total de 110 pacientes con TDAH, 60 hermanos sanos y 109 controles, encontrando diferencias significativas en memoria de trabajo visoespacial entre los pacientes TDAH versus hermanos sanos y controles. Estas diferencias, no dependían de la carga de memoria, por lo que sugieren que se trata de un déficit ejecutivo más que de almacenamiento. Por otra parte, estudiaron la trayectoria de desarrollo de esta función en los distintos grupos, encontrando trayectorias de desarrollo paralelas, por lo que cuestionan este constructo como endofenotipo de TDAH. Otro metanálisis reciente<sup>163</sup>, encuentra un tamaño del efecto moderado en déficit de memoria de trabajo verbal y visoespacial en adultos con TDAH, si bien objetivan la importante variabilidad metodológica hallada en los estudios, lo cual podría explicar que no se hubiesen encontrado resultados uniformes en estudios previos. Otros autores<sup>165</sup> muestran las alteraciones en la memoria de trabajo visoespacial como frecuentes en TDAH subtipo combinado en la infancia, no siendo así en el subtipo inatento.

La habilidad de mantener en mente una secuencia de información constituye otro aspecto de la memoria de trabajo no verbal también llamada *memoria de trabajo secuencial*. Esta habilidad podría estar relacionada con la capacidad de imitar las secuencias de comportamientos complejos realizadas por otros y que son nuevas para el niño. La mayor parte de pruebas para estudiar este constructo, utilizan test que conllevan secuencias de movimientos de manos o dedos, siendo complejo diferenciar los problemas ejecutivos de los de coordinación motora. Otros estudios que utilizan pruebas como el Trail Making Test, no encuentran tales déficit<sup>162</sup>.

El *sentido del tiempo* es en parte una función de memoria de trabajo no verbal, aunque implica otros sistemas neuropsicológicos. Se trata de un concepto multidimensional que incluiría dimensiones como la percepción temporal, temporalidad motora, estimación temporal, producción del tiempo, reproducción del tiempo y el uso de rutinas de tiempo y organización del tiempo en la vida real<sup>166</sup>. La mayoría de estas dimensiones del sentido del tiempo están alteradas en el TDAH, lo cual es esperable puesto que están mediadas en gran parte por el córtex prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo<sup>158</sup>. Cualquier lesión que afecte al córtex prefrontal y a sus conexiones subcorticales con los ganglios basales puede afectar a la medida del tiempo<sup>167</sup>.

Como hemos comentado, al contrario que con la memoria de trabajo no verbal, existe abundante literatura de los déficit que esta población puede presentar en ***memoria de trabajo verbal***. Típicamente, implica tareas que incluyen retención y repetición oral de span de dígitos (en especial en sentido inverso), cálculo mental, como las series con adición o resta, y tareas de memoria que requieren la retención de material verbal a lo largo de intervalos de tiempo, tras los cuales se impone una tarea que demanda una organización o manipulación del material para posteriormente solicitarles que evoquen el material de nuevo. Los niños y adolescentes con TDAH se han mostrado menos competentes que los niños control en tareas de cálculo mental. Frazier et al.<sup>162</sup>, mostraron en un metaanálisis cómo los tamaños del efecto para los déficit en memoria de trabajo verbal medida por cálculo aritmético eran elevados de 0,70, el cual era estadísticamente significativo. Otros metaanálisis posteriores<sup>127,168</sup>, encuentran tamaños del efectos elevados y moderados para memoria de trabajo visoespacial y verbal respectivamente. Recientemente, Kasper et al.<sup>169</sup> llevaron a cabo un metaanálisis utilizando revisiones y metaanálisis previos, controlando diferentes variables para evitar la heterogeneidad en el tamaño del efecto como se observa en otros estudios. Los resultados que obtienen muestran tamaños del efecto elevados entre grupos tanto para el dominio de memoria de trabajo verbal como visoespacial. En la variabilidad en los tamaños del efecto encuentran como moderadores, variables de la muestra (como cantidad de niñas en la muestra) y de las tareas (número de experimentos, tareas de evocación versus de reconocimiento y demanda de funcionamiento ejecutivo).

Además de los déficits en inhibición y memoria de trabajo, estos niños presentan dificultades en la capacidad para ***planificar*** y llevar a cabo un objetivo<sup>156,170,171</sup>, ***cambiar de estrategias*** ante la demanda del medio o ***flexibilidad cognitiva***<sup>14,172,173</sup> y en ***fluidez verbal***<sup>156,173</sup>. La capacidad para planificar o planificación, se define como la

determinación y organización de los pasos y elementos necesarios para llevar a cabo una acción o la consecución de una meta. La persona debe ser capaz de conceptualizar los posibles cambios desde las circunstancias presentes a los objetivos futuros, relacionándolos a su vez con la interacción que se establezca entre ella misma y las variables ambientales. El plan debe concebir en su estructura, posibles alternativas, importancia de las mismas, realizar cambios y el marco conceptual o estructura que dirija las acciones pertinentes para la consecución de la meta. Las áreas cerebrales relacionadas con esta función son el cortex prefrontal dorsolateral, área frontopolar y regiones bilaterales occipitoparietales<sup>174</sup>. Las pruebas tradicionalmente utilizadas como medidas de planificación son la Torre de Londres y la Torre de Hanoi<sup>136</sup>. Así mismo, el *One Touch Stockings of Cambridge* (OTSC) es un subtest de la batería CANTAB, basado en la tarea de la Torre de Londres, que mide también planificación espacial y memoria de trabajo.

La ***Flexibilidad Cognitiva*** es la capacidad de cambiar el curso del pensamiento o la acción de acuerdo con las demandas de la situación<sup>136</sup>. El sustrato neural que se asocia a esta función integra el giro cingulado izquierdo, el cual se activa durante las tareas de formación o cambio de categorías y las áreas prefrontales dorsolaterales izquierdas, las cuales se activarían durante el transcurso de toda la tarea, se den o no cambios de categorías<sup>175</sup>. El Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) se usa habitualmente como indicador de las medidas de flexibilidad cognitiva<sup>176</sup>. En términos generales, es bastante común encontrar que la población TDAH presenta, como promedio, dificultades en la capacidad de flexibilidad cognitiva<sup>14,172,173</sup>.

#### *5.4.3. Modelos explicativos*

##### *5.4.3.1. Teoría de la disfunción ejecutiva*

Los modelos explicativos del TDAH, describen a este trastorno como un “*trastorno de disregulación cognitiva*”, de la acción y un estado cognitivo-energético asociado con una alteración en el control cognitivo, es decir, en otras palabras, un “*trastorno de disfunción ejecutiva*”<sup>114</sup>. Aunque es cierto que existen otros procesos no ejecutivos implicados<sup>177</sup>, los modelos más acertados podrían ser denominados “modelos de fuerte disfunción ejecutiva”. Estos modelos entienden las relaciones cerebro-conducta en TDAH como relaciones mediatizadas plenamente por déficit

neuropsicológicos en las funciones ejecutivas. Uno de los modelos más influyentes ha sido el de Barkley<sup>126</sup>. Este modelo sugiere que tras los déficit ejecutivos en TDAH subyace un déficit en inhibición de respuestas más temprano y específico. La inhibición de respuesta se refiere a la habilidad de inhibir respuestas prepotentes o dominantes a favor de una alternativa más apropiada. La inhibición en el modelo de Barkley, se considera precondition necesaria para el desarrollo de competencias regulatorias y ejecutivas<sup>126</sup>.

Una de las limitaciones de esta disfunción ejecutiva en el TDAH, se produce en el contexto clínico. En el momento actual, no existe la suficiente especificidad en TDAH para poder ser integradas en los criterios diagnósticos y que aporten un valor en la práctica clínica diaria<sup>117</sup>. Son necesarios más estudios que definan sus límites y relevancia en TDAH. Los déficit en funcionamiento ejecutivo en TDAH no son universales y por ello no tienen por qué estar presentes en todos los casos de TDAH. La mayor parte de estudios de perfil cognitivo en TDAH, presentan grandes diferencias en las variables utilizadas, y no suelen incluir un estudio de todas las funciones ejecutivas en la misma muestra, por lo que obtener un perfil neuropsicológico concluyente es bastante complicado con la literatura actual. A pesar de que los estudios estructurales muestran alteraciones volumétricas en CPF y ACC y los estudios funcionales muestran hipofrontalidad, sugiriendo alteraciones en el circuito ejecutivo, otras funciones más allá de las FE podrían estar alteradas. Asimismo, los estudios neuropsicológicos, evidencian que no todos los pacientes con TDAH muestran disfunción ejecutiva y es por ello que ésta presenta limitaciones en su valor diagnóstico. De todos modos, los metaanálisis objetivan un tamaño del efecto moderado para el control inhibitorio y memoria de trabajo<sup>163,178</sup>. Probablemente, el rendimiento pobre de los TDAH en tareas de funcionamiento ejecutivo constituya un epifenómeno de otros déficit más básicos, de forma que la habilidad de integrar múltiples funciones de bajo nivel sean el origen nuclear de los problemas en FE en TDAH, no siendo así posible identificar déficit a través de estudios de funciones independientes<sup>117</sup>.

Si valoramos los distintos subtipos de TDAH, existen hallazgos que evidencian que el subtipo inatento estaría más predispuesto a presentar disfunción ejecutiva, si bien los efectos de tamaño de estos estudios son pequeños, y la clasificación de subtipos no permite en la actualidad identificar grupos con distintos patrones de funcionamiento ejecutivo<sup>117</sup>. Otros trabajos con muestras más amplias<sup>12</sup>, llevan a cabo un estudio neuropsicológico de los cinco dominios de las funciones ejecutivas y los déficit en

atención en la misma muestra, controlando las variables cociente intelectual y habilidades neuropsicológicas básicas que interfieren en el rendimiento ejecutivo. Muestran un perfil neuropsicológico homogéneo en funcionamiento ejecutivo en TDAH inatentos y combinado en comparación con el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas, con la única excepción del rol de la inhibición de interferencia en la memoria de trabajo, la cual predice la ejecución en memoria de trabajo en el subtipo inatento.

#### 5.4.3.2. Teorías de la aversión a la demora de la recompensa

Aunque la mayor parte del trabajo en TDAH se ha focalizado en las teorías de disfunción ejecutiva o “*top-down*”, las teorías “*bottom-up*” que tuvieron su auge en los años 1970, han resurgido recientemente en la literatura. En ellas la motivación, la recompensa y la regulación emocional juegan un papel importante en el comportamiento dirigido a metas. El interés del papel de la disfunción motivacional en el TDAH, surge por varios motivos. Uno de ellos se debe a la presencia frecuente de problemas emocionales, tales como dificultad en el manejo de la rabia o la frustración, alteraciones en el estado de ánimo y regulación del afecto, a pesar de que no constituyen síntomas nucleares. Por otra parte, es cierto que la disfunción ejecutiva no explica plenamente el trastorno. La necesidad de descubrir qué procesos median las causas del TDAH, sobretudo en aquellos niños con TDAH que no presentan déficit en FE, ha conducido a proponer esta disfunción de la motivación como disfunción candidata posible.

La hipótesis de “*aversión a la demora de la recompensa*” se refiere a un sistema motivacional donde se establece la preferencia de recompensas inmediatas sobre recompensas a largo plazo en el TDAH, como expresión de un estilo motivacional más amplio. Los circuitos que subyacen a esta función, son circuitos segregados de los circuitos correspondientes al funcionamiento ejecutivo. Se trata de circuitos cerebrales de recompensa modulados por catecolaminas, fundamentalmente dopamina, que unen el estriado ventral (concretamente el núcleo accumbens) con regiones frontales (ACC y cortex orbitofrontal), con vías recíprocas desde el pálido ventral y estructuras relacionadas a través del tálamo. La amígdala está también implicada en este sistema, posiblemente jugando un papel importante en el significado motivacional de los incentivos<sup>178</sup>. Este circuito se relaciona con la señalización de recompensas,

codificación del valor de los incentivos, y la regulación de otros procesos comportamentales implicados en el mantenimiento de la respuesta bajo condiciones de recompensas futuras<sup>178,179</sup>. Se ha hipotetizado, que la expresión del retraso en la recompensa, se da en forma de incremento en la actividad motora, inatención o frustración, fundamentalmente cuando la imposición del retraso en la recompensa no era esperada<sup>117</sup>.

A pesar de que la aversión al retraso en recompensas parece estar asociada al TDAH, no sólo en términos de preferencia de recompensas inmediatas frente a futuras aunque sean superiores, sino también como un estilo motivacional más amplio, esta disfunción está sólo presente al igual que la disfunción ejecutiva, en un subgrupo de estos pacientes. Asimismo, no existen evidencias suficientes para establecer su especificidad en TDAH con el consiguiente valor diagnóstico en este trastorno, ni tampoco para discriminar los subtipos<sup>180</sup>. Sin duda, la aversión a la demora de la recompensa podría entenderse como la manifestación de problemas en la inhibición, es decir, de funcionamiento ejecutivo. Sin embargo, Solanto et al.<sup>181</sup>, estudiando en un grupo de niños con TDAH, funcionamiento ejecutivo (con una tarea de stop-signal) y aversión al retraso (choice delay task), no encontrando siempre una relación entre ambos. Hallaron que ambos déficit estaban asociados a TDAH, siguiendo el siguiente patrón: el 23% mostraron de forma exclusiva déficit en inhibición; 15% en aversión al retraso; 23% ambas características y 39% ninguno de los dos déficit. En este sentido, Sonuga-Barke postuló que los problemas de control cognitivo podrían contribuir a los síntomas de inatención y los problemas motivacionales a los síntomas de hiperactividad/impulsividad<sup>117,182</sup>.

Al plantear los déficit en FE o en aversión a la demora de la recompensa como posibles marcadores con valor diagnóstico en TDAH, Biederman et al.<sup>183</sup> apuntan que, a pesar de que los niños con o sin disfunción ejecutiva pueden presentar el mismo nivel de síntomas de TDAH, aquéllos que presentan disfunción ejecutiva muestran peores resultados académicos. En el caso de la aversión al retraso en la recompensa, aunque se encuentra asociado al TDAH, sólo un subgrupo pequeño de pacientes lo presentan. De este modo, ninguno de los dos déficit neuropsicológicos en el momento actual pueden mostrarse como marcadores diagnósticos de TDAH. Si bien, este hecho no significa que carezcan de utilidad clínica, ya que nos pueden aportar información del grado de alteración o deterioro, evolución y respuesta al tratamiento.

#### 5.4.3.3. Modelos integrados

Los modelos integrados de TDAH proponen una consideración conceptual de ambos modelos “*top-down o de control cognitivo*” y “*bottom-up o de regulación emocional*” como modelo explicativo de la complejidad de la presentación clínica del TDAH, lo cual es de gran utilidad para comprender las bases neurobiológicas de la autorregulación<sup>178,179</sup>. Mientras la anticipación a la recompensa está íntimamente relacionada con circuitos dopaminérgicos ascendentes, la mayoría de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento de la emoción y motivación, incluyen el sistema límbico, formado por la amígdala, CPF, ACC, estriado ventral o núcleo accumbens e ínsula. La amígdala está vinculada con los comportamientos de evitación, mientras que el núcleo accumbens a los comportamientos de acercamiento. La corteza prefrontal proyecta hacia el núcleo accumbens y la amígdala, probablemente a través de la corteza cingulada anterior, favoreciendo una regulación de arriba a abajo (top-down) de los procesos emocionales<sup>178,179</sup>. De este modo, la regulación emocional refleja la habilidad de cambiar o retrasar la respuesta emocional inicial con la finalidad de desarrollar un comportamiento más dirigido al objetivo. La autorregulación emocional está conectada íntimamente con la memoria de trabajo, y su disfunción podría estar más relacionada con los síntomas de inatención<sup>179</sup>. La habilidad de suprimir una reacción emocional prepotente en aras a expresar una emoción o comportamiento socialmente más aceptado es también denominada inhibición emocional y sus déficits estarían relacionados con los síntomas de hiperactividad e impulsividad<sup>179</sup>.

Del mismo modo, podemos afirmar que los procesos emocionales están ligados a la motivación, la cual está implicada con los comportamientos de acercamiento y evitación cuando experimentamos una situación<sup>178,179</sup>. La expectativa de recompensa se relaciona con comportamiento de acercamiento, mientras que las expectativas de no recompensa con los de evitación o retirada. Los individuos con TDAH presentan una tendencia a valorar de forma desproporcionada las recompensas inmediatas y son hipersensibles al retraso en la recompensa, así suelen exhibir un comportamiento caracterizado por excesivo acercamiento<sup>156</sup>. Del mismo modo, los pacientes con TDAH muestran un fallo en la evitación, continuando con los mismos comportamiento a pesar de las consecuencias negativas<sup>156</sup>. También se ha observado cómo las personas con TDAH tienen a elegir recompensas más pequeñas pero inmediatas, cuando los controles tienden a escoger grandes recompensas más a largo plazo<sup>184</sup>. En respuesta a las

emociones negativas experimentadas en ambientes que retrasan las recompensas, los niños con TDAH se muestran impulsivos e hiperactivos<sup>117</sup>. Conforme se prolonga el tiempo para recibir la recompensa, éstas pierden su poder de refuerzo rápidamente en estos pacientes.

La dopamina juega un papel importante al igual que en los circuitos ejecutivos, en la modulación del circuitos de recompensa, que incluye el núcleo acumbens del estriado ventral y la corteza cingulada anterior y regiones orbitofrontales<sup>185</sup>. El circuito también incluye el área tegmental ventral y la amígdala. La vía dopaminérgica más relevante en el proceso de recompensa es la vía mesolímbica, que proyecta desde el área tegmental ventral al núcleo acumbens. El circuito de recompensa es importante en la facilitación del aprendizaje incentivado por recompensas, respuestas apropiadas al estímulo y el desarrollo de comportamientos dirigidos a objetivos, la disfunción del núcleo acumbens, a través de lesiones selectivas induce impulsividad en ratas, aunque las lesiones en la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal medial no producen alteraciones en las recompensas demoradas<sup>186</sup>. Parece claro por lo tanto, que el TDAH se caracterizaría por déficit neuropsicológicos de considerable importancia que presumiblemente tienen una repercusión directa, tanto en el rendimiento académico como en las relaciones sociales que mantienen estos pacientes.

Como ya hemos venido comentando, la mayoría de estudios publicados del funcionamiento ejecutivo en TDAH, difieren en múltiples variables como el tamaño de la muestra, edad, comorbilidad, género, cociente intelectual y las funciones ejecutivas bajo estudio. Esto supone la aparición de heterogeneidad en los resultados con dificultades en la comparación de los mismos, más aún sabiendo que son escasos los trabajos que investigan los cinco dominios de las funciones ejecutivas en la misma muestra, por lo que establecer conclusiones sobre el perfil cognitivo en el TDAH basándonos en la literatura actual, resulta complicado<sup>156</sup>. Así, la heterogeneidad neurocognitiva encontrada en el funcionamiento ejecutivo de esta población dificulta su aplicación en la identificación de endofenotipos, fundamentalmente genéticos<sup>187</sup>, por lo que el estudio del funcionamiento ejecutivo ha sido en ocasiones cuestionado en cuanto a su validez diagnóstica. Estudios recientes<sup>169</sup> evidencian como las variables de la muestra y de las pruebas utilizadas en los distintos estudios pueden actuar como moduladores de esta heterogeneidad encontrada en el funcionamiento ejecutivo, y que controlándolas encuentran en su meta-análisis tamaños del efecto fuertes por ejemplo en memoria de trabajo, de forma que la posibilidad de encontrar endofenotipos cognitivos

no quedaría plenamente descartada, si bien son necesarios más estudios que homogenicen tamaños muestrales, género, complejidad de las pruebas y metodología utilizada.

Aunque queda claro que hasta el momento actual ningún modelo cognitivo se ha constituido plenamente como modelo explicativo del TDAH, siendo la tendencia actual a entender el TDAH desde modelos integrados, el estudio del funcionamiento ejecutivo sigue siendo de gran importancia. Algunas escalas de planificación y organización tienen el potencial de predecir las notas escolares más allá de los síntomas nucleares de TDAH<sup>188</sup>. Si bien, los aspectos más importantes en cuanto a su utilidad se centran en la posibilidad de valorar los déficit específicos en cada niño con un trastorno tan heterogéneo como el TDAH, el impacto académico que depende en gran parte de la presencia de una disfunción ejecutiva, y en nuestro caso, en el estudio del efecto que los distintos fármacos tienen en la modulación del funcionamiento ejecutivo.

## **6. Farmacología del metilfenidato y la atomoxetina**

El TDAH está caracterizado, además de por su sintomatología nuclear (inatención, hiperactividad e impulsividad), por alteraciones en el funcionamiento cognitivo responsables en gran parte del impacto en el rendimiento académico, las dificultades en el aprendizaje, así como en el manejo de las rutinas diarias en el hogar y los contextos sociales<sup>189,190</sup>.

Los fármacos psicoestimulantes, en concreto el metilfenidato, siguen siendo hoy el tratamiento farmacológico de elección. Una gran cantidad de estudios muestran los efectos beneficiosos a corto plazo en la reducción de la sintomatología nuclear<sup>102,191</sup>. Tal es la evidencia de su eficacia, que la desregulación en la neurotransmisión catecolaminérgica se ha convertido en uno de los modelos etiológicos centrales en el TDAH<sup>79,152,192,193</sup>. Si bien es cierto que disponemos en la literatura de un número creciente de estudios sobre los efectos del metilfenidato en el funcionamiento cognitivo, son más bien escasos aquellos que evalúan el conjunto de funciones ejecutivas y en especial, a largo plazo. La mayoría miden el efecto inmediato o a corto plazo del metilfenidato de liberación inmediata en funcionamiento cognitivo, existiendo además una gran variabilidad metodológica entre ellos<sup>194</sup>. Dada la complejidad de estas funciones cognitivas superiores no es esperable que los cambios puedan objetivarse de manera inmediata o tras pocas semanas de toma diaria del fármaco. Es por ello, que el

objetivo de nuestra investigación es la valoración neuropsicológica de los efectos de la medicación de liberación sostenida en el funcionamiento cognitivo a largo plazo, prestando especial interés al funcionamiento ejecutivo en niños afectados de TDAH. Estas formulaciones de liberación sostenida mantienen sus niveles plasmáticos y por tanto sus efectos clínicos de forma más estable a lo largo del día, por lo que presumiblemente presenten un mayor potencial en la modulación de la neurotransmisión catecolaminérgica en los circuitos frontoestriatales, con el consiguiente beneficio en el funcionamiento cognitivo.

Existen otros tratamientos farmacológicos no-estimulantes como los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, en concreto la atomoxetina, también utilizados en el control de la sintomatología nuclear del TDAH. La atomoxetina es un fármaco con un mecanismo de acción y regiones diana diferentes al metilfenidato y con efectos clínicos y cognitivos beneficiosos. Del mismo modo, en nuestro estudio trataremos de desvelar la respuesta cognitiva a largo plazo de este tipo de fármacos.

### **6.1. Mecanismos de acción. Farmacocinética y farmacodinámica del metilfenidato**

Los psicoestimulantes se consideran actualmente el tratamiento de elección del TDAH. El *metilfenidato* es la molécula psicoestimulante más utilizada y con más estudios en el tratamiento de este trastorno. Una búsqueda en Pubmed de la molécula en TDAH muestra un resultado de más de 4000 artículos. El metilfenidato actúa inhibiendo la recaptación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) bloqueando los transportadores de DA o DAT y de noradrenalina o NAT<sup>79</sup>. Esta inhibición genera un incremento en la biodisponibilidad de DA y NA en el espacio sináptico, el cual favorece la modulación de los circuitos neurales regulados por catecolaminas en el córtex prefrontal, ganglios basales, cerebelo y sus conexiones<sup>102,195</sup>. Está disponible en la actualidad en comprimidos de 5, 10 y 20 mgrs. De administración oral, se absorbe rápidamente y sus efectos clínicos pueden observarse ya a los 30-45 minutos tras su ingestión, con un pico máximo a las 2-4 horas, siendo la repercusión en la mejoría conductual en este momento máxima<sup>196</sup>. Debido a su corta vida media su actuación es igualmente corta (y variable), por lo que requiere de dos a cuatro administraciones al día. Se obtiene una respuesta eficaz en el 70-85% de los pacientes<sup>197</sup> y aunque sus dosis suelen indicarse en relación al peso corporal (de 0,3 a 1,2 mgrs/kg/día), parece que dicho indicador tiene, en

la práctica clínica, escasa relación con la dosis óptima para cada paciente<sup>198,199</sup>. Así, su correcto uso clínico exige un inicio a dosis bajas (suele recomendarse 5 mgrs. dos o tres veces al día) y ascensos semanales y progresivos previa evaluación de respuesta y efectos adversos (facilitado ello por la rápida aparición de dichos efectos).

Los psicoestimulantes tienen su efecto clínico sobre los síntomas primarios del trastorno, es decir, la inatención, la hiperactividad y la impulsividad<sup>191,196,200-202</sup>, mejorando la capacidad de atención de la persona, disminuyendo su impulsividad, las actividades irrelevantes a la tarea y las conductas disruptivas en situaciones sociales<sup>203,204</sup>. Secundariamente, mejorarán la obediencia y el cumplimiento correcto de las órdenes y tareas encargadas, aumentarán la cantidad y la calidad de las tareas académicas realizadas, mejorará la relación con los pares y la aceptación del paciente por estos, y disminuirán los castigos y la necesidad de supervisión por padres y profesores. No obstante, dicha respuesta no suele determinar una “normalización” del paciente, por lo que el paciente que responde positivamente al fármaco psicoestimulante continua presentando conductas disfuncionales y un rendimiento académico que lo distinguen de sus iguales<sup>205</sup>. Por último debe destacarse que el paciente no desarrolla tolerancia a estos efectos, por lo que no suelen disminuir con el tiempo.

En cuanto a sus efectos secundarios, la mayoría son leves, dosis-dependientes, poco frecuentes y desaparecen en pocos días o revierten con un ajuste del fármaco<sup>197</sup>. Pueden presentarse trastornos del sueño, disminución del apetito, elevaciones en el pulso y la presión diastólica (sin repercusiones clínicas), dolores de estómago y de cabeza, irritabilidad, llanto, efectos conductuales “rebote” y aparición o intensificación de tics<sup>206,207</sup>.

Los trastornos del sueño suelen tener relación con dosis de metilfenidato administradas a horas avanzadas de la tarde y remiten eliminando estas. En cuanto a la disminución del apetito y su posible repercusión en pérdidas de peso y en una disminución en la talla final alcanzada en la vida adulta, aunque se ha dicho mucho al respecto y ha sido motivo de recomendar “vacaciones” del tratamiento en los periodos no lectivos para paliar dichos efectos, ningún estudio apoya dicha hipótesis<sup>208</sup>, por lo que la práctica de tal recomendación se ha abandonado. Finalmente, la emergencia y la intensificación de los tics son efectos infrecuentes y actualmente discutidos<sup>209</sup>.

El metilfenidato no se considera una primera elección en el tratamiento de niños menores de 6 años. Su uso en este grupo de edad ya posee cierto aval empírico por algunos estudios. Los estimulantes pueden reducir las conductas agresivas y

oposicionistas, aumentar el rendimiento en tareas, mejorar la interacción madre-hijo y la obediencia a las órdenes de los padres, y mejorar la atención y la calidad del juego en los preescolares con TDAH<sup>203,210,211</sup>. La eficacia de los estimulantes es más variada que en niños mayores; sin embargo, la tasa de efectos secundarios es más amplia, sobre todo tristeza, irritabilidad, mimos, insomnio y anorexia. Deben usarse en este grupo de edad sólo en los casos más severos, o cuando el entrenamiento de padres y la ubicación en un programa preescolar altamente estructurado sea ineficaz o imposible.

Las limitaciones en el uso del metilfenidato de liberación inmediata (sobre todo su corta duración y la necesidad de fraccionamiento de la dosis en tres y hasta cuatro tomas en ocasiones, con las lógicas dificultades de cumplimentación de estos regímenes), sumadas a la conveniencia de prolongar los efectos beneficiosos del tratamiento durante la tarde a fin de mejorar las conductas en casa y la realización de las tareas escolares, han llevado desde hace años al desarrollo de preparaciones psicoestimulantes de acción más prolongada. Así, Existen en el mercado en España preparaciones de liberación inmediata (Rubifen®) y prolongada (Medikinet®, Concerta® y Equasym®), que han mostrado asimismo su eficacia (ver tabla 5).

El mecanismo por el cual el metilfenidato resulta beneficioso en la sintomatología nuclear del TDAH todavía no ha quedado totalmente esclarecido, si bien parece claro que su acción catecolaminérgica sobre el sistema nervioso central induce mejoras comportamentales y cognitivas<sup>79,102</sup>.

**Tabla 5.** Formulaciones del metilfenidato (MTF) de liberación prolongada comercializadas en España

<b>Formulación de MTF</b>	<b>Tipo de liberación retardada</b>	<b>Ratio liberación inmediata vs retardada</b>	<b>Duración de la acción</b>
Concerta ® (18,27,36,54 mg)	OROS ® (Sistema osmótico de liberación retardada) Vía oral	22:78	12 horas
Medikinet ® (10,20,30 mg)	Cápsulas de liberación modificadas Vía oral	50:50	8 horas
Equasym ® (10,20,30,40,50,60 mg)	Diffucaps ®	30:70	8 horas

## **6.2. Mecanismos de acción. Farmacocinética y farmacodinámica de la Atomoxetina**

La **atomoxetina** (ATX) ha sido el primer fármaco no estimulante aprobado para el tratamiento del TDAH en niños en España. La ATX es un inhibidor selectivo del transportador presináptico de norepinefrina (NET) de acción prolongada, con preferencia por áreas fronto-subcorticales, estando ampliamente probada su eficacia en incrementar la biodisponibilidad noradrenérgica y dopaminérgica en corteza prefrontal<sup>212-216</sup>. Este hecho supone la reducción significativa en los síntomas nucleares del trastorno. Se encuentra comercializada bajo el nombre Strattera 5, 10, 18, 25, 40, 60, 80 ó 100 mg en forma de cápsulas duras. El principio activo es el hidrocloreto de atomoxetina. Como hemos comentado, se trata de un potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NA), que se traduce en incrementos en las concentraciones extracelulares de NA, fundamentalmente en el cortex prefrontal<sup>212</sup>. Presenta asimismo unión a transportadores de dopamina (DA) y serotonina, aunque en menor grado. El incremento en las concentraciones extracelulares tanto de DA como de NA, se da en un grado similar, si bien queda limitado a regiones del córtex prefrontal, no mostrando afinidad por el estriado o el núcleo acumbens<sup>212</sup>. Se cree que la especificidad por el córtex prefrontal es la responsable de sus efectos clínicos y su bajo potencial de abuso<sup>217</sup>.

El tratamiento con atomoxetina se debe iniciar con una dosis diaria total de aproximadamente 0,5mg/kg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día, no se han encontrado beneficios clínicos con dosis superiores. En general se trata de un fármaco seguro y bien tolerado. El perfil de efectos secundarios incluye entre los más frecuentes disminución del apetito, cefalea, somnolencia, dolor abdominal, náuseas vómitos, incremento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca<sup>218</sup>. Su eficacia en el control de los síntomas nucleares y la tolerancia ha sido probada a través de muchos ensayos abiertos y aleatorizados controlados con placebo<sup>219-225</sup>. A pesar de ello, la ATX no ha mostrado superioridad en el control de los síntomas nucleares al metilfenidato, tal y como numerosos estudios lo demuestran<sup>202,226,227</sup>.

El efecto de la atomoxetina sobre las funciones neuropsicológicas y en concreto sobre las funciones ejecutivas está mucho menos documentado, aunque como veremos,

algunos estudios muestran efectos similares al metilfenidato en la mejora de algunas tareas funcionamiento ejecutivo, pudiendo restablecer la memoria de trabajo en niveles de funcionamiento normales al igual que el metilfenidato<sup>228</sup>.

## **7. Efectos cognitivos del metilfenidato y la atomoxetina**

### **7.1. Metilfenidato**

El metilfenidato es un fármaco de los llamados potenciadores cognitivos y este efecto lo produce tanto en niños sanos como en niños con TDAH. Están descritas mejoras en inhibición y memoria en niños sanos tras la administración de metilfenidato y en atención, vigilancia y memoria de trabajo en adultos sanos<sup>194</sup>. Otros estudios muestran mejoras en memoria de trabajo espacial, memoria visual, cambio de foco, planificación, inhibición<sup>155,177,229-231</sup> y en discriminación del tiempo<sup>61,232</sup>.

El patrón de activación prefrontal y estriatal producido por metilfenidato difiere en niños sanos en comparación con niños con TDAH, evidenciándose una función fronto-estriatal atípica en TDAH sobre la que el metilfenidato actúa asimismo de forma diferente<sup>71,233-235</sup>. Así, las dosis bajas y las dosis clínicas de metilfenidato mejoran una variedad de sintomatología conductual y cognitiva que depende del funcionamiento del córtex prefrontal. Las dosis altas producen activación conductual debido a un incremento extracelular elevado y difuso de catecolaminas cerebrales. Sin embargo, las dosis bajas que incrementan el funcionamiento cognitivo, parecen ejercer un efecto más selectivo y regional, incrementando los niveles de catecolaminas extracelulares y el procesamiento de señal neuronal fundamentalmente en el córtex prefrontal, con un efecto mucho menor sobre núcleo acumbens y área septal medial. Este menor efecto de las dosis bajas de MTF sobre los circuitos de recompensa relacionados con el potencial de abuso del fármaco, es crucial para reducir la probabilidad de abuso de este fármaco en poblaciones con TDAH<sup>236,237</sup>.

A pesar del acuerdo general según la literatura científica de los beneficios cognitivos que genera el metilfenidato en TDAH, la naturaleza, magnitud y especificidad del efecto sigue siendo discutido. Hasta el momento existen tres revisiones, dos de ellas metanálisis<sup>238-240</sup>, que han intentado llevar a cabo la recogida de resultados fiables y válidos de los efectos del metilfenidato en los diferentes dominios cognitivos. En estas revisiones, se pone de manifiesto la variabilidad importante en los

resultados, debido a los distintos procedimientos metodológicos y de diseño de cada estudio. Aspectos como el uso de metilfenidato de liberación inmediata en única dosis (en la mayoría de estudios), el uso de dosis fijas o por peso en lugar de dosis terapéuticas, la evaluación de la respuesta cognitiva independientemente de que se haya evidenciado un déficit o el uso de medidas repetidas con pruebas no diseñadas para ello, suponen importantes limitaciones en la validez de estos estudios.

Rapport y Kelly<sup>241</sup> condujeron así una revisión de los efectos del metilfenidato en el funcionamiento cognitivo, estableciendo unos criterios en la selección de los estudios para incrementar la fiabilidad de los resultados, tales como el uso de control con placebo, uso exclusivo de metilfenidato de liberación inmediata, diagnóstico de TDAH mediante criterios diagnósticos formales, muestra en edad pediátrica y evaluación de los efectos cognitivos con tareas neuropsicológicas destinadas a tal fin. Encontraron así que el metilfenidato de liberación inmediata en niños con TDAH mejoraba el rendimiento en el tiempo de reacción, relación entre estímulos, pares asociados, tareas de emparejamiento con la muestra y vigilancia.

Asumiendo los criterios de selección de estudios de Rapport y Kelly<sup>241</sup> Pietrzak et al.<sup>194</sup> realizaron un metanálisis donde incluyeron 40 estudios controlados con placebo. En este estudio además era necesario que las muestras de los estudios fueran de 10 o más participantes y que no tuviesen patología comórbida. De los 40 estudios, el 63% encontraron alguna mejora en el funcionamiento cognitivo tras metilfenidato de liberación inmediata. El 83,3% encontraron mejoras en los movimientos sacádicos, el 71,4% en planificación y flexibilidad cognitiva, el 70,6% en atención y vigilancia y el 69% en tareas de control inhibitorio. En cuanto a las tareas de memoria, el 58,3% mostraron mejoras, y la mitad de los estudios evidenció mejoría tras metilfenidato en memoria de trabajo y atención dividida. Pietrzak et al.<sup>184</sup> advierten la variabilidad de los resultados, explicando la misma por: las limitaciones metodológicas, los problemas con las medidas repetidas en tareas neuropsicológicas, dado el posible efecto de familiarización con la prueba y la práctica, la variabilidad en la respuesta al metilfenidato intra e inter-individual y los distintos efectos del metilfenidato sobre la función cerebral.

Un metanálisis reciente llevado a cabo por el grupo de Coghill et al.<sup>240</sup> seleccionó 60 estudios de la literatura científica de los cuales únicamente 36 presentaron suficiente rigor e información para ser incluidos en el metanálisis. El metilfenidato mostró su superioridad a placebo en los siguientes componentes cognitivos: memoria

ejecutiva, memoria no ejecutiva, tiempo de reacción, variabilidad del tiempo de reacción e inhibición de respuesta.

Claramente en estos trabajos se pone de manifiesto los importantes efectos como potenciador cognitivo que presenta el metilfenidato en niños con TDAH. Si bien es importante anotar que la evaluación cognitiva o neuropsicológica debería acompañar a la evaluación de la sintomatología nuclear tanto en la evaluación inicial, como en la evaluación de la respuesta al tratamiento con metilfenidato, considerando la complejidad en la relación entre la sintomatología nuclear y cognitiva. La evaluación de la mejora en el funcionamiento cognitivo a través de la respuesta en el rendimiento académico debería ser descartada dado que no es exactamente equivalente y que disponemos de pruebas y baterías neuropsicológicas destinadas a tal fin.

## **7.2. Atomoxetina**

El efecto de la atomoxetina sobre las funciones neuropsicológicas y en concreto sobre las funciones ejecutivas está en general menos documentado. Tras la oportuna revisión bibliográfica hemos constatado en los últimos años, un mayor número de trabajos en los se vincula mejoras en el rendimiento neuropsicológico de la población con TDAH tras la administración ATX. Los estudios en personas sanas con dosis terapéuticas han mostrado beneficios en control inhibitorio en una tarea de tiempo de reacción<sup>242</sup>. Esta mejora en control inhibitorio se asoció a un incremento en la activación del giro frontal inferior derecho<sup>243</sup>.

En niños con TDAH, la ATX ha mostrado sus beneficios como potenciador cognitivo en varios estudios. De Jong et al.<sup>244</sup>, encuentran en un estudio controlado por placebo con ATX (1.2mg/Kg/día) durante 28 días, mejoras en memoria de trabajo visoespacial y control inhibitorio en niños con TDAH y trastorno de lectura comórbido, no encontrando beneficios cognitivos en el grupo de niños con TDAH o trastorno de lectura puros. En niños con TDAH puro o con dislexia comórbida, mostró mejoras significativas en los síntomas de TDAH y en el rendimiento de las tareas de lectura y deletreo<sup>245</sup>.

Un estudio interesante es el que analizó el efecto de la atomoxetina sobre el funcionamiento ejecutivo, si bien mediante pruebas ecológicas que evalúan el funcionamiento ejecutivo en la vida real, en concreto las pruebas *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)* y *Brown Attention Deficit Disorder Scale*

(*BADDS*). Encontraron mejorías estadísticamente significativas en memoria de trabajo, planificación, organización, activación para el trabajo, focalización en las tareas, regulación de la alerta y esfuerzo y modulación de las emociones<sup>222,246-248</sup>.

Recientemente Yang et al.<sup>228</sup> llevaron a cabo un estudio controlado aleatorizado en el que compararon los efectos en el funcionamiento ejecutivo del metilfenidato-OROS y de la atomoxetina en niños y adolescentes con TDAH. Utilizaron dosis óptimas para alcanzar respuesta clínica eficaz y las mantuvieron durante 4-6 semanas. La batería de pruebas neuropsicológicas junto con una escala conductual fueron administradas antes y después de las 4-6 semanas de tratamiento. Seleccionaron asimismo un grupo control. Tanto el metilfenidato-OROS como la atomoxetina mejoraron de forma significativa el rendimiento en las pruebas Figura Compleja del Rey, span de dígitos, y el test de interferencia de Stroop. En las dos primeras pruebas, el rendimiento post-tratamiento alcanzado fue similar al del grupo control. El metilfenidato-OROS además, mejoró el número de respuestas correctas en el test de fluencia verbal al nivel de los controles sanos. En este estudio se muestra como tanto la atomoxetina como el metilfenidato-OROS mejoran el funcionamiento ejecutivo en niños con TDAH y restauran la memoria de trabajo a niveles de funcionamiento normales.

Sin embargo, si nos limitamos a los estudios que evalúan este efecto tras la administración crónica del fármaco, es decir a largo plazo, encontramos muy pocos estudios. En el trabajo de Faraone et al.<sup>249</sup>, se estudia el efecto de la ATX en el rendimiento neuropsicológico a partir de la prueba de Stroop y el de Maziade et al.<sup>247</sup>, que estudiaron los beneficios en funciones ejecutivas tras 6 meses de tratamiento, si bien las diferencias se atribuyeron a la práctica en las pruebas ya que el grupo control mostró mejoras similares con la familiarización de las pruebas. Gau y Shang, y Sumner et al.<sup>245,250</sup>, analizaron en un estudio abierto el efecto de la atomoxetina en funcionamiento ejecutivo, con la prueba de memoria de trabajo para Niños y con la batería neuropsicológica automatizada CANTAB. Tras 4 ó 12 semanas de tratamiento, encontraron mejoras significativas en las siguientes funciones: cambio de foco y flexibilidad de la atención, memoria espacial a corto plazo, atención sostenida, inhibición de respuesta, memoria de trabajo espacial, planificación espacial y la resolución de problemas. En población con TDAH adulta, un estudio doble ciego controlado por placebo que evaluó los beneficios de la ATX tras seis meses de tratamiento, demostró mejora significativa en la regulación de la alerta, modulación de

la emoción y la memoria de trabajo<sup>222</sup>. Otro estudio en una pequeña muestra (n=9) y otro mediante la prueba de Stroop también en adultos<sup>249,251</sup>, mostraron que la atomoxetina podía mejorar el funcionamiento ejecutivo. La evidencia muestra cómo la ATX puede ser beneficiosa para mejorar las alteraciones cognitivas, si bien queda claro que son necesarios más estudios para identificar el efecto de la ATX en los distintos dominios cognitivos.

### **7.3. Análisis comparativo**

En el momento actual, la atomoxetina se sitúa como un fármaco de segunda línea en el tratamiento del TDAH. EL metilfenidato, fármaco de primera elección, ha mostrado su superioridad en algunos estudios. Newcorn et al.<sup>183</sup>, muestran en el control de síntomas nucleares unas tasas de respuesta de metilfenidato del 56% frente al 45% con la atomoxetina. Sin embargo Yildiz et al.<sup>230</sup>, no encuentran diferencias en las escalas de impresión clínica global y la escala DSM-IV para padres, objetivando diferencias a favor del metilfenidato únicamente en la escala DSM-IV de profesores y en el Stroop. Otros estudios como el de Yang et al.<sup>228</sup> muestran respuestas comparables en cuanto a funcionamiento ejecutivo.

Un estudio muy reciente con neuroimagen funcional, doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo, pone de manifiesto que ambos fármacos, atomoxetina y metilfenidato, presentan efectos específicos comunes en la activación y ejecución cerebral durante tareas de control inhibitorio en pacientes con TDAH. Si bien, el metilfenidato presentó asociado a la mejora en la realización de tareas de control inhibitorio, un incremento en la activación prefrontal ventrolateral derecha y un efecto normalizador de la hipoactivación prefrontal ventrolateral bilateral superior al mostrado por la atomoxetina<sup>253</sup>. Otro estudio, en este caso en otro de los principales síntomas nucleares del TDAH, la memoria de trabajo, muestra como en personas sanas, una única dosis de metilfenidato, se asocia a mejoría en la ejecución de tareas de memoria de trabajo no asociadas a recompensa, presentando un perfil de activación en resonancia magnética funcional, similar o que imita al perfil activado por la recompensa<sup>254</sup>. En este estudio, Marquend et al., evaluaron en una muestra de participantes sanos la mejora de metilfenidato y atomoxetina en tareas de memoria de trabajo asociadas y no asociadas a una recompensa. Se trató de un estudio aleatorizado controlado por placebo, en el que se observó que los efectos tanto de la atomoxetina como el metilfenidato dependían

fuertemente del contexto comportamental (que hubiese recompensa asociada), si bien, el metilfenidato mostraba como hemos comentado, activación de redes neuronales correspondientes a la memoria de trabajo aún sin recompensa, imitando la recompensa fisiológica durante la codificación. Estos autores afirman que la interacción entre los efectos de estos fármacos y los estados motivacionales son cruciales para definir el efecto de la atomoxetina y en menor grado del metilfenidato. El metilfenidato también ha mostrado un efecto específico en la mejora de la discriminación del tiempo en estudios de neuroimagen funcional, que la atomoxetina no ha logrado evidenciar<sup>232</sup>.

Los estudios en ratas han mostrado como los psicoestimulantes pueden incrementar el ratio de señal de ruido de las neuronas prefrontales facilitando la neurotransmisión dopaminérgica a través de receptores D1, esencial para la memoria de trabajo y la regulación de los procesos atencionales del cortex prefrontal. La atomoxetina, inhibe la activación postsináptica de neuronas prefrontales, en aras a incrementar la activación para estímulos relevantes, incrementado el ratio de señal de ruido en neuronas prefrontales, alcanzando así un efecto sobre el cortex prefrontal similar, si bien desde locus cerebrales diferentes<sup>228</sup>. En este sentido, algunos autores defienden la postura en la que el efecto cognitivo pueda ser dosis dependiente más que específico de cada fármaco, ya que ambos comparten un efecto final en el cortex prefrontal equiparable<sup>228</sup>. Si bien, los estudios de neuroimagen funcional, asocian la superioridad del metilfenidato, a su efecto específico sobre el estriado y cortex prefrontal ventrolateral bilateral<sup>253,254</sup>, así como por su menor dependencia de los estados motivacionales o la asociación de recompensas inmediatas<sup>254</sup>.

## **II TRATAMIENTO EXPERIMENTAL**

## **8. Planteamiento del problema**

La revisión de la literatura científica ha puesto de manifiesto que existe una ingente cantidad de información sobre el perfil clínico-patológico del TDAH. En especial, los estudios genéticos y de neuroimagen cobran el mayor protagonismo en la búsqueda de marcadores diagnósticos. Del mismo modo, se han producido importantes avances en la caracterización neuropsicológica de este trastorno identificando los posibles endofenotipos que actúen como marcadores biológicos, si bien se está aún lejos de alcanzar un acuerdo generalizado a este respecto. De otra parte, los acercamientos farmacológicos al TDAH han mostrado suficiente eficacia y validez terapéutica en la disminución de los síntomas nucleares hasta niveles manejables.

Desde la Neurobiología existe un acuerdo creciente respecto a que el sustrato anatomopatológico del TDAH viene representado por la corteza prefrontal y las conexiones que esta establece. Si bien trabajos recientes encuentran reducciones volumétricas y alteraciones en el patrón de actividad cerebral que se extienden más allá de la corteza prefrontal, como el lóbulo parietal inferior, caudado, pálido y cerebelo. Ocurre que las regiones prefrontales representan el asiento anatómico del funcionamiento ejecutivo. Definido éste como el conjunto de capacidades cerebrales que nos permiten el establecimiento de metas; la planificación de los pasos necesarios para alcanzar las metas propuestas, la inhibición de estímulos interferentes y la automonitorización de la conducta que nos posibilite la obtención del máximo rendimiento. El funcionamiento ejecutivo ha suscitado gran interés en la comunidad científica y ha sido objeto de estudio de numerosos grupos de investigación. En concreto, en la búsqueda de endofenotipos cognitivos que contribuyan al fenotipado del TDAH. Esta perspectiva, supone una cuestión de gran importancia, dado que el diagnóstico y valoración a largo plazo del TDAH, sigue estableciéndose con criterios clínicos meramente comportamentales basados en los criterios diagnósticos del DSM-5. Generalmente, la valoración de la respuesta cognitiva a la medicación se limita al cambio en los resultados académicos, a pesar de que los déficit en funcionamiento ejecutivo no se explican por el rendimiento académico o por el cociente intelectual. Es aquí, donde las evaluaciones neuropsicológicas cobran protagonismo, no sin controversias. El TDAH *per se* es un trastorno con una importante heterogeneidad y los resultados de los estudios neuropsicológicos han mostrado variabilidad en los resultados, lo que ha llevado a poner en duda la validez de estas pruebas para el

diagnóstico del TDAH, fundamentalmente por problemas de especificidad y sensibilidad. A pesar de que no es objeto de nuestra investigación defender estos protocolos como instrumentos para el diagnóstico, hay que considerar que la mayoría de estudios publicados del perfil neuropsicológico en funcionamiento ejecutivo y atención en TDAH, difieren en múltiples variables como el tamaño de la muestra, edad, comorbilidad, género, cociente intelectual y las funciones ejecutivas bajo estudio. Esto supone dificultades en la comparación de los resultados, más aún sabiendo que son escasos los estudios que investigan las funciones con tamaños del efecto más robustos y consistentes de las funciones ejecutivas (inhibición, planificación y memoria de trabajo) y la atención (vigilancia) en la misma muestra, por lo que establecer conclusiones sobre el perfil de atención y funciones ejecutivas en el TDAH basándonos en la literatura actual, resulta complicado. Además, las diferencias en metodologías empleadas, variables de la muestra y de las pruebas utilizadas, constituyen factores contribuyentes a la variabilidad en los resultados, por lo que encontrar un perfil cognitivo común al TDAH o a sus respectivos subtipos clínicos, no ha resultado exitoso. Por otra parte, es cierto que la disfunción ejecutiva no constituye una condición *sinequanum* para el diagnóstico del TDAH o explica la causa de todos los casos. Así, no todos los niños con TDAH la van a manifestar, al menos en los protocolos neuropsicológicos, ya que en muchos de ellos se manifiestan en situaciones de la vida real. Aún así, los déficit en funcionamiento ejecutivo, son un hallazgo muy común en el TDAH, tanto es así, que se considera junto con las alteraciones en la motivación o aversión a la demora de la recompensa, uno de los dos posibles endofenotipos cognitivos más aceptados. En especial, dos de sus funciones cobran gran importancia como potenciales endofenotipos, la memoria de trabajo y la inhibición. Los niños con TDAH que presentan disfunción ejecutiva, van a desarrollar más dificultades en el aprendizaje y repercusiones en el rendimiento académico. Es por ello, que identificar a esta población supone un importante desafío en aras a optimizar su tratamiento y pronóstico.

Evaluar la respuesta de los psicofármacos a nivel cognitivo es de significativo interés, dado que bajo el funcionamiento cognitivo subyace el aprendizaje y la regulación comportamental. Así, no debería limitarse a estimar la mejora cognitiva en función de los resultados académicos. Asimismo es posible que algunas funciones respondan mejor a un tipo u otro de fármaco. Estudiar más allá de la eficacia de los fármacos, ya demostrada con la mejora en los síntomas nucleares, qué funciones neuropsicológicas son más sensibles a qué fármacos, en qué momento se producen los

cambios, así como poder disponer de herramientas para llevar a cabo un seguimiento cognitivo adicional al conductual, aportaría datos valiosos en la optimización de tratamientos, y en especial, en la población TDAH con disfunción ejecutiva. Para ello resulta imprescindible elaborar un protocolo neuropsicológico completo, que incluya todas las funciones ejecutivas, y que sea apto tanto para una evaluación basal, como para evaluar los cambios a lo largo del tiempo. Así mismo, resulta crucial seleccionar pruebas diseñadas para evitar un efecto de aprendizaje y práctica. La revisión bibliográfica realizada ha puesto de manifiesto la escasez de estudios comparativos entre psicofármacos que controlen estos factores (muestra con disfunción basal, rango de edad, protocolo que incluya los dominios más robustos y consistentes de las funciones ejecutivas, pruebas sin efecto de aprendizaje y respuesta a largo plazo). La mayoría muestran parcialidad de sus objetivos investigadores y variabilidad metodológica. En efecto, la mayor parte se limitan a la evaluación de la memoria de trabajo obviando el resto de funciones ejecutivas. La situación descrita dificulta la extracción de resultados concluyentes sobre la relación tratamiento farmacológico del TDAH y eficacia neuropsicológica del mismo.

De todo lo anterior es fácil colegir que la reducción significativa de la clínica del TDAH mediante la administración farmacológica, tendrá la lógica repercusión en el rendimiento neuropsicológico de esta población. El metilfenidato ha mostrado mejoras además de en la sintomatología nuclear, en la memoria de trabajo espacial, inhibición, cambio de foco y planificación. La atomoxetina también ha mostrado su eficacia en mejorar la memoria de trabajo, planificación, organización, monitorización, activación para el trabajo, focalización en las tareas, regulación de la alerta y esfuerzo y modulación de las emociones en tareas de funcionamiento ejecutivo ecológicas o adaptadas a la vida real<sup>246,247</sup>. De acuerdo con la teoría de la red atencional de Posner<sup>93</sup>, la dopamina se asocia a la red neural ejecutiva medida por la memoria de trabajo, el Stroop y el test de red atencional<sup>93,159</sup> y la noradrenalina se asocia a la alerta, un estado importante para la ejecución de todo tipo de funciones ejecutivas. Aunque existen estudios preliminares que demuestran los potenciales efectos terapéuticos de la atomoxetina y el metilfenidato en el funcionamiento ejecutivo de los niños con TDAH, muy pocos han comparado ambos fármacos directamente en la misma muestra de pacientes a largo plazo (6 meses), así como han estudiado los efectos sobre el funcionamiento ejecutivo, la atención y la toma de decisiones para cada fármaco a largo plazo. Este estudio es así una comparación cara a cara en la mejora de la atención,

funcionamiento ejecutivo y toma de decisiones entre el metilfenidato de liberación retardada (Medikinet) y la atomoxetina (Strattera) y en el mantenimiento de dicha mejora a largo plazo.

En resumen, el hecho de que los sistemas neurales y de neurotransmisión implicados en el TDAH y responsables de su sintomatología nuclear, sean asimismo responsables de múltiples funciones cognitivas de orden superior, tales como el funcionamiento ejecutivo y la atención, nos lleva a considerar que los beneficios de los fármacos que actúan a este nivel mejorando la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica en los circuitos fronto-estriatales, conducirán a una mejora en el funcionamiento cognitivo mantenida en el tiempo, y a su vez, cercana al rendimiento de los participantes sin TDAH. Los distintos mecanismos de acción y regiones diana dentro de las áreas prefrontales de ambos fármacos podrían suponer diferencias en la mejora de las distintas funciones ejecutivas. Esperamos que este estudio, aporte nuevas evidencias para la selección del mejor fármaco en función de los déficits cognitivos en aras a promover la individualización de los tratamientos en niños con TDAH.

### **8.1. Objetivos**

Con el propósito de profundizar en el estudio de las repercusiones neuropsicológicas de dos fármacos clásicamente administrados a los niños y niñas con TDAH (Metilfenidato y Atomoxetina) hemos diseñado un conjunto de investigaciones con los siguientes objetivos. El *objetivo general* del proyecto que se presenta es evaluar la eficacia en el rendimiento neuropsicológico de los fármacos estimulantes y no estimulantes, en concreto del metilfenidato de acción retardada (Medikinet<sup>®</sup>) y de la atomoxetina (Strattera<sup>®</sup>) utilizados frecuentemente en el abordaje farmacológico del TDAH.

Como *objetivos específicos planteamos*:

1. Evaluaremos si el metilfenidato y la atomoxetina presentan un potencial efecto en incrementar la velocidad de procesamiento, parámetros atencionales, funciones ejecutivas y toma de decisiones. Dentro de los parámetros atencionales se estudiarán: la atención sostenida, la atención selectiva, la atención focalizada y la velocidad de procesamiento. Dentro de las funciones

ejecutivas estudiaremos: la planificación, la memoria de trabajo verbal y espacial, la inhibición y la flexibilidad cognitiva. Para la toma de decisiones se estudiará la toma de decisiones y conducta de toma de riesgo y la inhibición de respuesta.

2. Estudiaremos si existen diferencias significativas en el rendimiento neuropsicológico entre los niños TDAH tratados con MTF y los tratados con ATX.

3. Estudiaremos en qué momento aparecen las diferencias en el rendimiento neuropsicológico en cada grupo, TDAH tratados con MTF y TDAH tratados con atomoxetina.

4. Estudiaremos si las diferencias entre los grupos TDAH que reciban tratamiento con metilfenidato, TDAH que reciban tratamiento con atomoxetina y el grupo control, desaparecen tras tres meses de tratamiento, y se mantienen a lo largo de seis meses.

## **8.2. Hipótesis**

El hecho de que los sistemas neurales y de neurotransmisión implicados en el TDAH y responsables de su sintomatología nuclear, sean asimismo responsables de múltiples funciones cognitivas de orden superior, tales como el funcionamiento ejecutivo y la atención, nos lleva a considerar que los beneficios de los fármacos que actúan a este nivel mejorando la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica en los circuitos fronto-estriatales, conducirán a una mejora en el funcionamiento cognitivo mantenida en el tiempo, y a su vez, cercana al rendimiento de los participantes sin TDAH. Por lo tanto, el conjunto de objetivos planteados nos permiten la formulación de las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Esperamos encontrar una mejora generalizada en el rendimiento neuropsicológico de los participantes con TDAH independientemente del fármaco utilizado.

2. La acción beneficiosa del metilfenidato y la atomoxetina se pondrá de manifiesto a los tres meses de toma diaria del fármaco.
3. Esperamos encontrar un patrón de respuesta en el perfil neuropsicológico diferente entre el grupo que reciba MTF y el que reciba ATX, dado su diferente mecanismo de acción y regiones diana dentro de las áreas prefrontales.
4. El metilfenidato mejorará un número mayor de funciones neuropsicológicas que la atomoxetina.
5. Esperamos que el rendimiento neuropsicológico de los participantes con TDAH tratados con metilfenidato y con la atomoxetina se acerque al del grupo control en la evaluación de los tres meses.
6. Independientemente del fármaco utilizado, esperamos el mantenimiento de las ganancias neuropsicológicas al menos seis meses tras el inicio de la medicación.

## **9. Método**

### **9.1. Participantes**

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos y al diseño de investigación planteado, seleccionamos una muestra suficiente que permitiese alcanzar significación estadística. La muestra final estuvo constituida por 26 niños diagnosticados de TDAH (según criterios DSM-IV) subtipo combinado en la Unidad de Psiquiatría Infantil del Hospital Universitario de Canarias y un grupo de 19 niños controles procedentes de colegios del mismo área geográfica. La muestra de niños con TDAH nunca había recibido tratamiento farmacológico y presentaba además un rendimiento en funcionamiento ejecutivo deficitario. Tanto los participantes experimentales como controles estaban equiparados en Cociente Intelectual (CI), edad (9-12 años), nivel de escolaridad y área geográfica de procedencia. Así mismo, todos estaban libres de afectación neurológica y/o psiquiátrica (a excepción del TDAH en la muestra TDAH) y tenían el español como lengua materna. La muestra de niños con TDAH fue dividida a

efectos de control metodológico de forma aleatoria por orden de llegada, 13 niños con TDAH recibió la medicación MTF y los 13 restantes recibieron ATX. En la tabla 6 recogemos las características de la muestra utilizada.

**Tabla 6.** Características demográficas de la muestra

Variable	Grupos								
	TDAH						Controles		
	MTF			ATX					
	N=13			N=13			N=19		
	Rango	Media	SD	Rango	Media	SD	Rango	Media	SD
Edad	10-12	10,46	0,66	9-11	10,0	0,40	10-12	10,47	0,69
CI	88-104	95,30	7,14	90-123	96,4	10,7	90-123	103,3	9,55

Para comprobar la existencia o no de diferencias significativas entre los grupos según las variables edad y CI llevamos a cabo un análisis múltiple de la varianza obteniendo diferencias grupales para inteligencia ( $F(2)=3,712$ ,  $p=0,033$ ;  $d=0,150$ ), pero no para la edad ( $F(2)=2,673$ ,  $p=0,081$ ;  $d=0,113$ ). Realizados los análisis a posteriori para la variable CI, evidenciamos que las diferencias estaban en la comparación MTF-Control ( $p<0,048$ ); pero no para la comparación ATX-Control ( $p=0,104$ ) ni para la comparación MTF-ATX ( $p=0,944$ ). Hemos de tener presente que todos los participantes tenían un CI dentro del grado de normalidad, siendo el criterio de inclusión un CI por encima de 85. Por lo tanto, las diferencias entre el grupo MTF y Controles se puede deber a las características propias del trastorno, tal y como apunta Barkley<sup>255</sup> quien plantea la existencia de hasta 7 puntos de diferencia en CI en la población con TDAH cuando se compara con controles de la misma edad.

A continuación especificamos cuáles fueron los criterios de inclusión, exclusión y de retirada del fármaco en este estudio.

### *9.1.1. Criterios de inclusión*

Para formar parte de la muestra de estudio debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

A. Grupo TDAH:

- Edad: rango 9-12 años
- CI  $\geq$ 85
- Ausencia de trastornos sensoriales
- Ausencia de medicación previa para TDAH u otro trastorno.
- Ausencia de trastornos psiquiátricos y/o neurológicos tales como trastorno bipolar, psicosis, trastornos de ansiedad, depresión, tics, trastorno generalizado del desarrollo, retraso mental, epilepsia, etc.
- Ausencia de medicación psicotrópica concomitante.
- Ausencia de enfermedades médicas que contraindiquen fármacos con potencial de incrementar la tensión arterial (enfermedades cardiovasculares, hipertensión, glaucoma de ángulo estrecho).
- Los niños TDAH deberán mostrar un deficiente rendimiento en funciones ejecutivas en la evaluación naive.

B. Grupo Control:

- Edad: rango 9-12 años
- CI  $\geq$ 85
- Ausencia de trastornos sensoriales, psiquiátricos (incluido el TDAH) o neurológicos.

*9.1.2. Criterios de exclusión*

Grupo TDAH:

- Presencia de trastornos psiquiátricos y/o neurológicos
- Presencia de trastornos renales, hepáticos y/o cardiacos
- Rendimiento ejecutivo normal

*9.1.3. Criterios de retirada*

- Reacción alérgica al fármaco
- Aumento de las transaminasas hepáticas
- Efectos adversos no tolerados
- Aparición de ideación autolítica

No fue necesaria la retirada de ningún participante.

## **9.2. Materiales**

### *9.2.1. Para el diagnóstico del TDAH*

- *Entrevista clínica.* Se trata de una entrevista semiestructurada en la que se indagaban los antecedentes familiares y personales, psiquiátricos y de enfermedades médicas, genograma, la historia de desarrollo psicomotor, historia psicobiográfica, año de escolarización en el momento actual, cursos repetidos, cambios de colegio y adaptación al mismo, exploración psicopatológica, despistaje de patología comórbida, diagnóstico diferencial y diagnóstico actual.
- *Escala de Conners revisada para padres y profesores.* Es una escala formada por 20 ítems en los que se valora la frecuencia con la que el niño presenta las conductas descritas. Los ítems, además de recoger la tríada nuclear del trastorno (inatención, hiperactividad e impulsividad), recogen las dificultades conductuales que pueden ser comórbidas al mismo. En la tabla 7 se pueden observar las medias, desviaciones típicas de la escala escolar de Conners-revisada y en la tabla 8 los puntos de corte ofrecidos por los estudios de baremación.

**Tabla 7.** Escala Escolar de Conners Revisada (EEC-R)<sup>256</sup>

N: nada 0.- P: poco 1. -B: bastante 2. -M: mucho 3.		N	P	B	M
H	1. Tiene excesiva inquietud motora				
DA	2. Tiene dificultades de aprendizaje escolar				
H	3. Molesta frecuentemente a los niños				
DA	4. Se distrae fácilmente. escasa atención				
H	5. Exige inmediata satisfacción a sus demandas				
TC	6. Tiene dificultad para actividades cooperativas				
DA	7. Está en las nubes ensimismado				
DA	8. Deja por terminar la tarea que empieza				
TC	9. Es mal aceptado en el grupo				
TC	10. Niega sus errores y echa la culpa a otros				
TC	11. Emite sonidos de calidad y en situación inapropiada				
TC	12. Se comporta con arrogancia, es irrespetuoso				
H	13. Intranquilo, siempre en movimiento				
TC	14. Discute y pelea por cualquier cosa				
TC	15. Tiene explosiones impredecibles de mal genio				
TC	16. Le falta el sentido de la regla, "del juego limpio"				
H	17. Es impulsivo o irritable				
TC	18. Se lleva mal con la mayoría de sus compañeros				
DA	19. Sus esfuerzos se frustran fácilmente, es inconstante				
TC	20. Acepta mal las indicaciones del profesor				

**Hiperactividad:** cuestiones nº: 1, 3, 5,13 y 17.

**Déficit de atención:** cuestiones nº: 2, 4, 7,8 y 19.

**Trastorno de conducta:** cuestiones nº: 6, 9,10, 11, 12, 14, 15, 16, 18 y 20

**Tabla 8.** Medias, desviaciones típicas y puntos de corte de la escala escolar de Conners-revisada

Escala	Hiperactividad	Atención	TDAH	T. conducta	EEC-R global
$\bar{x}$	4,41	4,15	8,56	4,41	12,97
<b>Dt</b>	3,11	3,51	5,42	4,43	9,15
<b>pt. corte</b>	10	10	18	11	30

- *Cuestionario de los criterios diagnósticos del DSM-IV<sup>1</sup>*. Se trata de un cuestionario de 18 ítems, de respuesta dicotómica, que recoge todos los ítems del criterio A (A1: inatención, A2: Hiperactividad-impulsividad) que propone el DSM-IV para el diagnóstico del TDAH.
- *ADHD Rating Scale IV para padres y profesores profesores<sup>257</sup>*. Esta escala consta de 18 ítems que coinciden con los síntomas del criterio A del DSM-IV para el diagnóstico del TDAH. Se divide en una subescala de inatención (9 ítems para el criterio A<sub>1</sub>), y otra de hiperactividad/impulsividad (9 ítems para el criterio A<sub>2</sub>). También se puede obtener la puntuación total (18 ítems). Cada ítem es puntuado de 0 a 3 puntos. Las puntuaciones más elevadas son indicativas de la presencia de la conducta problema, pudiendo utilizarse el mismo sistema de corrección del DSM-IV (6 o más síntomas para un criterio), o aplicando los baremos pertinentes a la suma total de las puntuaciones directas. Esta última escala puede consultarse en la tabla 9.

**Tabla 9.** Escala ADHD Rating Scale IV: Home Version<sup>257</sup>

	Nunca o rara vez	Algunas veces	Con frecuencia	Con mucha frecuencia
1. No presta atención a las cosas o comete errores por descuido	0	1	2	3
2. Tiene dificultad en mantener la atención en actividades o juegos	0	1	2	3
3. No parece escuchar lo que se le está diciendo	0	1	2	3
4. Tiene dificultad para completar / terminar tareas o no sigue instrucciones	0	1	2	3
5. Tiene dificultad en organizarse (actividades, etc.)	0	1	2	3
6. Evita actividades que requieran mucho esfuerzo mental (deberes, etc.)	0	1	2	3
7. Pierde cosas necesarias para actividades o deberes	0	1	2	3
8. Se distrae fácilmente por estímulos externos (por el ambiente)	0	1	2	3
9. Es olvidadizo de actividades diarias	0	1	2	3
10. Mueve manos y pies o se mueve en su asiento	0	1	2	3
11. Se levanta en clase o en otras situaciones cuando no debe	0	1	2	3
12. Corre o se sube a sitios / cosas cuando se le dice que no lo haga	0	1	2	3
13. Tiene dificultad para jugar en silencio	0	1	2	3
14. Actúa como si estuviera activado por un motor/ “no se le gastan las pilas”	0	1	2	3
15. Habla excesivamente	0	1	2	3
16. Contesta abrupta/impulsivamente antes de que se termine la pregunta	0	1	2	3

17. Tiene dificultad para esperar su turno en actividades de grupo	0	1	2	3
18. Interrumpe a la gente o se mete en conversaciones o juegos	0	1	2	3

**Puntuación**  
*Items Inatención 1-9*

- Niños: 0-13 años >27-29
- Niñas: 0-7 años > 22  
>8 años: 19

*Items Hiperactividad/Impulsividad: Idem*

### 9.2.2. Protocolo de evaluación neuropsicológica

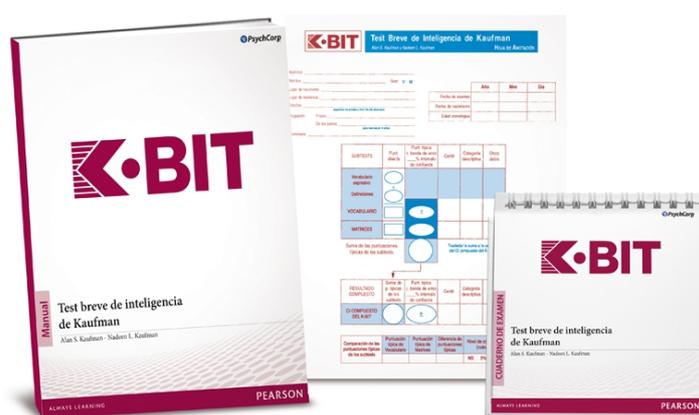
En la tabla 10 se relaciona el conjunto de pruebas que constituyeron el protocolo de evaluación neuropsicológica implementado.

**Tabla 10.** Protocolo de evaluación neuropsicológica

FUNCIÓN	PRUEBAS
Inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K-BIT, Test Breve de Inteligencia de Kaufman</li> </ul>
Velocidad de procesamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motor Screening (MOT)</li> <li>• Big/little circle (BLC)</li> </ul>
Atención	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choice Reaction Time (CRT)</li> <li>• Match to Sample Visual Search (MTS)</li> <li>• Rapid Visual Information Processing (RVP)</li> <li>• Spatial Span directo (SSPd)</li> </ul>
Memoria de trabajo verbal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de frases de Siegel &amp; Ryan</li> </ul>
Memoria de trabajo visoespacial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spatial Span inverso (SSPi)</li> <li>• Spatial Working Memory (SWM)</li> </ul>
Flexibilidad cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intra/Extradimensional Set Shift (IED)</li> </ul>
Planificación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One Touch Stockings of Cambridge (OTS)</li> </ul>
Inhibición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop Signal Task (SST)</li> </ul>
Toma de decisiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambridge Gambling Task CGT)</li> </ul>

*K-Bit, Test Breve de Inteligencia de Kaufman*<sup>258</sup>. Este test está diseñado para la medida de la inteligencia general en participantes a partir de los 4 años. Se trata de una herramienta útil para realizar un “screening” que permita estimar la inteligencia general. Está formado por dos sub-tests: en primer lugar el sub-test de Vocabulario, mide la

habilidad verbal que requiere respuestas orales. Se evalúan habilidades verbales, desarrollo del lenguaje, formación de conceptos verbales y caudal de información. En segundo lugar el sub-test de Matrices, mide habilidades no-verbales y capacidad para resolver nuevos problemas. Evalúa la capacidad para resolver problemas de razonamiento a través de estímulos visuales tanto figurativos como abstractos. La aplicación del K-BIT suministra CI verbal, CI no-verbal y CI compuesto que resume el rendimiento total en el test. Se estableció un CI superior o igual a 85, que indica inteligencia dentro de la normalidad, como criterio de inclusión en el estudio. En la figura 5 se recoge parte del material que conforma esta prueba.



**Figura 5.** K-BIT, Test Breve de Inteligencia de Kaufman

*Prueba de Lectura de Frases.* Para medir la memoria de trabajo verbal se administró la tarea elaborada por Siegel y Ryan<sup>259</sup>. La tarea consiste en presentarle al participante una frase a la que le falta la última palabra, la cual debe ser verbalizada por el participante. Tras un primer nivel de 2 frases y completadas éstas en su última palabra por el participante, deberá nombrar el conjunto de palabras que faltaban enunciándolas en el mismo orden de aparición. Se presentan 3 ensayos por nivel, dichos niveles aumentan progresivamente de dificultad (desde 2 palabras a recordar en el primer nivel, hasta 5 en el último). La puntuación viene dada por el último nivel que se ejecuta correctamente, esto es, el número máximo de palabras capaz de retener. La prueba finaliza cuando el participante falla todos los ensayos de un nivel. Con la finalidad de evitar un posible efecto de aprendizaje y memorización de la prueba con las medidas

repetidas, se administraron en cada momento (naive, post1 y post2) cuestionarios con frases y palabras diferentes. En la figura 6 se recoge una representación de esta prueba.

1. En un partido de fútbol. El portero lanza la.....(pelota)  
2. Mis manos tienen diez.....(dedos)  
Respuesta \_\_\_\_\_  
(pelota, dedos)

**2B**  
1. Durante el otoño, las hojas caen de los.....(árboles)  
2. Cuando nos ponemos enfermos vamos al .....(médico)  
Respuesta \_\_\_\_\_  
(árboles, médico)

**2C**  
1. Un elefante es grande, un ratón es.....(pequeño)  
2. Con la sierra cortamos.....(madera, leña)  
Respuesta \_\_\_\_\_  
(pequeño, madera o leña)

**3A**  
1. El leopardo es rápido, la tortuga es.....(lenta)  
2. En la biblioteca leemos.....(libros, cuentos)  
3. Las manzanas son rojas, los plátanos son.....(amarillos)  
Respuesta \_\_\_\_\_  
(lenta, libros o cuentos, amarillos)

**3B**  
1. El sol brilla durante el día, y la luna durante la.....(noche)  
2. Cuando hay un terremoto tiembla la.....(tierra)  
3. El color del mar es.....(azul)  
Respuesta \_\_\_\_\_  
(noche, tierra, azul)

**3C**  
1. En verano hace mucho.....(calor)  
2. Vamos a ver los animales al.....(loro parque, zoológico)  
3. Cuando tomamos leche, a veces le ponemos.....(cola cao, azúcar)  
Respuesta \_\_\_\_\_  
(calor, loro parque o zoológico, cola cao o azúcar)

**Figura 6.** Test de Memoria de frases de Siegel y Ryan

El resto de pruebas administradas pertenecen a la batería informatizada CANTABeclipse®. Se trata de una batería con un gran número de publicaciones científicas (más de 1.000 publicaciones revisadas por pares) que avalan y contribuyen a la creación de la validez de constructo de las pruebas. La validez de constructo se refiere al grado en que una prueba mide lo que se pretende evaluar, por ejemplo, el grado en que la prueba de memoria de trabajo espacial en realidad evalúa la memoria de trabajo espacial y no otros constructos, tales como la atención o la memoria verbal. La batería CANTAB® es sensible a pequeños cambios en la función cognitiva y se utiliza con frecuencia para detectar las señales que no se pueden recoger con pruebas de lápiz y papel tradicionales en los estudios con escaso número de pacientes. CANTABeclipse® también se ha utilizado en estudios de seguridad a largo plazo para evaluar el potencial

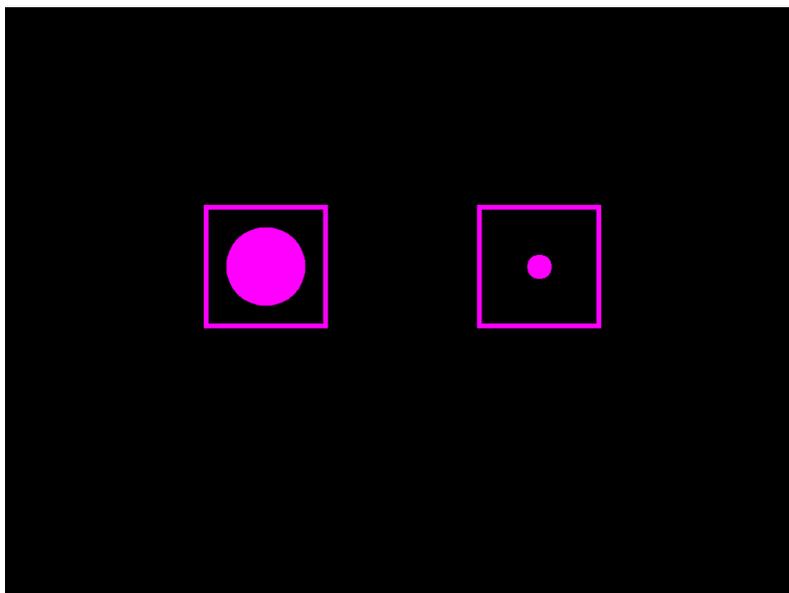
impacto negativo sobre la cognición que pueden generar algunos fármacos durante su uso crónico en niños, adolescentes y adultos, de acuerdo con los requisitos reglamentarios para evaluación de la seguridad de nuevos fármacos. Así, la utilización de la batería CANTABeclipse® en el TDAH, es novedoso e interesante tanto para la evaluación neuropsicológica en este trastorno, como para la evaluación de los efectos que los fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas nucleares generan en el funcionamiento cognitivo del niño. Se seleccionaron los siguientes test de la batería CANTABeclipse® para elaborar el protocolo neuropsicológico:

*Motor Screening (MOT)*. El test “motor screening” (MOT) es una tarea de entrenamiento diseñada para relajar al participante y familiarizarlo con el ordenador y la pantalla táctil así como comprobar su nivel de comprensión. Debe ser administrado siempre al inicio de una sesión de evaluación. En la pantalla aparecen unas cruces acompañadas de un sonido y el participante debe tocarlas lo más rápido posible. Su duración es de tres minutos y las funciones cognitivas que evalúa son visión, y movimiento. Ha sido frecuentemente utilizada como prueba de velocidad de procesamiento. En la figura 7 se recoge un ejemplo de esta prueba.



**Figura 7.** Motor Screening (MOT)

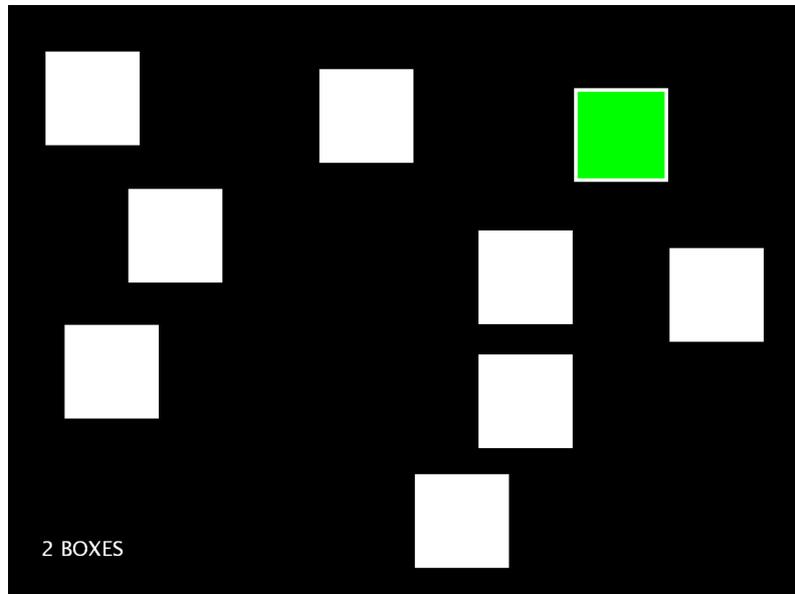
*Big/Little Circle (BLC)*. Se trata de un test de entrenamiento y screening para preparar al participante para realizar el test intra-extra dimensional set shifting (IED), por lo que debe ser administrado siempre antes del IED. En la pantalla aparecen dos cuadrados que en su interior contienen un círculo pequeño y uno grande. El evaluador informa primero que el participante debe tocar el círculo pequeño, después de 20 ensayos la instrucción cambia, ahora hay que tocar el círculo grande durante los siguientes 20 ensayos. El ordenador contabiliza los errores. Su duración es de tres minutos y las funciones cognitivas evaluadas son la comprensión, el aprendizaje y la inversión. Junto con el MOT, se suele usar también con indicador de velocidad de procesamiento. En la figura 8 se recoge un ejemplo del BCL.



**Figura 8.** Big/Little Circle (BLC)

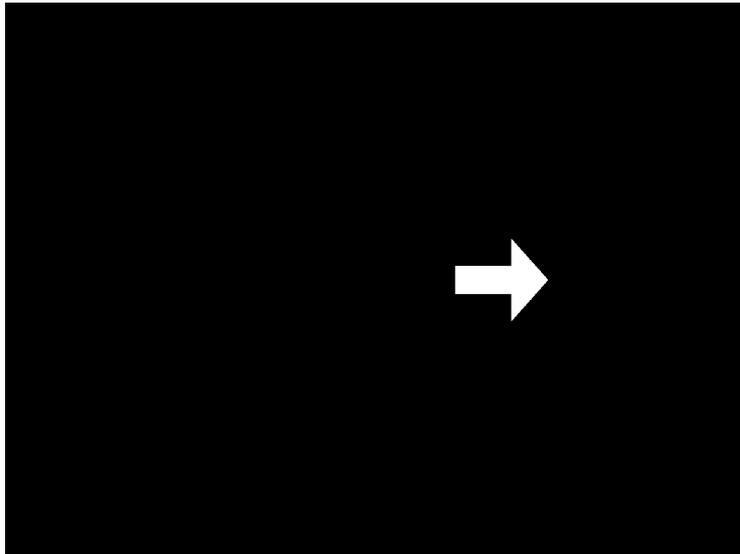
*Spatial Span (SSP)*. Evalúa la capacidad o span de memoria de trabajo y atención, aportando una medida del funcionamiento del lóbulo frontal. Específicamente evalúa memoria de trabajo visual, planificación espacial, atención y control motor. Su duración total es de 5 minutos. En la tarea, se le pide al participante que al final de la presentación de cada secuencia, un tono le indicará que debe tocar cada cuadro coloreado por el ordenador en el mismo orden que le fue presentado originalmente. En la versión inversa, el tono le indica que debe tocar los recuadros en el orden opuesto al presentado. En ambos modos el número de cuadros se incrementa desde el nivel 2 al inicio hasta el nivel final de 9 cuadros. Hay tres secuencias diferentes para cada nivel, y cada vez que acierto completamente una secuencia pasará al siguiente nivel sin

necesidad de completar las tres secuencias. Cuando falle tres secuencias seguidas de un mismo nivel el test finalizará. La secuencia y el color de la misma cambia de ensayo en ensayo para minimizar la interferencia. En la figura 9 recogemos un ejemplo de los ítems que conforman esta prueba.



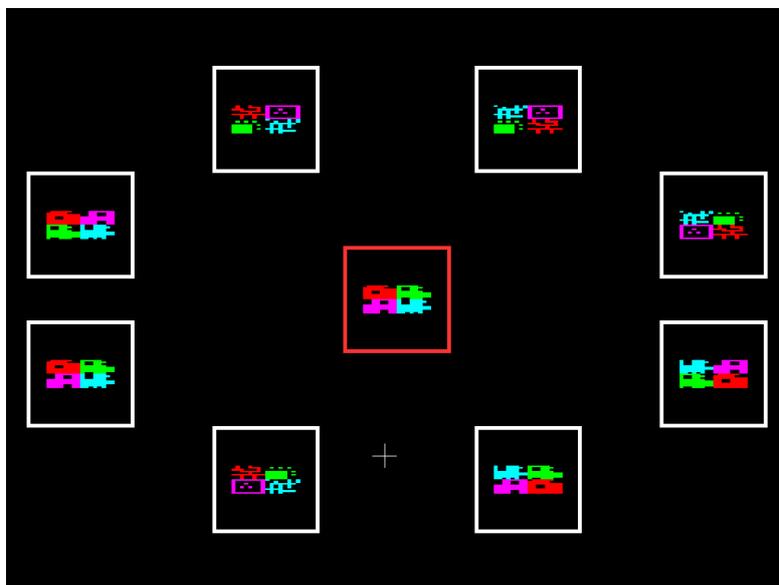
**Figura 9.** Spatial Span (SSP).

*Choice Reaction Time (CRT).* El CRT es un test de tiempo de reacción con la particularidad de que los estímulos y las respuestas se introducen con la incertidumbre de dos posibles estímulos con dos posibles respuestas. La función cognitiva evaluada es el tiempo de reacción y la atención. Su duración total es de 7 minutos. Con la ayuda del pulsador el participante deberá tocar el botón derecho o izquierdo del mismo dependiendo de en qué lado de la pantalla aparezca el estímulo (flecha). Hay un ensayo de práctica compuesto de 24 intentos y dos de test compuesto de 50 intentos cada uno. El ordenador siempre da feedback, ya sea cuando la respuesta es errónea (opuesta), temprana o tardía. Ver figura 10.



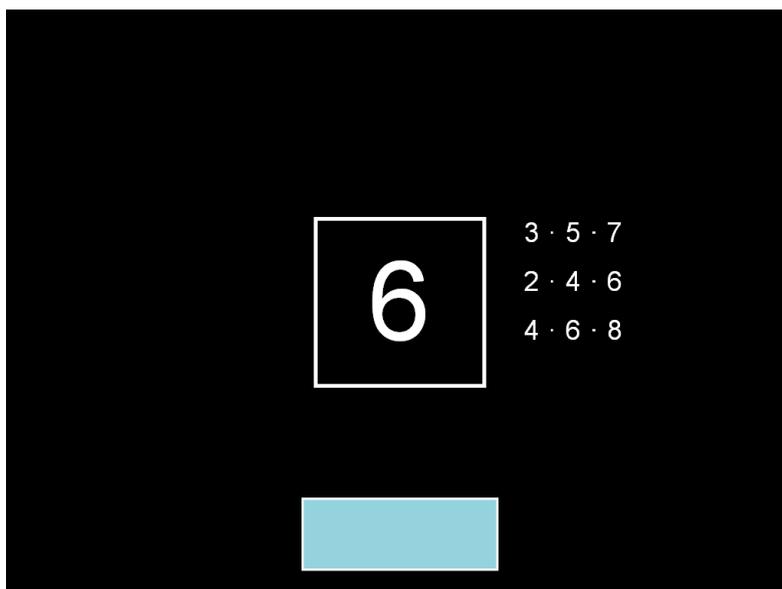
**Figura 10.** Choice Reaction Time (CRT)

*Match to Sample Visual Search (MTS)*. Evalúa velocidad de procesamiento, emparejamiento y discriminación visual. El participante debe presionar el botón del pulsador para dar comienzo a la tarea, en ese momento aparece un modelo abstracto compuesto de cuatro colores en el centro de la pantalla y tras una corta demora aparecen modelos a su alrededor con el que hay que emparejarlo. El participante debe encontrar la pareja, levantar el dedo del pulsador y tocar en la pantalla la pareja correspondiente. Todo debe hacerse con la misma mano. Habrá 2, 4 u 8 modelos entre los que elegir la pareja. En la figura 11 se recoge una representación de esta prueba.



**Figura 11.** Match to Sample Visual Search (MTS)

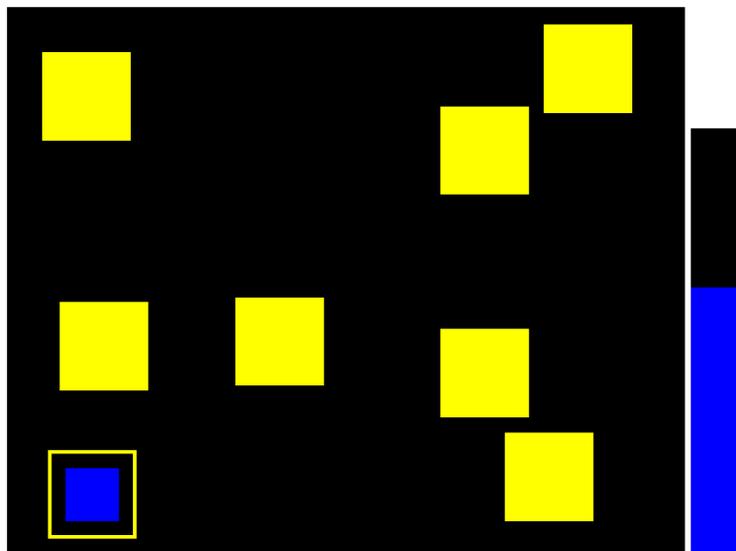
*Rapid Visual Information Processing (RVP)*. Este test es sensible a la disfunción de áreas de los lóbulos parietales y frontales, así como también es una medida sensible de rendimiento general. Su duración es de 7 minutos, existiendo tres modos para distintas franjas de edad. Si el niño tiene entre 4 y 8 años, la secuencia que debe encontrar es 123, si tiene entre 7 y 14 años la secuencia es 357, y finalmente existe un modo clínico para adolescentes mayores de 14 años, que no se emplea en este protocolo por ser esta edad criterio de exclusión. La función cognitiva evaluada es la atención visual sostenida. La tarea consiste en que se le presenta al participante en el lado derecho de la pantalla una secuencia de números (ej. 357), a continuación en el centro de la pantalla aparece un recuadro en el que van saliendo números constantemente. El participante debe fijar su atención y cada vez que aparezca la secuencia de números predeterminada a la derecha debe tocar el pulsador. En la fase de ensayo el participante recibe ayudas que se van retirando progresivamente hasta quedar la tarea como es originalmente, sin ningún elemento que le avise de que comienza la secuencia, ni tampoco habrá feedback por parte del evaluador de la ejecución en la fase de test. En la figura 12 recogemos una representación de esta prueba.



**Figura 12.** Rapid Visual Information Processing (RVP)

*Spatial Working Memory (SWM)*. El SWM es un test para evaluar la habilidad del participante en retener información espacial y manipular los ítems recordados en memoria de trabajo. Es un tarea autoordenada que también evalúa el uso de estrategias. El test aporta una medida sensible de la función del lóbulo frontal y disfunción

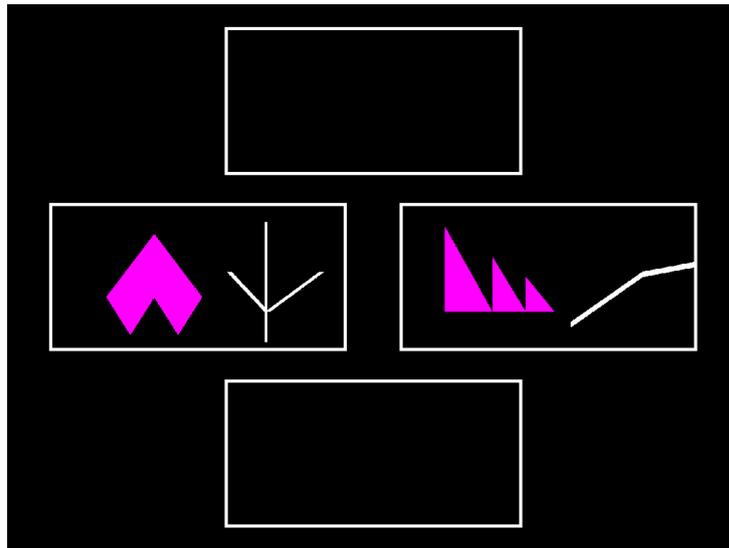
ejecutiva. Su duración es de 8 minutos. En la pantalla aparecen algunos cuadros de colores, el participante ha de encontrar el cuadro azul que se esconde debajo de algún cuadro de color. Cada vez que se encuentra un cuadro azul el participante debe colocarlo en la barra negra que aparece en el borde derecho de la pantalla. Dicha barra nos informa de cuántos cuadros azules debe encontrar el participante en cada ensayo. Es importante recordar que los cuadros azules escondidos nunca repiten posición, por lo que el participante deberá recordar dónde ha encontrado anteriormente el cuadro azul para no repetir la búsqueda en el mismo lugar ya que esto se considera error. Existen tres ensayos para cada nivel, y la cantidad de cuadros varia de 3 a 8 cuadros. En la figura 13 puede consultarse un ejemplo de esta prueba.



**Figura 13.** Spatial Working Memory (SWM)

*Intra/Extradimensional Shift (IED).* El IED es un test diseñado para la evaluación de la adquisición de reglas. Se trata de una prueba primordialmente sensible a las áreas fronto-estriatales. Evalúa las funciones cognitivas de mantenimiento y flexibilidad atencional y discriminación visual y atencional. Su duración es de 7 minutos. Al participante se le instruye que en la pantalla aparecerán dos imágenes y deberá marcar la correcta. En función de la respuesta seleccionada, el ordenador da el feedback y así el participante deberá inferir cuál es la regla/criterio a seguir. Después de completar un número de ensayos determinado (6) con la regla correcta, el programa cambia el criterio y el participante deberá encontrar la nueva regla. Existen diferentes

niveles de dificultad para crear los distintos criterios todos ellos combinando: imágenes, líneas adyacentes a la imagen y líneas superpuestas a la imagen. Ver figura 14.



**Figura 14.** *Intra/Extradimensional Shift (IED)*

*One Touch Stocking of Cambridge (OTS)*. El OTS está diseñado para la evaluación de la habilidad de planificación espacial. El test da una medida de la función del lóbulo frontal. La pantalla se presenta dividida en dos, en la parte superior hay tres bolas colocadas que forman un modelo, en la mitad inferior aparecen otras tres bolas con una distribución diferente. El participante deberá llevar a cabo dos tareas diferentes: 1. Ejecución: El participante debe conseguir copiar el modelo de la parte superior en la parte inferior moviendo las piezas, pero se le advierte que debe hacerlo en el menor número de movimientos posibles y además nunca se podrá sacar una pieza que esté debajo de otra sin sacar primero la superior. 2. Planificación: el participante debe pensar en cuántos movimientos podría resolver el problema y seleccionar su respuesta entre una de las que aparecen en la parte inferior de la pantalla. En la figura 15 recogemos un ejemplo de los estímulos utilizados en esta prueba. En la parte izquierda aparece la tarea de ejecución, en la derecha de la planificación.

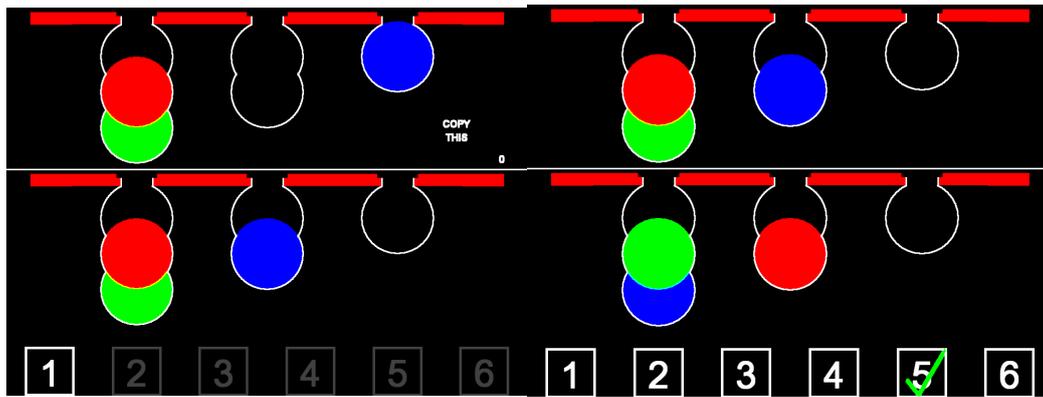


Figura 15. One Touch Stocking of Cambridge (OTS)

*Stop Signal Task (SST)*. Este test está diseñado para evaluar la inhibición de respuesta, que además estima un tiempo de reacción. La tarea consiste en dos partes: *Entrenamiento*: en el centro de la pantalla aparece una flecha que señala a la izquierda o la derecha, en función de ello el participante debe presionar el botón izquierdo o derecho del pulsador tan pronto como le sea posible. *Test*: Se mantiene la misma tarea pero en esta ocasión siempre que la presentación de una flecha aparezca asociada a un sonido el participante NO debe presionar el pulsador. Ambas fases dan feedback de acierto o error. Una imagen de esta prueba aparece en la figura 16.

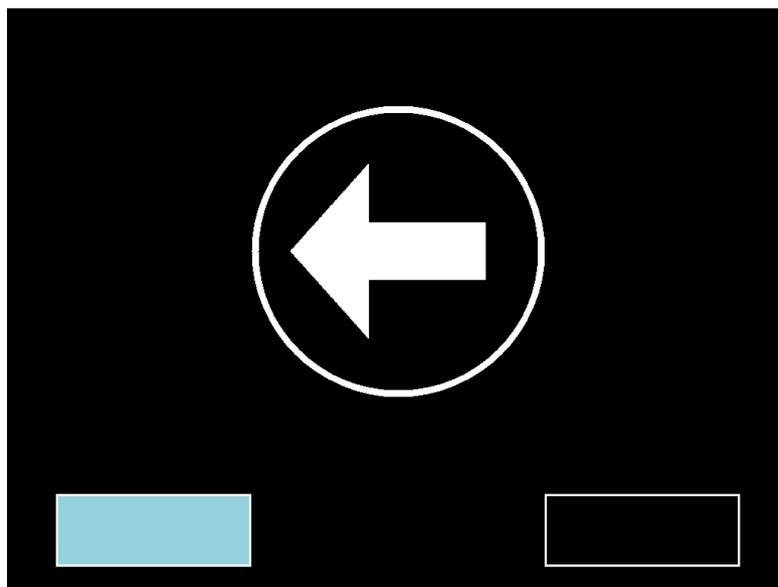
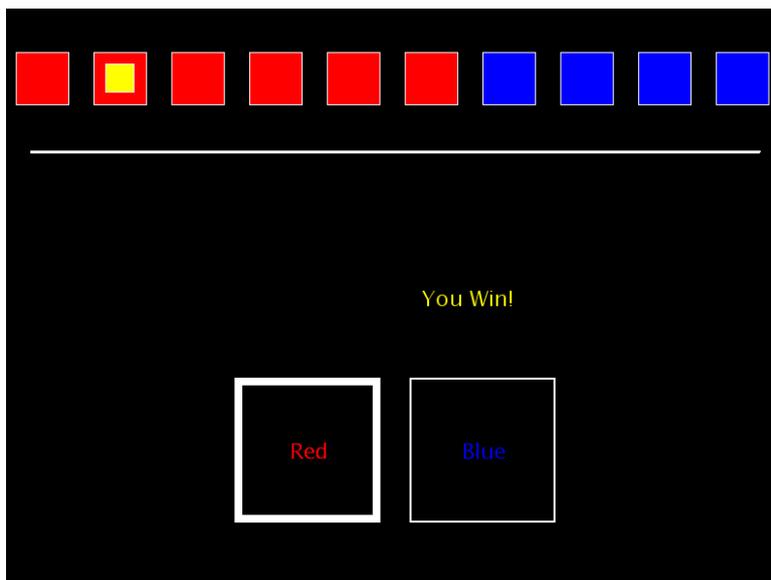


Figura 16. Stop Signal Task (SST)

*Cambridge Gambling Task (CGT)*. El CGT ha sido diseñado para evaluar toma de decisiones y conductas de toma de riesgo en un contexto libre de aprendizaje. La información relevante se le presenta al participante en la pantalla y no necesita aprender ni retener información a lo largo de los ensayos consecutivos. La tarea tiene una duración de 30 minutos y presenta dos modos, apuesta ascendente primero y apuesta descendente después. La función cognitiva que evalúa es la toma de decisiones y riesgo así como la impulsividad. En la tarea se le presenta al participante en la parte superior de la pantalla una fila de 10 cuadros, los cuales aparecen coloreados de rojo o azul según una distribución aleatoria. El participante debe decidir debajo de qué color se encuentra escondido un cuadro amarillo. En la fase de práctica el participante simplemente selecciona en la parte inferior de la pantalla la opción azul o rojo, tras lo cual se descubre el cuadro amarillo, así se le informa de si ha perdido o ganado. Una vez el participante se ha familiarizado con la prueba, se le informa de que con esta tarea se pueden ganar puntos y el objetivo sería ganar la mayor cantidad de puntos posibles, por ello cuando decida debajo de qué color se encuentra el cuadro amarillo tendrá que apostar la cantidad de puntos que desee arriesgar. Así pues, el participante primero decide el color bajo el que se esconde el cuadro y luego la cantidad de puntos que desea apostar por su decisión. Existen dos tipos de apuestas, el participante se expondrá a las dos pero el orden de las mismas depende del modo seleccionado. Apuesta ascendente: la cantidad de puntos que puede apostar el participante tras cada decisión asciende a medida que pasa el tiempo, de tal modo que el participante debe esperar para apostar grandes cantidades. Apuesta descendente: la cantidad de puntos que puede apostar el participante tras cada decisión desciende a medida que pasa el tiempo, de tal modo que el participante debe apurarse para apostar grandes cantidades. Un ejemplo de los ítems utilizados en esta prueba puede consultarse en la figura 17.



**Figura 17.** Cambridge Gambling Task (CGT)

### **9.3. Diseño**

El conjunto de investigaciones que conforman la presente Tesis Doctoral se ha desarrollando siguiendo un diseño factorial de medidas repetidas 3x3. Con las variables Grupo (TDAH-MTF, TDAH-ATX y Controles) y Momento de la Evaluación (Naive; tras tres meses del inicio del tratamiento farmacológico -Post1- y tras seis meses del inicio de la medicación -Post2-) como Variables de Agrupamiento. Las Variables Dependientes vienen determinadas por el rendimiento experimentado por los participantes en todas las funciones neuropsicológicas evaluadas. Los grupos estaban equiparados en edad, años de escolaridad, cociente intelectual y región de procedencia. Dado el perfil de desarrollo evolutivo de las funciones ejecutivas, todos los niños que formaban parte de los grupos experimentales tenían una edad igual o superior a 9 años e inferior a 12. Dadas las características del estudio desarrollado todos los participantes mostraban un perfil neuropsicológico deficitario al menos para el rendimiento ejecutivo en la evaluación Naive o pretest. Todos los participantes tenían el español como lengua materna. Tras las explicación a los padres y/o tutores del protocolo y las características del estudio recabamos su conformidad a través de la firma del correspondiente Consentimiento Informado. El conjunto de investigaciones realizadas cuentan con el Informe favorable del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Canarias (HUC).

#### **9.4. Procedimiento**

Este estudio abierto, prospectivo, controlado, aleatorizado ha comparado la eficacia de la atomoxetina y el metilfenidato en la mejora del funcionamiento ejecutivo, toma de decisiones y la atención en los niños con TDAH. Asimismo, ha evaluado el conjunto de cambios en el perfil neuropsicológico tras la administración de atomoxetina y metilfenidato, así como su mantenimiento a largo plazo de las ganancias experimentadas.

Inicialmente se pretendía seleccionar una muestra máxima de 30 participantes con TDAH y 15 controles, si bien debido a la dificultad para reclutar pacientes naive y a que desde el punto de vista ético una vez obtenida la significación estadística no debíamos incorporar más pacientes, el estudio se cerró al alcanzar una muestra con significación estadística. Se seleccionó así una muestra final de 45 participantes, 26 participantes con TDAH siguiendo los criterios del DSM-IV<sup>1</sup> y 19 participantes controles, equiparados en edad, CI y área geográfica. Todos los participantes fueron evaluados inicialmente por dos psiquiatras, especialistas en el diagnóstico y manejo de niños y adolescentes con TDAH. La duración del estudio fue de 6 meses para cada participante. La duración total del estudio ha sido de cuatro años.

La exploración basal consistió en la evaluación clínica y psicopatológica. Incluyó la valoración del cumplimiento de criterios diagnósticos DSM-IV, el despistaje de patología médica, neurológica y/o psiquiátrica concomitante y la exploración física general. El protocolo neuropsicológico basal incluyó el test de inteligencia K-BIT, Test de memoria de frases de Siegel & Ryan y el protocolo neuropsicológico seleccionado en la batería CANTAB. Tras la primera evaluación neuropsicológica (Naive), se seleccionaron a aquellos participantes con TDAH que presentaban un bajo rendimiento en el funcionamiento ejecutivo. Los participantes TDAH fueron aleatorizados y se les asignó a seis meses de tratamiento con atomoxetina o metilfenidato. El protocolo de pruebas neuropsicológicas fue administrado de nuevo a los tres meses (Post1) y a los seis meses (Post2) del inicio del tratamiento. Todos los participantes TDAH tuvieron un seguimiento clínico mensual, consistente en la valoración de la dosis de fármaco terapéutica, aparición de efectos secundarios y adherencia terapéutica. Ninguno recibió intervención psicoterapéutica ni estaban adscritos a programas de intervención psicopedagógica.

Los 26 niños con TDAH fueron aleatorizados y recibieron tratamiento con atomoxetina (N=13, rango de edad  $10\pm 1$ , CI  $106\pm 16,5$ ) o metilfenidato (N=13, rango de edad  $11\pm 1$ , CI  $96\pm 8$ ). Se prescribió una dosis de inicio estándar basada en el peso tanto para la atomoxetina como para el metilfenidato (1,5mg/kg/día para atomoxetina y 10mg/día para metilfenidato de liberación retardada, en una única dosis matinal), que fue ajustada semanalmente en función de la respuesta clínica, hasta llegar a dosis terapéuticas (óptima respuesta clínica con mínimos efectos secundarios) de 1,2mg/kg/día de atomoxetina y 30-40mg de metilfenidato de liberación retardada, basándonos en la información aportada por padres y profesores y en la exploración clínica. Esa dosis permaneció estable sin cambios hasta finalizar el estudio. De los 26 pacientes, 26 finalizaron el estudio. Tanto la atomoxetina como el metilfenidato fueron bien tolerados, y no se objetivó efectos secundarios más allá de la habitual pérdida de apetito leve inicial. Ningún paciente abandonó el estudio debido a los efectos secundarios ni a ningún otro motivo. Dado que los padres administraban el tratamiento, informaron de una buena adherencia terapéutica. La dosis media en el grupo de atomoxetina (N=13) fue de 40mg/día y la de metilfenidato (N=13) de 30mg/día. Paralelamente se seleccionó a un grupo control equiparado en edad (rango de edad  $11\pm 1$ ), área geográfica y CI ( $106\pm 16,5$ ). Se les administró la misma batería neuropsicológica basal, a los tres meses (Post1) y a los seis meses (Post2). En la tabla 11 se recoge el esquema del procedimiento seguido en el presente trabajo.

**Tabla 11.** Esquema del procedimiento de evaluación

---

1	Identificación por parte de dos Psiquiatras adscritos a la Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Universitario de Canarias de la muestra de niños y niñas con TDAH.
2	Identificación de los 19 niños controles.
3	Primera evaluación neuropsicológica según el protocolo elaborado tanto de la muestra TDAH como de los controles.
4	Aleatorización por orden de llegada al grupo de metilfenidato y al de atomoxetina (Strattera®). <ul style="list-style-type: none"><li>a. Inicio de la administración de metilfenidato de liberación retardada 10mg (Medikinet®) hasta llegar a la dosis terapéutica eficaz evaluada por el psiquiatra en los pacientes TDAH.</li><li>b. Inicio de la administración de Strattera con 0,5mg/Kg. durante la primera semana incrementando hasta 1,2mg/kg hasta alcanzar dosis eficaz a los TDAH. Se motivó a los padres a la adhesión terapéutica.</li></ul>
5	Tras 3 meses de administración crónica del fármaco se llevó a cabo la segunda evaluación

---

neuropsicológica a toda la muestra (TDAH con ATX, TDAH con MTF y controles) con la forma paralela del protocolo de evaluación neuropsicológica administrado en la primera evaluación. Pusimos especial cuidado en variar las tareas utilizadas para medir las distintas funciones minimizando de este modo el posible efecto del aprendizaje. La batería CANTAB lo permite.

- 6 Tras 6 meses de administración crónica del fármaco se realizó la tercera y última evaluación a toda la muestra, de nuevo con una forma paralela para minimizar el efecto de aprendizaje.
  - 7 Elaboración y entrega a los padres/tutores que lo solicitaron, del correspondiente Informe Neuropsicológico.
- 

## **Análisis de datos**

Las puntuaciones directas obtenidas por todos los participantes en las distintas tareas administradas fueron analizadas mediante: análisis descriptivos, análisis múltiple de la varianza (MANOVA), análisis de medidas repetidas, análisis *post-hoc* (*Tukey-Sd*) para estudiar las interacciones del Manova y análisis de la potencia de los efectos encontrados según el estadístico *d- Cohen*. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 21 para Mac.

## **10. Resultados**

Para dar cuenta de las hipótesis propuestas, hemos de llevar a cabo dos tipos de análisis. De una parte tenemos que comprobar la existencia o no de diferencias grupales en las distintas pruebas administradas en los tres momentos de evaluación (Naive, Post1 y Post2). Un segundo bloque de análisis pretende responder a la pregunta, si la administración crónica de la medicación pautada (ATX o MED) hace que los niños y niñas diagnosticados con TDAH mejoran su rendimiento neuropsicológico cuando son comparados consigo mismos.

### **10.1. Análisis de diferencias grupales**

#### *10.1.1. Velocidad de Procesamiento*

En un primer nivel de análisis nos interesó estudiar la existencia de diferencias significativas entre los tres grupos experimentales en la *Velocidad de Procesamiento*.

Para ello realizamos un Manova según el diseño Grupo por Momento de Evaluación con las puntuaciones obtenidas por los participantes en las pruebas Motor Screening (MOT) y el Big/Little Circle (BLC) pertenecientes a la batería CANTAB. Los resultados encontrados para la medida de tiempo de respuesta según la prueba MOT pusieron de manifiesto que no existen diferencias entre los grupos en la evaluación Naive ( $F(2)=1,334$ ,  $p=0,274$ ;  $d=0,060$ ); pero si se encuentra para la evaluación a los tres meses de administración crónica del fármaco (Post1) ( $F(2)=3,922$ ,  $p=0,027$ ;  $d=0,157$ ) y en la evaluación a los seis meses (Post2) ( $F(2)=3,249$ ,  $p=0,049$ ;  $d=0,134$ ). Para la variable dependiente *errores* de esta misma prueba, los resultados encontrados pusieron de manifiesto la inexistencia de diferencias en las tres medias: Naive ( $F(2)=0,175$ ,  $p=0,840$ ;  $d=0,008$ ); post1 ( $F(2)=0,0588$ ,  $p=0,560$ ;  $d=0,027$ ) y post2 ( $F(2)=2,199$ ,  $p=0,124$ ;  $d=0,095$ ), respectivamente. Las medias y desviaciones típicas encontradas para esta prueba pueden consultarse en la tabla 12. Los análisis a posteriori se recogen en la tabla 13 para la variable dependiente *latencia* y en la tabla 14 para la variable *errores*. Como se puede observar, en la evaluación Naive, los tres grupos tienen un rendimiento similar tanto para la variable *latencia* como número de errores. En la evaluación a los tres meses el grupo tratado con MTF invierte significativamente menos tiempo que el grupo Control y un tiempo similar al grupo ATX. En la variable *errores* en el Post1 no se observan diferencias grupales. Por último, en el Post2 y para la variable *latencia*, se objetivó un mejor rendimiento del grupo tratado con ATX frente al grupo Control junto a un rendimiento similar al grupo tratado con MTF. Para la variable *errores*, nuevamente se registra un rendimiento similar en los tres grupos.

**Tabla 12.** Medias y desviaciones típicas para la Velocidad de Procesamiento medida según la prueba MOT por Grupo y Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
		TDAH				Controles	
		MTF		ATX		Media	SD
	Media	SD	Media	SD			
Latencia	Naive	746,22	152,5	873,4	233,8	802,8	201,2
	Post1	635,46	67,1	696,7	87,38	750,8	150,3
	Post2	680,21	147,1	594,6	61,5	695,8	116,5
Errores	Naive	13,07	1,98	12,79	2,75	12,54	2,65
	Post1	13,31	1,80	13,2	1,78	13,94	2,15
	Post2	13,05	1,28	13,01	0,81	14,44	2,92

**Tabla 13.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Velocidad de Procesamiento según el grupo y el momento de evaluación en la prueba Motor Screening (MOT) utilizando como variable dependiente Latencia (ms).

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	127,22	78,081	0,245
		Control	70,61	71,652	0,590
	MED	ATX	-127,22	78,081	0,245
		Control	-56,60	71,652	0,711
	Control	ATX	-70,61	71,652	0,590
		MED	56,60	71,652	0,711
Post1	ATX	MED	61,27	44,993	0,370
		Control	-54,08	41,288	0,389
	MED	ATX	-61,27	44,993	0,370
		Control	-115,36	41,288	0,021
	Control	ATX	54,08	41,288	0,398
		MED	115,36	41,288	0,021
Post2	ATX	MED	-85,55	44,868	0,149
		Control	-101,18	41,174	0,047
	MED	ATX	85,55	44,868	0,149
		Control	-15,62	41,174	0,924
	Control	ATX	101,18	41,174	0,047
		MED	15,62	41,174	0,924

**Tabla 14.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Velocidad de Procesamiento según el grupo y el momento de evaluación en la prueba Motor Screening (MOT) utilizando como variable dependiente Errores.

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	-0,2769	0,9852	0,957
		Control	0,2556	0,9041	0,957
	MED	ATX	0,2769	0,9852	0,957
		Control	0,5325	0,9041	0,827
	Control	ATX	-0,2556	0,9041	0,957
		MED	-0,5325	0,9041	0,827
Post1	ATX	MED	-0,0277	0,7686	0,999
		Control	-0,6547	0,7053	0,626
	MED	ATX	0,0277	0,7686	0,999
		Control	-0,6270	0,7053	0,650
	Control	ATX	0,6547	0,7053	0,626
		MED	0,6270	0,7053	0,650
Post2	ATX	MED	0,1531	0,8163	0,981
		Control	-1,2354	0,7491	0,237
	MED	ATX	-0,1531	0,8163	0,981
		Control	-1,3885	0,7491	0,165
	Control	ATX	1,2354	0,7491	0,237
		MED	1,3885	0,7491	0,165

Los datos obtenidos para la Velocidad de Procesamiento según la prueba BLC que evalúa el número de aciertos, pusieron de manifiesto ausencia de diferencias significativas entre los grupos en la evaluación Naive ( $F(2)=1,448$ ,  $p=0,246$ ;  $d=0,065$ ) unido a diferencias grupales en el post1 ( $F(2)=20,157$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,490$ ) y en el post2 ( $F(2)=8,938$ ,  $p=0,001$ ;  $d=0,299$ ). Las medias y desviaciones típicas encontradas para esta prueba pueden consultarse en la tabla 15. Los análisis a posteriori se recogen en la tabla 16. Tal y como se puede apreciar, los tres grupos presentan un rendimiento en la

evaluación Naive similar, junto a una mejora significativa del grupo ATX en la evaluación post1 tanto respecto al grupo Control como al grupo MTF. Un patrón similar de resultados se registra así mismo en la evaluación a los seis meses o post2.

**Tabla 15.** Medias y desviaciones típicas para la Velocidad de Procesamiento medida según la prueba BCL por Grupo y Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
		TDAH				Controles	
		MTF		ATX		Media	SD
	Media	SD	Media	SD			
Aciertos (BCL)	Naive	39,58	0,76	40,0	0,65	39,89	0,31
	Post1	39,23	0,70	40,0	0,87	39,94	0,22
	Post2	39,84	0,38	40,4	0,78	39,84	0,37

**Tabla 16.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Velocidad de Procesamiento según el Grupo y el Momento de Evaluación en la prueba Big/Little Circle (BLC) utilizando como variable dependiente Aciertos

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	0,315	0,226	0,989
		Control	-0,279	0,207	0,378
	MED	ATX	-0,315	0,226	0,989
		Control	-0,310	0,207	0,302
	Control	ATX	0,279	0,207	0,378
		MED	0,310	0,207	0,302
Post1	ATX	MED	-0,696	0,243	0,017
		Control	-1,408	0,223	0,0001
	MED	ATX	0,696	0,243	0,017
		Control	-0,712	0,223	0,007
	Control	ATX	1,408	0,223	0,0001
		MED	0,712	0,223	0,007
Post2	ATX	MED	-0,736	0,207	0,003
		Control	-0,733	0,190	0,001
	MED	ATX	0,736	0,207	0,003
		Control	0,003	0,190	1,000
	Control	ATX	0,733	0,190	0,001
		MED	-0,003	0,190	1,000

### 10.1.2. Análisis de la Atención

Como indicadores de la *Atención* hemos utilizado las pruebas: Span Spatial (SSP, directo); Choice Reaction Time (CRT); Match to Sample Visual Search (MTS) y Rapid Visual Information Processing (RVP), todas ellas pertenecientes a la batería CANTAB. El Span Spatial directo (SSP) posibilita la extracción de resultados según tres variables dependientes: Número de Intentos, Span y Número de Errores. Para la variable Número de Intentos no obtuvimos diferencias significativas en la evaluación Naive ( $F(2)=0,445$ ,  $p=0,644$ ;  $d=0,021$ ), pero si para la evaluación a los tres meses

( $F(2)=7,148$ ,  $p=0,002$ ;  $d=0,254$ ) y no para la evaluación a los seis meses ( $F(2)=0,185$ ,  $p=0,832$ ;  $d=0,009$ ). En la variable Span los resultados fueron: diferencias significativas en la evaluación Naive ( $F(2)=8,938$ ,  $p=0,001$ ;  $d=0,299$ ); en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=5,097$ ,  $p=0,010$ ;  $d=0,195$ ); pero no en la evaluación a los seis meses ( $F(2)=1,078$ ,  $p=0,349$ ;  $d=0,049$ ). Por último, para la variable número de errores obtuvimos: ausencia de diferencias en la evaluación Naive ( $F(2)=0,400$ ,  $p=0,673$ ;  $d=0,019$ ); también ausencia de diferencias en la evaluación post1 ( $F(2)=1,235$ ,  $p=0,301$ ;  $d=0,056$ ) y diferencias significativas entre los grupos en la evaluación post2 ( $F(2)=5,163$ ,  $p=0,010$ ;  $d=0,197$ ). Las medias y desviaciones típicas encontradas para esta prueba pueden consultarse en la tabla 17. Las comparaciones entre pares pueden consultarse en la tabla 18 para la variable número de intentos; en la 19 para la variable span y en la 20 para la variable errores.

**Tabla 17.** Medias y desviaciones típicas para la Atención según la prueba SSPdirecto según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable		Grupos					
		TDAH				Controles	
		MTF		ATX		Media	SD
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Número de intentos	Naive	9,66	1,33	8,76	3,63	9,26	1,96
	Post1	6,33	1,9	7,34	0,45	7,94	1,50
	Post2	9,16	2,05	5,80	0,89	8,84	2,06
Span	Naive	6,5	0,97	4,61	1,55	6,15	1,46
	Post1	4,5	1,51	5,00	0,90	5,73	1,52
	Post2	5,81	1,93	6,01	0,03	6,36	1,11
Errores	Naive	13,33	3,88	15,1	8,82	15,57	7,62
	Post1	9,83	2,62	10,8	1,24	11,63	5,38
	Post2	18,8	4,76	16,8	5,48	14,31	5,90

**Tabla 18.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo y el Momento de evaluación en la prueba SSPdirecto utilizando como variable dependiente Número de Intentos

<b>Variables</b>	<b>Grupos</b>		<b>Dif. de Media</b>	<b>Error Estd.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	-0,8992	0,9556	0,618
		Control	-0,4939	0,8769	0,840
	MED	ATX	0,8992	0,9556	0,618
		Control	0,4053	0,8769	0,889
	Control	ATX	0,4939	0,8769	0,840
		MED	-0,4053	0,8769	0,889
Post1	ATX	MED	-0,0015	0,5556	1,000
		Control	-1,6174	0,5098	0,008
	MED	ATX	0,0015	0,5556	1,000
		Control	-1,6158	0,5098	0,008
	Control	ATX	1,6174	0,5098	0,008
		MED	1,6158	0,5098	0,008
Post2	ATX	MED	-0,0031	0,6830	1,000
		Control	0,3179	0,6267	0,868
	MED	ATX	0,0031	0,6830	1,000
		Control	0,3210	0,6267	0,866
	Control	ATX	-0,3179	0,6267	0,868
		MED	-0,3210	0,6267	0,866

**Tabla 19.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo y el Momento de Evaluación en la prueba SSPdirecto utilizando como variable dependiente el Span.

<b>Variables</b>	<b>Grupos</b>		<b>Dif. de Media</b>	<b>Error Estd.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	-1,8846	0,5382	0,003
		Control	-1,5425	0,4939	0,009
	MED	ATX	1,8846	0,5382	0,003
		Control	0,3421	0,4939	0,769
	Control	ATX	1,5425	0,4939	0,009
		MED	-0,3421	0,4939	0,769
Post1	ATX	MED	0,2135	0,5034	1,000
		Control	-1,2368	0,4619	0,028
	MED	ATX	-0,2135	0,5034	1,000
		Control	-1,3459	0,4619	0,028
	Control	ATX	1,2368	0,4619	0,028
		MED	1,3459	0,4619	0,028
Post2	ATX	MED	-0,0154	0,4963	0,999
		Control	-0,5684	0,4554	0,432
	MED	ATX	0,0154	0,4963	0,999
		Control	-0,5530	0,4554	0,452
	Control	ATX	0,5684	0,4554	0,432
		MED	0,5530	0,4554	0,452

**Tabla 20.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba SSPdirecto utilizando como variable dependiente el Número de Errores.

<b>Variables</b>	<b>Grupos</b>		<b>Dif. de Media</b>	<b>Error Estd.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	1,822	2,813	0,795
		Control	-0,425	2,582	0,985
	MED	ATX	-1,822	2,813	0,795
		Control	-2,247	2,582	0,662
	Control	ATX	0,425	2,582	0,985
		MED	2,247	2,582	0,662
Post1	ATX	MED	-0,001	1,488	1,000
		Control	-1,801	1,366	0,393
	MED	ATX	0,001	1,488	1,000
		Control	-1,800	1,366	0,394
	Control	ATX	1,801	1,366	0,393
		MED	1,800	1,366	0,394
Post2	ATX	MED	-0,015	1,816	1,000
		Control	4,484	1,667	0,027
	MED	ATX	0,154	1,816	1,000
		Control	4,499	1,667	0,026
	Control	ATX	-4,484	1,667	0,027
		MED	-4,499	1,667	0,026

Como puede apreciarse, para la variable número de intentos, partiendo de un rendimiento similar en la evaluación Naive, ambos grupos con TDAH superan al grupo control en la evaluación a los tres meses, es decir, realizan un menor número de intentos para resolver la tarea pero se vuelven a igualar en la evaluación post2. Para la variable dependiente span, esto es, cantidad de información que se es capaz de retener de forma inmediata, hemos objetivado que los grupos con TDAH muestran inicialmente (evaluación Naive) un rendimiento significativamente inferior al grupo Control y además, el grupo al que se asigna metilfenidato es mejor que el grupo con ATX. En la evaluación a los tres meses, se igualan los grupos MTF y ATX pero siguen mostrando un rendimiento inferior al grupo Control. Por último, en la evaluación post2 los tres grupos se igualan. El patrón de resultados objetivado para la variable dependiente número de errores pone de manifiesto que los tres grupos tienen un rendimiento similar en las evaluaciones Naive y post1 sin embargo, en la evaluación post2 sigue la igualdad entre los dos grupos con TDAH pero ambos cometen un mayor número de errores que el grupo control.

El Choice Reaction Time (CRT), es una medida importante de la atención que expresa sus resultados en términos de errores de omisión y comisión, latencia de respuesta y número de ensayos. Tras la realización de los correspondientes Manovas con todas estas variables dependientes y siguiendo del diseño de Grupo por Momento de Evaluación hemos obtenido que en el número total de ensayos correctos, no hay diferencias entre los grupos en la evaluación Naive ( $F(2)=1,155$ ,  $p=0,325$ ;  $d=0,052$ ); si

se encuentran en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=3,722$ ,  $p=0,033$ ;  $d=0,151$ ); pero no aparecen a los seis meses ( $F(2)=2,029$ ,  $p=1,44$ ;  $d=0,088$ ). Para la variable dependiente total de ensayos incorrectos los resultados mostraron: ausencia de diferencias en los tres momentos de evaluación Naive ( $F(2)=1,050$ ,  $p=0,325$ ;  $d=0,048$ ); post1 ( $F(2)=0,741$ ,  $p=0,483$ ;  $d=0,034$ ); post2 ( $F(2)=1,460$ ,  $p=0,244$ ;  $d=0,065$ ), respectivamente. Para la variable dependiente latencia media de ensayos correctos, obtuvimos que los grupos difieren en la evaluación Naive ( $F(2)=14,683$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,411$ ); también lo hacen en la evaluación post1 ( $F(2)=9,599$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,314$ ); pero se vuelven a igualar en el post2 ( $F(2)=0,700$ ,  $p=0,502$ ;  $d=0,032$ ). Para el caso de la latencia correcta máxima, hemos evidenciado: diferencias grupales significativas en la evaluación Naive ( $F(2)=11,643$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,357$ ); junto a ausencia de diferencias en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=0,452$ ,  $p=0,640$ ;  $d=0,021$ ) y a los seis meses ( $F(2)=0,439$ ,  $p=0,647$ ;  $d=0,020$ ). Para los errores de comisión obtuvimos que: hay tendencia hacia la significación en la evaluación Naive ( $F(2)=3,109$ ,  $p=0,055$ ;  $d=0,129$ ); ausencia de diferencias la evaluación post1 ( $F(2)=1,362$ ,  $p=0,084$ ;  $d=0,138$ ); y en la evaluación post2 ( $F(2)=0,093$ ,  $p=0,912$ ;  $d=0,004$ ). En último término para la variable dependiente errores de omisión el patrón de resultados encontrados mostró: diferencias significativas entre los grupos en la evaluación Naive ( $F(2)=17,422$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,453$ ); ausencia de diferencias en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=0,674$ ,  $p=0,515$ ;  $d=0,031$ ); y también ausencia de diferencias a los seis meses ( $F(2)=0,235$ ,  $p=0,321$ ;  $d=0,045$ ). Las medias y desviaciones típicas encontradas para todas estas variables están recogidas en la tabla 21. Los resultados encontrados para las comparaciones por pares pueden consultarse en la tabla 22 para el número total de ensayos correctos; en la tabla 23 para el número total de ensayos incorrectos; en la tabla 24 para la latencia media de los ensayos correctos; en la tabla 25 para la latencia correcta máxima; en la tabla 26 para los errores de comisión y en la tabla 27 para los errores de omisión.

**Tabla 21.** Medias y desviaciones típicas para la Atención según la prueba CRT según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
		TDAH				Controles	
		MTF		ATX		Media	SD
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Total ensayos correctos	Naive	97,63	1,13	96,46	0,51	97,05	2,81
	Post1	97,07	1,11	97,00	0,01	98,10	1,76
	Post2	98,5	0,35	98,5	0,01	97,68	2,02
Total ensayos incorrectos	Naive	1,83	0,95	2,53	0,51	2,78	2,69
	Post1	2,31	0,88	2,3	0,01	1,89	1,55
	Post2	1,33	0,52	1,33	0,01	2,05	2,09
Latencia media ensayos correctos	Naive	399,19	73,98	723,38	288,49	458,25	66,36
	Post1	371,06	30,98	377,00	29,02	467,32	108,3
	Post2	380,92	41,01	382	40,1	398,35	66,66
Latencia correcta máxima	Naive	737,00	190,20	2010,38	1057,46	1101,15	606,8
	Post1	1032,38	227,09	1123,6	321,09	1116,64	409,7
	Post2	945,13	197,65	903,12	213,8	1019,31	366,7
Errores de comisión	Naive	0,50	0,54	0,52	0,51	0,10	0,45
	Post1	0,30	0,54	0,49	0,32	0,15	0,50
	Post2	0,16	0,26	0,17	0,23	0,21	0,53
Errores de omisión	Naive	0,29	0,03	0,33	3,88	0,00	0,00
	Post1	0,15	0,09	0,16	2,56	0,05	0,22
	Post2	0,14	0,07	0,09	1,99	0,00	0,00

**Tabla 22.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choise Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente el Número Total de Ensayos Correctos

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	-1,1692	0,7692	0,292
		Control	-0,5911	0,7058	0,682
	MED	ATX	1,1692	0,7692	0,292
		Control	0,5781	0,7058	0,693
	Control	ATX	0,5911	0,7058	0,682
		MED	-0,5781	0,7058	0,693
Post1	ATX	MED	-0,0769	0,5089	0,987
		Control	-1,1053	0,4670	0,058
	MED	ATX	0,0769	0,5089	0,987
		Control	-1,0283	0,4670	0,083
	Control	ATX	1,1053	0,4670	0,058
		MED	1,0283	0,4670	0,083
Post2	ATX	MED	0,0001	0,5262	1,000
		Control	0,8158	0,4829	0,221
	MED	ATX	0,0001	0,5262	1,000
		Control	0,8158	0,4829	0,221
	Control	ATX	-0,8158	0,4829	0,221
		MED	-0,8158	0,4829	0,221

**Tabla 23.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choise Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente el Número Total de Ensayos Incorrectos

<b>Variables</b>	<b>Grupos</b>		<b>Dif. de Media</b>	<b>Error Estd.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	0,7069	0,7293	0,600
		Control	-0,2510	0,6693	0,926
	MED	ATX	-0,7069	0,7293	0,600
		Control	-0,9579	0,6693	0,334
	Control	ATX	0,2510	0,6693	0,926
		MED	0,9579	0,6693	0,334
Post1	ATX	MED	-0,0154	0,4411	0,999
		Control	0,4053	0,4048	0,580
	MED	ATX	0,0154	0,4411	0,999
		Control	0,4206	0,4048	0,557
	Control	ATX	-0,4053	0,4048	0,580
		MED	-0,4206	0,4048	0,557
Post2	ATX	MED	-0,0015	0,5489	1,000
		Control	-0,7226	0,5037	0,333
	MED	ATX	0,0015	0,5489	1,000
		Control	-0,7211	0,5037	0,334
	Control	ATX	0,7226	0,5037	0,333
		MED	0,7211	0,5037	0,334

Como puede apreciarse en las tablas 22 y 23, los tres grupos evidencian en las tres evaluaciones (Naive, post1 y post2) un comportamiento similar. Es decir, tanto en el número de ensayos correctos como en el número de ensayos incorrectos, los grupos TDAH y controles partían de una situación similar que no se modifica por la administración crónica de los fármacos (MTF o ATX) pautados.

**Tabla 24.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choise Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente Latencia Media de los Ensayos Correctos (ms)

<b>Variables</b>	<b>Grupos</b>		<b>Dif. de Media</b>	<b>Error Estd.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	324,18	64,725	0,0001
		Control	265,13	59,396	0,0001
	MED	ATX	-324,18	64,725	0,0001
		Control	-59,056	59,396	0,585
	Control	ATX	-265,13	59,396	0,0001
		MED	59,056	59,396	0,585
Post1	ATX	MED	-0,0669	28,560	1,000
		Control	-96,328	26,209	0,002
	MED	ATX	0,0669	28,560	1,000
		Control	-96,262	26,209	0,002
	Control	ATX	96,328	26,209	0,002
		MED	96,262	26,209	0,002
Post2	ATX	MED	-0,0015	19,155	1,000
		Control	-17,439	17,578	0,586
	MED	ATX	0,0015	19,155	1,000
		Control	-17,437	17,578	0,586
	Control	ATX	17,439	17,578	0,586
		MED	17,439	17,578	0,586

La tabla 24 muestra que el grupo ATX invierte más tiempo en la resolución de los ensayos correctos en la evaluación Naive que los otros dos grupos. Sin embargo, ya en la evaluación a los tres meses, muestra un rendimiento similar al grupo tratado con MTF y significativamente superior (tarda menos) al grupo control. Un comportamiento similar se objetiva para el grupo tratado con MTF. Por último, en el post2 desaparecen todas las diferencias grupales.

**Tabla 25.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choise Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente Latencia Correcta Máxima (ms)

<b>Variables</b>	<b>Grupos</b>		<b>Dif. de Media</b>	<b>Error Estd.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	1273,38	273,89	0,0001
		Control	909,22	251,34	0,002
	MED	ATX	-1273,38	273,89	0,0001
		Control	-364,15	251,34	0,326
	Control	ATX	-909,226	251,34	0,002
		MED	364,15	251,34	0,326
Post1	ATX	MED	-0,3846	115,47	1,000
		Control	-84,641	105,96	0,706
	MED	ATX	0,3846	115,47	1,000
		Control	-84,257	105,96	0,708
	Control	ATX	84,641	105,96	0,706
		MED	84,257	105,96	0,708
Post2	ATX	MED	-0,0308	102,88	1,000
		Control	-74,215	94,417	0,721
	MED	ATX	0,0308	102,88	1,000
		Control	-74,185	94,421	0,719
	Control	ATX	74,215	94,417	0,721
		MED	74,185	94,421	0,714

Los resultados encontrados para la variable dependiente latencia correcta máxima evidencian claramente los efectos beneficiosos de la medicación. En efecto, obsérvese como el grupo tratado con ATX parte de una situación inicial en la que invierte más tiempo que los grupos MTF y controles en la realización de la tarea. Sin embargo, ya en la evaluación post1 su rendimiento se igual tanto al grupo MTF como a los controles. Además, este patrón se mantiene a los seis meses (post2). El grupo tratado con metilfenidato no se diferencia del grupo control en ninguna de las tres medidas.

**Tabla 26.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choise Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente Errores de Comisión

<b>Variables</b>	<b>Grupos</b>		<b>Dif. de Media</b>	<b>Error Estd.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	0,0385	0,1963	0,979
		Control	0,3563	0,1801	0,130
	MED	ATX	0,0385	0,1963	0,979
		Control	0,3947	0,1801	0,084
	Control	ATX	-0,3563	0,1801	0,130
		MED	-0,3947	0,1801	0,084
Post1	ATX	MED	0,3456	0,1714	1,000
		Control	0,3421	0,1573	0,087
	MED	ATX	-0,3456	0,1714	1,000
		Control	0,3421	0,1573	0,087
	Control	ATX	-0,3421	0,1573	0,087
		MED	-0,3421	0,1573	0,087
Post2	ATX	MED	-0,0031	0,1481	1,000
		Control	0,0505	0,1359	0,927
	MED	ATX	0,0031	0,1481	1,000
		Control	-0,0474	0,1359	0,935
	Control	ATX	0,0505	0,1359	0,927
		MED	0,0474	0,1359	0,935

**Tabla 27.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba Choise Reaction Time (CRT) utilizando como variable dependiente Errores de Omisión

<b>Variables</b>	<b>Grupos</b>		<b>Dif. de Media</b>	<b>Error Estd.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	0,5385	0,1801	0,130
		Control	0,5385	0,1801	0,0001
	MED	ATX	-0,5385	0,1087	0,130
		Control	0,3456	0,0998	0,0001
	Control	ATX	-0,5385	0,1087	0,0001
		MED	-0,3456	0,0998	0,0001
Post1	ATX	MED	0,0001	0,5891	1,000
		Control	-0,0526	0,0540	0,597
	MED	ATX	0,0001	0,0589	1,000
		Control	-0,0526	0,0540	0,597
	Control	ATX	0,0526	0,0540	0,597
		MED	0,0526	0,0540	0,597
Post2	ATX	MED	0,1451	0,0349	0,324
		Control	0,1671	0,1783	0,123
	MED	ATX	-0,1451	0,0349	0,324
		Control	0,1389	0,1430	0,341
	Control	ATX	-0,1671	0,1783	0,123
		MED	-0,1389	0,1430	0,341

Los errores de comisión y omisión son dos medidas típicas de la atención. Si bien las comisiones son usadas en ocasiones además como indicadores de impulsividad y por lo tanto de alteraciones en la inhibición. En nuestro caso, y tal y como refleja la tabla 26, los tres grupos tienen un comportamiento similar en las tres medidas. Sin embargo, para los errores de omisión (ver tabla 27) partimos de una situación inicial en la que los dos grupos con TDAH muestran significativamente un mayor número de este

tipo de errores que desaparecen en el post1 y en el post2. Nuevamente y para esta variable se aprecian los efectos beneficiosos de la medicación.

El rendimiento en Atención de todos los participantes fue evaluado también con el Match to Sample Visual Search (MTS). La prueba nos informa de la latencia de respuesta y del número de aciertos. Para la variable dependiente latencia, hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos en la evaluación Naive ( $F(2)=13,929$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,399$ ); en la evaluación post1 ( $F(2)=31,064$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,597$ ); pero desaparecen en la evaluación post2 ( $F(2)=2,034$ ,  $p=0,144$ ;  $d=0,088$ ). Cuando la variable dependiente era el número de aciertos los resultados obtenidos objetivaron ausencia de diferencias grupales en la evaluación Naive ( $F(2)=1,821$ ,  $p=0,174$ ;  $d=0,080$ ) y en el post1 ( $F(2)=3,077$ ,  $p=0,057$ ;  $d=0,128$ ); junto a diferencias significativas en el post2 ( $F(2)=10,567$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,335$ ). Las medias y desviaciones típicas encontradas para este análisis pueden consultarse en la tabla 28. Los análisis a posteriori realizados para las variables dependientes latencia y número de aciertos pueden consultarse en las tablas 29 y 30 respectivamente.

**Tabla 28.** Medias y desviaciones típicas para la Atención según la prueba MTS según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
		TDAH				Controles	
		MTF		ATX		Media	SD
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Latencia	Naive	642,75	125,3	1470,2	920,6	564,03	142,4
	Post1	719,08	351,1	1792,3	797,0	465,0	159,06
	Post2	553,86	94,01	572,0	90,7	719,8	380,5
Aciertos	Naive	15,9	0,86	15,0	4,00	16,68	0,94
	Post1	16,0	1,19	15,8	1,57	16,84	0,95
	Post2	15,5	0,69	15,6	0,96	16,89	1,04

**Tabla 29.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de Evaluación en la prueba MTS utilizando como variable dependiente la Latencia (ms)

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	827,51	198,20	0,0001
		Control	906,23	181,88	0,0001
	MED	ATX	-827,51	198,20	0,0001
		Control	78,71	181,88	0,902
	Control	ATX	-906,23	181,88	0,0001
		MED	-78,71	181,88	0,902
Post1	ATX	MED	690,39	132,03	0,0001
		Control	944,46	121,16	0,0001
	MED	ATX	-690,39	132,03	0,0001
		Control	254,07	121,16	0,103
	Control	ATX	-944,46	221,16	0,0001
		MED	-254,07	121,16	0,103
Post2	ATX	MED	18,220	101,47	0,982
		Control	-147,74	93,12	0,263
	MED	ATX	-18,22	101,47	0,982
		Control	-165,96	93,12	0,188
	Control	ATX	147,74	93,12	0,263
		MED	165,96	93,12	0,188

Tal y como se observa en la tabla 29 los dos grupos con TDAH invierten en la evaluación Naive un tiempo significativamente mayor al invertido por el grupo de control. Además, el grupo tratado con ATX parte de una situación inicial peor que el grupo con MTF. En la evaluación a los tres meses, el grupo MTF ya obtiene un rendimiento similar al grupo control, no así el grupo ATX que es inferior tanto al grupo control como al MTF. Por último, en la evaluación post2 se igualan los tres grupos, evidenciado, a nuestro juicio los beneficios de la medicación.

**Tabla 30.** Análisis post-hoc para el rendimiento en Atención según el Grupo por el Momento de evaluación en la prueba MTS utilizando como variable dependiente Aciertos

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	0,1623	0,4764	0,938
		Control	-0,6073	0,4371	0,356
	MED	ATX	-0,1623	0,4764	0,938
		Control	-0,7696	0,4371	0,195
	Control	ATX	0,6073	0,4371	0,356
		MED	0,7696	0,4371	0,195
Post1	ATX	MED	-0,1708	0,4819	0,933
		Control	-0,9960	0,4423	0,074
	MED	ATX	0,1708	0,4819	0,933
		Control	-0,8252	0,4423	0,161
	Control	ATX	0,9960	0,4423	0,074
		MED	0,8252	0,4423	0,161
Post2	ATX	MED	0,0308	0,3360	0,996
		Control	-1,2794	0,3359	0,001
	MED	ATX	-0,0308	0,3660	0,996
		Control	-1,3101	0,3359	0,001
	Control	ATX	1,2794	0,3359	0,001
		MED	1,3101	0,3359	0,001

Por lo que se refiere al número de aciertos, y tal y como se recoge en la tabla 30, aparece a los seis meses un resultado nos esperado. En efecto, tanto en la evaluación Naive como en el post1 los tres grupos tienen un nivel de aciertos similar. Sin embargo, en el post2, el grupo de control se diferencia significativamente (mejor rendimiento) que los grupos con TDAH.

Una última prueba destinada a la evaluación de la atención que utilizamos fue el Rapid Visual Information Processing (RVP). Evalúa, número de aciertos, número de errores, falsas alarmas, rechazos correctos y latencia media. En los Manovas desarrollados según el diseño Momento de Evaluación por Grupo obtuvimos los siguientes resultados. Para la variable dependiente aciertos obtuvimos diferencias significativas entre los grupos en la evaluación Naive ( $F(2)=3,496$ ,  $p=0,039$ ;  $d=0,143$ ); ausencia de diferencias en el post1 ( $F(2)=2,81$ ,  $p=0,071$ ;  $d=0,118$ ) y en el post2 ( $F(2)=1,077$ ,  $p=0,083$ ;  $d=0,108$ ). Para la variable dependiente errores, hemos obtenido ausencia de diferencias en las tres medidas, evaluación Naive ( $F(2)=2,563$ ,  $p=0,089$ ;  $d=0,109$ ); post1 ( $F(2)=0,200$ ,  $p=0,819$ ;  $d=0,009$ ); post2 ( $F(2)=1,077$ ,  $p=0,168$ ;  $d=0,028$ ). Para la variable dependiente falsas alarmas hemos obtenido, ausencia de diferencias en la evaluación Naive ( $F(2)=1,989$ ,  $p=0,150$ ;  $d=0,087$ ); en el post1 ( $F(2)=0,471$ ,  $p=0,627$ ;  $d=0,022$ ) y también en el post2 ( $F(2)=2,694$ ,  $p=0,079$ ;  $d=0,114$ ). En el número de rechazos, hemos obtenido diferencias significativas entre los grupos en la evaluación Naive ( $F(2)=17,11$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,449$ ); ausencia de diferencia en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=0,656$ ,  $p=0,524$ ;  $d=0,030$ ) y ausencia de diferencias también en el post2 ( $F(2)=0,984$ ,  $p=0,621$ ;  $d=0,222$ ). Por último para la variable dependiente latencia media hemos obtenido diferencias significativas en los tres momentos de evaluación, Naive ( $F(2)=7,981$ ,  $p=0,001$ ;  $d=0,275$ ); post1 ( $F(2)=19,87$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,486$ ); post2 ( $F(2)=27,33$ ,  $p=0,0001$ ;  $d=0,566$ ). En la tabla 31 se recogen las medias y desviaciones típicas obtenidas para las cinco variables dependientes que nos ofrece el RVP.

**Tabla 31.** Medias y desviaciones típicas para la Atención según la prueba RVP según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
		TDAH				Controles	
		MTF		ATX		Media	SD
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Aciertos	Naive	22,00	2,04	13,38	5,18	17,42	3,93
	Post1	21,07	1,70	20,05	2,00	19,73	3,31
	Post2	22,63	0,78	21,03	1,09	20,57	2,36
Errores	Naive	4,07	1,32	5,53	0,51	4,52	1,16
	Post1	2,81	1,70	2,78	0,99	2,42	1,74
	Post2	1,33	0,78	1,05	1,03	1,78	1,13
Falsas Alarmas	Naive	0,83	0,48	0,87	0,54	2,89	1,04
	Post1	1,00	0,81	1,03	0,85	2,36	1,30
	Post2	0,33	0,33	0,33	0,56	1,63	0,76
Rechazos correctos	Naive	270,0	5,00	278,03	4,99	257,89	11,9
	Post1	268,63	3,80	274,2	4,02	270,01	10,9
	Post2	272,66	1,39	275,32	3,99	266,94	6,07
Latencia media	Naive	373,02	71,67	378,01	71,3	362,27	61,4
	Post1	561,9	194,2	365,12	33,4	340,04	59,75
	Post2	324,03	33,09	325,23	45,9	334,15	49,68

El análisis por pares realizado a posteriori con el objetivo de estudiar las diferencias grupales dos a dos puso de manifiesto que para la variable dependiente aciertos, los tres grupos eran iguales ( $F < 1$ ) en las tres medidas, naive, post1 y post2. Para la variable dependiente errores, el patrón de resultados es similar ( $F < 1$ ) en las tres medidas. Para la variable dependiente falsas alarmas, los resultados van en la misma línea, esto es, ausencia de diferencias en el contraste dos a dos en los tres momentos de la evaluación neuropsicológica realizada. En el número de rechazos, hemos objetivado que en la evaluación Naive, el grupo ATX tienen un mayor número de rechazos que el grupo MTF ( $p = 0,0001$ ) y que el grupo control ( $p = 0,003$ ). Por su parte el grupo MTF tiene también más rechazos correctos que el grupo control ( $p = 0,02$ ). Por último, para la latencia media, hemos obtenido que el grupo ATX tarda más que los otros dos grupos en la evaluación Naive (MTF,  $p < 0,006$ ); (Control,  $p < 0,002$ ). En la evaluación post1, ambos grupos con TDAH se igualan pero siguen siendo diferentes en el contraste dos a dos al grupo control (ATX,  $p < 0,0001$ ); (MTF,  $p < 0,041$ ).

10.1.3. Análisis de la Memoria de Trabajo Verbal

En el caso de la memoria de trabajo verbal medida mediante la prueba de Memoria de Frases de Siegel y Ryan, obtuvimos diferencias significativas entre los grupos en la evaluación Naive ( $F(2)=63,08$ ,  $P<0,0001$ ;  $d=0,750$ ); pero no en la evaluación a los tres meses ( $F(2)= 0,13$ ;  $p=0,87$ ;  $d= 0,006$ ), ni en la evaluación a los seis meses ( $F(2)= 2,81$ ;  $p=0,71$ ;  $d=0,118$ ). Las medias y desviaciones típicas obtenidas para esta función por cada grupo y en cada uno de los tres momentos de evaluación pueden consultarse en la tabla 32.

**Tabla 32.** Medias y desviaciones típicas para la Memoria de Trabajo Verbal según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
	TDAH				Controles		
	MTF		ATX		Media	SD	
Media	SD	Media	SD				
Memoria trabajo Verbal	Naive	2,76	0,43	2,61	0,61	4,26	0,45
	Post1	4,01	0,40	3,92	0,49	4,05	0,91
	Post2	4,15	0,55	4,0	0,13	4,36	0,49

Los análisis *post-hoc* realizados para los tres momentos de evaluación pueden consultarse en la tabla 33. Como se observa ambos grupos de TDAH se diferencia del control sólo en la evaluación Naive, con un peor rendimiento, pero no entre ellos. Dichas diferencias desaparecen tanto a los tres como a los seis meses. Estos resultados indican un claro beneficio de la medicación.

**Tabla 33.** Análisis Post-hoc para el rendimiento en memoria de trabajo verbal según Grupo por el Momento de Evaluación

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	-0,1538	0,1822	0,678
		Control	-1,6478	0,1672	0,0001
	MED	ATX	0,1538	0,1822	0,678
		Control	-1,4939	0,1672	0,0001
	Control	ATX	1,6478	0,1672	0,0001
		MED	1,4939	0,1672	0,0001
Post1	ATX	MED	-0,0769	0,2697	0,956
		Control	-0,1296	0,2475	0,860
	MED	ATX	0,0769	0,2697	0,956
		Control	-0,0526	0,2475	0,975
	Control	ATX	0,1296	0,2475	0,860
		MED	0,0526	0,2475	0,975
Post2	ATX	MED	-0,1538	0,1723	0,648
		Control	-0,3684	0,1582	0,063
	MED	ATX	0,1538	0,1723	0,648
		Control	-0,2146	0,1582	0,373
	Control	ATX	0,3684	0,1582	0,063
		MED	0,2146	0,1582	0,373

10.1.4. Análisis de la Memoria de Trabajo Visoespacial

La memoria de trabajo de naturaleza visoespacial fue evaluada según el span inverso de la prueba Span Spatial (SSP) y la Spatial Working Memory (SWM) ambas pertenecientes a la batería CANTAB. En los Manovas realizados para la SWM según el diseño Momento de Evaluación por Grupo, obtuvimos diferencias significativas en el número de errores para la evaluación Naive ( $F(2)=13,654$ ;  $p<0,001$ ;  $d=0,394$ ); para la evaluación a los tres meses ( $F(2)=6,606$ ;  $p<0,003$ ;  $d=0,239$ ); pero no para la evaluación a los seis meses ( $F(2)=0,821$ ;  $p=0,447$ ;  $d=0,038$ ). Para la variable tiempo de esta misma prueba, obtuvimos diferencias significativas en la evaluación Naive ( $F(2)=35,892$ ;  $p<0,0001$ ;  $d=0,631$ ); en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=26,901$ ;  $p<0,0001$ ;  $d=0,562$ ); y en la evaluación a los seis meses ( $F(2)=8,044$ ;  $p<0,001$ ;  $d=0,277$ ). La tabla 34 recoge los valores de las medias y desviaciones típicas obtenidos en los tres momentos de evaluación por cada grupo.

**Tabla 34.** Medias y desviaciones típicas para la Memoria de trabajo Espacial (SWM) según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
	TDAH				Controles		
	MTF		ATX		Media	SD	
	Media	SD	Media	SD			
Errores	Naive	35,38	13,25	55,15	7,12	34,31	13,36
	Post1	31,31	16,65	45,15	6,08	27,47	15,32
	Post2	20,50	9,44	26,53	5,62	24,84	13,01
Tiempo	Naive	11308,5	1044,6	20985,32	5453,6	12782,4	1807,8
	Post1	14954,9	4559,7	18972,33	2472,2	11319,4	1334,3
	Post2	10315,0	755,85	10000	3000,2	12323,1	2679,6

Realizados los análisis por pares para estudiar las interacciones encontradas, objetivamos el conjunto de resultados que está recogido en la tabla 35 para la variable dependiente número de errores. Tal y como se puede observar, en la condición Naive, el grupo ATX comente un mayor número de errores que el grupo control y que el grupo tratado con metilfenidato. Sin embargo, el grupo control no difiere del grupo MTF. En la evaluación a los tres meses, se observa el mismo patrón de resultados. Por último, en la evaluación post2, los tres grupos se igualan indicando claramente que el tratamiento ha resultado exitoso para disminuir el número de errores.

**Tabla 35.** Análisis Post-hoc para el rendimiento en memoria de trabajo espacial (SWM) según Grupo por Momento de evaluación y la variable dependiente Errores

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	19,769	4,6617	0,0001
		Control	20,838	4,2779	0,0001
	MED	ATX	-19,769	4,6617	0,0001
		Control	1,0688	4,2779	0,966
	Control	ATX	-20,838	4,2779	0,0001
		MED	-1,0688	4,2779	0,966
Post1	ATX	MED	13,846	5,4130	0,037
		Control	17,680	4,9673	0,003
	MED	ATX	-13,846	5,4130	0,037
		Control	3,834	4,9673	0,722
	Control	ATX	-17,680	4,9673	0,003
		MED	-3,834	4,9673	0,722
Post2	ATX	MED	4,269	3,5755	0,463
		Control	0,854	3,2811	0,963
	MED	ATX	-4,269	3,5755	0,463
		Control	-3,415	3,2811	0,556
	Control	ATX	-0,8543	3,2811	0,963
		MED	3,415	3,2811	0,556

Los resultados obtenidos para la variable dependiente tiempo, en el análisis por pares para cada momento de evaluación pueden consultarse en la tabla 36. Las diferencias grupales encontradas en los Manovas realizados se explican en la evaluación Naive porque el grupo ATX tarda más que el grupo MTF y que el grupo control. En el post1 porque el grupo control en mejor que los dos grupos TDAH y además porque el grupo MTF tarda menos que el grupo ATX. Por último, en la evaluación post2, se igualan ambos grupos TDAH y, además, curiosamente superan, tardan menos, que el grupo control.

**Tabla 36.** Análisis Post-hoc para el rendimiento en memoria de trabajo espacial (SWM) según el Momento de Evaluación por Grupo para la variable dependiente Tiempo (ms.)

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	9676,8	1253,3	0,0001
		Control	8202,8	1150,1	0,0001
	MED	ATX	-9676,8	1253,3	0,0001
		Control	-1473,9	1150,1	0,413
	Control	ATX	-8202,8	1150,1	0,0001
		MED	1473,9	1150,1	0,413
Post1	ATX	MED	4017,4	1140,1	0,003
		Control	7652,8	1046,2	0,0001
	MED	ATX	-4017,4	1140,1	0,003
		Control	3635,4	1046,2	0,003
	Control	ATX	-7652,8	1046,2	0,0001
		MED	-3635,4	1046,2	0,003
Post2	ATX	MED	-315,05	706,08	0,896
		Control	-2323,1	647,94	0,002
	MED	ATX	315,05	706,08	0,896
		Control	-2008,1	647,94	0,009
	Control	ATX	2323,1	647,94	0,002
		MED	2008,1	647,94	0,009

La evaluación de la memoria de trabajo espacial según la prueba SSP en modalidad inversa mostró los siguientes resultados. Para la variable dependiente número de intentos, no encontramos diferencias significativas por grupo en la evaluación Naive ( $F(2)=1,874$ ;  $p=0,166$ ;  $d=0,082$ ), ni en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=1,320$ ;  $p=0,278$ ;  $d=0,059$ ), ni tampoco en la evaluación a los seis meses ( $F(2)=0,045$ ;  $p=0,956$ ;  $d=0,002$ ). Para la variable dependiente span, obtuvimos ausencia de diferencias grupales en las tres medidas Naive ( $F(2)=0,954$ ;  $p=0,394$ ;  $d=0,043$ ); tres meses ( $F(2)=1,828$ ;  $p=0,173$ ;  $d=0,080$ ) y seis meses ( $F(2)=0,771$ ;  $p=0,926$ ;  $d=0,004$ ), respectivamente. Por último, para la variable dependiente errores, los resultados encontrados fueron: ausencia de diferencias en la evaluación Naive ( $F(2)=0,115$ ;  $p=0,891$ ;  $d=0,005$ ); diferencias significativas entre los grupos en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=4,578$ ;  $p<0,016$ ;  $d=0,179$ ) y ausencia de diferencias en la evaluación a los seis meses ( $F(2)=0,176$ ;  $p<0,839$ ;  $d=0,008$ ). Las medias y desviaciones típicas de todas estas variables dependientes pueden consultarse en la tabla 37.

**Tabla 37.** Medias y desviaciones típicas para el Span Espacial Inverso (SSI) según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
		TDAH				Controles	
			MTF		ATX		
		Media	SD	Media	SD	Media	SD
Número de intentos	Naive	8,33	1,20	8,61	1,55	7,68	1,41
	Post1	8,00	1,68	7,56	0,09	8,89	2,42
	Post2	8,83	1,70	9,03	0,32	8,68	2,02
Span	Naive	5,66	1,13	5,07	1,03	5,26	1,14
	Post1	5,81	0,75	6,66	0,45	6,42	1,50
	Post2	5,5	1,06	7,20	0,03	5,63	1,46
Errores	Naive	11,6	3,66	11,69	2,59	11,73	3,95
	Post1	12,0	2,27	10,2	0,92	16,15	6,70
	Post2	13,8	6,40	9,23	0,67	12,84	6,37

Los resultados encontrados en los análisis a posteriori pueden consultarse en las tablas 38, 39 y 40. Obtuvimos que para el número de intentos, los tres grupos no difieren en ninguno de los tres momentos de evaluación. Para la variable dependiente span, los resultados van en la misma línea. Esto es, ausencia de diferencias en las tres medidas. Por último para el número de errores, sólo se obtiene una ventaja significativa del grupo de control frente a los dos grupos de TDAH en la evaluación post1.

**Tabla 38.** Análisis Post-hoc para el rendimiento en Span inverso (SSP) según el momento de evaluación y la variable dependiente Número de Intentos

<b>VARIABLES</b>	<b>GRUPOS</b>		<b>DIF. DE MEDIA</b>	<b>ERROR ESTD.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	0,2838	0,549	0,864
		Control	0,9312	0,504	0,167
	MED	ATX	-0,2838	0,549	0,864
		Control	0,6473	0,504	0,412
	Control	ATX	-0,9312	0,504	0,167
		MED	-0,6473	0,504	0,412
Post1	ATX	MED	0,3481	0,453	0,879
		Control	-0,8947	0,656	0,369
	MED	ATX	0,3481	0,453	0,879
		Control	-0,5674	0,655	0,369
	Control	ATX	0,8947	0,656	0,369
		MED	0,8947	0,656	0,369
Post2	ATX	MED	-0,0015	0,631	1,000
		Control	0,1458	0,579	0,966
	MED	ATX	0,0015	0,631	1,000
		Control	0,1473	0,579	0,965
	Control	ATX	-0,1458	0,579	0,966
		MED	-0,1473	0,579	0,965

**Tabla 39.** Análisis Post-hoc para el rendimiento en Span inverso (SSP) según el Momento de Evaluación por Grupo para la variable dependiente Span

<b>VARIABLES</b>	<b>GRUPOS</b>		<b>DIF. DE MEDIA</b>	<b>ERROR ESTD.</b>	<b>P</b>
Naive	ATX	MED	-0,5862	0,4361	0,379
		Control	-0,1862	0,4002	0,888
	MED	ATX	0,5862	0,4361	0,379
		Control	0,3999	0,4002	0,582
	Control	ATX	0,1862	0,4002	0,888
		MED	-0,3999	0,4002	0,582
Post1	ATX	MED	-0,0154	0,4169	0,999
		Control	-0,6211	0,3826	0,247
	MED	ATX	0,0154	0,4169	0,999
		Control	-0,6057	0,3826	0,264
	Control	ATX	0,6211	0,3826	0,247
		MED	0,6057	0,3826	0,246
Post2	ATX	MED	0,3421	0,4361	1,000
		Control	-0,1316	0,4002	0,942
	MED	ATX	0,3421	0,4361	1,000
		Control	-0,1316	0,4002	0,942
	Control	ATX	0,1316	0,4002	0,942
		MED	0,1316	0,4002	0,942

**Tabla 40.** Análisis Post-hoc para el rendimiento en Span inverso (SSP) según el Momento de Evaluación por Grupo para la variable dependiente Errores

Variables	Grupos		Dif. de Media	Error Estd.	P
Naive	ATX	MED	0,5292	1,3844	0,923
		Control	-0,0444	1,2704	0,999
	MED	ATX	-0,5292	1,3844	0,923
		Control	-0,5738	1,2704	0,894
	Control	ATX	0,0445	1,2704	0,999
		MED	0,5738	1,2704	0,894
Post1	ATX	MED	0,6543	1,7857	1,000
		Control	-4,1579	1,6386	0,039
	MED	ATX	0,6543	1,7857	1,000
		Control	-4,0091	1,6386	0,039
	Control	ATX	4,1579	1,6386	0,039
		MED	4,0091	1,6386	0,039
Post2	ATX	MED	-0,0154	2,1168	1,000
		Control	0,9579	1,9425	0,875
	MED	ATX	0,0154	2,1168	1,000
		Control	0,9733	1,9425	0,871
	Control	ATX	-0,9579	1,9425	0,875
		MED	-0,9733	1,9425	0,871

#### 10.1.5. Análisis de la Inhibición

La inhibición representa una habilidad esencial que contribuye a la adecuada adaptación. Tener dificultades tanto en frenar el inicio de una actividad como en la capacidad de frenar una tarea que ya está en marcha representa un serio hándicap y supone un síntoma nuclear del TDAH. Nosotros hemos utilizado el *Stop Signal Task (SST)* perteneciente a la batería CANTAB para evaluar esta función. La prueba ofrece tres variable dependientes: errores, porcentaje de aciertos y media de respuestas correctas. En la tabla 41 recogemos las medias y desviaciones típicas encontradas para cada momento de evaluación en cada uno de los tres grupos. Los análisis múltiples de la varianza realizados pusieron de manifiesto que para la variable dependiente número de errores los grupos difieren de forma significativa en la evaluación Naive ( $F(2)=4,056$ ;  $p<0,001$ ;  $d=0,109$ ); en la evaluación post1 ( $F(2)=18,65$ ;  $p<0,0001$ ;  $d=0,470$ ); pero dichas diferencias desaparecen en la evaluación a los seis meses ( $F(2)=0,476$ ;  $p=0,625$ ;  $d=0,022$ ). Para la variable porcentaje de aciertos hemos obtenido que en la evaluación Naive existen diferencias entre los grupos ( $F(2)=41,28$ ;  $p<0,0001$ ;  $d=0,663$ ); en la evaluación a los tres meses las diferencias se siguen objetivando ( $F(2)=8,83$ ;  $p<0,001$ ;  $d=0,296$ ), pero en la evaluación a los seis meses las diferencias desaparecen ( $F(2)=0,084$ ;  $p=0,920$ ;  $d=0,004$ ). Por último, para la variable dependiente media de latencia en las respuestas obtuvimos diferencias significativas en la evaluación Naive

( $F(2)=33,51$ ;  $p=0,001$ ;  $d=0,615$ ); que desaparecen tanto en el post1 ( $F(2)=0,003$ ;  $p=0,997$ ;  $d=0,003$ ) como en el post2 ( $F(2)=0,289$ ;  $p=0,750$ ;  $d=0,014$ ).

**Tabla 41.** Medias y desviaciones típicas para la Inhibición según la prueba SST para un diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
		TDAH				Controles	
		MTF		ATX		Media	SD
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Errores	Naive	10,00	3,34	8,69	3,19	7,23	2,65
	Post1	7,83	4,38	8,83	1,75	7,11	3,21
	Post2	6,33	4,70	6,65	1,99	6,68	2,04
% Aciertos	Naive	0,46	0,06	0,44	0,36	0,67	0,12
	Post1	0,49	0,07	0,46	0,22	0,55	0,20
	Post2	0,53	0,06	0,50	0,01	0,51	0,11
Media latencia de respuestas correctas	Naive	484,0	80,71	486,8	130,9	441,0	57,0
	Post1	409,0	73,05	407,9	123,5	407,7	57,8
	Post2	390,0	47,13	465,3	142,3	405,8	85,3

Los análisis a posteriori pusieron de manifiesto que para la variable dependiente errores ambos grupos TDAH realizan un número mayor de ellos que el grupo control. Además el grupo MTF comente más errores que el grupo ATX. En la evaluación a los tres meses, se observa que es el grupo ATX el que comente un mayor número de errores que los otros dos grupos (MTF y controles) sin diferencias entre esto últimos. Por el contrario, en el post2 los tres grupos se igualan. Para el porcentaje de aciertos hemos obtenido un patrón similar. Esto es, un mejor rendimiento del grupo control en la evaluación Naive, que ambos grupos TDAH que se siguen manteniendo a los tres meses, pero que desaparecen a los seis meses. En la última variable dependiente que nos ofrece esta prueba, media de latencia de las respuestas correctas, partimos nuevamente de una situación en la que el grupo control tarda significativamente menos que ambos grupos con TDAH, pero esta situación de superioridad desaparece en el post1 y en el post2. Es nuevamente, a nuestro juicio, una evidencia clara de los beneficios de la medicación.

10.1.6. Análisis de la Planificación

El OTS perteneciente a la batería neuropsicológica CANTAB nos ofrece dos indicadores de la capacidad de planificación de la muestra. En concreto, la media de elecciones (número de movimientos que seleccionamos como respuesta correcta a la solución del problema) para realizar correctamente los problemas y los problemas resueltos en la primera elección. En la tabla 42 se muestran las medias y desviaciones típicas obtenidas por los participantes de cada grupo en los tres momentos de evaluación.

**Tabla 42.** Medias y desviaciones típicas para la Planificación (OTS) según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
	TDAH				Controles		
	MTF		ATX		Media	SD	
	Media	SD	Media	SD			
Problemas resueltos en la primera elección	Naive	10,33	1,20	10,46	0,11	15,21	2,74
	Post1	13,33	2,47	14,01	0,09	16,8	3,09
	Post2	15,5	1,33	15,9	0,32	15,78	1,84
Media de elecciones correctas	Naive	1,43	0,15	1,86	0,25	1,77	1,77
	Post1	1,68	0,27	1,72	0,45	1,74	0,24
	Post2	1,30	0,10	1,37	0,03	1,34	0,18
Latencia media primera elección	Naive	6867,5	1168,6	11975,1	1516,1	9711,1	3642,0
	Post1	8658,5	2726,9	8765,5	1239,2	18958,1	6490,7
	Post2	6808,0	1589,5	6932,5	998,7	7016,0	1844,8
Latencia media correctas	Naive	9717,2	2245,0	24002,6	179,2	83719,6	303471,9
	Post1	13684,3	4762,5	14356,7	3589,9	24978,9	9083,16
	Post2	8150,2	2237,2	8435,7	2002,6	7772,4	2315,3

En los Manovas realizados hemos obtenido que para la variable dependiente problemas resueltos en la primera elección, el grupo control tiene un rendimiento significativamente mejor que ambos grupos TDAH ( $F(2)=24,85$ ;  $p=0,0001$ ;  $d=0,542$ ) en la evaluación Naive. Dichas diferencias se siguen observando en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=28,48$ ;  $p=0,001$ ;  $d=0,576$ ), pero desaparecen a los seis meses post-tratamiento ( $F(2)=2,637$ ;  $p=0,601$ ;  $d=0,181$ ). Para la variable dependiente media de elecciones correctas hemos obtenido que en la evaluación Naive los grupos difieren de forma significativa ( $F(2)=13,24$ ;  $p=0,001$ ;  $d=0,387$ ). Pero no se diferencian en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=0,512$ ;  $p=0,603$ ;  $d=0,024$ ) ni en el post2 ( $F(2)=1,021$ ;  $p=0,369$ ;  $d=0,046$ ). Para la variable dependiente latencia media en la primera elección

hemos obtenido que los grupos difieren tanto en la evaluación Naive ( $F(2)=12,66$ ;  $p=0,0001$ ;  $d=0,0376$ ); como en el post1 ( $F(2)=28,85$ ;  $p=0,0001$ ;  $d=0,579$ ); pero se igualan en la evaluación a los seis meses ( $F(2)=0,109$ ;  $p=0,897$ ;  $d=0,005$ ). Por último, para la variable dependiente latencia media de las respuestas correctas, el patrón de resultados encontrados puso de manifiesto que en la evaluación Naive los grupos no difieren de forma significativa ( $F(2)=0,638$ ;  $p=0,533$ ;  $d=0,030$ ); se diferencian en la evaluación a los tres meses ( $F(2)=16,73$ ;  $p=0,0001$ ;  $d=0,444$ ); pero se vuelven a igualar a los seis meses de haber iniciado la medicación ( $F(2)=0,210$ ;  $p=0,811$ ;  $d=0,010$ ).

Los análisis realizados a posteriori con el objetivo de explicar las interacciones encontradas para el diseño Grupo por Momento de evaluación en las distintas variables dependientes conducentes a la medida de la planificación se observa que, para la variable problemas resueltos en la primera elección las diferencias ocurren porque ambos grupos con TDAH difieren del grupo control, MTF( $p<0,001$ ) y ATX( $p<0,001$ ) pero no entre ellos. Para la medida post1 se obtiene un patrón similar. El grupo control es significativamente mejor que los grupos patológicos. Dichas diferencias desaparecen en el post2 con medias equivalentes en los tres grupos. En el caso de la media de elecciones correctas, hemos objetivado que la interacción Grupo x Momento identificada en la evaluación Naive, está motivada porque el grupo tratado con MTF parte de una situación inicial peor (realiza menos aciertos) que los grupos ATX y control. En cualquier caso, tanto en la evaluación a los tres como a los seis meses estas diferencias desaparecen. Respecto al tiempo medio invertido en la primera elección observamos nuevamente que la significación interacción está motivada porque los dos grupos con TDAH invierten más tiempo en realizar su primera elección ( $p<0,0001$ ) y, además, el grupo con ATX es así mismo más lento que el grupo MTF ( $p<0,0001$ ). Estas diferencias se siguen observando en la evaluación a los tres meses. Si bien en este caso los grupos con TDAH igualan su rendimiento pero se siguen diferenciando del grupo control ( $P<0,0001$ ). Por último, transcurridos seis meses del inicio de la medicación, los tres grupos muestran un rendimiento similar. Por último, para el caso de la variable latencia media de las respuestas correctas, hemos objetivado que los tres grupos solo se diferencian en la evaluación a los tres meses con un rendimiento significativamente mejor (tarda menos) de ambos grupos con TDAH ( $P<0,0001$ ).

10.1.7. Análisis de la Flexibilidad Cognitiva

La flexibilidad cognitiva nos permite una adecuada adaptación ambiental maximizando nuestras posibilidades de éxito en los objetivos que nos tracemos. Su alteración esto es, la rigidez, lleva a no considerar la multitud de respuestas que podemos darle a un determinado problema. Es una función fundamental por lo tanto de nuestro rendimiento ejecutivo. Para estudiar si la ingesta crónica de MTF o ATX mejora de forma sustantiva la flexibilidad cognitiva en una población con TDAH hemos administrado la prueba Intra/Extradimensional Shift (IED) perteneciente a la batería CANTAB. En la tabla 43 se recogen las medias y desviaciones típicas obtenidas para el IED por cada uno de los grupos experimentales en los tres momentos de evaluación.

**Tabla 43.** Medias y desviaciones típicas para la Flexibilidad Cognitiva (IED) según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable		Grupos					
		TDAH				Controles	
		MTF		ATX		Media	SD
Media	SD	Media	SD				
Estados completados	Naive	8,66	0,52	9,0	0,01	8,89	0,45
	Post1	9,00	0,00	9,0	0,09	8,57	1,38
	Post2	9,00	0,00	9,0	0,32	8,78	0,63
Ensayos totales	Naive	79,00	8,45	77,84	10,26	82,05	15,78
	Post1	80,5	8,00	82,2	7,77	79,15	6,51
	Post2	78,1	8,37	79,0	6,68	71,26	19,63
Errores totales	Naive	16,33	6,02	15,07	3,88	15,00	6,55
	Post1	15,33	2,75	16,02	2,14	15,84	4,98
	Post2	15,00	4,70	15,32	3,76	15,31	15,47

Hemos realizado Manovas con todas las variables dependientes que nos ofrece esta prueba. Los resultados muestran que para la variable dependiente estados completados, no hemos encontrado diferencias grupales en ninguno de los tres momentos de evaluación Naive ( $F(2)=2,305$ ;  $p=0,112$ ;  $d=0,099$ ); Post1 ( $F(2)=1,180$ ;  $p=0,317$ ;  $d=0,053$ ); post2 ( $F(2)=1,427$ ;  $p=0,251$ ;  $d=0,064$ ). En el caso de la variable estados totales los resultados objetivan así mismo ausencias de diferencias en los tres momentos Naive ( $F(2)=0,487$ ;  $p=0,618$ ;  $d=0,023$ ); Post1 ( $F(2)=0,271$ ;  $p=0,764$ ;  $d=0,013$ ); post2 ( $F(2)=1,410$ ;  $p=0,255$ ;  $d=0,063$ ). Por último, para la variable errores totales tampoco hemos obtenido diferencias significativas grupales en los tres momentos, Naive ( $F(2)=1,055$ ;  $p=0,357$ ;  $d=0,048$ ); Post1 ( $F(2)=0,950$ ;  $p=0,395$ );

$d=0,043$ ); post2 ( $F(2)=0,005$ ;  $p=0,995$ ;  $d=0,009$ ). Dada la inexistencia de interacciones significativas no fue necesario llevar a cabo análisis por pares a posteriori.

#### 10.1.8. Análisis de la Toma de Decisiones

La toma de decisiones representa una de las funciones ejecutivas más importantes, pues de ella dependen las consecuencias de nuestra conducta. En nuestra investigación esta habilidad la hemos evaluado con el *Cambridge Gambling Task (CGT)* de la batería CANTAB. En la tabla 44 recogemos las medias y desviaciones típicas encontradas para cada grupo en cada uno de los tres momentos de evaluación.

**Tabla 44.** Medias y desviaciones típicas para la Toma de Decisiones evaluada mediante el CGT según el diseño Grupo por Momento de Evaluación

Variable	Grupos						
	TDAH				Controles		
	MTF		ATX		Media	SD	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Calidad toma decisiones	Naive	0,83	0,06	0,81	0,11	0,93	0,08
	Post1	0,87	0,07	0,85	0,09	0,91	0,03
	Post2	0,88	0,07	0,88	0,32	0,90	0,08
Tiempo de deliberación	Naive	3602,1	1024,7	5151,6	1792,8	2662,7	684,9
	Post1	3400,8	1287,9	4530,0	1393,7	2455,8	917,7
	Post2	2255,8	926,8	2255,8	1032,9	2494,1	1595,2
Toma de riesgo	Naive	0,69	0,11	0,63	0,11	0,55	0,09
	Post1	0,65	0,05	0,66	0,08	0,58	0,09
	Post2	0,63	0,10	0,63	0,01	0,51	0,16
Ajuste del riesgo	Naive	0,23	0,38	0,54	0,65	0,72	0,52
	Post1	1,89	0,49	1,51	0,74	1,08	0,78
	Post2	1,56	0,33	0,60	0,32	2,05	1,68
Aversión a la demora	Naive	0,37	0,17	0,48	0,19	0,60	0,16
	Post1	0,30	0,13	0,21	0,10	0,47	0,17
	Post2	0,48	0,19	0,48	0,13	0,64	0,18

Realizados los análisis múltiples de la varianza (Manovas) siguiendo el diseño Grupo por Momento de evaluación hemos obtenido que para la variable dependiente calidad de la decisión, los grupos difieren significativamente en la evaluación Naive ( $F(2)=8,233$ ;  $p=0,001$ ;  $d=0,282$ ); pero no en el post1 ( $F(2)=2,904$ ;  $p=0,066$ ;  $d=0,121$ ); ni en la evaluación a los seis meses ( $F(2)=2,317$ ;  $p=0,056$ ;  $d=0,136$ ). Para la variable tiempo de deliberación los resultados fueron: diferencias significativas en la evaluación Naive ( $F(2)=16,859$ ;  $p=0,0001$ ;  $d=0,445$ ); diferencias en el post1 ( $F(2)=11,29$ ;

$p=0,0001$ ;  $d=0,350$ ) y ausencia de diferencias en la evaluación a los seis meses ( $F(2)=0,031$ ;  $p=0,970$ ;  $d=0,001$ ). En el caso de la variable toma de riesgo obtuvimos que en la evaluación Naive los grupos difieren significativamente ( $F(2)=6,911$ ;  $p=0,003$ ;  $d=0,248$ ); en el post1 ( $F(2)=4,230$ ;  $p=0,021$ ;  $d=0,168$ ) y en el post2 ( $F(2)=4,984$ ;  $p=0,011$ ;  $d=0,192$ ). Para la variable ajuste del riesgo los resultados mostraron: diferencias significativas en la evaluación Naive ( $F(2)=3,306$ ;  $p=0,046$ ;  $d=0,136$ ); ausencia de diferencias en el post1 ( $F(2)=1,376$ ;  $p=0,264$ ;  $d=0,061$ ) y diferencias significativas en el post2 ( $F(2)=13,13$ ;  $p=0,0001$ ;  $d=0,385$ ). Por último, para la variable aversión a la demora, obtuvimos que los grupos difieren significativamente en los tres momentos de evaluación: Naive ( $F(2)=6,874$ ;  $p=0,003$ ;  $d=0,247$ ); post1 ( $F(2)=12,893$ ;  $p=0,0001$ ;  $d=0,380$ ) y post2 ( $F(2)=3,863$ ;  $p=0,029$ ;  $d=0,155$ ).

Dada la existencia de interacciones significativas, se hace necesario llevar a cabo análisis por pares a posteriori. Los resultados encontrados mostraron que para la variable calidad de la decisión ambos grupos con TDAH son peores que el grupo control ( $p<0,001$ ) sin diferencias entre ellos. Pero estas diferencias desaparecen ya a los tres meses del inicio de la medicación y tampoco se dan en el post2. Para la variable dependiente tiempo de deliberación observamos que en la evaluación Naive los grupos con TDAH invierten significativamente más tiempo el grupo control ( $p<0,001$ ), además el grupo tratado con ATX es más lento que el grupo de MTF ( $p<0,003$ ). Un patrón similar encontramos en la evaluación a los tres meses. Sin embargo, a los seis meses habían desaparecido las diferencias grupales. El patrón de resultados obtenido para la variable toma de riesgo nos indicó que en las tres medidas los grupos con TDAH son similares entre ellos, pero siempre son peores que el grupo control ( $p<0,001$ ). Para el ajuste del riesgo obtuvimos que inicialmente el grupo control es el más ajustado, luego le sigue el grupo tratado con ATX siendo el grupo MTF el que peor rinde en esta variable. Dicha situación se modifica en el post1, momento de la evaluación en el que desaparecen las diferencias grupales volviendo a aparecer en el post2 indicando un peor rendimiento del grupo ATX frente al grupo control ( $p<0,002$ ) y frente al grupo MTF ( $p<0,049$ ) y también un peor rendimiento del grupo MTF frente al grupo control ( $p<0,023$ ). En último lugar, para la variable dependiente aversión a la demora, partíamos de una situación inicial en la que los dos grupos TDAH mostraban más aversión que el grupo control sin diferencias entre ellos ( $p<0,001$ ). En esta ocasión sin embargo no se observan mejoras significativas atribuibles a la medicación dado que el mismo patrón se reflejó en la evaluación a los tres meses ( $p>0,05$ ) y a los seis meses

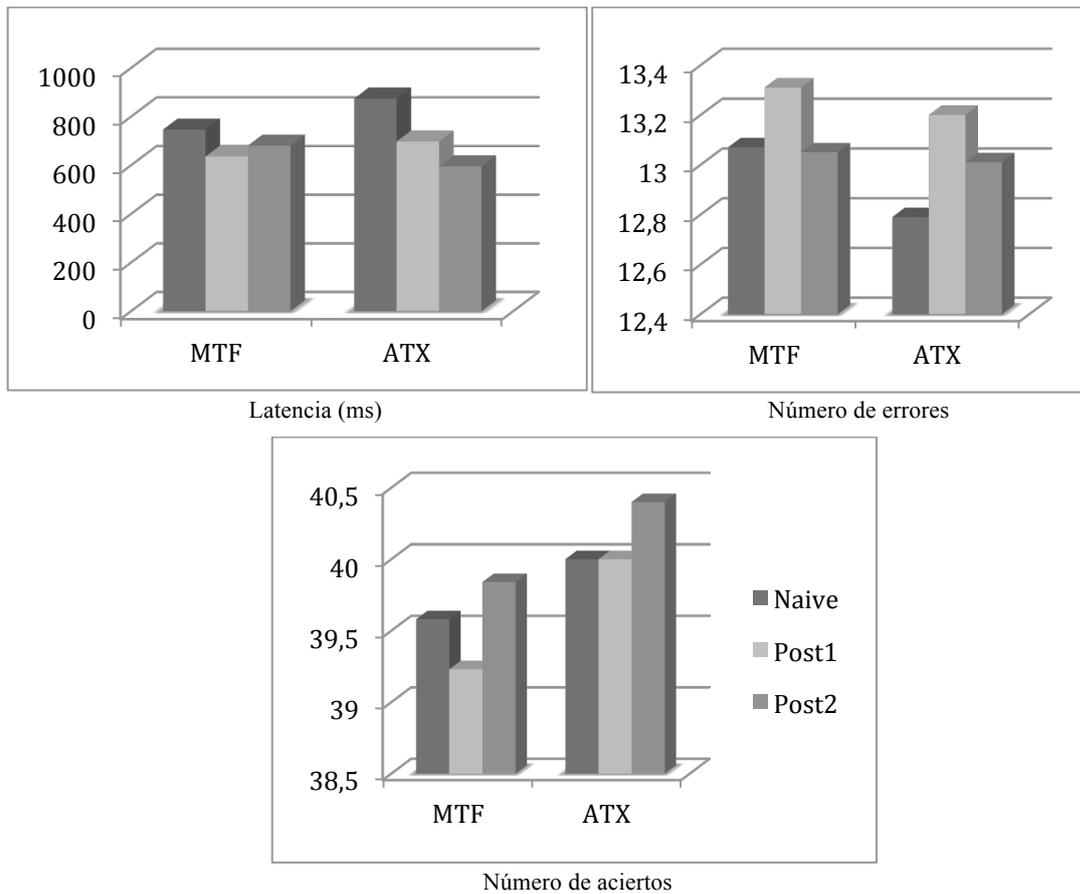
post-tratamiento ( $p > 0,05$ ).

## **10.2. Análisis de medidas repetidas**

En un segundo nivel de análisis, nos interesó estudiar si además de acercar su rendimiento al grupo control, tanto los TDAH tratados con ATX como los tratados con MTF mejoraban respecto de sí mismos. Para ello llevamos a cabo un análisis de medidas repetidas siguiendo el modelo lineal general.

### *10.2.1. Análisis de la velocidad de procesamiento*

La velocidad de procesamiento fue evaluada con las pruebas MOT (latencia y errores) y BCL (aciertos). El análisis de medidas repetidas realizado para estas tres variables puso de manifiesto que el grupo tratado con MTF no experimentó mejoras en el tiempo invertido ( $F(1)=1,270$ ;  $p=0,282$ ); ni en el número de errores ( $F(1)=0,001$ ;  $p=0,974$ ); ni en el número de aciertos de la BCL ( $F(1)=1,905$ ;  $p=0,193$ ). En el caso del grupo tratado con atomoxetina el análisis mostró mejoras significativas para la latencia ( $F(1)=18,38$ ;  $p < 0,0001$ ); ausencia de mejoras para el número de errores ( $F(1)=0,267$ ;  $p=0,707$ ) y en el número de aciertos del BCL ( $F(2)=1,670$ ;  $p=0,080$ ). En la figura 18 se recoge la representación gráfica de estos resultados.



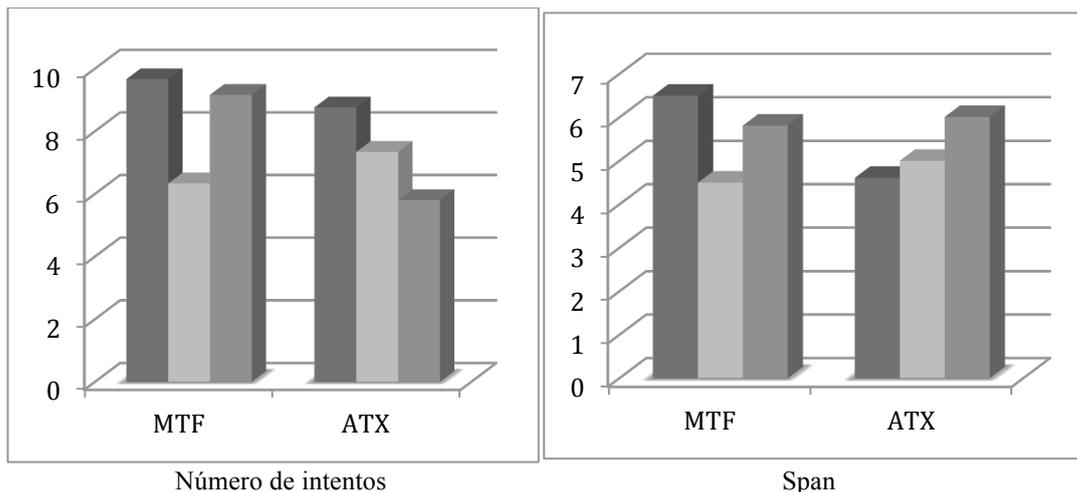
**Figura 18.** Análisis de la velocidad de procesamiento

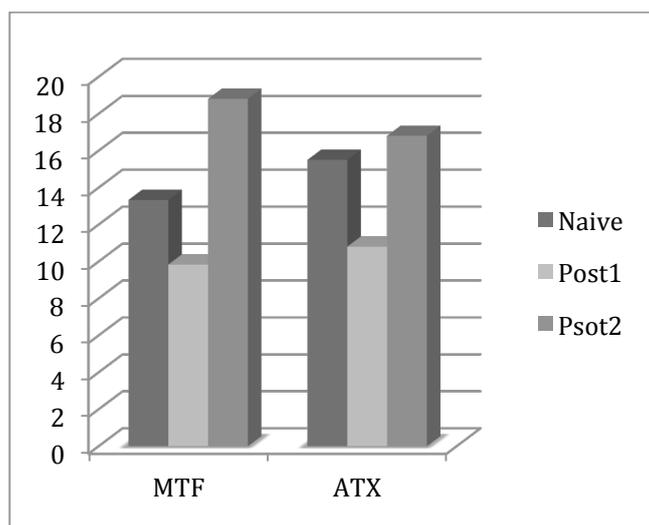
### *10.2.2. Análisis de la Atención*

La atención fue evaluada mediante las pruebas: Span Spatial (SSP, directo); Choice Reaction Time (CRT); Match to Sample Visual Search (MTS) y Rapid Visual Information Processing (RVP). Realizado el análisis de medidas repetidas siguiendo el modelo lineal general obtuvimos los resultados que se recogen en la tabla 45. La representación gráfica de los mismos se recoge en las figuras 19, 20, 21 y 22.

**Tabla 45.** Resultados análisis de medidas repetidas para la Atención

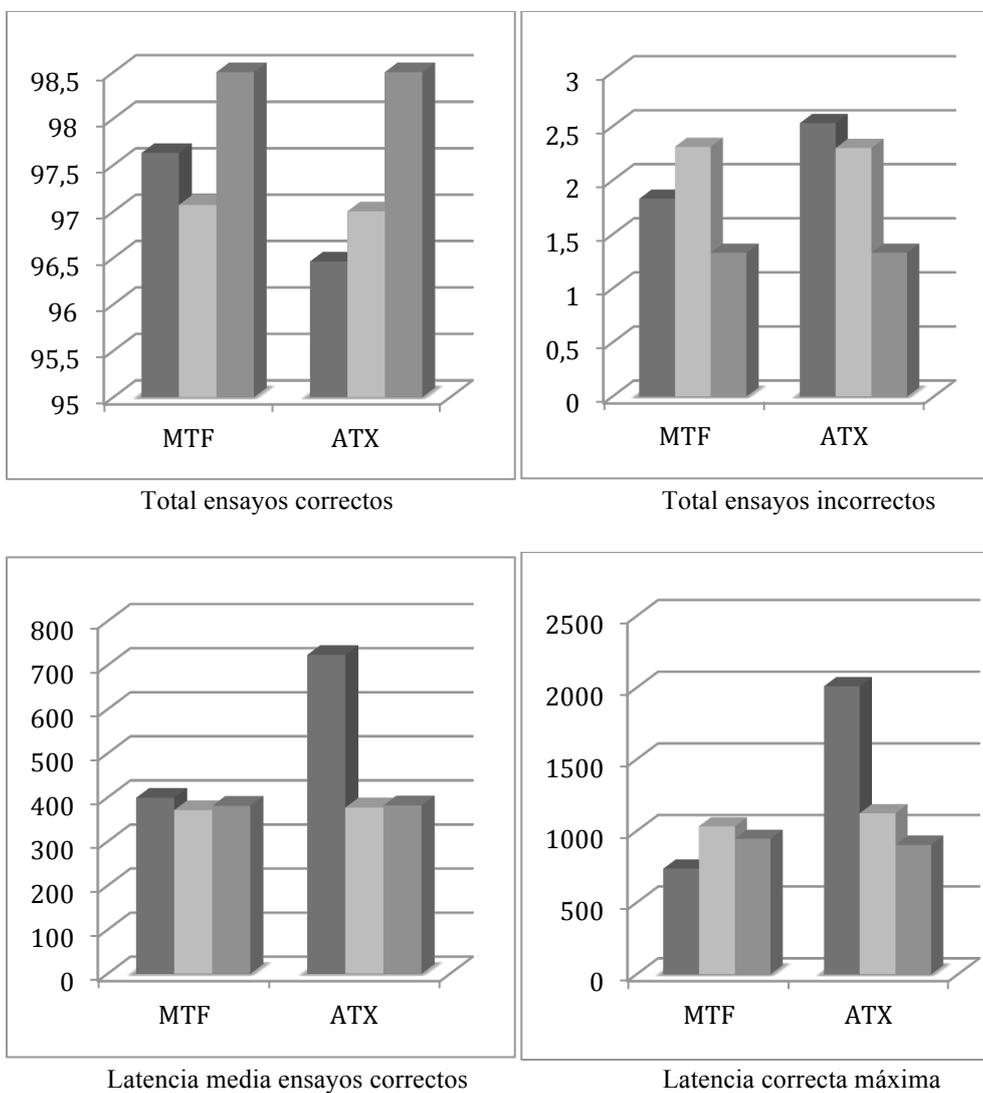
Variable	MTF		ATX	
	F	P	F	P
<b>Span Spatial (SSP, directo)</b>				
Número de intentos	1,086	0,318	0,150	0,705
Span	0,573	0,464	7,529	0,018
Errores	9,950	0,008	2,221	0,662
<b>Choice Reaction Time (CRT)</b>				
Total ensayos correctos	7,938	0,016	20,8	0,0001
Total ensayos incorrectos	2,516	0,139	70,51	0,0001
Latencia media ensayos correctos	1,279	0,280	18,31	0,001
Latencia media máxima	4,694	0,050	13,19	0,003
Comisiones	3,320	0,093	4,490	0,050
Omisiones	6,270	0,001	14,00	0,003
<b>Match to Sample Visual Search (MTS)</b>				
Latencia	2,540	0,137	12,05	0,005
Aciertos	0,972	0,344	0,649	0,436
<b>Rapid Visual Information Processing (RVP)</b>				
Aciertos	32,91	0,0001	54,41	0,0001
Errores	31,01	0,0001	141,0	0,0001
Falsas alarmas	0,316	0,548	10,28	0,008
Rechazos correctos	4,450	0,050	11,95	0,005
Latencia media	8,609	0,013	3,993	0,069





Errores

**Figura 19.** Atención según Span Spatial (SSP, directo)



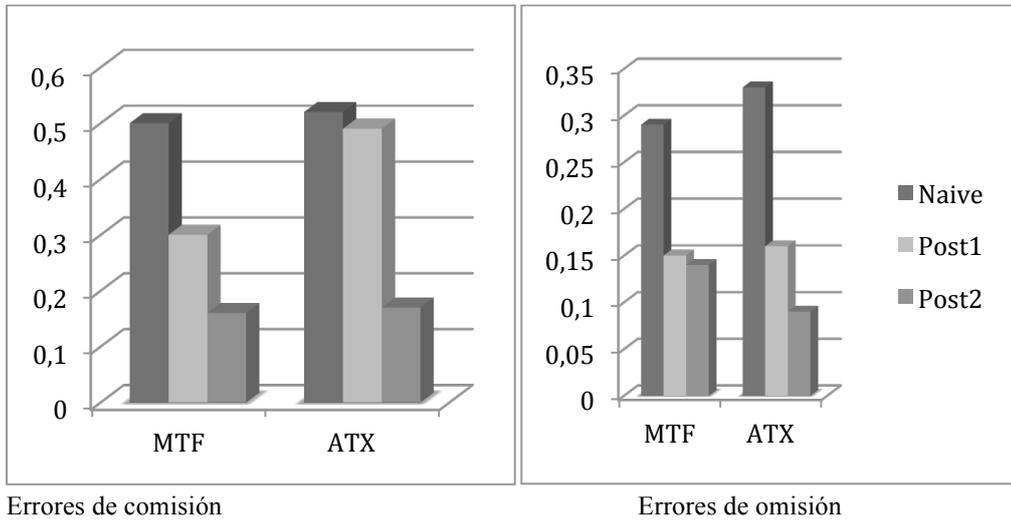


Figura 20. Atención según el Choice Reaction Time (CRT)

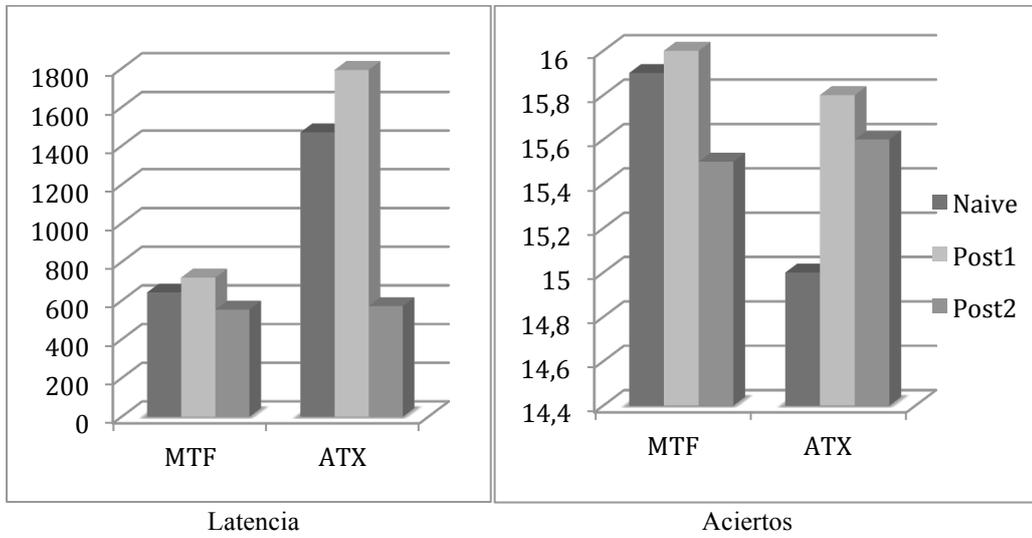


Figura 21. Atención según el Match to Sample Visual Search (MTS)

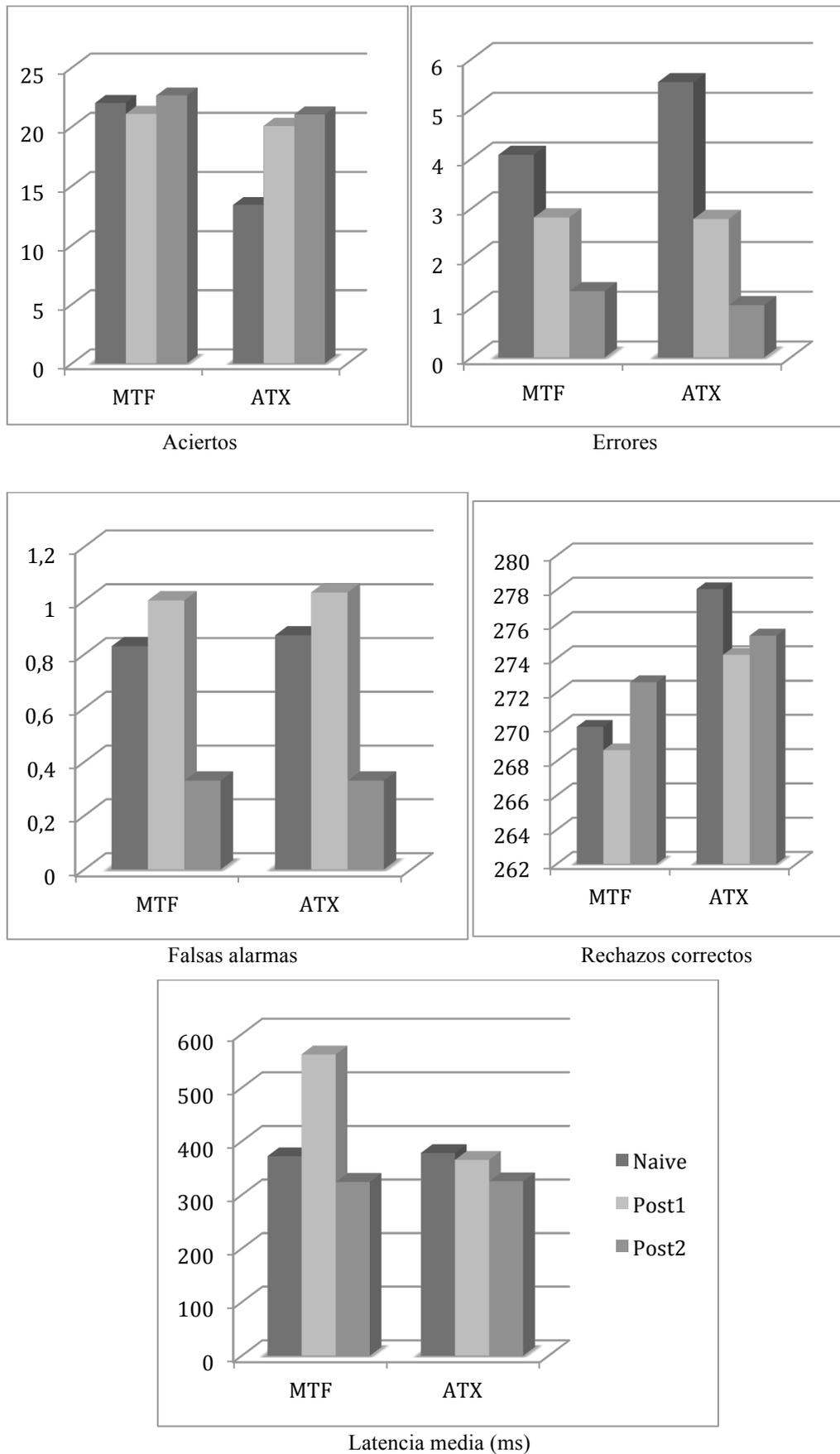
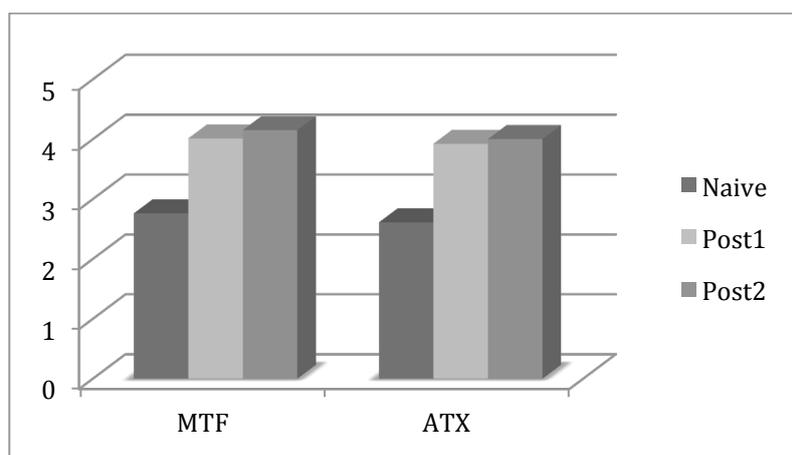


Figura 22. Atención según el Rapid Visual Information Processing (RVP)

### *10.2.3. Análisis de la Memoria de Trabajo Verbal*

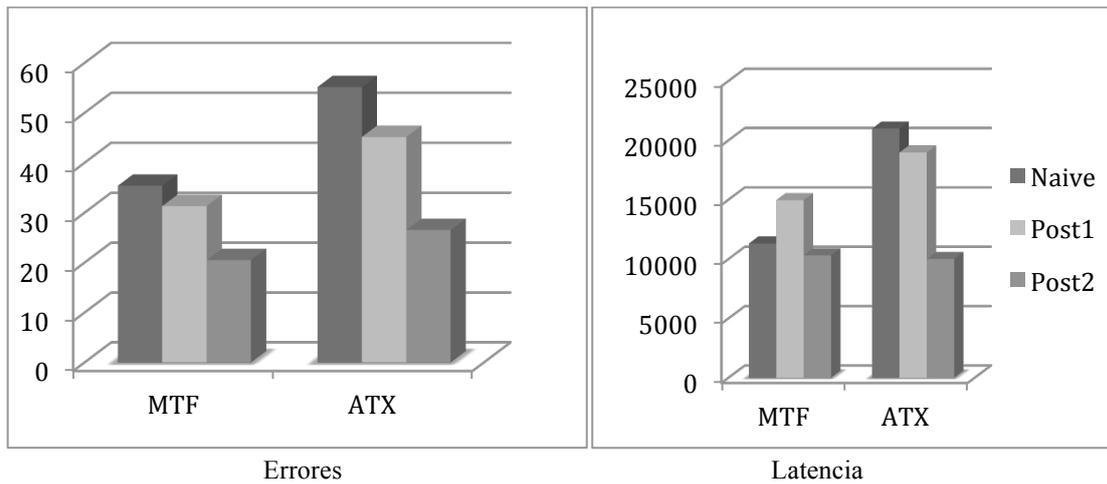
Tal y como se recordará la memoria de trabajo verbal fue evaluada mediante la prueba de memoria de frases de Siegel y Ryan. En el análisis de medidas repetidas realizado para esta variable obtuvimos una mejora significativa tanto en el grupo MTF ( $F(1)=58,90$ ;  $p<0,0001$ ) como en el grupo tratado con ATX ( $F(1)=97,200$ ;  $p<0,001$ ). En la figura 23 recogemos la representación gráfica de estos resultados.



**Figura 23.** Análisis de la memoria de trabajo verbal

### *10.2.4. Análisis de la Memoria de Trabajo Visoespacial*

La prueba SWM evalúa la memoria de trabajo visoespacial. Los resultados obtenidos con el análisis de medidas repetidas revelaron que para la variable dependiente errores ambos grupos experimentaron mejoras significativas, MTF ( $F(1)=8,652$ ;  $p<0,012$ ); ATX ( $F(1)=83,97$ ;  $p<0,0001$ ). De igual forma, en la latencia, ambos grupos se beneficiaron significativamente del tratamiento pautado MTF ( $F(1)=49,97$ ;  $p<0,0001$ ); ATX ( $F(1)=52,74$ ;  $p<0,0001$ ). La representación gráfica de estos resultados puede consultarse en la figura 24.



**Figura 24.** Memoria de trabajo visoespacial según la prueba Spatial Working Memory (SWM)

La memoria de trabajo visoespacial también fue evaluada con la prueba Span espacial (SSP) en su versión inversa. Utilizando el análisis de medias repetidas perteneciente al modelo lineal general hemos obtenido que para la variable dependiente número de intentos no se aprecia incremento significativo del rendimiento ni en el grupo MTF ( $F(1)=1,164$ ;  $p<0,302$ ); ni en el grupo ATX ( $F(1)=0,240$ ;  $p<0,628$ ). Para el span objetivamos un patrón similar de resultados, esto es, no hay un incremento significativo del rendimiento en función del momento de evaluación en ambos grupos, MTF ( $F(1)=0,107$ ;  $p<0,749$ ); ATX ( $F(1)=2,161$ ;  $p<0,167$ ). Por último, para la variable errores no se observó mejoras significativas en el grupo MTF ( $F(1)=4,574$ ;  $p<0,059$ ); pero si en el caso del grupo ATX ( $F(1)=8,580$ ;  $p<0,013$ ). La representación gráfica de estos resultados está recogida en la figura 25.

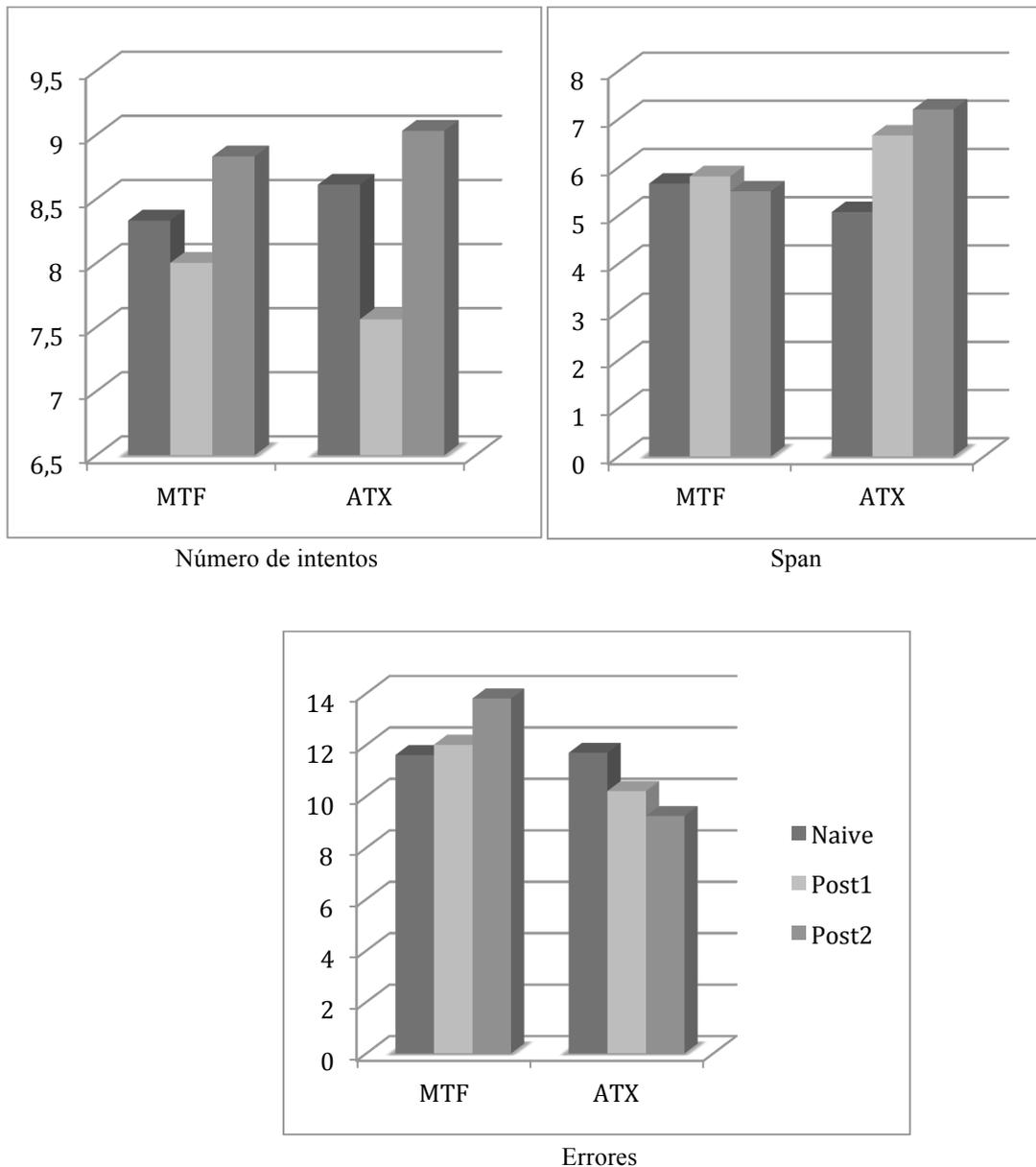
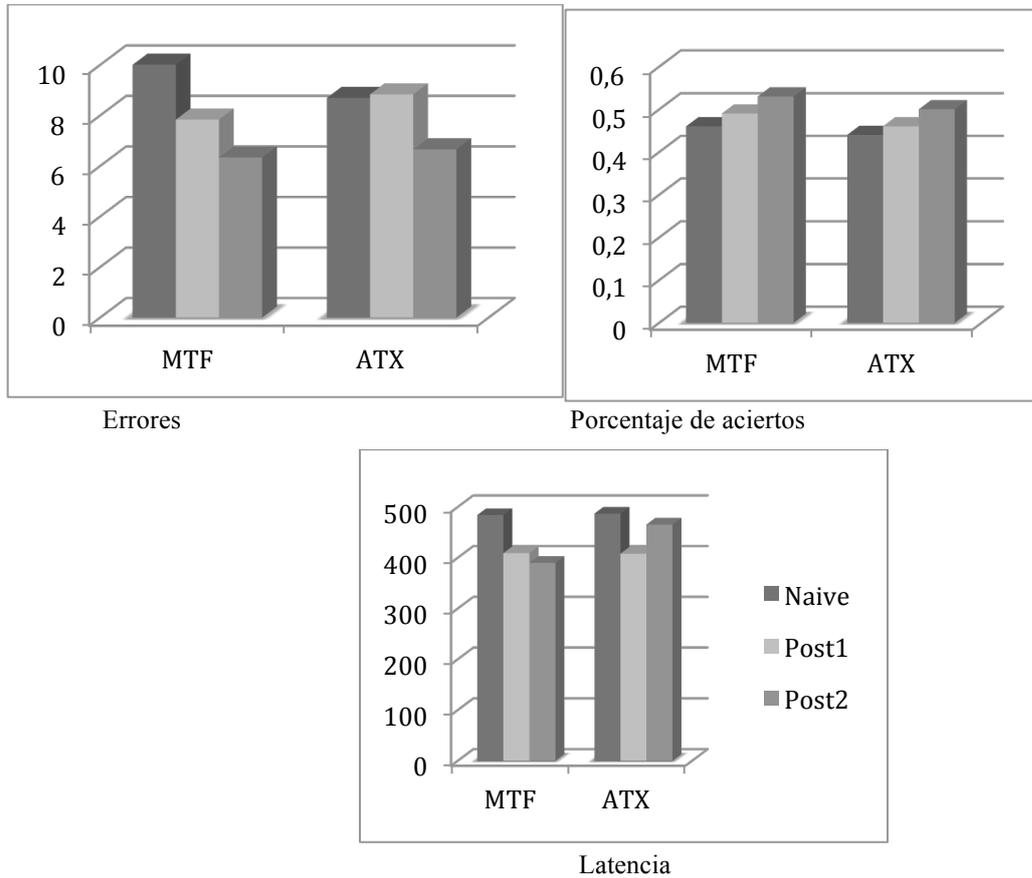


Figura 25. Memoria de trabajo visoespacial según la prueba Spatial Span (SSPi)

#### 10.2.5. Análisis de la Inhibición

La inhibición fue evaluada con la prueba Stop Signal Task (SST). Para la variable dependiente errores, no se aprecian mejoras significativas en función del momento de evaluación en ambos grupos, MTF ( $F(1)=3,209$ ;  $p=0,098$ ); ATX ( $F(1)=1,644$ ;  $p=0,224$ ). Para el porcentaje de aciertos no encontramos diferencias según el momento de evaluación para el grupo tratado con Medikinet ( $F(1)=0,636$ ;  $p=0,441$ ); pero si para el grupo ATX ( $F(1)=20,21$ ;  $p=0,0001$ ). Por último, para la variable media de latencia de las respuestas correctas, hemos obtenido mejoras significativas en ambos grupos en función del momento de evaluación, MTF ( $F(1)=18,36$ ;  $p=0,001$ ); ATX ( $F(1)=60,9$ ;

p=0,0001). La representación gráfica de estos resultados puede consultarse en la figura 26.

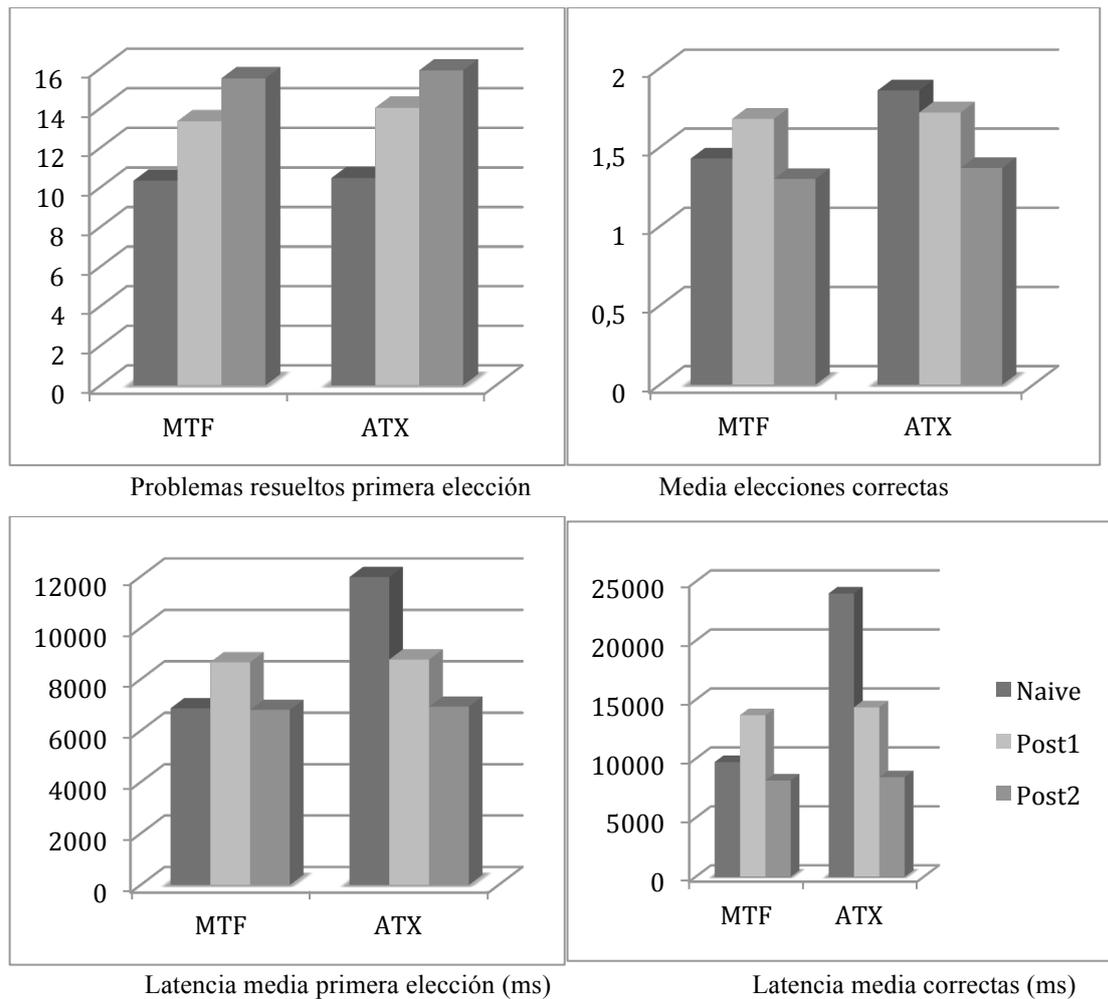


**Figura 26.** Inhibición

### 10.2.6. Análisis de la Planificación

La prueba OTS ofrece un buen indicador del nivel de planificación. En nuestro caso y para la variable dependiente problemas resueltos en la primera elección, hemos obtenido que ambos grupos experimentan una mejora significativa en función del momento de evaluación, MTF ( $F(1)=75,17$ ;  $p=0,0001$ ); ATX ( $F(1)=12,25$ ;  $p=0,0001$ ). Para la variable media de elecciones correctas, los resultados van en la misma línea, MTF ( $F(1)=23,80$ ;  $p=0,0001$ ); ATX ( $F(1)=62,58$ ;  $p=0,0001$ ). En el caso de latencia media primera elección, obtuvimos que el grupo de MTF no modifica su rendimiento en función del momento de evaluación ( $F(1)=0,011$ ;  $p=0,917$ ); pero si que lo hace el grupo ATX ( $F(1)=150,9$ ;  $p=0,0001$ ). Por último, para la variable latencia media respuestas correctas, hemos objetivado que ambos grupos mejoran de forma significativa en función del momento de evaluación, MTF ( $F(1)=4,570$ ;  $p=0,050$ ); ATX ( $F(1)=19,27$ ;

p=0,0001). La representación gráfica de estos resultados puede consultarse en la figura 27.



**Figura 27.** Planificación

### 10.2.7. Análisis de la Flexibilidad Cognitiva

Tal y como se recordará, la flexibilidad cognitiva la hemos evaluado con la prueba Intra/Extradimensional Shift (IED) perteneciente a la batería CANTAB. Pues bien, para la variable número de estados completados se observan mejoras en el rendimiento en función del momento de la evaluación en el grupo MTF ( $F(1)=5,310$ ;  $p=0,040$ ); pero no en el grupo ATX ( $F(1)=0,321$ ;  $p=0,997$ ). Para la variable ensayos totales el grupo tratado con MTF no muestra mejoras significativas ( $F(1)=0,281$ ;  $p=0,606$ ). El grupo tratado con ATX sigue un patrón similar ( $F(1)=0,012$ ;  $p=0,914$ ). Por último, para la variable errores totales obtuvimos que ambos grupos no mejoran significativamente en función del momento de evaluación MTF ( $F(1)=4,231$ ;  $p=0,062$ ); ATX ( $F(1)=3,191$ ;  $p=0,099$ ). En la figura 28 puede consultarse la representación

gráficas de estos resultados.

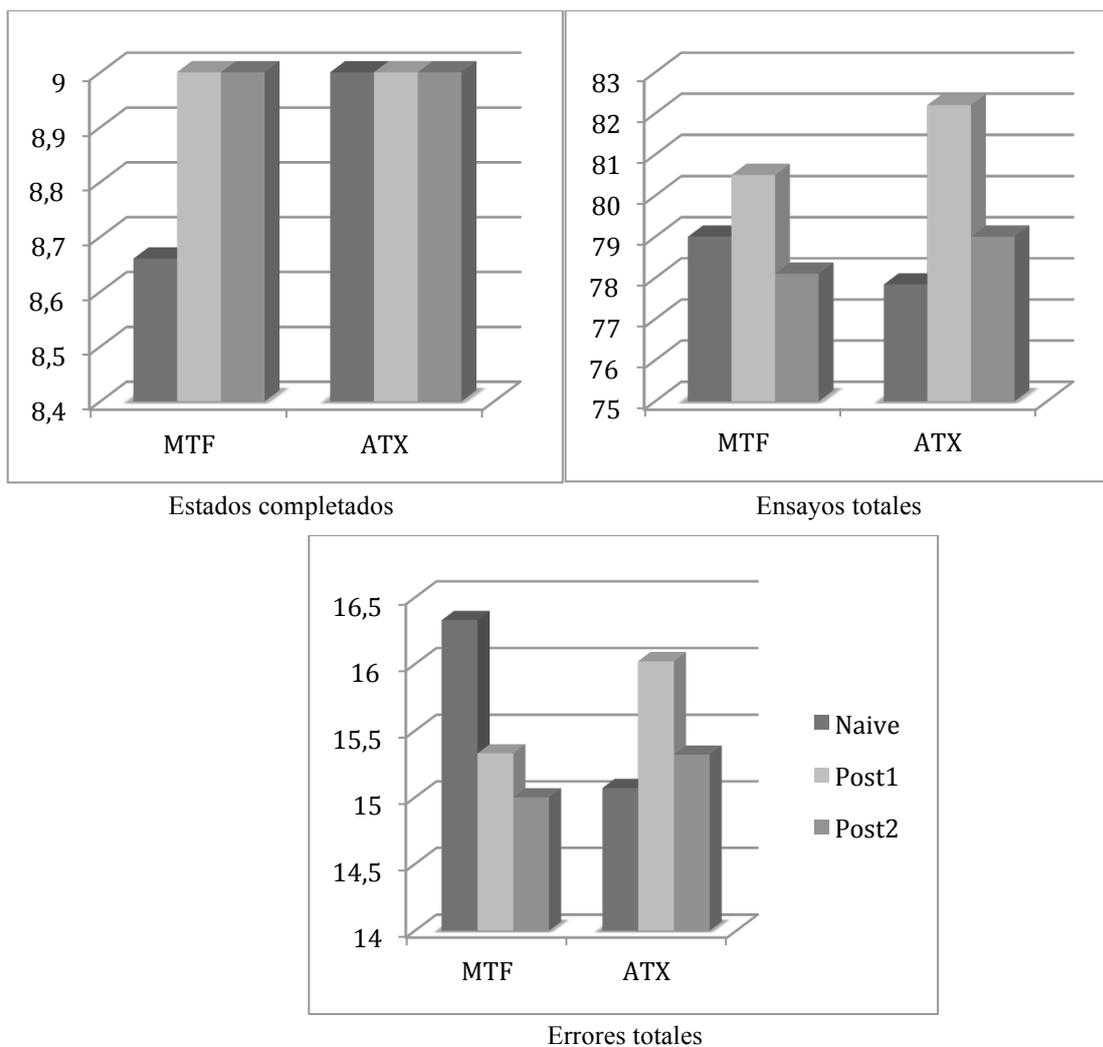
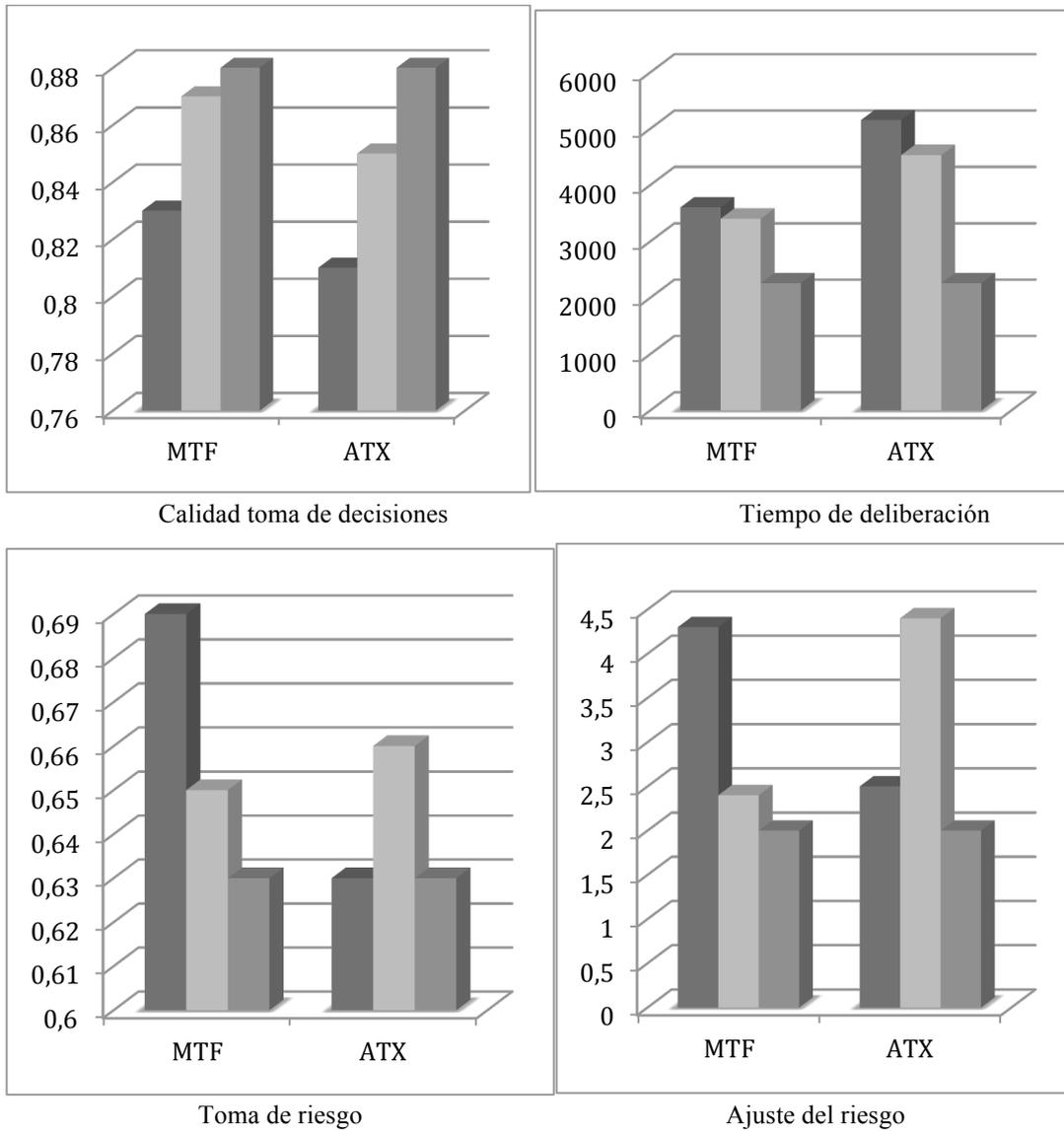


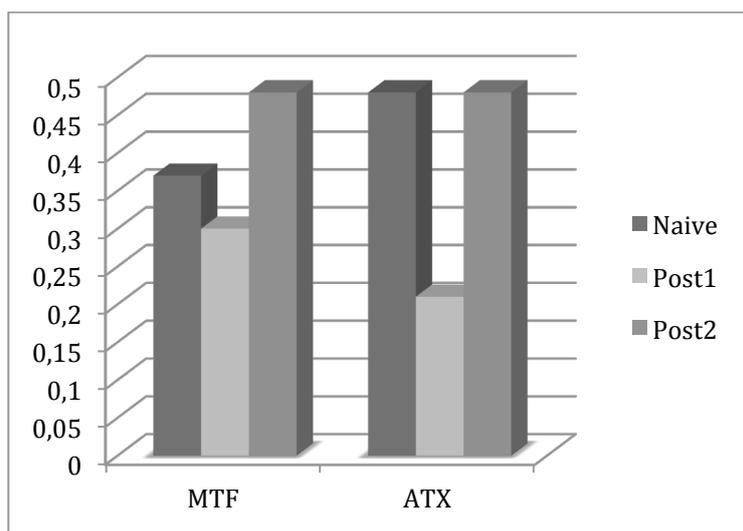
Figura 28. Flexibilidad Cognitiva

#### 10.2.8. Análisis de la Toma de Decisiones

La toma de decisiones evaluada mediante la prueba CGT nos ofreció que para la variable dependiente calidad de la decisión ambos grupos no modificaron su ejecución de forma significativa en función del momento de evaluación MTF ( $F(1)=0,099$ ;  $p=0,758$ ); ATX ( $F(1)=0,164$ ;  $p=0,693$ ). Para la variable dependiente tiempo de deliberación los resultados fueron mejoras significativas tanto en el grupo MTF ( $F(1)=10,66$ ;  $p<0,007$ ); como en el grupo ATX ( $F(1)=33,91$ ;  $p<0,0001$ ). En la variable toma de riesgo el grupo tratado con MTF experimentó mejoría ( $F(1)=4,594$ ;  $p<0,050$ ); pero no así el grupo tratado con ATX ( $F(1)=0,056$ ;  $p<0,816$ ). Para el ajuste del riesgo hemos obtenido que en el caso del grupo tratado con MTF los participantes mejoraron

su rendimiento en función del momento de evaluación ( $F(1)=11,86$ ;  $p<0,005$ ); pero no en el grupo tratado con ATX ( $F(1)=0,093$ ;  $p<0,766$ ). Por último para la variable aversión a la demora objetivamos que en el caso del grupo tratado con MTF los participantes mejoraron su ejecución ( $F(1)=5,128$ ;  $p<0,043$ ); pero no para el grupo tratado con ATX ( $F(1)=0,017$ ;  $p<0,898$ ). Todos estos resultados está representados gráficamente en la figura 29.





Aversión a la demora  
**Figura 29.** Toma de Decisiones

## 11. Discusión

El estudio que hemos mostrado ha utilizado pruebas neuropsicológicas de laboratorio para evaluar la velocidad de procesamiento, la atención, las funciones ejecutivas y la toma de decisiones. Se trata de un estudio comparativo entre dos fármacos con distintos mecanismos de acción, utilizados en el tratamiento del TDAH. En la siguiente discusión comentaremos en un primer bloque las diferencias grupales halladas entre los participantes TDAH que recibieron atomoxetina (TDAH-ATX), los que recibieron metilfenidato de liberación retardada (TDAH-MTF) y los controles. En un segundo bloque, analizaremos los resultados de las diferencias intragrupo.

Entendemos “mejora” en el rendimiento cognitivo cuando las pruebas neuropsicológicas que evalúan cada función muestran un rendimiento basal o en la valoración naive deficitario respecto al grupo control.

Los resultados muestran como tanto la atomoxetina como el metilfenidato mejoran algunos componentes de la atención, la memoria de trabajo verbal y espacial, la planificación, la inhibición y la toma de decisiones alcanzando niveles comparables al grupo control a los seis meses, a excepción de la memoria de trabajo verbal que lo hace a los tres meses. En esta comparación cara a cara del metilfenidato de liberación retardada y la atomoxetina, salvo ligeras diferencias, podemos afirmar que el efecto de ambos fármacos fue equivalente, alcanzando niveles de rendimientos equiparables a los

controles, lo que sugiere “normalización” de tales funciones. Al haber evaluado el grupo control de forma paralela con la misma temporalidad, podemos además afirmar que dicha mejora no se debe al efecto de la práctica, el cual tampoco se observó en el grupo control.

El metilfenidato actúa inhibiendo la recaptación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) bloqueando los transportadores de DA o DAT y de noradrenalina o NAT<sup>79</sup>. Esta inhibición genera un incremento en la biodisponibilidad de DA y NA en el espacio sináptico, el cual favorece la modulación de los circuitos neurales regulados por catecolaminas en el córtex prefrontal, ganglios basales, cerebelo y sus conexiones<sup>102,195</sup>. Estudios en ratas muestran que el metilfenidato facilita la neurotransmisión en el receptor D1, el cual se considera esencial para los procesos de memoria de trabajo y regulación de la atención en el córtex prefrontal<sup>159,260</sup>. La atomoxetina es un inhibidor selectivo del transportador presináptico de norepinefrina (NET) de acción prolongada, con preferencia por áreas fronto-subcorticales, estando ampliamente probada su eficacia en incrementar la biodisponibilidad noradrenérgica y dopaminérgica en corteza prefrontal<sup>212-216</sup>. Ambos, incrementan la señal al ruido de las neuronas prefrontales si bien desde circuitos diferentes. Es por ello, que el hecho de encontrar efectos comparables en muchas de las funciones comentadas es esperable.

Algunos estudios muestran superioridad del MTF frente a la ATX en la mejora clínica de la sintomatología nuclear con una proporción de respuesta del 56% frente al 45% respectivamente<sup>202</sup>. Nuestros resultados no están en consonancia con este estudio, en cuanto a funcionamiento ejecutivo se refiere. Otros estudios que comparan atomoxetina y metilfenidato-OROS en funcionamiento ejecutivo si encuentran nuestra respuesta comparable de ambos fármacos<sup>228</sup>, sugiriendo que el efecto cognitivo de ambos fármacos sea más dosis-dependiente que específico de cada fármaco. En algunas de las pruebas como la flexibilidad cognitiva y la toma de riesgo y aversión a la demora del OTS, no se objetivó ningún beneficio ni normalización de las mismas. El hecho de que no mejoren todas las funciones ejecutivas puede deberse según Gualteri y Johnson<sup>261</sup> a tres posibles situaciones, respuesta sub-óptima, irrelevancia entre rendimiento cognitivo y respuesta sintomática y a dosis insuficiente de tratamiento. Otro aspecto que añadiríamos desde nuestros resultados para explicar este hecho, sería la temporalidad en la mejora de las funciones ejecutivas, donde el incremento en el rendimiento no va a manifestarse en el mismo momento de tiempo para todas ellas. En efecto, vemos como la memoria de trabajo verbal mejora y se normaliza a los tres

meses, cosa que no sucede con la inhibición. Para dilucidar esta cuestión, vamos a comentar los resultados función por función.

La velocidad de procesamiento o tiempo invertido en la realización de una tarea con una exactitud razonable, fue evaluada por dos pruebas que deben combinarse, el MOT (o test de screening motor), que descartó déficit motores en la evaluación naïve que pudiesen interferir en la velocidad de procesamiento y el BLC. No se objetivaron diferencias significativas entre los grupos TDAH-MTF, TDAH-ATX y control, en la evaluación naïve, si bien, se encontraron diferencias significativas a los tres meses para los dos grupos con TDAH. No podemos defender el hecho de que la atomoxetina y el metilfenidato presentan un efecto en la mejora de los déficit de velocidad de procesamiento, ya que nuestro grupo experimental no mostró tal déficit basal en las pruebas, si bien, claramente se observó un incremento estadísticamente significativo respecto al grupo control en el rendimiento de dichas pruebas, lo que podría explicarse por el efecto potenciador cognitivo de estos fármacos aún cuando no se presenta un déficit basal. Este efecto se mantuvo a los seis meses para ambos fármacos, alcanzando un rendimiento comparable al grupo control el grupo TDAH-MTF y superándolo el grupo TDAH-ATX. Este efecto potenciador cognitivo, se observó también en medidas de atención (número de intentos y errores de span directo, número total de ensayos correctos de CRT) para el grupo TDAH-MTF y TDAH-ATX a los tres meses manteniéndose a los seis meses.

La memoria de trabajo es uno de los déficit más constatados en el TDAH y más relacionados con las dificultades en el aprendizaje. Se trata de una función compleja de orden superior, por lo que esperar respuesta de los fármacos inmediata es poco probable. Estudios previos de nuestro equipo de investigación, mostraron como para objetivar cambios en memoria de trabajo era necesario al menos un mes de tratamiento con metilfenidato-OROS<sup>262</sup>. En el trabajo que nos ocupa, la muestra mostró déficit en memoria de trabajo verbal y visoespacial en la exploración naïve, que mejoraron de forma estadísticamente significativa, manteniéndose el efecto a los seis meses tanto en el grupo TDAH-MTF como TDAH-ATX. Estas mejoras fueron ya evidentes a los tres meses en el caso de la memoria de trabajo verbal y a los seis en la visoespacial. El rendimiento fue comparable al de los controles ya a los tres meses y se mantuvo así a los seis meses para ATX y MTF. Nuestros resultados son congruentes con los hallazgos de estudios preliminares tanto para ATX<sup>228,245-247</sup> como para MTF<sup>228-230,263</sup>, mostrando ambos fármacos un efecto comparable tanto en eficacia como en momento de aparición

del beneficio en la memoria de trabajo. No disponemos datos del beneficio al mes de tratamiento con atomoxetina. El hecho de no haber incluido una valoración al mes, se debió al propio mecanismo de acción de la atomoxetina, cuyos beneficios en la sintomatología nuclear pueden tardar en aparecer hasta tres semanas según la literatura científica. Estudios previos muestran para el MTF mejoras inmediatas en síntomas nucleares, pero más demoradas, de al menos un mes, para funciones complejas como la memoria de trabajo<sup>262</sup>. Así, consideramos razonable ampliar el tiempo de tratamiento con atomoxetina para objetivar cambios en funciones complejas. Según los resultados de nuestro estudio, podemos afirmar que a los tres meses presentan un efecto comparable en memoria de trabajo ATX y MTF que se mantiene a los seis meses de tratamiento continuado.

Las alteración en la inhibición, o habilidad de inhibir o suprimir una respuesta inapropiada o prepotente en un contexto determinado, a favor de una respuesta alternativa más adecuada, ha sido frecuentemente encontradas en esta población<sup>14,126,156</sup>. Según el modelo de Barkley, un déficit nuclear en esta función ejecutiva, generaría un déficit en la memoria de trabajo, la autorregulación, internalización del habla y la reconstitución considerándose prerrequisito para el autocontrol, la regulación emocional y la flexibilidad cognitiva. Nuestra muestra de participantes TDAH (TDAH-ATX y TDAH-MTF), mostró déficit en inhibición en la evaluación naive. Tanto atomoxetina como metilfenidato mejoraron la inhibición, medida por el *stop signal task* de la batería CANTAB, a los seis meses de tratamiento. Únicamente para una de las variables, media de latencia, se objetivó mejora a los tres meses. Esta mejora en la inhibición es congruente con otros estudios previos<sup>228,240,245,250,264</sup>, que han encontrado este incremento del rendimiento, aunque a más corto plazo. El por qué nuestra muestra necesita un periodo de seis meses para mejorar esta función, podría responder en primer lugar, a que se trata de una función compleja que requiere de un buen funcionamiento de otras funciones también complejas como la memoria de trabajo, atención, velocidad de procesamiento, autorregulación y flexibilidad cognitiva, por lo que no serían esperables beneficios hasta que las funciones nombradas alcanzasen en su mayoría un nivel de rendimiento óptimo; otra explicación podría deberse a dosis subterapéuticas o supratapéuticas. Sabemos que la mejoría en la sintomatología conductual requiere de dosis más altas de psicoestimulantes o no estimulantes y la mejoría cognitiva de dosis más bajas, de forma que las dosis que consiguen el control conductual, empeoran el funcionamiento cognitivo. Encontrar un equilibrio que controle la sintomatología

nuclear sin interferir en la mejora cognitiva supone todo un desafío, que junto con la variabilidad en la respuesta clínica a los fármacos y la heterogeneidad del TDAH, puede ser difícil de alcanzar.

Nuestra muestra no presentaba comorbilidades con trastornos conductuales que requiriesen dosis altas y recibió tratamiento ajustado a respuesta clínica, por lo que no se alcanzaron dosis especialmente elevadas. Lo que sí es cierto, es que los beneficios de la atomoxetina y metilfenidato en memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y atención, se observaron de forma más temprana, a los tres meses, de tal modo que hipotetizamos, que una vez alcanzado un nivel de rendimiento óptimo para las funciones implicadas en el proceso de inhibición de respuesta, encontraríamos los beneficios en ésta.

La planificación, entendida como la determinación y organización de los pasos y elementos necesarios para llevar a cabo una acción o la consecución de una meta, es otra función ejecutiva clásicamente afectada en el TDAH. Nuestra muestra presentó déficit en planificación medida por *one touch stockings of Cambridge*. A los tres meses de tratamiento se empezaron a objetivar las mejoras en el componente media de elecciones correctas, siendo evidentes las mejoras en el resto de componentes de la prueba (problemas resueltos, latencia media de la primera elección y de las respuestas o tiempo que tardan en la resolución) hasta niveles equiparables al grupo control a los seis meses. De nuevo, nos encontramos ante un largo periodo necesario para la normalización en esta función ejecutiva. Los TDAH, mostraron asimismo que invierten más tiempo en realizar su primera elección y, además, el grupo con ATX es así mismo más lento que el grupo MTF. Para normalizar esta situación se requirió de nuevo 6 meses de tratamiento. Nuestro grupo TDAH, no mostró déficit en velocidad de procesamiento, ni en gran parte de las variables atencionales, por lo que impresiona que los déficit en planificación no mejoraran hasta que la memoria de trabajo y la inhibición también lo hicieron.

La flexibilidad cognitiva es la capacidad de cambiar el curso del pensamiento o la acción de acuerdo con las demandas de la situación y su alteración, lleva a no considerar la multitud de respuestas que podemos darle a un determinado problema. Es así una función fundamental de nuestro rendimiento ejecutivo, que puede verse afectada en los pacientes con TDAH. Nuestra muestra de TDAH (TDAH-MTF y TDAH-ATX), no mostró déficit en flexibilidad cognitiva con respecto a los controles. Tras tres y seis meses de toma diaria de atomoxetina o de metilfenidato, tampoco se objetivó un

beneficio en el rendimiento de esta función ya preservada, es decir, ninguno de los dos fármacos ejercieron un efecto potenciador cognitivo por encima de la normalidad.

La toma de decisiones representa una de las funciones ejecutivas más importantes, en la que también intervienen otras estructuras relacionadas con la motivación y aversión a la demora. El test *Cambridge Gambling Task (CGT)* de la batería CANTAB, ha sido el seleccionado para valorar esta función en nuestro estudio. Observamos como los componentes más ejecutivos de esta prueba, es decir, la calidad de la decisión y el tiempo de deliberación, deficitarios inicialmente, se normalizaron a los tres y seis meses de tratamiento respectivamente. Sin embargo, los componentes más relacionados con las alteraciones en la aversión a la demora en el tiempo y motivación, como la aversión a la demora y toma de riesgo, no mostraron ningún beneficio ni con MTF ni con ATX. El ajuste de riesgo, que podríamos entender a caballo entre el funcionamiento ejecutivo y la aversión a la demora, mejoró a los tres meses, si bien este efecto no se mantuvo a más largo plazo. La dopamina juega un papel importante en los circuitos ejecutivos y en la modulación del circuitos de recompensa. La vía dopaminérgica más relevante en el proceso de recompensa es la vía mesolímbica, que proyecta desde el área tegmental ventral al núcleo acumbens. La excesiva neurotransmisión catecolaminérgica inducida por metilfenidato en este circuito, puede reducir la inhibición sobre la toma de riesgo, presentando la persona un patrón de apuesta constante con disminución de la respuesta ante apuestas arriesgadas<sup>265</sup>. Sin embargo, las dosis bajas de metilfenidato podrían mejorar la toma de decisiones y la impulsividad asociada<sup>266</sup>, de forma que de nuevo, la falta de respuesta del MTF y probablemente de la ATX a la toma de riesgo y aversión a la demora del tiempo, podría responder a un problema de ajuste de dosis, en el sentido de que las dosis necesarias y/o beneficiosas para el control de la sintomatología nuclear y mejora de determinadas funciones cognitivas, son excesivas para la regulación de otras funciones, alterando así su funcionamiento.

Resulta interesante así hacer una estimación de la temporalidad que siguen las funciones cognitivas en mejorar. En nuestro estudio observamos como inicialmente, a los tres meses empiezan a aparecer mejoras y/o beneficios en atención, velocidad de procesamiento, componentes de la planificación, toma de decisiones y memoria de trabajo, sin embargo son necesarios seis meses de tratamiento para objetivar normalización de funciones como la toma de decisiones, planificación e inhibición. Parece que algunas funciones como la velocidad de procesamiento, la flexibilidad

cognitiva y la atención, no son tan críticas como la memoria de trabajo, la toma de decisiones y la planificación, para la mejora de la inhibición. Esto está en acuerdo con el modelo de Barkley, en el que un déficit nuclear en la inhibición, generaría un déficit en la memoria de trabajo, la autorregulación, internalización del habla y la reconstitución. Inicialmente impresiona que mejoran funciones menos complejas y hasta que no se alcanza un nivel de rendimiento óptimo en las mismas, no mejoran las más complejas como la inhibición.

Con respecto a qué fármaco es más rápido es mejorar el funcionamiento cognitivo, parece que ambos son comparables en la respuesta cognitiva. La normalización completa de las funciones ejecutivas, se da a los tres meses para la memoria de trabajo y a los seis meses de tratamiento para la toma de decisiones, planificación e inhibición. Es crucial este hecho a la hora de valorar la respuesta neuropsicológica a los psicoestimulantes y no estimulantes, ya que estudios a más corto plazo, no dispondrían del tiempo suficiente para objetivar la respuesta cognitiva. El ajuste de dosis y la modulación catecolaminérgica en los circuitos frontoestriatales resulta crucial. Debemos tener muy en cuenta qué funciones queremos mejorar, y que funciones pueden empeorar a qué dosis, para encontrar un equilibrio en el ajuste del fármaco. Quizá será preferible un menor control conductual en aras a no deteriorar funciones cognitivas como la toma de riesgo y aversión a la demora, que a su vez empeorarían la conducta. Es así, como se interrelacionan los síntomas nucleares con el funcionamiento cognitivo y se hace necesario, por un lado, la valoración neuropsicológica en profundidad a nivel individual, así como individualizar la dosis teniendo en cuenta que las dosis altas y medias van a interferir seriamente en el funcionamiento cognitivo, responsable de la autorregulación y control conductual. Resultan necesarios así más estudios sobre la neurotransmisión catecolaminérgica en los distintos circuitos, y el efecto catecolaminérgico sobre los distintos dominios cognitivos.

Si bien es cierto que el objetivo último de cualquier tratamiento del TDAH debe ser la normalización de la población afectada, no debemos dejar de contemplar y por lo tanto de estudiar, si el acercamiento terapéutico elegido, mejora el rendimiento cuando se compara a los pacientes con sus puntuaciones basales. Responder a este planteamiento ha sido el objetivo de la segunda parte del análisis de resultados que presentamos. Haciendo abstracción de aspectos particulares y tomando en conjunto los resultados encontrados podemos afirmar que tanto el grupo TDAH-MTF como el grupo

TDAH-ATX experimentan mejoras significativas en la mayor parte de las pruebas administradas cuando se comparan las puntuaciones del rendimiento del post1 y el post2 con las puntuaciones naïves. Es decir, ambos fármacos procuran un incremento del rendimiento neuropsicológico que excede por lo tanto a la normalización de los síntomas nucleares.

Una interpretación neuropsicológica de los resultados encontrados nos lleva a la consideración de los siguientes aspectos. En primer lugar, una comprensión actualizada del funcionamiento cerebral y, en especial del funcionamiento cortical, entiende éste como constituido por redes neurales complejas que se retroalimentan para un rendimiento óptimo. No se trata pues de compartimentos “estanco” o áreas cerebrales aisladas con un funcionamiento autónomo. Nuestro cerebro está profusamente conectado y podemos identificar alteraciones cognitivas-conductuales tras lesiones/disfuncionamiento de circuitos neurales. Este es el caso que nos ocupa. Nos hacemos eco en el marco teórico de la presente tesis doctoral del planteamiento expuesto por Himelstein et al<sup>31</sup>, para quienes el TDAH queda mejor entendido como *“trastorno causado por una disfunción de los circuitos noradrenérgicos y dopaminérgicos frontoestriatales que dan lugar a déficit ejecutivos en el funcionamiento cognitivo*. De tal modo que si logramos restablecer/normalizar la acciones noradrenérgica y dopaminérgica de los mencionados circuitos contribuiremos a una mejora del rendimiento cognitivo complejo. Pero claro, como demuestra esta tesis, la tarea es árdua y lleva tiempo. No obstante, alcanzado el objetivo los resultados parecen perdurar en el tiempo.

Un segundo aspecto de sumo interés para nosotros tiene que ver con la edad de los participantes 9-12 años y por lo tanto con el nivel alcanzado de desarrollo de su sistema nervioso central. En efecto, existe un cuerpo creciente de conocimiento científico que demuestra claramente como la mayor parte de las funciones cognitivas complejas se desarrollan en vida postnatal y no alcanzan, en algunas de ellas, su grado de máxima madurez hasta la tercera década de la vida. Este proceso se aglutina bajo el término *Desarrollo Neuropsicológico*, entendido como mecanismo en virtud del cual adquirimos las funciones cognitivas al tiempo que se desarrolla la corteza cerebral. Se caracteriza por la ausencia de linealidad tanto cognitiva como cerebral. Esto es, tanto las funciones complejas, como el desarrollo cortical evolucionan a modo de impulsos cognitivos y madurativos. Si bien existen diferencias individuales en el tiempo de adquisición de las funciones y maduración de las áreas/circuitos anatómicos

responsables, parece existir un patrón fijo genéticamente programado. Esto es, todos pasamos por los mismos procesos. Desde el punto de vista neural el proceso cristaliza cuando se ha alcanzado el máximo nivel de mielinización de los axones y por lo tanto la máxima velocidad de procesamiento de la que somos capaces.

Entre la comunidad científica es un axioma que el TDAH está causado por algún tipo de alteración en la formación/funcionamiento de circuitos neurales. Esto ha llevado a que el DSM-5<sup>2</sup> sitúe a esta patología en el grupo de los Trastornos del Neurodesarrollo. A partir de estas consideraciones podemos plantearnos que los niños y niñas con TDAH se enfrentan a la adquisición de las funciones cognitivas complejas, a los aprendizajes escolares, a las relaciones con su iguales, en seria desventaja si se les compara con su iguales de edad y/o nivel de desarrollo semejante. Por lo tanto, cabe preguntarse, ¿qué hace el fármaco? Su objetivo diana es la reducción de la sintomatología nuclear y esto parece lograrse tras poco tiempo de ingesta. Pero, ¿cuál es su acción específica en la mejora del rendimiento cognitivo? Al menos en población infantil, ¿acelera el desarrollo de la circuitería cerebral para situarlo en lo temporalmente esperable? Esta es una cuestión abierta.

A pesar de que hemos probado la eficacia de dos fármacos en el incremento del rendimiento cognitivo en población con TDAH, no podemos soslayar el hecho de que nuestros resultados pudieran estar potencialmente influenciados por la estimulación ambiental. No obstante, consideramos que la inclusión del grupo de control cronológico al que se les realizó las tres evaluaciones, naive, post1 y post2 mitiga en parte esta influencia. Sin embargo, si que comprobamos que ninguno de nuestros participantes recibía entranamiento específico en funciones ejecutivas. Lo que a nuestro juicio, refuerza el conjunto de resultados aportados por nuestras investigaciones.

Una última reflexión que queremos hacer tiene que ver con la aportación de la Neuropsicología al estudio y majeno del TDAH en el contexto de futuras investigaciones. La aceptación de esta patología como trastorno del neurodesarrollo no ha conducido hasta el momento a la identificación de un marcador biológico inequívoco de esta condición. Se plantean alteraciones genéticas, quizás polimórficas, factores teratogénicos adquiridos, prematuridad, etc., pero repetimos, ninguno de ellos se ha exgrimido de forma clara como identificador de la enfermedad. Ante este hecho, son cada vez más numerosos los investigadores que plantean que quizás la identificación de alteraciones cognitivas comunes en la población TDAH pueda operar como endofenotipo de la patología. Se está planteando que los mejores indicadores cognitivos

candidatos a endofenotipos son: la memoria de trabajo, la inhibición, la alteración en la percepción del tiempo y la aversión a la demora de la recompensa. Esto es, en términos generales, la consideración del TDAH como síndrome disejecutivo. De confirmarse esta situación, sería un elemento coadyuvante en el establecimiento del diagnóstico certero de esta patología. Queda por lo tanto, a nuestro juicio, por hacer una macro investigación al estilo del estudio MTA, en el que se indague sobre la eficacia de la acción farmacológica sola o en combinación con entrenamiento intensivo en funciones ejecutivas en la regularización del funcionamiento neuropsicológico de la población afectada con TDAH.

## **12. Conclusiones**

El conjunto de resultados obtenidos nos permite la extracción de las siguientes conclusiones:

1. Los niños y niñas con TDAH identificados en nuestro estudio presentan, además de la sintomatología nuclear propia del trastorno, importantes déficits cognitivos en funciones psicológicas complejas.
2. Tanto el metilfenidato como la atomoxetina consiguen reducir de forma eficaz y en un intervalo de tiempo corto, la sintomatología nuclear.
3. La administración crónica, en dosis eficaz del metilfenidato consigue, en términos generales, que los niños y niñas tratados incrementen su rendimiento en: velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo verbal, inhibición, planificación, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones.
4. El incremento experimentado en el rendimiento neuropsicológico supone tanto una mejora respecto a la condición basal, como un acercamiento a los niveles de ejecución del grupo de control cronológico. Esto es, supone la normalización del rendimiento de estos niños.
5. Un patrón similar de resultados fue encontrado para los pacientes tratados con atomoxetina.
6. No hemos encontrado diferencias significativas entre los TDAH tratados con metilfenidato y aquellos a los que se les pautó atomoxetina.

7. No obstante lo anterior, deber ser tenida en cuenta la posible influencia que la estimulación ambiental, los aprendizajes escolares, pudieran tener sobre nuestros resultados.
8. Que nosotros sepamos, es la primera investigación en la que se estudia de forma sistemática la influencia de dos fármacos, hasta seis meses de seguimiento en un protocolo de evaluación neuropsicológico tan amplio.
9. Nuestros resultados ponen en valor la necesidad de contemplar el rendimiento en funciones ejecutivas como elemento coadyuvante del diagnóstico del TDAH y su mejora, como objetivo terapéutico.

### **13. Referencias**

1. American Psychiatric Association. *DSM-IV*.; 2000.
2. Association AP. *DSM 5*.; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
3. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. *SldCu*. 1992:1-52.  
[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/vol3\\_sec1\\_k.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/vol3_sec1_k.pdf).
4. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(8):1036-1045.  
doi:10.1097/00004583-199708000-00011.
5. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:386-392.  
doi:10.1097/YCO.0b013e3281568d7a.
6. Greene RW, Biederman J, Faraone S V, et al. Social impairment in girls with ADHD: patterns, gender comparisons, and correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(6):704-710. doi:10.1097/00004583-200106000-00016.
7. Mahone EM, Wodka EL. The neurobiological profile of girls with ADHD. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(4):276-284. doi:10.1002/ddrr.41.
8. Seidman LJ, Biederman J, Monuteaux MC, Valera E, Doyle AE, Faraone S V. Impact of gender and age on executive functioning: do girls and boys with and without attention deficit hyperactivity disorder differ neuropsychologically in preteen and teenage years? *Dev Neuropsychol*. 2005;27(1):79-105.

doi:10.1207/s15326942dn2701\_4.

9. Castellanos FX, Marvasti FF, Ducharme JL, et al. Executive function oculomotor tasks in girls with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(5):644-650. doi:10.1097/00004583-200005000-00019.
10. Faraone S V, Biederman J, Monuteaux MC. Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: evidence for a familial subtype. *Biol Psychiatry*. 2000;48(1):21-29. doi:10.1016/S0006-3223(00)00230-4.
11. Chhabildas N, Pennington BF, Willcutt EG. A comparison of the neuropsychological profiles of the DSM-IV subtypes of ADHD. *J Abnorm Child Psychol*. 2001;29(6):529-540. doi:10.1097/00004703-200204000-00015.
12. Pasini A, Paloscia C, Alessandrelli R, Porfirio MC, Curatolo P. Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain Dev*. 2007;29(7):400-408. doi:10.1016/j.braindev.2006.11.010.
13. Purper-Ouakil D, Wohl M, Michel G, Mouren MC, Gorwood P. Symptom variations in ADHD : importance of context, development and comorbidity. *Enceph Psychiatr Clin Biol Ther*. 2004;30(6):533-539. doi:MDOI-ENC-12-2004-30-6-0013-7006-101019-ART4 [pii].
14. Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(4):466-485. doi:10.1016/j.cpr.2006.01.004.
15. Marx I, Hübner T, Herpertz SC, et al. Cross-sectional evaluation of cognitive functioning in children, adolescents and young adults with ADHD. *J Neural Transm*. 2010;117(3):403-419. doi:10.1007/s00702-009-0345-3.
16. Artigas-Pallares J. [Comorbidity in attention deficit hyperactivity disorder]. *Rev Neurol*. 2003;36 Suppl 1:S68-S78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12599106>.
17. Denckla M. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Comorbidity: A Case for "Pure" Tourette Syndrome? *J Child Neurol*. 2006;21(8):701. doi:10.2310/7010.2006.00164.
18. Spencer TJ. ADHD and comorbidity in childhood. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(SUPPL. 8):27-31.

19. Seidman LJ, Biederman J, Faraone S V, et al. Effects of family history and comorbidity on the neuropsychological performance of children with ADHD: preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(8):1015-1024. doi:10.1097/00004583-199508000-00011.
20. Banerjee T Das, Middleton F, Faraone S V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. 2007:1269-1274. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00430.x.
21. Langley K, Fowler TA, Grady DL, et al. Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(1):26-32. doi:10.1007/s00787-008-0698-4.
22. Miranda A, Colomer C, Fernández MI, Presentación MJ, Roselló B. Analysis of personal and family factors in the persistence of attention deficit hyperactivity disorder: results of a prospective follow-up study in childhood. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128325. doi:10.1371/journal.pone.0128325.
23. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(4):433-444. doi:10.1016/j.cpr.2006.01.005.
24. Castellanos FX, Acosta MT. Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. 2004;38 *Rev Neurol*, (Supl 1):131-136.
25. Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, Brooks W. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*. 2003;17(3):496-506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959515>.
26. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;288(14):1740-1748. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365958>.
27. Bradshaw JL, Sheppard DM. The neurodevelopmental frontostriatal disorders: evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain Lang*. 2000;73(2):297-320. doi:10.1006/brln.2000.2308.
28. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52(8):785-794. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372650>.

29. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(10):1051-1062. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x.
30. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1263-1272. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.019.
31. Himelstein J, Newcorn JH, Halperin JM. The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Front Biosci*. 2000;5(9):D461-D478. doi:10.1093/intimm/dxu021.
32. Durston S, Mulder M, Casey BJ, Ziermans T, van Engeland H. Activation in Ventral Prefrontal Cortex is Sensitive to Genetic Vulnerability for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1062-1070. doi:10.1016/j.biopsych.2005.12.020.
33. Vance A, Silk TJ, Casey M, et al. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry*. 2007;12(9):826-832, 793. doi:10.1038/sj.mp.4001999.
34. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2004;8(4):170-177. doi:10.1016/j.tics.2004.02.010.
35. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Toone B, Taylor E. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1067-1075. doi:10.1176/appi.ajp.162.6.1067.
36. Bussing R, Grudnik J, Mason D, Wasiak M, Leonard C. ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample. *World J Biol Psychiatry*. 2002;3(4):216-220.
37. Cao Q, Sun L, Gong G, et al. The macrostructural and microstructural abnormalities of corpus callosum in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a combined morphometric and diffusion tensor MRI study. *Brain Res*. 2010;1310:172-180. doi:10.1016/j.brainres.2009.10.031.
38. Semrud-Clikeman M, Filipek PA, Biederman J, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 33(6):875-881. doi:10.1097/00004583-199407000-00014.

39. Hoepfner J, Wandschneider R, Neumeier M, et al. Impaired transcallosally mediated motor inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder is modulated by methylphenidate. *J Neural Transm.* 2008;115(5):777-785. doi:10.1007/s00702-007-0008-1.
40. Shaw P, Gornick M, Lerch J, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(8):921-931. doi:10.1001/archpsyc.64.8.921.
41. Valera EM, Faraone S V, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;61(12):1361-1369. doi:10.1016/j.biopsych.2006.06.011.
42. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: Brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(1):39-59. doi:10.1007/s11065-007-9019-9.
43. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology.* 1997;48(3):589-601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065532>.
44. Hynd GW, Hern KL, Novey ES, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol.* 1993;8(4):339-347. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8228029>.
45. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol.* 1996;11(2):112-115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8881987>.
46. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med.* 2000;6(4):470-473. doi:10.1038/74737.
47. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003;9(3):184-195. doi:10.1002/mrdd.10079.
48. De Zeeuw P, Mandl RCW, Hulshoff Pol HE, Van Engeland H, Durston S. Decreased frontostriatal microstructural organization in attention deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(8):1941-1951. doi:10.1002/hbm.21335.

49. Wu KK, Anderson V, Castiello U. Neuropsychological evaluation of deficits in executive functioning for ADHD children with or without learning disabilities. *Dev Neuropsychol.* 2002;22(2):501-531. doi:10.1207/S15326942DN2202\_5.
50. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, et al. Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2008;63(3):332-337. doi:10.1016/j.biopsych.2007.06.025.
51. Soliva JC, Carmona S, Fauquet J, et al. Neurobiological substrates of social cognition impairment in attention-deficit hyperactivity disorder: Gathering insights from seven structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1167:212-220. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04604.x.
52. Konrad K, Neufang S, Hanisch C, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B. Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2006;59(7):643-651. doi:10.1016/j.biopsych.2005.08.013.
53. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry.* 2005;57(5):448-455. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.047.
54. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(3):374-383. doi:10.1097/00004583-199703000-00016.
55. Casey BJ, Durston S. From behavior to cognition to the brain and back: what have we learned from functional imaging studies of attention deficit hyperactivity disorder? *Am J Psychiatry.* 2006;163(6):957-960. doi:10.1176/appi.ajp.163.6.957.
56. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1273-1284. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.034.
57. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, et al. Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. *Psychiatry Res.* 2007;154(2):171-180. doi:10.1016/j.psychres.2006.09.006.

58. Makris N, Biederman J, Monuteaux MC, Seidman LJ. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Neurosci*. 2009;31(1-2):36-49. doi:10.1159/000207492.
59. Rubia K, Alegria AA, Brinson H. Brain abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Rev Neurol*. 2014;58(S01):S3-S18.
60. Smith A. Task-Specific Hypoactivation in Prefrontal and Temporoparietal Brain Regions During Motor Inhibition and Task Switching in Medication-Naive Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1044. doi:10.1176/appi.ajp.163.6.1044.
61. Smith AB, Taylor E, Brammer M, Halari R, Rubia K. Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naïve adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(9):977-985. doi:10.1111/j.1469-7610.2008.01870.x.
62. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Prog Brain Res*. 1990;85:119-146. doi:10.1016/S0079-6123(08)62678-3.
63. Zhu C-Z, Zang Y-F, Cao Q-J, et al. Fisher discriminative analysis of resting-state brain function for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*. 2008;40(1):110-120. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.029.
64. Zang Y-F, He Y, Zhu C-Z, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*. 2007;29(2):83-91. doi:10.1016/j.braindev.2006.07.002.
65. Wang L, Zhu C, He Y, et al. Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(2):638-649. doi:10.1002/hbm.20530.
66. Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):1160-1167. doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.022.
67. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett*. 2005;389(2):88-93. doi:10.1016/j.neulet.2005.07.020.

68. Bush G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):278-300. doi:10.1038/npp.2009.120.
69. Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL. Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(11):1430-1440. doi:10.1097/01.chi.0000140452.51205.8d.
70. Vaidya CJ, Stollstorff M. Cognitive neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: current status and working hypotheses. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(4):261-267. doi:10.1002/ddrr.40.
71. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(24):14494-14499. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=24401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
72. Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182771>.
73. Delgado MR. Reward-related responses in the human striatum. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1104:70-88. doi:10.1196/annals.1390.002.
74. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, et al. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*. 2003;53(10):871-878. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742674>.
75. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):891-896. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360128>.
76. Batty MJ, Liddle EB, Pitiot A, et al. Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(3):229-238. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2829134&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
77. Vaidya CJ, Stollstorff M. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: Current status and working hypotheses. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(4):261-267. doi:10.1002/ddrr.40.

78. Rapoport JL, Gogtay N. Brain neuroplasticity in healthy, hyperactive and psychotic children: insights from neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):181-197. doi:10.1038/sj.npp.1301553.
79. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1385-1390. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.026.
80. Forsberg H, Fernell E, Waters S, Waters N, Tedroff J. Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*. 2006;2:40. doi:10.1186/1744-9081-2-40.
81. Díaz-Heijtjz R, Mulas F, Forsberg H. Alteraciones de los patrones de los marcadores de la dopamina en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol*. 2006;42(Supl. 2):19-23.
82. Kwon HJ, Ha M, Jin HJ, et al. Association between BDNF gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19(7):366-371. doi:10.1089/gtmb.2015.0029.
83. Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*. 1994;265(5180):1826-1831. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091209>.
84. Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. *Cognition, Emotion and Autonomic Responses: The Integrative Role of the Prefrontal Cortex and Limbic Structures*. Vol 126. Elsevier; 2000. doi:10.1016/S0079-6123(00)26015-9.
85. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*. 1979;205(4409):929-932. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/112679>.
86. Arnsten AFT, Li BM. Neurobiology of executive functions: Catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1377-1384. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.019.
87. Arnsten AFT. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12). doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.027.
88. Surmeier DJ. Dopamine and working memory mechanisms in prefrontal cortex. *J Physiol*. 2007;581(Pt 3):885. doi:10.1113/jphysiol.2007.134502.

89. Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol.* 2004;74(1):1-58. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.05.006.
90. Domesick VB. Neuroanatomical organization of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;537:10-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3059917>.
91. Lewis DA, Foote SL, Goldstein M, Morrison JH. The dopaminergic innervation of monkey prefrontal cortex: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *Brain Res.* 1988;449(1-2):225-243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2899447>.
92. Arnsten AFT, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99(2):211-216. doi:10.1016/j.pbb.2011.01.020.
93. Posner MI. Attentional networks and consciousness. *Front Psychol.* 2012;3:64. doi:10.3389/fpsyg.2012.00064.
94. Posner MI. Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(16):7398-7403. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=44408&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
95. Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Catecholaminergic effects on neuronal activity related to a delayed response task in monkey prefrontal cortex. *J Neurophysiol.* 1990;63(6):1385-1400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2358882>.
96. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1313-1323. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.024.
97. SARI Y. Serotonin receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;28(6):565-582. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.08.008.
98. Zhang K, Davids E, Tarazi FI, Baldessarini RJ. Serotonin transporter binding increases in caudate-putamen and nucleus accumbens after neonatal 6-hydroxydopamine lesions in rats: implications for motor hyperactivity. *Brain Res Dev Brain Res.* 2002;137(2):135-138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12220705>.

99. Carrey N, MacMaster FP, Sparkes SJ, Khan SC, Kusumakar V. Glutamatergic Changes with Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Preliminary Case Series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12(4):331-336. doi:10.1089/104454602762599871.
100. Represa A, Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development. *Trends Neurosci*. 2005;28(6 SPEC. ISS.):278-283. doi:10.1016/j.tins.2005.03.010.
101. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Ding Y. Imaging the Effects of Methylphenidate on Brain Dopamine : New Model on Its Therapeutic Actions for Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. 2005. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.006.
102. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 366(9481):237-248. doi:10.1016/S0140-6736(05)66915-2.
103. Biederman J, Faraone S V, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(4):526-533. doi:10.1097/00004583-199007000-00004.
104. Biederman J, Faraone S V, Keenan K, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(9):728-738. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1514878>.
105. Faraone S V, Biederman J, Mick E, et al. Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1077-1083. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873914>.
106. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, et al. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1173-1180. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229048>.
107. Mick E, Faraone S V. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):261-284. doi:10.1016/j.chc.2007.11.011.
108. Faraone S V, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):159-180. doi:10.1016/j.psc.2009.12.004.

109. Faraone S V, Ph D, Biederman J, et al. With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. (15):1077-1083.
110. Faraone S V., Khan S a. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Supl. 8):13-20.
111. Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM, Rapoport JL. Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;132B(1):109-125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700344>.
112. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry*. 1997;2(4):311-313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9246671>.
113. DiMaio S, Grizenko N, Joobar R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(1):27-38.
114. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJS. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1224-1230. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.025.
115. Crosbie J, Pérusse D, Barr CL, Schachar RJ. Validating psychiatric endophenotypes: inhibitory control and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):40-55. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.05.002.
116. Rapport MD, Alderson RM, Kofler MJ, Sarver DE, Bolden J, Sims V. Working memory deficits in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): The contribution of central executive and subsystem processes. *J Abnorm Child Psychol*. 2008;36(6):825-837. doi:10.1007/s10802-008-9215-y.
117. Sonuga-Barke EJS, Sergeant JA., Nigg J, Willcutt E. Executive Dysfunction and Delay Aversion in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Nosologic and Diagnostic Implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):367-384. doi:10.1016/j.chc.2007.11.008.
118. Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(24):13468-13472. doi:10.1073/pnas.93.24.13468.
119. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:1-29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422.

120. Cowan N. Visual and auditory working memory capacity. *Trends Cogn Sci.* 1998;2(3):77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227076>.
121. Comoldi C, Barbieri A, Gaiani C, Zocchi S. Strategic memory deficits in attention deficit disorder with hyperactivity participants: The role of executive processes. *Dev Neuropsychol.* 1999;15(1):53-71. doi:10.1080/87565649909540739.
122. Ott DA, Lyman RD. Automatic and Effortful Memory in Children Exhibiting Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Child Psychol.* 1993;22(4):420-427. <Go to ISI>://A1993MK81500002.
123. Douglas VI, Benezra E. Supraspan verbal memory in attention deficit disorder with hyperactivity normal and reading-disabled boys. *J Abnorm Child Psychol.* 1990;18(6):617-638. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2074344>.
124. Cahn DA, Marcotte AC. Rates of forgetting in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol.* 1995;1:158-163. <Go to ISI>://A1995TY62400007.
125. Denckla MB. ADHD: Topic update. *Brain Dev.* 2003;25(6):383-389. doi:10.1016/S0387-7604(03)00057-3.
126. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997;121(1):65-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000892>.
127. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1336-1346. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.006.
128. Shanahan MA, Pennington BF, Yerys BE, et al. Processing speed deficits in attention deficit/hyperactivity disorder and reading disability. *J Abnorm Child Psychol.* 2006;34(5):585-602. doi:10.1007/s10802-006-9037-8.
129. Rucklidge JJ, Tannock R. Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43(8):988-1003. doi:10.1111/1469-7610.00227.
130. Cole WR, Mostofsky SH, Larson JCG, Denckla MB, Mahone EM. Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. *Neurology.* 2008;71(19):1514-1520. doi:10.1212/01.wnl.0000334275.57734.5f.

131. Mahone EM, Mostofsky SH, Lasker AG, Zee D, Denckla MB. Oculomotor Anomalies in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence for Deficits in Response Preparation and Inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(7):749-756. doi:10.1097/CHI.0b013e3181a565f1.
132. Mostofsky SH, Simmonds DJ. Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. *J Cogn Neurosci*. 2008;20(5):751-761. doi:10.1162/jocn.2008.20500.
133. Sesma HW, Mahone EM, Levine T, Eason SH, Cutting LE. The contribution of executive skills to reading comprehension. *Child Neuropsychol*. 2009;15(3):232-246. doi:10.1080/09297040802220029.
134. Jacobson LA, Ryan M, Martin RB, et al. Working memory influences processing speed and reading fluency in ADHD. *Child Neuropsychol*. 2011;17(3):209-224. doi:10.1080/09297049.2010.532204.
135. Eslinger PJ. Conceptualizing, describing, and measuring components of executive function: A summary. In: *Attention, Memory, and Executive Function*. 1996:367-395.
136. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological Assessment (4th Ed.)*; 2004.
137. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 2002;53(2):647-654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169339>.
138. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
139. Rushworth M, Walton M, Kennerley S, Bannerman D. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2004;8(9):410-417. doi:10.1016/j.tics.2004.07.009.
140. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(3):201-215. doi:10.1038/nrn755.
141. Botvinick M, Braver T. Motivation and Cognitive Control: From Behavior to Neural Mechanism. *Annu Rev Psychol*. 2014;66:83-113. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015044.

142. Paxton JL, Barch DM, Racine CA, Braver TS. Cognitive control, goal maintenance, and prefrontal function in healthy aging. *Cereb Cortex*. 2008;18(5):1010-1028. doi:10.1093/cercor/bhm135.
143. Fair DA, Nigg JT, Iyer S, et al. Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data. *Front Syst Neurosci*. 2013;6:80. doi:10.3389/fnsys.2012.00080.
144. Nelson SM, Dosenbach NUF, Cohen AL, Wheeler ME, Schlaggar BL, Petersen SE. Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5-6):669-680. doi:10.1007/s00429-010-0260-2.
145. Bunge SA, Wright SB. Neurodevelopmental changes in working memory and cognitive control. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17(2):243-250. doi:10.1016/j.conb.2007.02.005.
146. Daigneault S, Braün CM, Whitaker HA. An empirical test of two opposing theoretical models of prefrontal function. *Brain Cogn*. 1992;19(1):48-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1605950>.
147. Scheres A, Oosterlaan J, Geurts H, et al. Executive functioning in boys with ADHD: Primarily an inhibition deficit? *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(4):569-594. doi:10.1016/j.acn.2003.08.005.
148. Geurts HM, Verté S, Oosterlaan J, Roeyers H, Sergeant J a. ADHD subtypes: Do they differ in their executive functioning profile? *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(4):457-477. doi:10.1016/j.acn.2004.11.001.
149. Stuss DT. Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn*. 1992;20(1):8-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1389124>.
150. Klenberg L, Korkman M, Lahti-Nuutila P. Differential development of attention and executive functions in 3- to 12-year-old Finnish children. *Dev Neuropsychol*. 2001;20(1):407-428. doi:10.1207/S15326942DN2001\_6.
151. Nigg JT. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1424-1435. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.011.
152. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):617-628. doi:10.1038/nrn896.

153. Mennes M, Vega Potler N, Kelly C, Di Martino A, Castellanos FX, Milham MP. Resting State Functional Connectivity Correlates of Inhibitory Control in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2012;2:83. doi:10.3389/fpsyt.2011.00083.
154. Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e55-e68. doi:10.1016/j.biopsych.2010.07.024.
155. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci*. 2014;18(4):177-185. doi:10.1016/j.tics.2013.12.003.
156. Pasini A, Paloscia C, Alessandrelli R, Porfirio MC, Curatolo P. Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain Dev*. 2007;29(7):400-408. doi:10.1016/j.braindev.2006.11.010.
157. Goldman-Rakic PS. Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Prog Brain Res*. 1990;85:325-335; discussion 335-336. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2094903>.
158. Fuster JM. Network memory. *Trends Neurosci*. 1997;20(10):451-459. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9347612>.
159. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron*. 1995;14(3):477-485. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7695894>. Accessed August 17, 2015.
160. Barkley R a, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Child Psychol*. 2001;29(6):541-556. doi:10.1023/a:1012233310098.
161. Kessler RC, Adler L a., Barkley R, et al. Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: Results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1442-1451. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.001.
162. Frazier TW, Demaree H a, Youngstrom E a. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 2004;18(3):543-555. doi:10.1037/0894-4105.18.3.543.

163. Alderson RM, Kasper LJ, Hudec KL, Patros CHG. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and working memory in adults: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2013;27(3):287-302. doi:10.1037/a0032371.
164. van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Luman M, et al. Visuospatial working memory in ADHD patients, unaffected siblings, and healthy controls. *J Atten Disord*. 2014;18(4):369-378. doi:10.1177/1087054713482582.
165. Dosis S, Van der Oord S, Wiers RW, Prins PJM. ADHD Subtype Differences in Reinforcement Sensitivity and Visuospatial Working Memory. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2015;44(5):859-874. doi:10.1080/15374416.2014.895940.
166. Zakay D. The role of attention in children's time perception. *J Exp Child Psychol*. 1992;54(3):355-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453138>.
167. Mimura M, Kinsbourne M, O'Connor M. Time estimation by patients with frontal lesions and by Korsakoff amnesics. *J Int Neuropsychol Soc*. 2000;6(5):517-528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10932471>.
168. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(4):377-384. doi:10.1097/01.chi.0000153228.72591.73.
169. Kasper LJ, Alderson RM, Hudec KL. Moderators of working memory deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2012;32(7):605-617. doi:10.1016/j.cpr.2012.07.001.
170. Weyandt LL. Executive function in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: introduction to the special issue. *Dev Neuropsychol*. 2005;27(1):1-10. doi:10.1207/s15326942dn2701\_1.
171. Aman CJ, Roberts RJ, Pennington BF. A neuropsychological examination of the underlying deficit in attention deficit hyperactivity disorder: frontal lobe versus right parietal lobe theories. *Dev Psychol*. 1998;34(5):956-969. doi:10.1037/0012-1649.34.5.956.
172. Carter CS, Krenner P, Chaderjian M, Northcutt C, Wolfe V. Abnormal processing of irrelevant information in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 1995;56(1):59-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792343>.

173. Pineda D, Ardila A, Rosselli M. Neuropsychological and behavioral assessment of ADHD in seven- to twelve-year-old children: a discriminant analysis. *J Learn Disabil.* 32(2):159-173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15499716>.
174. Baker SC, Rogers RD, Owen AM, et al. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia.* 1996;34(6):515-526. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8736565>.
175. Capilla Gonzalez A, Etchepareborda MC, Fernandez Gonzalez S, et al. [The neurofunctional foundation of cognitive rigidity in attention deficit hyperactivity disorder: some preliminary findings]. *Rev Neurol.* 2004;38 Suppl 1:S145-S148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15011169>.
176. Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res.* 2002;130(1-2):3-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864714>.
177. Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K. Neuropsychological functioning in stimulant-naive boys with hyperkinetic disorder. *Psychol Med.* 2005;35(8):1109-1120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116937>.
178. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol.* 2005;17(3):785-806. doi:10.1017/S0954579405050376.
179. Barkley RA. Advances in the diagnosis and subtyping of attention deficit hyperactivity disorder: what may lie ahead for DSM-V. *Rev Neurol.* 2009;48 Suppl 2:S101-S106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19280563>.
180. Antrop I, Stock P, Verté S, Wiersema JR, Baeyens D, Roeyers H. ADHD and delay aversion: the influence of non-temporal stimulation on choice for delayed rewards. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47(11):1152-1158. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01619.x.
181. Solanto M V, Abikoff H, Sonuga-Barke E, et al. The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol.* 2001;29(3):215-228. doi:10.1023/A:1010329714819.
182. Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res.* 2002;130(1-2):29-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864715>.

183. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(5):757-766. doi:10.1037/0022-006X.72.5.757.
184. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant J. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: A review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(2):183-213. doi:10.1016/j.cpr.2004.11.001.
185. Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, et al. Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry*. 2004;55(6):594-602. doi:10.1016/j.biopsych.2003.11.012.
186. Cardinal RN. Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science (80- )*. 2001;292(5526):2499-2501. doi:10.1126/science.1060818.
187. Doyle A. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;67(suppl 8):21-26. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750.
188. Langberg JM, Dvorsky MR, Evans SW. What Specific Facets of Executive Function are Associated with Academic Functioning in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *J Abnorm Child Psychol*. 2013;41(7):1145-1159. doi:10.1007/s10802-013-9750-z.
189. Solanto M V, Abikoff H, Sonuga-Barke E, et al. The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol*. 2001;29(3):215-228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11411784>.
190. Escobar R. Worse Quality of Life for Children With Newly Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Compared With Asthmatic and Healthy Children. *Pediatrics*. 2005;116(3):e364-e369. doi:10.1542/peds.2005-0386.
191. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):883-892. doi:10.1542/peds.108.4.883.
192. Oades RD, Sadile AG, Sagvolden T, et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: Evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Dev Sci*. 2005;8(2):122-131. doi:10.1111/j.1467-7687.2005.00399.x.

193. Sonuga-Barke EJS. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1231-1238. doi:10.1016/j.biopsych.2004.09.008.
194. Pietrzak RH, Mollica CM, Maruff P, Snyder PJ. Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit / hyperactivity disorder. 2006;30:1225-1245. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.10.002.
195. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1215-1220. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.020.
196. Swanson JM, Wigal SB, Udeh D, et al. Evaluation of individual subjects in the analog classroom setting: I. Examples of graphical and statistical procedures for within-subject ranking of responses to different delivery patterns of methylphenidate. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(4):825-832. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10513459>.
197. Wilens TE, Biederman J. The stimulants. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;15(1):191-222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347939>.
198. Forness SR, Swanson JM, Cantwell DP, Youpa D, Hanna GL. Stimulant medication and reading performance: follow-up on sustained dose in ADHD boys with and without conduct disorders. *J Learn Disabil*. 1992;25(2):115-123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583417>.
199. Volkow ND, Swanson JM, Ph D. Reviews and Overviews Variables That Affect the Clinical Use and Abuse of Methylphenidate in the Treatment of ADHD. 2003;(November):1909-1918.
200. Swanson J, Baler RD, Volkow ND. Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):207-226. doi:10.1038/npp.2010.160.
201. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(10 Suppl):11S - 16S. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2640623&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
202. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6):721-730. doi:10.1176/appi.ajp.2007.05091676.

203. DuPaul GJ, Barkley RA, McMurray MB. Response of children with ADHD to methylphenidate: interaction with internalizing symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 33(6):894-903. doi:10.1097/00004583-199407000-00016.
204. Psychopathology C, Edition S, Mash EJ, Barkley RA, Barkley RA. Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. 2003.
205. DuPaul GJ, Rapport MD. Does methylphenidate normalize the classroom performance of children with attention deficit disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(1):190-198. doi:10.1097/00004583-199301000-00027.
206. Sonuga-Barke EJS, Coghill D, Wigal T, DeBacker M, Swanson J. Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: structure and associations with clinical characteristics and symptom control. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(6):683-690. doi:10.1089/cap.2009.0024.
207. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 1990;86(2):184-192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2196520>.
208. Spencer TJ, Faraone S V., Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B. Does Prolonged Therapy With a Long-Acting Stimulant Suppress Growth in Children With ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):527-537. doi:10.1097/01.chi.0000205710.01690.d4.
209. Kurlan R. Methylphenidate to treat ADHD is not contraindicated in children with tics. *Mov Disord*. 2002;17(1):5-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835432>.
210. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics*. 1991;87(4):519-531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2011430>.
211. Dupaul GJ, Jitendra AK, Volpe RJ, et al. Consultation-based Academic Interventions for Children with ADHD : Effects on Reading and Mathematics Achievement. 2006:635-648. doi:10.1007/s10802-006-9046-7.
212. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):699-711. doi:10.1016/S0893-133X(02)00346-9.

213. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 2. Selective NRIs are smart drugs: exploiting regionally selective actions on both dopamine and norepinephrine to enhance cognition. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):110-111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12633117>.
214. Simpson D, Perry CM. Atomoxetine. *Paediatr Drugs*. 2003;5(6):407-415; discussion 416-417. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765489>.
215. Ding Y-S, Naganawa M, Gallezot J-D, et al. Clinical doses of atomoxetine significantly occupy both norepinephrine and serotonin transports: Implications on treatment of depression and ADHD. *Neuroimage*. 2014;86:164-171. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.001.
216. Gallezot J-D, Weinzimmer D, Nabulsi N, et al. Evaluation of [(11)C]MRB for assessment of occupancy of norepinephrine transporters: Studies with atomoxetine in non-human primates. *Neuroimage*. 2011;56(1):268-279. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.040.
217. Wee S, Woolverton WL. Evaluation of the reinforcing effects of atomoxetine in monkeys: comparison to methylphenidate and desipramine. *Drug Alcohol Depend*. 2004;75(3):271-276. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.03.010.
218. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174-187. doi:10.1016/j.jaac.2013.11.005.
219. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Once-Daily Atomoxetine in the School Setting in Children With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(7):647-655. doi:10.1097/01.chi.0000163280.47221.c9.
220. Perwien AR, Kratochvil CJ, Faries DE, Vaughan BS, Spencer T, Brown RT. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: what are the long-term health-related quality-of-life outcomes? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(6):713-724. doi:10.1089/cap.2006.16.713.
221. Donnelly C, Bangs M, Trzepacz P, et al. Safety and Tolerability of Atomoxetine Over 3 to 4 Years in Children and Adolescents With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(2):176-185. doi:10.1097/CHI.0b013e318193060e.

222. Brown TE, Holdnack J, Saylor K, et al. Effect of atomoxetine on executive function impairments in adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2011;15(2):130-138. doi:10.1177/1087054709356165.
223. Adler LA, Spencer TJ, Williams DW, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study. *J Atten Disord.* 2008;12(3):248-253. doi:10.1177/1087054708316250.
224. Geller D, Donnelly C, Lopez F, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(9):1119-1127. doi:10.1097/chi.0b013e3180ca8385.
225. Bakken RJ, Paczkowski M, Kramer HP, et al. Effects of atomoxetine on attention-deficit/hyperactivity disorder in clinical pediatric treatment settings: a naturalistic study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):449-460. doi:10.1185/030079908X253627.
226. Gibson AP. Atomoxetine Versus Stimulants for Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Ann Pharmacother.* 2006;40(6):1134-1142. doi:10.1345/aph.1G582.
227. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. [Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders - a systematic review and European treatment guidelines. Part 2: a quantitative evaluation of long-acting medications]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2008;36(2):97-106; quiz 106-107. doi:10.1024/1422-4917.36.2.97.
228. Yang L, Cao Q, Shuai L, Li H, Chan RCK, Wang Y. Comparative study of OROS-MPH and atomoxetine on executive function improvement in ADHD: a randomized controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(1):15-26. doi:10.1017/S1461145711001490.
229. Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2003;54(12):1465-1468. doi:10.1016/S0006-3223(03)00609-7.
230. Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K. Methylphenidate restores visual memory, but not working memory function in attention deficit-hyperkinetic disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;175(3):319-330. doi:10.1007/s00213-004-1833-7.

231. Vance A, Ferrin M, Winther J, Gomez R. Examination of spatial working memory performance in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, combined type (ADHD-CT) and anxiety. *J Abnorm Child Psychol*. 2013;41(6):891-900. doi:10.1007/s10802-013-9721-4.
232. Smith A, Cubillo A, Barrett N, et al. Neurofunctional Effects of Methylphenidate and Atomoxetine in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During Time Discrimination. *Biol Psychiatry*. 2013;74(8):615-622. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.030.
233. Pauls AM, O'Leary-Daly OG, Rubia K, Riedel WJ, Williams SCR, Mehta M a. Methylphenidate effects on prefrontal functioning during attentional-capture and response inhibition. *Biol Psychiatry*. 2012;72(2):142-149. doi:10.1016/j.biopsych.2012.03.028.
234. Mehta MA, Goodyer IM, Sahakian BJ. Methylphenidate improves working memory and set-shifting in AD/HD: relationships to baseline memory capacity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(2):293-305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982243>. Accessed October 12, 2015.
235. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci*. 2000;20(6):RC65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704519>.
236. Devilbiss DM, Berridge CW. Low-dose methylphenidate actions on tonic and phasic locus coeruleus discharge. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(3):1327-1335. doi:10.1124/jpet.106.110015.
237. Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1111-1120. doi:10.1016/j.biopsych.2006.04.022.
238. Pietrzak R, Mollica C, Maruff P, Snyder P. Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(8):1225-1245. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.10.002.
239. Rapport MD, Carlson GA, Kelly KL, Pataki C. Methylphenidate and Desipramine in Hospitalized Children: I. Separate and Combined Effects on Cognitive Function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(2):333-342. doi:10.1097/00004583-199303000-00014.

240. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):237. doi:10.1186/1471-244X-13-237.
241. Rapport MD, Kelly KL. Psychostimulant effects on learning and cognitive function. In: *Handbook of Hyperactivity in Children*. ; 1993:97-136.
242. Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science*. 2006;311(5762):861-863. doi:10.1126/science.1121218.
243. Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2009;65(7):550-555. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.014.
244. de Jong CGW, Van De Voorde S, Roeyers H, et al. Differential Effects of Atomoxetine on Executive Functioning and Lexical Decision in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Reading Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(6):699-707. doi:10.1089/cap.2009.0029.
245. Sumner CR, Gathercole S, Greenbaum M, et al. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children with ADHD and dyslexia. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3:40. doi:10.1186/1753-2000-3-40.
246. Brown TE, Reichel PC, Quinlan DM. Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2009;13(2):161-167. doi:10.1177/1087054708326113.
247. Maziade M, Rouleau N, Lee B, Rogers A, Davis L, Dickson R. Atomoxetine and neuropsychological function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(6):709-718. doi:10.1089/cap.2008.0166.
248. Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L, et al. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children and adolescents who are atomoxetine partial responders: I. Effectiveness. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(5):485-492. doi:10.1089/cap.2008.0125.
249. Faraone S V, Biederman J, Spencer T, et al. Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(4):664-670. doi:10.1089/cap.2005.15.664.

250. Gau SS, Shang C. Improvement of executive functions in boys with attention deficit hyperactivity disorder : an open-label follow-up study with once-daily atomoxetine. 2010;243-256. doi:10.1017/S1461145709990836.
251. Barton J, Mooney P, Prasad S. Atomoxetine Hydrochloride and Executive Function in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(2):147-149. doi:10.1089/cap.2005.15.147.
252. Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and Methylphenidate Treatment in Children with ADHD: The Efficacy, Tolerability and Effects on Executive Functions. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2010;42(3):257-269. doi:10.1007/s10578-010-0212-3.
253. Cubillo A, Smith AB, Barrett N, et al. Shared and drug-specific effects of atomoxetine and methylphenidate on inhibitory brain dysfunction in medication-naive ADHD boys. *Cereb Cortex*. 2014;24(1):174-185. doi:10.1093/cercor/bhs296.
254. Marquand AF, De Simoni S, O'Daly OG, Williams SCR, Mourão-Miranda J, Mehta MA. Pattern classification of working memory networks reveals differential effects of methylphenidate, atomoxetine, and placebo in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1237-1247. doi:10.1038/npp.2011.9.
255. Barkley RA. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Vol 628.; 2006.
256. Farré-Riba A, Narbona J. [Conners' rating scales in the assessment of attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD). A new validation and factor analysis in Spanish children]. *Rev Neurol*. 1997;25(138):200-204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147735>.
257. Cuestionario de evaluación del TDAH para padres / madres y profesores ADHD Rating Scale – IV ( Du Paul , 1998 ). 1998:1998.
258. Kaufman AS, O'Neal MR, Avant AH, Long SW. Introduction to the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) for Pediatric Neuroclinicians. *J Child Neurol*. 1987;2(1):3-16. doi:10.1177/088307388700200102.
259. Siegel LS, Ryan EB. The development of working memory in normally achieving and subtypes of learning disabled children. *Child Dev*. 1989;60(4):973-980. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2758890>.

260. Arnsten AF, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Funct.* 2005;1(1):2. doi:10.1186/1744-9081-1-2.
261. Gualtieri CT, Johnson LG. Efficient allocation of attentional resources in patients with ADHD: maturational changes from age 10 to 29. *J Atten Disord.* 2006;9(3):534-542. doi:10.1177/1087054705283758.
262. Rubio B, Hernández S, Verche E, Martín R, González-Pérez P. A pilot study: Differential effects of methylphenidate-OROS on working memory and attention functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with and without behavioural comorbidities. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2011;3(1):13-20. doi:10.1007/s12402-010-0035-x.
263. Hazel-Fernandez LA, Klorman R, Wallace JM, Cook S. Methylphenidate Improves Aspects of Children With ADHD. 2011. doi:10.1177/1087054705284243.
264. Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K. The Neuropsychological Effects of Chronic Methylphenidate on Drug-Naive Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;62(9):954-962. doi:10.1016/j.biopsych.2006.12.030.
265. Campbell-Meiklejohn D, Simonsen A, Scheel-Krüger J, et al. In for a penny, in for a pound: methylphenidate reduces the inhibitory effect of high stakes on persistent risky choice. *J Neurosci.* 2012;32(38):13032-13038. doi:10.1523/JNEUROSCI.0151-12.2012.
266. Rajala AZ, Jenison RL, Populin LC. Decision making: effects of methylphenidate on temporal discounting in nonhuman primates. *J Neurophysiol.* 2015;114(1):70-79. doi:10.1152/jn.00278.2015.