

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología
Neurociencias de la Conducta

Estudio de la atención mediante potenciales relacionados con eventos en adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad y diferentes comorbilidades.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A
ERNESTO REYES ZAMORANO

JURADO DE EXAMEN DE GRADO

DIRECTORA: DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL

COMITÉ: DRA. THALÍA HARMONY BAILLET

DR. JOSÉ MARÍA CALVO OTALORA

DRA. MARIA A. CORSI CABRERA

DRA. GLORIA A. OTERO OJEDA

DR. MARIO RODRÍGUEZ CAMACHO

DRA. DOLORES RODRÍGUEZ ORTIZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se caracteriza por disminución en la atención, impulsividad e inquietud motora y verbal. A pesar de que la forma más común de presentación de la entidad es en comorbilidad con otras entidades psiquiátricas, poca investigación se ha llevado a cabo para evaluar el efecto de la comorbilidad en la electrofisiología de la entidad. Con este fin se realizaron dos experimentos, en los que se evaluó, en total, la respuesta electrofisiológica de 23 sujetos control y 46 pacientes con TDAH divididos en diferentes grupos de acuerdo a su comorbilidad. Los pacientes respondieron diferentes versiones de la Tarea de Ejecución Continua mientras se registraba su actividad eléctrica cerebral en las 19 derivaciones del Sistema Internacional 10-20. Los resultados parecen indicar que diferentes grupos de comorbilidad responden de manera diferente tanto conductual como electrofisiológicamente.

1. ANTECEDENTES.

1.1. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD: DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA.

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza clínicamente por tres síntomas cardinales: disminución en la atención; dificultades en el control inhibitorio que se expresan a través de la impulsividad conductual y cognoscitiva e inquietud motora y verbal. Estas características deben aparecer a edad temprana (antes de los 7 años) y ser inapropiadas para la edad o nivel de desarrollo del paciente (Barkley, 1998; Weiss, 1992).

Según los criterios establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana en su cuarta edición, (DSM-IV, por sus siglas en inglés: Diagnostic Statistical Manual) se reconocen cuatro tipos de TDAH de acuerdo a la sintomatología:

Predominantemente inatento (TDAH-I), cuando los síntomas están agrupados primariamente alrededor de la inatención.

Predominantemente hiperactivo – impulsivo (TDAH-H), cuando los síntomas están agrupados primariamente alrededor de la hiperactividad y de la impulsividad.

Combinado (TDAH-C), cuando muestra una combinación de los síntomas anteriores.

No especificado, cuando a pesar de que hay prominentes síntomas de desatención o hiperactividad, no se satisfacen los criterios para alguno de los anteriores.

Además de cumplir con los síntomas arriba mencionados, deben existir trastornos en el funcionamiento social, académico o laboral que estén presentes en dos o más escenarios (APA, 1994).

La prevalencia del padecimiento dentro de la población infantil de EU, según el DSM-IV (APA, 1994), se ha calculado entre el 3% y el 5%, siendo el padecimiento psiquiátrico más común en la infancia. Naseem et al (2001) refieren una prevalencia que varía entre el 3% y el 16%; por su parte Guardiola et al (2000), en un estudio que incluyó a alumnos de primer grado, encontraron que 18% de la muestra cumplía con los criterios del DSM-IV para establecer el diagnóstico, mientras que cuando utilizaron criterios neuropsicológicos sólo lo hacía el 3.5%. En un estudio epidemiológico llevado a cabo con adolescentes residentes del área metropolitana de la Ciudad de México, Benjet et al (2009) encontraron, utilizando la versión computarizada de la Entrevista Internacional Psiquiátrica Compuesta para Adolescentes, una prevalencia de TDAH de 1.4 % para los hombres y 1.8% para las mujeres.

Las diferencias tan marcadas en la prevalencia encontradas por diversos estudios, no sólo reflejan la gran heterogeneidad del trastorno, sino que ponen de manifiesto la necesidad de encontrar marcadores biológicos claros del padecimiento.

Para establecer el diagnóstico se cuenta con una serie de pruebas dirigidas a valorar las diferentes esferas de la cognición que evalúan objetivamente el nivel de desarrollo de las diferentes habilidades en relación con lo que se espera para la edad del paciente (Galindo y Villa, et al., 2001), aunque el estándar de oro sigue siendo la evaluación clínica.

Barkley (1998) afirma que existen dos momentos del desarrollo en que comúnmente se diagnostican los pacientes con TDAH: el primero, alrededor del inicio de la etapa escolar y el segundo en la adolescencia. En este sentido, es importante señalar que aunque el TDAH suele ser conceptualizado como un trastorno de inicio en la infancia, hasta el 50 a 65% de los niños continúan presentando síntomas en la vida adulta, manifestando el síndrome sólo de manera parcial, mientras que hasta el 30% o más pueden seguir presentando el síndrome completo (Klein & Mannuzza, 1991; Mannuzza, Klein, & Moulton, 2003).

Existen datos que sugieren que la mayor dificultad de los pacientes con TDAH está en la capacidad para mantener un estado óptimo de atención sostenida, lo que se evidencia claramente por la corta duración de sus juegos con cada juguete y el continuo cambio de un juguete a otro (Barkley, 1998). Los periodos de atención de estos pacientes son más cortos que los de sus compañeros, lo que puede resultar frustrante para otros; por

ejemplo, en el ámbito escolar el maestro se encuentra a sí mismo repitiendo una y otra vez la misma instrucción (Conners & Jett, 1999).

El otro síntoma principal del trastorno es la díada impulsividad – hiperactividad que en ocasiones es difícil de diferenciar. De acuerdo a Conners y Jett (1999), la primera es definida como el actuar sin pensar (lo que a menudo pone en riesgo al individuo y los hace blanco de mayores castigos, críticas, censuras y aislamiento por parte de los adultos). La segunda se refiere al nivel excesivo o inapropiado de actividad, ya sea verbal o motora. A pesar de que el nombre del trastorno sólo implica secundariamente a esta díada, algunos autores creen que es ésta, en especial la impulsividad, el verdadero síntoma central del TDAH (Barkley, 1997).

1.2. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ATENCIÓN.

La principal función afectada en esta entidad es la atención, misma que puede considerarse un estado neurocognoscitivo cerebral de preparación que precede tanto a la percepción como a la acción. La atención focaliza la conciencia para filtrar el constante flujo de la información sensorial, resolver la competencia entre los estímulos para su procesamiento en paralelo, así como reclutar y activar las zonas cerebrales para adecuar las respuestas apropiadas (Bench, et al., 1993; Desimone & Duncan, 1995; Estévez-González, García-Sánchez, & Junqué, 1997).

El funcionamiento correcto de la atención depende de la actividad coordinada de una red compleja de grupos neuronales que se distribuyen en diferentes regiones del sistema nervioso central (Meneses, 2006); sin embargo, el estudio de los correlatos neuroanatómicos de la atención se torna complejo si se considera que en realidad bajo el concepto atención se reúnen diferentes procesos.

De acuerdo a Etchepareborda y Abad-Mas (2001) es posible usar las estrategias utilizadas en la evaluación clínica de la atención para diferenciar entre nueve formas diferentes de atención, cada una independiente y susceptible de ser medida de forma aislada:

- 1.- El estado de vigilia, también denominado alerta, que se corresponde con el nivel necesario para mantener el estado vigil y que va en un continuo desde la fase IV del sueño hasta los estados de hipervigilancia. Característicamente, esta forma de atención se evalúa a través de métodos neurofisiológicos, como puede ser el electroencefalograma.
- 2.- La amplitud de la atención, que coincide con la amplitud de la memoria y con la cual se hace referencia al número de estímulos que un sujeto es capaz de repetir en cualquier modalidad. Para evaluar esta forma de atención, se utilizan pruebas de reproducción de golpes rítmicos o las sub-escalas de retención de dígitos de las escalas de inteligencia de Weschler (1981).
- 3.- La atención selectiva o focal definida como una forma de regulación de la percepción y gracias a la cual es posible evaluar los elementos y las características propias de un estímulo de acuerdo a un plan pre-establecido y que puede medirse mediante tareas de cancelación o de apareamiento visual, así como con pruebas de búsqueda visual.

4.- Atención de desplazamiento, por la cual se selecciona la información considerada importante en el espacio perceptual. Para su evaluación es necesario algún paradigma que contenga señales de aviso mediante las cuales se centren los recursos sobre un área.

5.- La atención serial, que se refiere al mecanismo por el cual es posible ubicar y seleccionar un estímulo diana entre otros que funcionan como distractores, por lo que es posible medirla a través de tareas de cancelación o pruebas de reacción con múltiples estímulos en las que se requiere de una respuesta motora.

6.- Atención dividida o compartida, con que se hace referencia al procesamiento simultáneo de dos señales, que a su vez ponen en marcha dos procesos de activación neuronal. Este proceso de la atención se pone en marcha cuando se debe realizar dos tareas de manera simultánea.

7.- Atención de preparación que, como su nombre lo indica, es indispensable durante el proceso de preparación de las respuestas adecuadas, lo que facilita la ejecución en una tarea prevista. Se puede evaluar eficazmente por medio de la técnica de potenciales relacionados con eventos.

8.- Atención sostenida, también denominada concentración, permite mantener el estado de alerta durante periodos prolongados de tiempo, aún en tareas poco demandantes, aburridas o frustrantes y se evalúa mediante pruebas de ejecución continua.

9.- Inhibición, que hace referencia a la atención necesaria para inhibir una respuesta automática o previamente facilitada, como lo que ocurre durante la prueba de Stroop.

Por su parte Mirsky et al (1991), a partir del concepto de la atención como un conjunto de elementos, analizaron la ejecución de 203 adultos con diferentes enfermedades

psiquiátricas y neurológicas y 435 niños en edad escolar en una batería de pruebas neuropsicológicas utilizadas comúnmente en la práctica clínica y lograron describir cuatro factores que explicaban el 80% de la varianza en el caso de los adultos y el 64% en el caso de los niños.

El primer factor de atención descrito por estos autores es denominado de *focalización* y representa a la habilidad para seleccionar información relevante de entre un conjunto de señales con la finalidad de someterla a procesamiento más específico (Mirsky, et al., 1991). Las pruebas neuropsicológicas que contribuyeron a este factor fueron: Stroop, Cancelación de Letras, Trazado con Hitos y la subescala de Claves de la prueba de inteligencia de Weschler (1981).

Un segundo factor de atención es el relacionado con mantener o sostener el estado de alerta a través del tiempo (factor de *sostenimiento*). Una de las características principales de este sistema es que, conforme avanza el tiempo, se deteriora la capacidad para mantener el foco de atención. En el estudio de Mirsky (1991), la Tarea de Ejecución Continua (TEC) fue la que de manera principal se asoció con este factor.

El siguiente factor de atención encontrado por Mirsky et al (1991) es uno denominado de *codificación* y que, de acuerdo a los autores, se asocia con la ejecución de las subescalas de aritmética y retención de dígitos de las escalas de inteligencia de Weschler (1981). Finalmente, el cuarto factor esta asociado a la capacidad de cambiar el foco de atención de una posición a otra y se denomina de *cambio*; a este factor contribuyó únicamente la

prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1993).

1.3. REDES NEURALES DE LA ATENCIÓN VISUAL.

El modelo propuesto por Mirsky et al (1991) no sólo distingue cuatro factores de la atención, sino que propone la dependencia de cada uno de ellos de estructuras cerebrales específicas. Así, este modelo supone que el primer factor de la atención (*focalización*), depende de las regiones parietal inferior, temporal superior y del cuerpo estriado.

El segundo factor (*mantenimiento*) se asocia con el funcionamiento de la formación reticular mesencefálica y mesopontina, mientras que el tercer factor de atención (*codificación*), tiene su sustrato estructural en el hipocampo y la amígdala.

Finalmente, la capacidad cambiar el foco de atención de una región a otra parece ser responsabilidad de la corteza prefrontal con aportaciones importantes de la corteza frontal medial y el giro anterior del cíngulo.

Este modelo tiene la ventaja de que incluye diferentes procesos de atención, que por la forma en que son obtenidos, se puede correlacionar fácilmente con la clínica de las diferentes alteraciones de la atención, sin embargo, los mismos autores señalan que la asignación que realizan de regiones cerebrales a los diferentes componentes de la atención es preliminar y que debe ser validada mediante datos experimentales.

Otro modelo sobre la neurobiología de la atención es el de Posner y Petersen (1990). Estos autores sostienen que resulta de utilidad distinguir entre las regiones cerebrales que brindan las bases anatómicas de la atención y aquellas áreas en las que la atención tiene influencia sobre el procesamiento de la información (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, & Posner, 2002), por ejemplo, en algunas circunstancias los procesos de la atención pueden influir sobre el procesamiento de la información en la corteza visual primaria, pero la fuente de dicho efecto puede estar localizada en otra región (Martinez, et al., 1999).

Posner y Petersen (1990) propusieron que tales regiones asociadas con las bases anatómicas de la atención, forman un sistema específico que puede ser dividido para su estudio en tres redes: la de alerta, la de orientación y la encargada del control ejecutivo.

La *red de alerta* se encarga de alcanzar y mantener un estado óptimo de alertamiento, lo que favorece el procesamiento de las señales relevantes. Anatómicamente, esta red depende principalmente de las regiones frontales y parietales del hemisferio derecho (Fan, Wu, Fossella, & Posner, 2001), así como del sistema noradrenérgico del locus coeruleus y sus proyecciones a la corteza (Marrocco, Witte, & Davidson, 1994).

La red de orientación o sistema de atención posterior, provee la base para que una persona dirija su atención hacia una región específica, sea de manera manifiesta o encubierta. Esta red está compuesta principalmente por tres estructuras: la corteza parietal, el núcleo pulvinar del tálamo y el colículo superior. En el funcionamiento de esta

red son de particular importancia las regiones superior e inferior del lóbulo parietal así como sus conexiones con las estructuras frontales y subcorticales relacionadas con los movimientos de los ojos. El funcionamiento de esta red parece depender del sistema colinérgico (Fan, et al., 2001).

De acuerdo a Posner y Petersen (1990) el proceso de orientar la atención hacia un estímulo determinado, puede dividirse en tres pasos:

- 1.- Retirar la atención del sitio previamente seleccionado, responsabilidad de la corteza parietal posterior.
- 2.- Transferir la atención hacia el lugar en que se presenta el estímulo relevante, lo que cae dentro de las funciones del colículo superior.
- 3.- Mantener la atención en el nuevo sitio, lo cual parece depender del núcleo pulvinar del tálamo.

La tercera red de la atención, la denominada *ejecutiva o anterior*, se caracteriza por ser el sustento para la resolución de conflictos existentes entre diferentes opciones de respuesta, su sustrato biológico es la región frontal medial (cíngulo anterior) y la corteza prefrontal lateral (Fan, et al., 2002).

En resumen, para el desarrollo de la atención se requiere de un sistema de estructuras diferentes, con una anatomía distintiva, que lleva a cabo funciones psicológicas básicas

como alcanzar y mantener un estado óptimo de alerta, orientar los sentidos hacia los objetos y seleccionar entre acciones conflictivas (Fan, et al., 2002).

1.4. BASES NEURALES DEL TDAH.

Respecto a la etiología del trastorno, Conners y Jett (1999) afirman que parece haber una fuerte evidencia científica que fundamenta el origen biológico del TDAH. Como respaldo a esta opinión, son particularmente útiles los métodos de imágenes cerebrales que han permitido realizar grandes avances en la comprensión del trastorno.

Utilizando imágenes por resonancia magnética (RM), diversos estudios han encontrado que el cerebro de los niños con TDAH es significativamente más pequeño a través de la infancia y de la adolescencia cuando se compara con los cerebros de controles sanos (Castellanos, et al., 2002; Hill, et al., 2003). Castellanos y Acosta (2004) realizaron un metanálisis de los estudios volumétricos en TDAH que evaluaron este efecto y concluyeron que, en promedio, el cerebro de los pacientes con TDAH es un 2.7 % menor que el de los controles pareados por edad. Estos autores consideran que la diferencia es más bien moderada, por lo que, el que aparezca o no en un estudio en particular, depende principalmente del tamaño de la muestra utilizada. Por su parte, Shaw et al (2006) analizaron las RM de 329 niños (163 con TDAH) y encontraron un adelgazamiento cortical global, que era más prominente en las regiones medial y superior de las cortezas prefrontal y precentral.

La hipótesis que cuenta con más apoyo en la actualidad postula una disfunción de los circuitos fronto-estriados (Capilla-González, et al., 2005). Diversos estudios con resonancia magnética funcional (RMf) han encontrado una reducción en la actividad de estas áreas: por ejemplo, Bush et al (1999) usando una versión del paradigma Stroop, encontraron que los pacientes con TDAH presentaban una menor actividad en el cíngulo anterior. Otro ejemplo es el estudio de Durston et al (2003) quienes informaron de una reducción en la activación fronto-estriada en niños con TDAH en respuesta a una tarea tipo go / no-go, aún cuando la ejecución conductual fue similar a la de los controles.

Este circuito fronto-estriado es considerado como parte esencial del sustrato neurofisiológico de las funciones ejecutivas (Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, & Pelegrín-Valero, 2002). Narbona-García y Sánchez-Carpintero (1999), sostienen que los rasgos clínicos del TDAH parecen reflejar una disfunción temprana de este circuito, pues los pacientes presentan déficit en el control inhibitorio, la flexibilidad cognoscitiva, la memoria de trabajo, la autorregulación motivacional y, en definitiva, en la atención durante el procesamiento no automático de la información.

No obstante, existen diferentes evidencias sobre que, si bien la disfunción en los circuitos fronto-estriados es importante en la neurobiología del TDAH, ésta no es suficiente para explicar todos los resultados obtenidos. Desde el punto de vista neuropsicológico, está el metanálisis realizado por Willcutt et al (2005) a 83 estudios de funciones ejecutivas en niños con TDAH. Estos autores encontraron que el tamaño del efecto para todas las medidas evaluadas de funcionamiento ejecutivo estaba dentro del rango medio, aunque

reconocen que los efectos más fuertes y consistentes se obtuvieron en medidas de inhibición de respuesta, vigilancia, memoria de trabajo y planeación. Es por eso que estos autores concluyeron que aunque los déficit en el funcionamiento ejecutivo son un componente importante de la neuropsicología del TDAH, no son necesarios ni suficientes para explicar la entidad. En la misma línea está la revisión sobre el tema que realiza Nigg (2005), en la que concluye que casi todas las teorías que tratan de dar cuenta del TDAH convergen en la hipótesis de que existen fallas en un sistema de control cognitivo que es evidente en la incapacidad para suprimir las conductas inapropiadas y ajustar el comportamiento de acuerdo a las claves temporales y del contexto.

Una hipótesis complementaria sobre la neurobiología del TDAH postula, como déficit primario, alteraciones en regiones posteriores del cerebro, particularmente el giro temporal superior y la corteza parietal inferior, lo que concuerda con el modelo de atención de Mirsky et al (1991). Evidencia a favor de esta hipótesis es el trabajo de Durston et al (2003) quienes sometieron a niños con y sin TDAH a una tarea tipo go / no-go diseñada de tal manera que el número de estímulos go que precedían a un estímulo no-go, era variado sistemáticamente con la finalidad de analizar los sistemas neuronales que subyacen al control cognitivo en situaciones de interferencia creciente. Los autores sometieron a sus sujetos al paradigma mientras recolectaban datos funcionales mediante RMf. Ellos encontraron menor activación en pacientes, en comparación con los controles, en diferentes regiones cerebrales, entre las que se encontraba la corteza del cíngulo anterior, la corteza prefrontal ventral y los ganglios basales, todas ellas consistentes con la hipótesis fronto-estriada; pero los niños con TDAH también mostraron disfunciones en

la activación de la corteza parietal inferior y del giro temporal superior, lo cual apoya la hipótesis de las regiones posteriores.

Otra región en la que frecuentemente se han reportado diferencias entre pacientes con TDAH y sujetos control es el cerebelo. Un ejemplo de esto es el estudio de Castellanos et al (2002) quienes evaluaron las RM de 152 niños y adolescentes con TDAH y las compararon con las de 139 controles. Los resultados de estos autores mostraron un encéfalo significativamente más pequeño en los TDAH que en los controles en todas las medidas que estudiaron; sin embargo, al ajustar las diferencias grupales mediante el volumen cerebral total, la única región que continuó siendo significativa fue el cerebelo. Dentro del cerebelo, los lóbulos posteroinferiores del Vermis (VIII-X) fueron particularmente más pequeños en un grupo de niños con TDAH comparados con un grupo normal pareado (Castellanos & Acosta, 2004).

Castellanos y Acosta (2004) proponen una hipótesis integral. Estos autores afirman que existe evidencia (aunque más controvertida) de que los síntomas del TDAH tienen sus bases neurales en un circuito específico que incluye regiones prefrontales, de los ganglios basales y el cerebelo.

Otro factor a considerar es el neurodesarrollo. Algunos estudios han intentado evaluar esta variable mediante la obtención de diversas imágenes del mismo sujeto en diferentes momentos y compararlas con las de sujetos controles. Uno de estos estudios es el de Castellanos et al (2002) quienes compararon las curvas de desarrollo obtenidas de 544

RMs de 291 sujetos (152 con TDAH) en un periodo de 3 años. Estos autores encontraron que, aunque la reducción en el volumen global del cerebro permanecía a lo largo de la infancia y la adolescencia, no existían diferencias significativas entre las curvas del desarrollo, excepto en el núcleo caudado. La diferencia en el neurodesarrollo de esta estructura fue interpretado como una normalización del volumen del caudado en los niños con TDAH al llegar a la adolescencia. Estos autores sugieren que estudios posteriores, deberían relacionar esta normalización del volumen del caudado con diferentes medidas de hiperactividad e impulsividad que también disminuyen con la edad.

En resumen, de acuerdo a Durston (2008) el hallazgo más confiable en la investigación en neuroimágenes estructurales en el TDAH es probablemente la ligera reducción del volumen cerebral total cuando se les compara con sujetos controles. Sin embargo, la autora también reconoce otros tres hallazgos como notables: la reducción en el volumen del núcleo caudado, de la corteza prefrontal y del vermis cerebeloso.

1.5. GENÉTICA DEL TDAH.

Otra fuente de evidencias que sostienen el origen biológico del TDAH son los estudios de genética. La mayoría de los pacientes diagnosticados con esta entidad, tiene un familiar de primer o segundo grado con una historia de TDAH.

Los diferentes estudios con gemelos tanto monocigóticos como dicigóticos, han estimado consistentemente la heredabilidad del trastorno entre el 60 y el 90% (Doyle, et al., 2005;

Faraone, 2004). Si se considera que la heredabilidad de la depresión es de sólo 39 % o de 32 % para el trastorno de ansiedad generalizada (Spencer, Biederman, & Wilens, 2000), el TDAH es uno de los padecimientos psiquiátricos con mayor contribución genética. De acuerdo a Biederman y Faraone (2002) los factores genéticos dan cuenta de un 80% de la etiología del TDAH.

Algunos genes han sido sugeridos como candidatos para explicar la alta heredabilidad del trastorno; en este contexto el gen más frecuentemente implicado es el del receptor de dopamina D4 (DRD4, por sus siglas en inglés: *Dopamine Receptor D4*). Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 y tiene un alto número de variaciones polimórficas de repeticiones (DiMaio, Grizenko, & Joobar, 2003). Se han encontrado alelos que contienen desde 2 hasta 11 repeticiones (2R - 11R), siendo las tres más comunes 2R, 4R y 7R.

En la población general el alelo de 4R es el más prevalente ya que aparece en promedio global en el 64.3% de los individuos; sin embargo, en el continente americano el alelo de 7R presenta una mayor frecuencia pues aparece en promedio en el 48.3% de las personas (Chang, Kidd, Livak, Pakstis, & Kidd, 1996). Este alelo, el 7R, es el que se ha asociado más frecuentemente a la entidad. De acuerdo a Spencer et al (2002b) el DRD4 de 7R es dos veces más frecuente en pacientes con TDAH que en población abierta y su vínculo con este trastorno ha sido enfatizado por dos metanálisis al menos (Faraone, Doyle, Mick, & Biederman, 2001; Li, Sham, Owen, & He, 2006).

Otros genes del sistema dopaminérgico también han sido implicados en la etiología del TDAH (Durston, 2003) como por ejemplo, el gen transportador de dopamina (DAT1, por sus siglas en inglés: *Dopamine Active Transporter*) localizado en el brazo corto del cromosoma 5. De acuerdo a Doucette-Stamm et al (1995) más del 95 % de la población presenta una de dos variaciones polimórficas de repeticiones: 10R y 9R. Inicialmente, este gen fue considerado un candidato idóneo para el TDAH debido a que los estimulantes comúnmente utilizados en el tratamiento farmacológico de la entidad, tienen como uno de sus mecanismos de acción el bloqueo del transportador (Spencer, Biederman, Wilens, & Faraone, 2002a) Sin embargo, aunque diversos estudios han establecido una asociación entre el alelo 10R de este gen y el TDAH, otro número aproximadamente igual de estudios han reportado que no existe tal asociación .

Un gen más del sistema dopaminérgico asociado a la entidad es el de la Dopamina α -hidroxilasa, localizado en el brazo largo del cromosoma 9, que codifica una enzima que cataliza la conversión de la dopamina en norepinefrina y que se expresa particularmente en la corteza prefrontal (Gaspar, Berger, Febvret, Vigny, & Henry, 1989). Un metanálisis de los estudios con este gen en familias, sugirió una asociación significativa entre un polimorfismo del intrón 5 de este gen y el TDAH (Faraone, et al., 2005).

No sólo los estudios de genética involucran al sistema dopaminérgico en el sustrato neurobiológico del TDAH, la terapéutica farmacológica también lo sugiere de esa manera. El tratamiento primordial para esta entidad son los estimulantes, como el metilfenidato o las anfetaminas, cuyo efecto en el sistema nervioso central es favorecer la

liberación e inhibir la recaptura de las catecolaminas (Durston, 2003). Se cree que la dopamina juega un papel importante en la fisiopatología del TDAH ya que se estipula que una falla en la regulación del sistema dopaminérgico, ya sea una hiperactivación de las vías nigro-estriadas o una hipoactivación de las vías mesolímbicas, son el fundamento fisiológico de la sintomatología clínica (di Michele, Prichep, John, & Chabot, 2005).

Por otro lado, algunos estudios han sugerido que existe también una relación entre el TDAH y el gen de la Monoamino oxidasa A (Waldman & Gizer, 2006), localizado en el brazo corto del cromosoma X. Algunos de estos estudios son el de Manor et al (2002) y el de de Xu et al (2007). Los primeros describieron una asociación significativa entre este gen y el trastorno, mientras los segundos, sugirieron que entre más activo sea el alelo 941G de este gen, mayor es la probabilidad de desarrollar TDAH. Xu et al (2007) también reconocen que, debido a las inconsistencias en los resultados de los pocos trabajos con este gen en el TDAH, se necesitan más estudios antes de asegurar la existencia de una relación.

Un trabajo de Park et al (2005) encontró una relación entre el trastorno y uno de los promotores del gen para el receptor adrenérgico 2 (ADRA2A)

En cuanto a la comorbilidad, parece haber evidencias que vinculan genéticamente al TDAH, el trastorno de conducta (TC), el trastorno oposicionista desafiante (TOD) y los problemas en la lectura (Rommelse, et al., 2009). Este no es el caso para la comorbilidad

del TDAH con los trastornos de ansiedad, como lo sostiene Pliszka (2000) quien afirma que el TDAH y la ansiedad son heredados de manera independiente.

Finalmente, Conners y Jett (1999) también aseguran que no hay que minimizar la importancia de los factores de riesgo no biológicos, como vivir en un ambiente familiar muy estresante. En el mismo sentido, esta la opinión de Durston (2003) quien sostiene que, se debe tener en cuenta que otros factores no genéticos como lo son la exposición fetal al alcohol, las drogas o el tabaco, así como complicaciones perinatales o traumatismos cráneo-encefálicos. Estas opiniones parecen estar sustentadas por algunos estudios en gemelos que analizan la influencia de factores como la exposición al tabaquismo materno o peso inferior al nacer, como mediadores ambientales que incrementan la posibilidad de desarrollar el trastorno.

1.6. POTENCIALES RELACIONADOS CON EVENTOS.

Otras de las técnicas que ponen de manifiesto las bases biológicas del TDAH son el análisis cuantitativo del electroencefalograma y los potenciales relacionados con eventos. Ricardo-Garcell (2008) destaca la importancia del análisis de frecuencias del EEG en el estudio del TDAH pues existen numerosas evidencias que avalan la presencia de subgrupos electroencefalográficos en pacientes con TDAH considerados dentro de un mismo diagnóstico clínico y que demuestran que los niños y adolescentes con TDAH, tienen diferentes anomalías en el EEG.

Sin embargo, de acuerdo a Albrecht et al (2005), los PREs parecen ofrecer un método más directo para el estudio del funcionamiento cerebral ya que, además de ser una técnica no invasiva, tienen una alta resolución temporal.

Los PREs son los cambios en la actividad eléctrica cerebral, registrados sobre el cuero cabelludo, asociados temporalmente con la aparición de un evento, ya sea un estímulo o un proceso cognitivo (Picton, et al., 2000). Con esta técnica es posible explorar las manifestaciones eléctricas de los procesos sensoriales y cognoscitivos que ocurren en el cerebro en respuesta a un estímulo, por lo que son particularmente útiles para distinguir el momento del procesamiento cognitivo en el que la actividad eléctrica cerebral de un paciente con TDAH difiere de la normalidad (Capilla-González, et al., 2005).

Desde los estudios de Hillyard en los años setenta (Hillyard, Hink, Schwent, & Picton, 1973), los PREs han sido utilizados exitosamente en el estudio de la atención. Existe una amplia bibliografía sobre los efectos moduladores que tiene el atender a un estímulo sobre los PREs tanto exógenos como endógenos (para una revisión sobre el tema ver: (Rugg & Coles, 1995).

Uno de los componentes más estudiados en esta entidad es el P300, que es una onda positiva que ocurre en una latencia de alrededor de los 300 ms después de la aparición de un estímulo raro y relevante para la tarea. Existen por lo menos dos subcomponentes del P300 que se superponen en el cuero cabelludo: el P3a y el P3b. El primero ocurre después de la aparición de un evento novedoso independientemente de la relevancia del

estímulo para la tarea y su distribución es característicamente frontal y de rápida habituación. El P3b tiene una distribución centro-parietal y suele obtenerse con el paradigma denominado oddball. En el paradigma oddball al sujeto se le presentan aleatoriamente dos estímulos, uno infrecuente y relevante para la tarea al que se denomina estímulo diana y otro frecuente e irrelevante; el sujeto debe responder de alguna manera al estímulo diana (típicamente presionando un botón o contando el número total de estímulos diana en un tren de estímulos), mientras ignora el estímulo frecuente (Hegerl, 2003). Generalmente en la literatura sobre el tema, cuando se utiliza el término P300, se hace referencia al subcomponente P3b.

Con relación a las bases neurales de estos subcomponentes, Polich y Criado (2006) sostienen que las tareas de discriminación entre dos estímulos (como lo es la tarea tipo oddball) activan inicialmente al lóbulo frontal, el cual asigna el foco de atención demandado por la tarea. En este contexto el P3a se relaciona con cambios neurales en el cíngulo anterior, cuando los estímulos entrantes remplazan los contenidos de la memoria de trabajo, mientras que el P3b es el resultado de las operaciones de almacenamiento mnémico de la formación hipocampal. Es por eso que estudios iniciales con electrodos de profundidad en seres humanos, sugirieron que, al menos una porción del P300 era generada en regiones del hipocampo pero estudios subsecuentes con varias fuentes de información, demostraron que el hipocampo influye sólo de manera indirecta (Molnar, 1994). Resultados más recientes parecen implicar la unión temporo-parietal en la generación del P300; es decir, que el componente refleja de manera primaria un proceso cortical (Polich, 2003).

Desde el punto de vista psicofisiológico la amplitud del P300 está relacionada con múltiples procesos. Algunos autores la consideran como una manifestación de la actividad del SNC que refleja atención a la información de los estímulos entrantes cuando se actualizan las representaciones mnémicas, mientras que la latencia, dado que es independiente del tiempo de reacción conductual y, de manera general no tiene relación con un proceso de selección de respuesta, parece reflejar la capacidad cognoscitiva del individuo, de tal manera que latencias cortas están asociadas con una ejecución cognoscitiva superior (Polich, 2003).

1.7. PRES EN EL TDAH.

En un estudio realizado por Keage et al (2006) en pacientes con TDAH, se encontraron menores amplitudes y latencias del P3a ante un estímulo no-diana infrecuente en comparación con sujetos controles, lo que sugiere que los pacientes se distraen con mayor facilidad.

1.7.1. P300

En lo que se refiere a la atención involuntaria y la propensión a la distractibilidad en los TDAH, Gumenyuk et al (2005) aplicaron una tarea visual de discriminación en la que los niños (con y sin TDAH) debían responder de manera diferente a imágenes de animales que a imágenes de no-animales. Los estímulos visuales eran acompañados por estímulos

auditivos que los sujetos debían ignorar; y que en algunos casos eran sonidos ambientales “novedosos” complejos. La ejecución conductual fue significativamente peor en el grupo de niños con TDAH. En relación a los PREs a los estímulos auditivos se encontró un componente bifásico: una onda positiva temprana entre los 180-240 ms, a la que estos autores denominan P300 temprana, y una P300 entre los 300-350 ms, a la que denominan P300 tardía. La P300 temprana fue de menor amplitud en las regiones frontocentrales del hemisferio izquierdo en los TDAH que en los controles, mientras que la tardía fue significativamente mayor en las regiones parietales izquierdas en los TDAH. Estos autores ofrecieron dos interpretaciones para sus resultados, o bien estos representaban una deficiencia en el control de la atención involuntaria, debido a la aparición de un componente negativo de topografía izquierda ante los estímulos auditivos novedosos en los TDAH pero no en los sujetos controles, o bien la reducción en la actividad de uno de los generadores izquierdos que contribuyen al P300 (Gumenyuk, et al., 2005).

El componente P300 (P3b) ha sido ampliamente estudiado en el TDAH, siendo el hallazgo más contundente un decremento en la amplitud en los pacientes con relación a sujetos control en una tarea tipo oddball, lo cual suele ser interpretado como expresión de una pobre atención (Zillessen, Scheuerpflug, Fallgatter, Strik, & Warnke, 2001). Tal decremento al parecer se normaliza después del tratamiento con metilfenidato (Jonkman, et al., 1997) y parece diferenciar adecuadamente a niños con TDAH de niños con autismo o con dislexia (Kemner, Verbaten, Koelega, Camfferman, & van Engeland, 1998).

Con respecto a la latencia del componente, un estudio de Idiazábal et al (2002) reportó diferencias entre un grupo de pacientes con TDAH del subgrupo predominantemente inatento y sujetos control en dos tareas simples tipo oddball, una auditiva y otra visual. En ambas tareas, la latencia del componente fue mayor en los pacientes con respecto a los controles mientras la amplitud fue menor. Estos autores interpretan sus resultados como evidencia de una disfunción en los mecanismos de la atención en niños con TDAH predominantemente inatento.

El P300 también suele estar asociado a la ejecución de tareas de inhibición como la tarea de señal de alto (SST, por sus siglas en inglés: Stop Signal Task). La SST es un paradigma de tiempo de reacción con dos opciones, en el que el sujeto debe abstenerse de responder ante la presentación de una señal de alto relativamente infrecuente (típicamente alrededor del 25 % de los ensayos son señales de alto). La respuesta electrofisiológica de los sujetos sanos ante las inhibiciones exitosas presenta un pico positivo de mayor amplitud alrededor de los 320 ms en las regiones frontales anteriores y mediales al compararla con las inhibiciones fallidas. Tal amplitud de la P300 relacionada a la inhibición adecuada fue significativamente menor en un grupo de pacientes con TDAH (Liotti, Pliszka, Perez, Kothmann, & Woldorff, 2005). Estos autores también reportaron una disminución en los TDAH, con respecto a los controles, en un componente negativo a los 200 ms (N200) y de topografía frontal inferior

1.7.2. CNV

La variación negativa contingente (CNV por sus siglas en inglés: *contingent negative variation*) es un componente negativo de gran amplitud (tanto como 20 mV), mayor en las regiones frontocentrales. Se describe como con forma de rampa y se obtiene típicamente con un paradigma que involucra la presentación de un par de estímulos, separados por un intervalo de tiempo, en el que la aparición de un estímulo es contingente a la aparición del otro. La máxima negatividad de esta onda se obtiene más o menos al momento de la aparición del segundo estímulo. Originalmente esta onda fue descrita como una onda de expectancia, aunque posteriormente se le asoció a un proceso de preparación motor y no motor (Rugg & Coles, 1995).

No existen muchos estudios donde se valore la amplitud de la CNV en niños con TDAH, y en los pocos que existen se encuentran resultados contradictorios (Barry, Johnstone, & Clarke, 2003). Un ejemplo de esto es el estudio de Perchet et al (2001) quienes al evaluar los PREs obtenidos a través de una variante del paradigma de Posner, encontraron que este potencial que típicamente antecede la aparición del segundo estímulo, estaba ausente en los TDAH, lo que les llevó a suponer un estilo de respuesta caracterizado por la impulsividad como la estrategia dominante en sus pacientes. Sin embargo, este resultado contrasta con el estudio de Hennighausen et al (2000) quienes encontraron dos componentes CNV uno temprano (600-1000 ms después de la aparición del primer estímulo) y uno tardío (1000-1500 ms), de los cuales sólo el primero, y sólo en regiones frontales, difería entre los pacientes con TDAH y los controles. Para estos investigadores sus resultados son evidencia de un funcionamiento inhibitorio frontal deficiente en estos pacientes.

1.7.3. Otros componentes tempranos

Los potenciales tempranos, típicamente asociados a los procesos de selección temprana de la información, también han revelado diferencias entre los pacientes con TDAH y los sujetos controles. Uno de los componentes estudiados es la Positividad de Selección Frontal (FSP por sus siglas en inglés: Frontal Selection Positivity). La FSP que es una onda que se puede observar como respuesta ante tareas en las que el sujeto debe seleccionar un estímulo con base en características como el color, la orientación o la forma. La FSP aparece entre los 100 y 300 ms y ha sido asociada a un mecanismo de *selección para la acción* que permite el apareamiento selectivo de estímulos relevantes con respuestas relevantes (Smid, Jakob, & Heinze, 1999); también este componente se ha relacionado con un filtro temprano que codifica solamente las características primarias de selección de los estímulos (Kenemans, Lijffijt, Camfferman, & Verbaten, 2002).

Jonkman et al (Jonkman, et al., 1997) exploraron los PREs ante una tarea de atención selectiva al color y encontraron una menor amplitud de la FSP en los pacientes con TDAH aunado a una peor ejecución conductual, lo que llevó a estos autores a concluir que los niños con TDAH tienen problemas en el procesamiento visual selectivo que pueden deberse a un déficit en el filtrado temprano de la información.

También relacionado con los potenciales tempranos se encuentra el trabajo de Smith, Johnstone y Barry (2004) quienes aplicaron una tarea de inhibición a sus pacientes. Al

comparar la ejecución de niños con TDAH y sujetos controles, estos autores no encontraron diferencia en los resultados conductuales; sin embargo, los componentes iniciales P1, N1 y P2 sí fueron diferentes en los dos grupos, al igual que la onda N200 frontal, típicamente asociada al proceso inhibitorio. Para estos autores, los resultados demuestran un procesamiento sensorial temprano atípico en los niños con TDAH, lo que sugiere problemas con el registro sensorial y la identificación de los estímulos.

En oposición a estos resultados está el experimento de Karayanidis et al (2000), quienes estudiando una tarea de tiempo de reacción visual no encontraron diferencias entre pacientes y controles en la amplitud de los componentes P1, N1 y P2, pero sí en su latencia que fue significativamente más tardía en los pacientes. Estos autores consideran que, dado que los resultados conductuales no difirieron en forma significativa entre los sujetos controles y los TDAH, las diferencias reportadas en los componentes tempranos son indicadores sólo de diferencias, no de deficiencias, en el procesamiento de la información.

1.7.4. Otros componentes

Por su parte, Van Meel et al (2005) analizaron las diferencias entre un grupo de niños con TDAH y un grupo de niños controles en la ejecución de una tarea en la que el sujeto debía dar una respuesta sin tener la información necesaria para ello (adivinar). La respuesta del sujeto era retroalimentada ya fuera correcta o incorrecta y éste ganaba o perdía dinero contingentemente. Se valoraron los PREs de los sujetos ante la

retroalimentación, resultando una onda negativa conocida como Negatividad Relacionada a la Retroalimentación (FRN por sus siglas en inglés: Feedback-related negativity) que fue de mayor amplitud en los TDAH ante las pérdidas de dinero. Esto fue interpretado por los autores como sugestivo de una mayor sensibilidad a los resultados desfavorables en los niños con TDAH, probablemente debida a un funcionamiento anormal de las estructuras mesolímbicas relacionadas con los circuitos de reforzamiento.

La latencia de los componentes tardíos de los PREs fue modulada diferencialmente por la retroalimentación negativa y positiva en los sujetos controles, resultado que no se encontró para los TDAH, lo que sugiere en ellos alteraciones en esferas del procesamiento como la evaluación afectiva o la valoración de las futuras consecuencias de la señal de retroalimentación (van Meel, et al., 2005).

Mediante la tarea SST también es posible obtener una respuesta electrofisiológica ante los errores que se denomina Negatividad Relacionada al Error (ERN por sus siglas en inglés: Error-related negativity) con una latencia alrededor de los 100 ms después del inicio de la respuesta motora y de distribución frontal medial anterior. Liotti et al (2005) al estudiar la ERN en niños con TDAH encontraron que éstos presentaban una amplitud significativamente menor que los niños sanos, lo cual, aunado a la disminución característica en la amplitud de la P300, fue interpretado como consistente con una reducción de la actividad de las fuentes de actividad eléctrica cerebral en la corteza dorsal anterior del cíngulo. Sin embargo, tal resultado no fue confirmado por el estudio de

Wiersema et al (2005) en el que la amplitud de la ERN ante una tarea similar no fue diferente en los TDAH de los niños control.

1.7.5. CPT y P300

Dadas las similitudes entre la Tarea de Ejecución Continua (CPT por sus siglas en inglés: *Continuous Performance Task*) y el paradigma oddball, muchos estudios han usado el CPT para obtener el componente P300. El CPT es una técnica de evaluación computarizada utilizada para evaluar la atención selectiva y la atención sostenida (Conners, 1995). El CPT es la forma de evaluación más usada en el TDAH, es también la única tarea psicológica que al parecer evalúa directamente dos de los síntomas centrales del trastorno, es decir la impulsividad y la inatención, es una buena herramienta porque se contamina en muy poca medida por otros factores cognoscitivos, solo demanda de los sujetos que mantengan la atención (Barkley, 1998) y es sensible al tratamiento farmacológico (Barkley, Murphy, O'Connell, & Connor, 2005; Loo, Hopfer, Teale, & Reite, 2004) o con neuroretroalimentación (Cho, et al., 2004).

Una de las aplicaciones del CPT en el estudio de los PREs en TDAH ha sido evaluar la respuesta al tratamiento con Metilfenidato. En este sentido, Seifert et al (2003) estudiaron a 17 niños con TDAH y encontraron amplitudes significativamente reducidas para el componente P3a, las cuales alcanzaron valores normales después del tratamiento. Un resultado similar fue el de Prichep et al (1976) quienes al estudiar los PREs auditivos de 24 niños hiperquinéticos en una condición de incertidumbre que requería gran atención

por parte del paciente, encontraron una normalización en la amplitud de los componentes posterior a tratamiento con Metilfenidato.

Por otra parte, aunque existen numerosas publicaciones sobre los PREs en el TDAH (ver (Barry, et al., 2003) para una revisión sobre el tema), esta técnica ha confrontado más dificultades para su reconocimiento en la práctica clínica que el EEG y son muy escasos los trabajos que enfocan un problema tan crucial en el TDAH como es la comorbilidad. Es por ello que el presente trabajo está enfocado al estudio de los PREs en pacientes con TDAH teniendo en cuenta la comorbilidad.

1.8. COMORBILIDAD EN EL TDAH.

El TDAH suele presentarse en comorbilidad con diferentes trastornos; en este sentido se ha afirmado que el TDAH “puro” es en realidad la presentación más infrecuente del síndrome. De acuerdo a Kadesjo y Gillberg (2001), 87% de los niños con TDAH presentan comorbilidad con algún otro trastorno, mientras que 60 % presentan comorbilidad con algún trastorno conductual o afectivo (Biederman, et al., 2007).

Dada la amplia variedad de trastornos con que suele asociarse esta entidad, resulta útil en el estudio de la comorbilidad, el uso de diagnósticos dimensionales, es decir, un paciente con TDAH puede tener comorbilidad con (Kring, Davison, Neali, & Johnson, 2007; Pliszka, 2000):

- *Trastornos del espectro externalizado* (EXT) que son aquellos caracterizados por comportamiento enfocado al exterior, como por ejemplo: no cumplir con las normas, agresividad, hiperactividad o impulsividad. Entre estos se encuentra el Trastorno de Conducta o el Trastorno Oposicionista Desafiante.
- Trastornos del espectro internalizado (INT), como son el Trastorno de Ansiedad Generalizada o los Trastornos del estado de ánimo.
- Trastornos de ambos grupos, tanto del espectro internalizado, como del espectro externalizado (MIX).

Esta caracterización de la comorbilidad ha demostrado su utilidad en algunas áreas, como en el estudio de la respuesta a tratamiento de niños con TDAH. El estudio colaborativo multisitio de tratamiento multimodal del TDAH ("National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder," 2004) proporcionó evidencia respecto a las diferencias en la respuesta a diversos tipos de tratamiento de los pacientes con diferentes comorbilidades: mientras los pacientes INT mostraban mejoría con cualquiera de los tres tipos de tratamiento estudiados (farmacológico, conductual y combinado), los pacientes EXT (al igual que los TDAH "puros") sólo mostraban mejoría en las intervenciones que incluían el uso de fármacos. Por su lado, los pacientes MIX obtenían los mejores beneficios de las intervenciones combinadas (Jensen, et al., 2001).

Otra área en que esta forma de clasificación ha resultado fructífera es la genética. Barkley et al (2006) estudiaron de manera longitudinal (niñez, adolescencia y adultez) el

funcionamiento neuropsicológico de 189 sujetos (122 con TDAH) y concluyeron que existe una fuerte asociación entre un polimorfismo del gen DAT1 y un aumento en los síntomas de tipo externalizado a medida que el sujeto crece.

La comorbilidad parece tener también implicaciones importantes para la electrofisiología del TDAH aún cuando no hay resultados homogéneos al respecto. Banaschewski et al (2003), en un trabajo con PREs utilizando el CPT, estudiaron a 31 niños con diagnóstico del CIE-10 de trastorno hiperquinético (equivalente al TDAH predominantemente combinado del DSM-IV), divididos en dos grupos: 15 de ellos sin comorbilidad y 16 que presentaban comorbilidad con Trastorno Opositor Desafiante (TOD). Ellos observaron que los pacientes sin comorbilidad sufrían de un déficit más general que los que presentaban comorbilidad, dado que tenían reducciones significativas en la amplitud de la onda P3a con respecto a los controles, mientras que los TDAH con comorbilidad funcionaban como un grupo intermedio que no se diferenciaba de ninguno de los otros dos. Sin embargo, este mismo grupo de investigadores encontró en otro trabajo que los niños que presentaban comorbilidad, a diferencia de los niños sin ésta sufrían de una habilidad disminuida para controlar la preparación de sus respuestas motoras que en los PRE se observó como una disminución en la amplitud de la P3a ante el estímulo aviso (Banaschewski, et al., 2004) y de una deficiencia en el procesamiento automático de la información auditiva (Rothenberger, et al., 2000). Por tanto, las alteraciones electrofisiológicas producidas por la comorbilidad son un tema aún por aclarar y en el que se requiere mucha investigación.

Esta situación se complica aún más cuando se estudian muestras de adolescentes ya que en el caso de los PREs, al igual que con el CPT, los pocos estudios llevados a cabo con este grupo de edad, parecen proporcionar resultados menos consistentes que en los niños. En un estudio con 75 niños y 75 adolescentes, Smith et al (2003) exploraron la utilidad de los PREs en el diagnóstico clínico de la entidad; los autores encontraron que un 73.3% de los niños fueron clasificados correctamente como TDAH mediante una función discriminante basada en PREs, mientras que en el subgrupo de adolescentes solo el 58.7% fueron clasificados correctamente, por lo que concluyeron que la utilidad clínica de los PREs parece ser reducida para los adolescentes.

2. METODO.

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

De lo anterior se deriva que existen una serie de potenciales que se pueden obtener a partir del paradigma oddball y algunas de sus variantes, que parecen ser correlatos confiables de las alteraciones electrofisiológicas que se presentan en este trastorno (Barry, et al., 2003), especialmente el potencial P300, asociado comúnmente a los síntomas en la atención. Además, un punto que parece particularmente importante por sus implicaciones para el trastorno y porque hasta el momento está pobremente estudiado es la comorbilidad.

Pocos trabajos a la fecha han explorado el efecto de la comorbilidad sobre la ejecución conductual y los PREs en los pacientes con TDAH. La relevancia de este aspecto esta dada porque la comorbilidad es la forma más común de presentación de la entidad y representa un problema de salud pública importante ya que, al presentarse un diagnóstico secundario al TDAH, se aumenta significativamente el costo del tratamiento (Burd, Klug, Coumbe, & Kerbeshian, 2003).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, la presente investigación se propuso responder a la pregunta:

¿Pacientes con el mismo diagnóstico principal, TDAH subtipo combinado (TDAH-C), pero con diferentes comorbilidades, presentarán diferencias en la amplitud y/o latencia de los componentes de los PREs ante un paradigma CPT?

2.2. HIPÓTESIS GENERAL.

Los pacientes TDAH-C con diferente comorbilidad presentarán diferencias en la amplitud y/o latencia de los componentes de los PREs entre sí y comparados con los sujetos sanos.

2.3. OBJETIVO GENERAL.

Contribuir, mediante el uso de los PREs, al estudio del impacto de la comorbilidad en el comportamiento electrofisiológico del TDAH en adolescentes.

Para responder a lo anterior se llevaron a cabo dos experimentos.

3. PRIMER EXPERIMENTO.

3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Pacientes con el mismo diagnóstico principal, TDAH subtipo combinado (TDAH-C), pero con distinta comorbilidad presentarán diferencias conductuales y en los PREs obtenidos mediante un paradigma CPT para la evaluación de la atención sostenida?

3.2. HIPÓTESIS.

Existirán diferencias estadísticamente significativas en la ejecución conductual de una tarea de atención sostenida entre los dos grupos de pacientes adolescentes con TDAH-C con comorbilidades distintas y los sujetos controles sanos.

Existirán diferencias estadísticamente significativas en la amplitud y latencia del componente P300 ante una tarea de atención sostenida entre los dos grupos de pacientes adolescentes con TDAH-C con comorbilidades distintas y los sujetos controles sanos.

3.3. OBJETIVOS.

Explorar si la ejecución conductual ante una tarea de atención sostenida difiere entre dos grupos de pacientes adolescentes con TDAH-C con comorbilidades distintas (externalizada o mixta) y sujetos controles sanos.

Explorar si los PREs obtenidos mediante una tarea de atención sostenida difieren entre dos grupos de pacientes adolescentes con TDAH-C con comorbilidades distintas (externalizada o mixta) y sujetos controles sanos.

3.4. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.4.1. Muestra.

Se evaluaron 16 pacientes diagnosticados con TDAH-C mediante la entrevista semi-estructurada K-SADS-PL-MX (De la Peña, Ulloa, & Higuera, 2002) aplicada por un especialista (psiquiatra o paidopsiquiatra). Los 16 pacientes se dividieron en dos grupos: 8 con comorbilidad de algún trastorno externalizado (EXT) y los restantes 8 con al menos dos trastornos comórbidos: uno externalizado y otro internalizado (MIX). Se evaluaron también 8 sujetos controles sanos (CON) sin ningún diagnóstico psiquiátrico o neurológico, apareados por edad y sexo.

Todos los sujetos tenían entre 13 y 16 años de edad, sin antecedentes de daño del sistema nervioso central y con CI normal (> 80) de acuerdo a la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (Wechsler, 1981).

3.4.2. Método.

Tanto los pacientes como los controles sanos, realizaron una tarea de atención sostenida tipo CPT siguiendo el modelo de Rosvold et al (Rosvold & Delgado, 1956), en la que se presentaban dos tipos de estímulos: infrecuentes y frecuentes. En la primera parte de la tarea el sujeto debía responder presionando la barra espaciadora ante la aparición del estímulo infrecuente (en este caso la letra “S”) e ignorar los estímulos frecuentes (las letras “A”, “C”, “E”, “T”). En la segunda parte, el sujeto debía responder también con la barra espaciadora ante el estímulo infrecuente (letra “S”) pero sólo cuando estaba precedido por la letra “A” e ignorar tanto los estímulos frecuentes como los estímulos infrecuentes no precedidos por la letra “A”.

La tarea fue configurada en el programa de Diagnóstico Neuropsicológico Automatizado de Neuronic S.A. (*EP Workstation v1.4*, 2004). Cada parte estaba integrada por 200 estímulos, cada uno de 250 ms de duración, con una proporción 25-75 de estímulo infrecuente-frecuente y un intervalo interestímulo de 1 segundo.

Al mismo tiempo que el sujeto ejecutaba la tarea, se registró la actividad eléctrica cerebral en 19 derivaciones del sistema internacional 10-20 (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 y O2), con un ancho de banda de 0.5 a 30 Hz y una ganancia de 20,000. Para ello se utilizó el electroencefalógrafo digital Medicid 4 de Neuronic S.A. y una gorra “Electro-Cap”.

Se usó el programa EP Workstation v 1.4 de Neuronix S.A. (*EP Workstation v1.4*, 2004) para el análisis de los PREs. Dos profesionales entrenados en el trabajo con PREs, seleccionaron segmentos en los que el sujeto respondiera correctamente; es decir presionar el botón del mouse ante el estímulo infrecuente y omitir la respuesta ante el estímulo frecuente. Los segmentos tenían 1 seg de duración, con un intervalo pre-estímulo de 100 ms. y libres de artefactos. Se obtuvieron, mediante la técnica de promediación, los PREs en respuesta al estímulo frecuente y al infrecuente, restando en cada caso el valor promedio de la ventana pre-estímulo. En todos los casos se procuró que contar con al menos 18 ventanas para el análisis de cada subestado.

El análisis estadístico de los resultados conductuales se realizó mediante una prueba ANOVA de una vía; para el caso de las diferencias entre grupos. Para las comparaciones intragrupos (tarea 1 vs tarea 2) se llevó a cabo una prueba t para muestras dependientes. En ambos casos se utilizó el paquete estadístico SPSS v.15.

La presencia de un componente contingente a la tarea de estimulación fue comprobada mediante una prueba de detección de señal. Dicha prueba permite detectar si estadísticamente existe señal en una condición dada (en este caso la respuesta al estímulo infrecuente o al frecuente). Esta prueba se realiza para cada uno de los instantes de tiempo que componen los segmentos de EEG y para los canales seleccionados. El estadígrafo utilizado es la realización de un campo aleatorio T2 de Hotelling (*MindTracer versión 1.1*, 2004). La existencia del efecto P300 se determinó, en cada sujeto y en cada derivación, mediante la comparación de los PREs (subestados frecuente e infrecuente) a

través de la prueba no-paramétrica de permutaciones (Galán, Biscay, Rodríguez, Perez-Abalo, & Rodríguez, 1997). Los valores de latencia y amplitud del componente P300 se definieron como el punto de máxima diferencia estadística entre ambos subestados.

Finalmente, se obtuvo para cada sujeto el potencial diferencia, restando la respuesta al estímulo infrecuente menos la respuesta al estímulo frecuente y se comparó la respuesta electrofisiológica de cada grupo en la parte 1 de la tarea con su respuesta en la parte 2. nuevamente mediante la prueba no paramétrica de permutaciones (Galán, et al., 1997). Posteriormente, se compararon dichos potenciales diferencia entre los tres grupos, en cada tarea, en cuatro ventanas de latencia: 0 - 145 ms, 150 - 295 ms, 300 - 445 ms y 450 - 595 ms.

3.5. RESULTADOS.

3.5.1. Conductuales.

La tabla I muestra las medias y desviaciones estándar para las diferentes variables conductuales obtenidas por cada uno de los grupos en las dos partes de la tarea. Las comparaciones intragrupos, es decir, ejecución de un grupo en la parte 1 vs. ejecución del mismo grupo en la parte 2, no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla I. Resultados de la comparación estadística entre las diferentes variables conductuales ¹.

Variables		EXT	MIX	CON
Parte 1	Respuestas correctas	48.63 (3.11)	48.13 (1.64)	48.13 (2.75)
	Errores por omisión	1.38 (3.11)	1.88 (1.64)	1.88 (2.75)
	Errores por comisión	3.88 (3.36)	4.00 (4.14)	1.88 (2.64)
	Tiempo de reacción *	406.83 (18.92)	411.03 (52.33)	360.25 (18.50)
Parte 2	Respuestas correctas	46.50 (2.88)	47.88 (2.32)	47.88 (1.89)
	Errores por omisión	3.50 (2.88)	2.13 (2.32)	2.13 (1.89)
	Errores por comisión**	4.00 (2.07)	2.25 (1.04)	1.88 (1.55)
	Tiempo de reacción	395.32 (72.49)	353.53 (53.51)	335.70 (44.73)

¹ Las comparaciones intragrupos están representadas por columnas y las entre grupos por filas. Cada celda contiene la media y desviación estándar de cada grupo en cada variable. * $p < .01$. ** $p < .05$.

Las comparaciones entre grupos presentaron diferencias significativas (sombreadas en la tabla). En la parte 1 de la tarea las medias del tiempo de reacción fueron diferentes entre los grupos ($F = 5.54$ y $p = 0.01$). Un análisis post-hoc de Scheffe concluyó que tal diferencia estaba dada por el grupo control (CON), que ejecutó la tarea significativamente más rápido que ambos grupos de pacientes (EXT y MIX).

En cuanto a la parte 2, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable de errores por comisión ($F = 3.98$ y $p = 0.03$). Una prueba post hoc de Scheffe encontró que tal diferencia se debía al mayor número de errores cometido por el grupo EXT en comparación con el grupo CON. En este sentido el grupo MIX se comportó como un grupo intermedio y no se diferenció de ninguno de los otros dos.

3.5.2. Electrofisiológicos.

Al comparar los PREs ante el estímulo infrecuente con aquellos del estímulo frecuente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas que demostraron la presencia del efecto P300 en todos los sujetos. En la parte 1 de la tarea, las diferencias evidenciaron un componente positivo (latencia entre 320 y 480 ms) cuya distribución fue centro-parietal (figura 1A). De manera similar, en la respuesta a la parte 2 de la tarea, el estímulo infrecuente se diferenció del estímulo frecuente en un componente positivo de mayor amplitud entre los 290 - 430 ms y también de distribución centro-parietal (figura 1B).

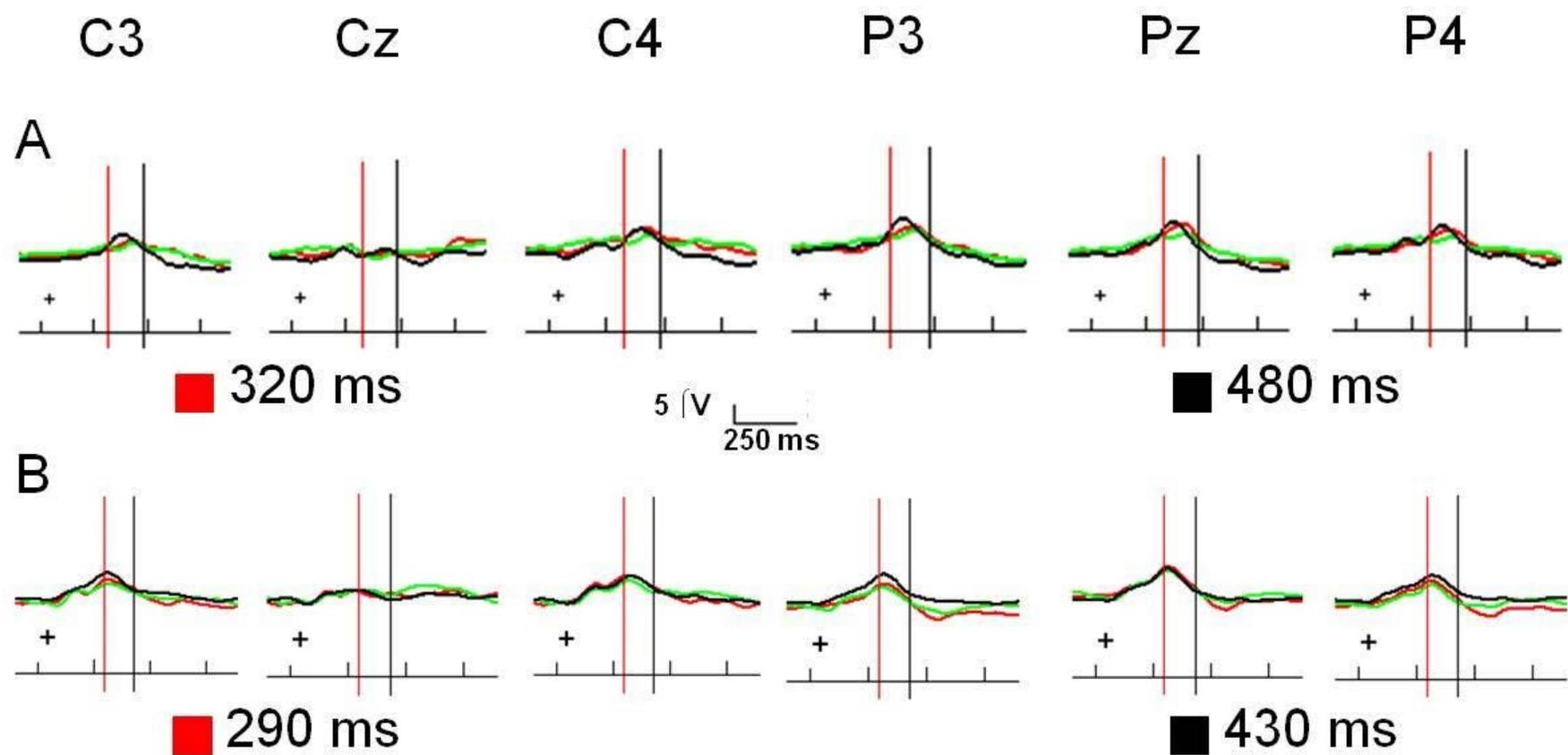


Figura 1. Potenciales diferencia obtenidos por cada grupo en respuesta a la tarea. Los cuadrados representan las latencias de los cursores
A: parte 1. **B:** parte 2. Pacientes TDAH-C con comorbilidad externalizada (—). Pacientes TDAH-C con comorbilidad mixta (—). Sujetos controles sanos (—).

En el análisis de latencia, al comparar la respuesta de la primera parte respecto a la respuesta de la segunda parte en cada grupo (figura 2) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dos de los tres grupos: en los pacientes EXT ($t=4.25$ y $p=0.01$) y los sujetos CON ($t=4.06$ y $p=0.01$) el P300 apareció de manera más temprana en la parte dos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis entre grupos.

Con relación a la amplitud, al comprar los PREs de la parte 1 con los de la parte 2, también se encontraron diferencias, como en el caso de la latencia, en el grupo de pacientes EXT y el grupo de sujetos CON. En el caso del grupo EXT, las diferencias entre la parte 1 y la parte 2 se encontraron en dos ventanas de latencia, una de los 130 hasta los 185 ms (maximo en 140 ms) en la región cental derecha y otra de los 415 hasta los 475 ms, en las regiones parietales (figura 3). Para la primera ventana, la parte 2 de la tarea presentó un componente de mayor amplitud que la parte 1, mientras que lo opuesto fue cierto para la segunda ventana, la parte 1 de la tarea presentó mayor amplitud que la parte 2.

El grupo CON por su parte, presentó una mayor amplitud ante la parte 2 de la tarea en una ventana desde los 260 hasta los 315 ms en las regiones parietales y algunas derivaciones del hemisferio izquierdo (F3, C3 y T3; figura 4).

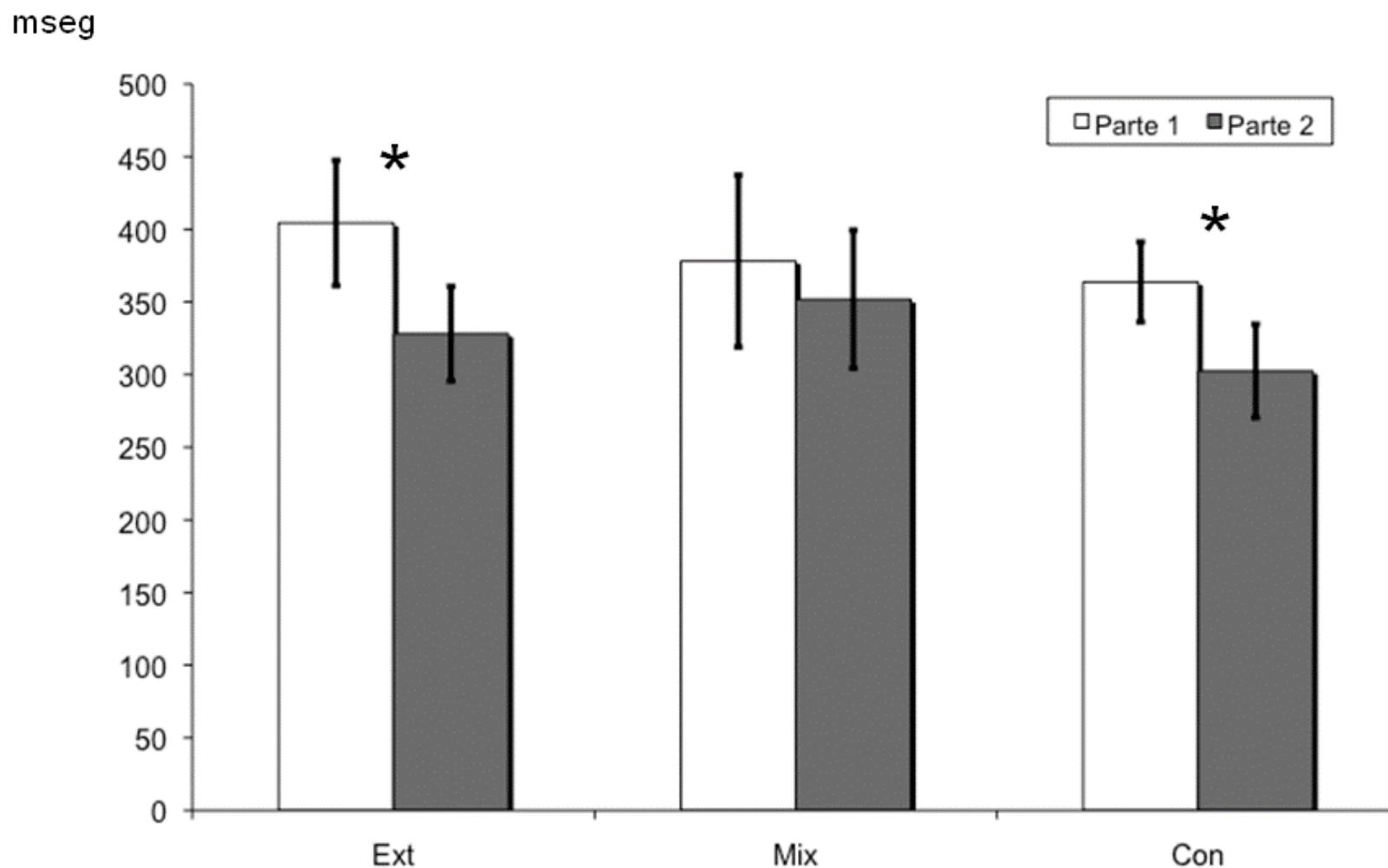


Figura 2. Promedio y desviación estándar de la latencia del P300 para cada grupo, en cada una de las dos partes de la tarea. Todos los grupos tuvieron latencias menores en la segunda parte de la tarea pero sólo aparecieron diferencias estadísticamente significativas (* $p < .01$) respecto a la primera parte en el grupo con comorbilidad externalizada (EXT) y en los sujetos controles sanos (CON). MIX: Pacientes TDAH-C con comorbilidad mixta.

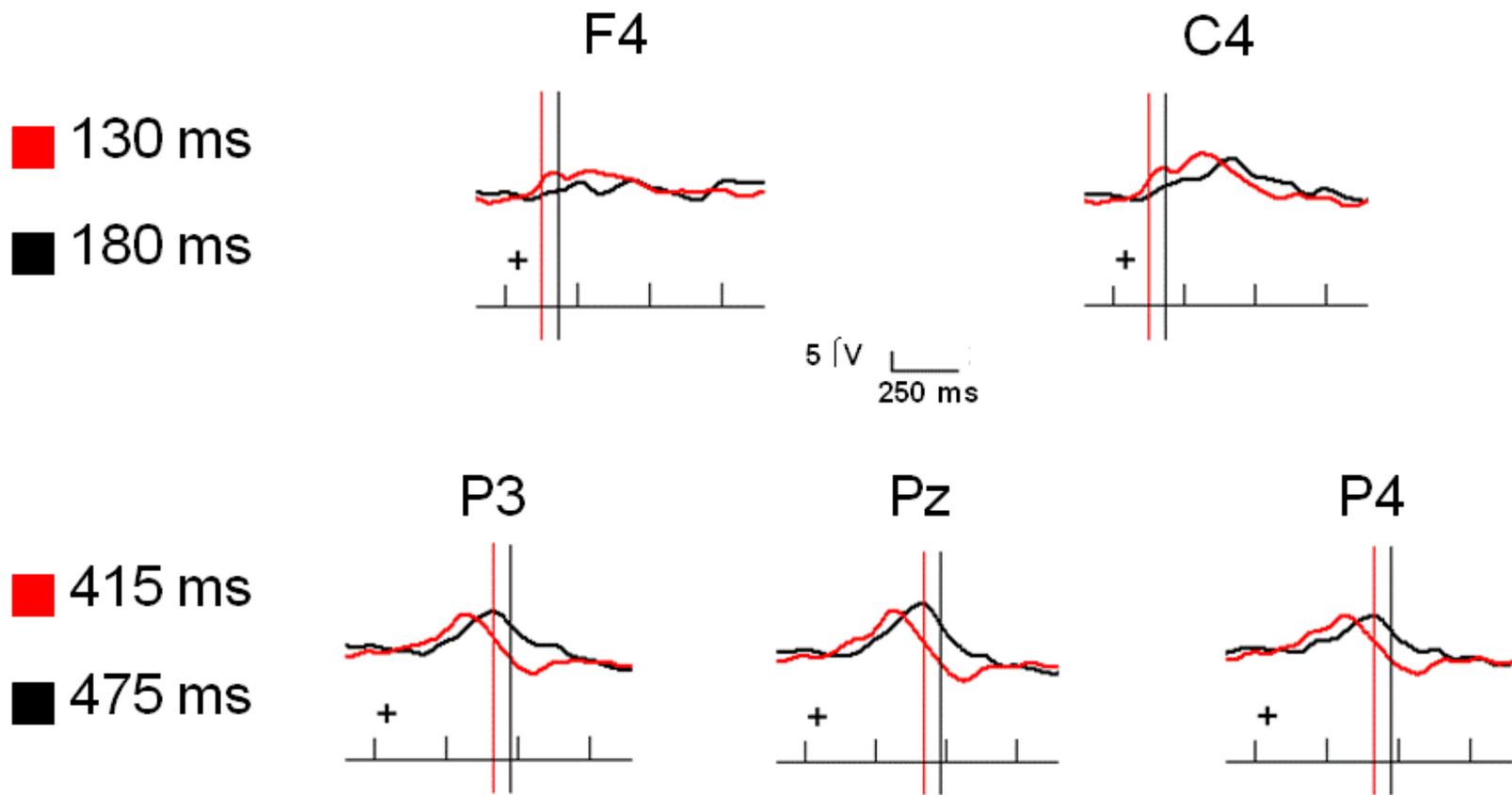


Figura 3. Diferencias significativas entre los PREs obtenidos ante la parte 1 (—) de la tarea y la parte 2 (—), por el grupo de pacientes con comorbilidad externalizada. Los cuadrados representan las latencias de los cursores

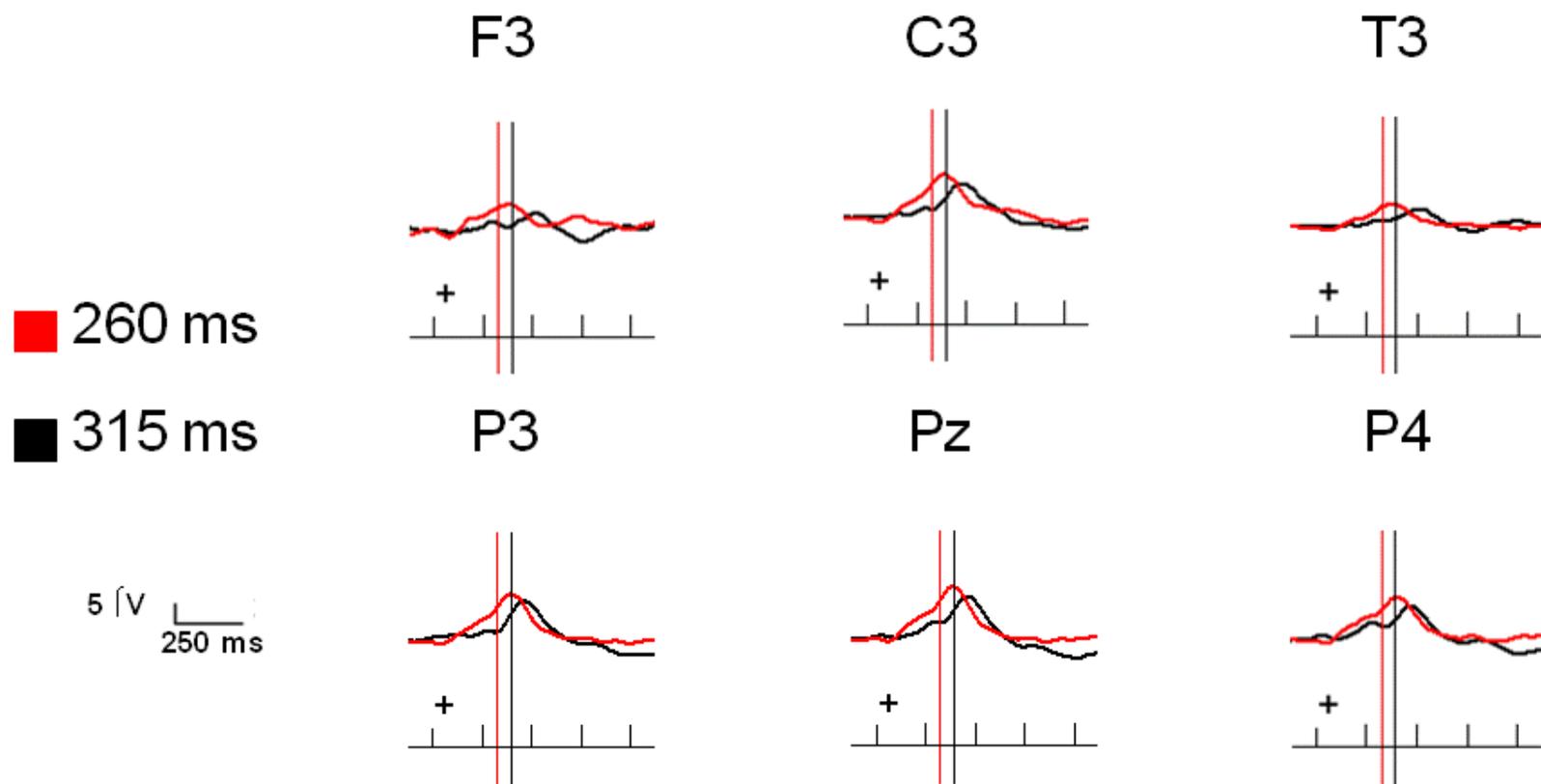


Figura 4. Diferencias significativas entre los PREs obtenidos ante la parte 1 (—) de la tarea y la parte 2 (—), por el grupo de sujetos controles. Los cuadrados representan las latencias de los cursores

De las diferentes comparaciones entre grupos realizadas en las dos partes de la tarea en las cuatro ventanas de latencia analizadas, sólo dos resultaron estadísticamente significativas. En primer lugar en el análisis desde los 425 a los 445 ms en la parte 1, el grupo EXT presentó mayor amplitud del componente que el grupo CON en una latencia en la región parietal media (figura 5A). Por otro lado, también en la parte 1, el grupo CON tuvo mayor amplitud que el grupo MIX entre los 355 y 420 ms en la región temporal anterior izquierda (figura 5B). Ninguna otra comparación resultó significativa.

En resumen, los grupos de comorbilidad se diferenciaron entre sí principalmente en que:

- 1.- En los pacientes EXT y los sujetos CON el componente P300 apareció de manera más temprana en la parte dos, esto no ocurrió para el grupo MIX.
- 2.- En los grupos EXT y CON se encontró mayor amplitud del componente P300 en la parte 2 con respecto a la parte 1.
- 3.- En la parte 1, el grupo EXT presentó mayor amplitud del componente P300 que el grupo CON en la región parietal media
- 4.- También en la parte 1, el grupo CON tuvo mayor amplitud en el P300 que el grupo MIX en la región temporal anterior izquierda.

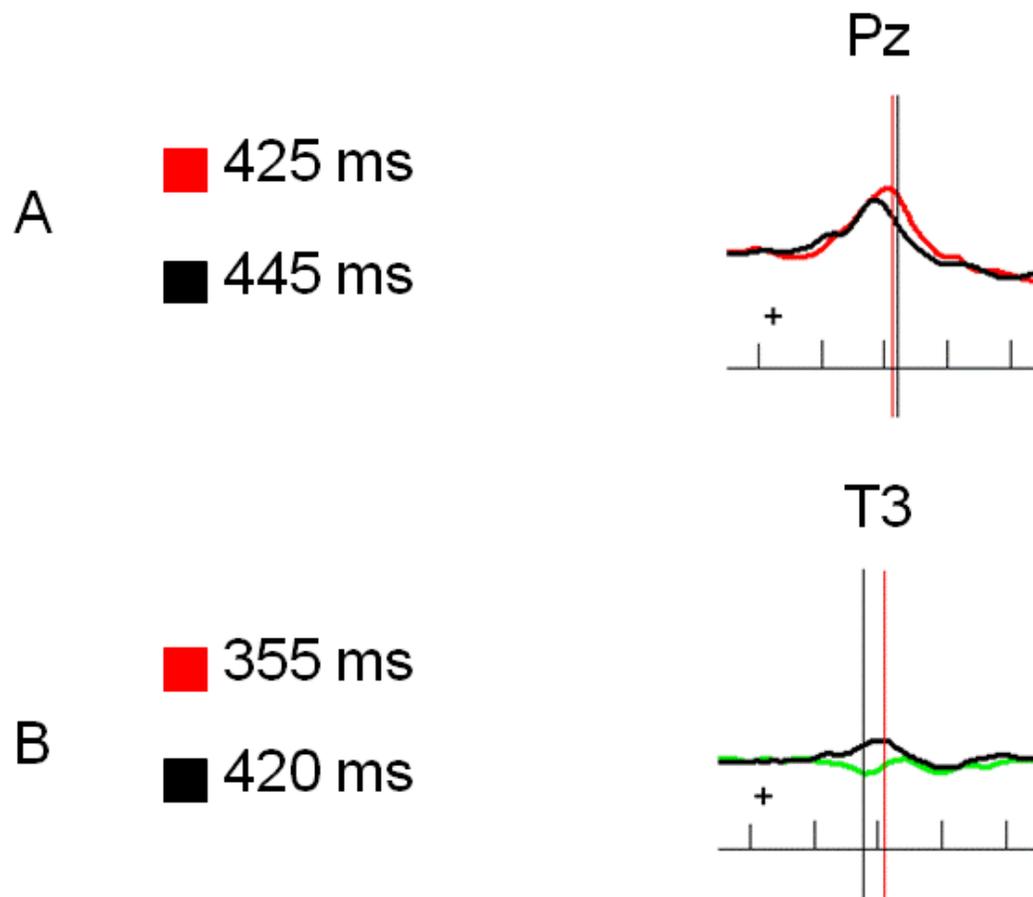


Figura 5. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante la parte 1 de la tarea. Los cuadrados representan las latencias de los cursores.

A. Comparación entre los sujetos controles sanos (—) y los TDAH-C con comorbilidad externalizada (—); B. Comparación entre los sujetos controles sanos (—) y los TDAH-C comorbilidad mixta (—).

3.6. DISCUSIÓN.

3.6.1. Resultados conductuales.

Intragrupos: En general existe el criterio de que la segunda parte de la CPT utilizado en esta investigación resulta más difícil que la primera. Sin embargo, llama la atención que en los tres grupos evaluados, tanto en pacientes como en los controles, no se observaron diferencias significativas intragrupos, cuando se compararon las ejecuciones en la parte uno con las de ese mismo grupo en la parte dos de la tarea.

Lo anterior pudiera ser explicado por la interpretación que hacen Fallgatter et al (2004) de la segunda parte de la tarea. Estos autores consideran que en la misma se incorpora un elemento de preparación de la respuesta con respecto a la primera. El estímulo blanco es ahora la “S” siempre que esta sea precedida de la “A”; Este nuevo componente de preparación al parecer facilita en cierta medida la realización de la tarea.

Entre grupos: En la primera parte de la tarea, el tiempo de reacción fue la única variable que diferenció significativamente a los pacientes de los controles (tabla I). Aunque éstos ejecutaron significativamente más rápido que los pacientes, todos los grupos tuvieron la misma eficacia en la ejecución ya que no existieron diferencias significativas en el número errores ni de aciertos.

Este resultado no es sorprendente pues de acuerdo a Conners (1995), los tiempos de reacción largos denotan problemas de inatención y sugieren que, a pesar de que los grupos EXT y MIX tenían diferentes comorbilidades, la inatención sigue siendo el problema común a todos los pacientes de la muestra.

En la parte dos de la tarea, sólo el número de errores por comisión mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tabla I). En un análisis más detallado se puede observar que tales diferencias estuvieron determinadas por el hecho de que el grupo EXT cometió significativamente más errores que los sujetos CON, mientras que el grupo MIX ejecutó la tarea de manera intermedia. Como se mencionó antes, los errores por comisión, en especial en esta segunda parte, son un reflejo conductual del proceso de inhibición que falla en los TDAH (Barkley, 1998; Conners, 1995).

Los fallos en el control inhibitorio son uno de los tres síntomas cardinales del TDAH (Weiss, 1992); sin embargo, la hipótesis de Barkley (1997) sostiene que es éste y no la inatención, el verdadero síntoma central de la entidad. El autor afirma que, la categoría de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad establecida en la clasificación del DSM-IV (APA, 1994), combina artificialmente dos entidades clínicas diferentes: trastorno por déficit de atención y trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

No obstante, lo señalado por Barkley no se cumplió en esta investigación ya que la muestra estaba formada únicamente por pacientes del subtipo combinado (TDAH-C) del DSM-IV; es decir, todos los sujetos de la muestra clínica analizada presentaban

sintomatología de la diada hiperactividad-impulsividad. De acuerdo a Barkley, todos los pacientes deberían haber presentado fallos en la inhibición pero esto sólo se encontró en aquellos pacientes que presentaban comorbilidad con algún trastorno del tipo externalizado.

A pesar de que en este experimento no se evaluaron pacientes con comorbilidad internalizada (INT), se puede responder parcialmente la pregunta de si la comorbilidad MIX se refiere a una simple adición de las comorbilidades EXT e INT, ya que el grupo de comorbilidad mixta no presentó las deficiencias en la inhibición que se asociaron con la ejecución conductual de los pacientes EXT.

Este resultado es similar a lo encontrado respecto a la comorbilidad en el estudio del grupo multimodal de tratamiento de TDAH (Jensen, et al., 2001) que sostiene que cada subgrupo de comorbilidad presenta sintomatología particular. Jensen et al (2001) afirman que la presencia de un diagnóstico comórbido del espectro internalizado parece conferir algunos beneficios al paciente con TDAH ya que estos pacientes responden mejor a los tratamientos estudiados por ellos (farmacológico, conductual y social). Un punto vista similar sostuvieron Schatz y Rostain (2006), quienes después de revisar la literatura respecto a la comorbilidad del TDAH con ansiedad, concluyeron que ésta inhibe parcialmente a la impulsividad.

En resumen, los resultados conductuales del presente trabajo, parecen indicar que, para el caso de los adolescentes, al igual que lo reportado por Levy y Hobbes (1997) en niños,

las variables de errores por comisión y tiempo de reacción, son las que mejor distinguen a niños con TDAH de niños controles.

3.6.2. Resultados electrofisiológicos

En cuanto a los resultados electrofisiológicos, la comparación de las respuestas a los estímulos frecuentes vs los infrecuentes o diana, evidenció un componente positivo, de mayor amplitud para el estímulo diana, que apareció alrededor de los 300 ms y que compartía las características de topografía y latencia descritas para el subcomponente P3b (Polich & Criado, 2006); figura 1).

Intragrupos: Al analizar la latencia del subcomponente P3b en los diferentes grupos, se encontraron diferencias significativas en dos grupos: EXT y CON. En ambos la latencia del componente fue menor en la parte dos de la tarea en comparación con la parte uno (figura 2).

Mientras que la amplitud del componente P300 varía de acuerdo a la probabilidad de aparición del estímulo infrecuente (Polich & Criado, 2006); la latencia parece reflejar el tiempo necesario para categorizar al estímulo. Es evidente que otros procesos pueden ocurrir en este intervalo; sin embargo, la latencia del P300 proporciona un límite superior al tiempo de evaluación necesario para la categorización de un estímulo (Coles, Smid, Scheffers, & Otten, 1995). Tal idea es apoyada por el hecho de que, a medida que se

vuelve más difícil decidir a qué categoría pertenece un estímulo, mayor es la latencia del componente (Kutas, McCarthy, & Donchin, 1977).

El hecho de que en el presente trabajo la latencia del componente P3b sea menor para la parte dos de la tarea, parece sugerir que el componente de preparación incorporado en ésta (el estímulo blanco es la “S” siempre que sea precedida de la “A”), facilita el proceso de categorización de los estímulos en los pacientes EXT y los sujetos CON.

El que los pacientes MIX no se beneficien tanto de este efecto como los dos grupos restantes, pudiera deberse a que la ejecución correcta de esta tarea implica, al menos parcialmente, la activación de un componente de memoria de trabajo, ya que el sujeto debe analizar el primer estímulo “A”, almacenarlo y después comparar el siguiente con un modelo (“S”) para tomar la decisión de responder o no. Schatz y Rostain (2006) enfatizaron que la comorbilidad del TDAH con ansiedad parece acrecentar los déficit en la memoria de trabajo, por lo que los pacientes con comorbilidad MIX e INT (con un diagnóstico comórbido de ansiedad) ejecutarían significativamente peor en tareas que exploran dicha memoria.

El análisis intragrupo de la amplitud de los potenciales diferencia, mediante la prueba multivariada no paramétrica de permutaciones, mostró diferencias significativas en el subcomponente P3b de las regiones parietales; sin embargo, estas diferencias en la amplitud más bien parecen ser consecuencia de las diferencias en latencia en el P3b obtenido en cada parte de la tarea (menor latencia en la parte dos, figuras 3 y 4).

El otro resultado significativo en el análisis de la amplitud fue que, en la parte dos de la tarea, los pacientes EXT tuvieron una mayor amplitud de un componente positivo entre los 130 y los 180 ms. No obstante, esta diferencia no parece estar relacionada con alguno de los fenómenos cognitivos estudiados ya que, contrario a lo que ocurrió con el P3b, la existencia de tal componente no fue validada por la prueba de detección de señal. Así, dicha diferencia al parecer no está relacionada con la manipulación experimental llevada a cabo y su interpretación esta fuera del contexto del presente estudio.

Entre grupos: La comparación entre grupos mostró pocas diferencias significativas que estuvieron relacionadas a la respuesta electrofisiológica de la parte uno de la tarea.

El componente P3b fue de menor amplitud en los pacientes MIX que en los sujetos control pero este resultado sólo fue significativo en la derivación T3. Otras derivaciones, más típicamente asociadas al componente P3b (C3, C4, P3, P4, y Pz) mostraron tendencias similares que no alcanzaron significación estadística.

De acuerdo a Barry, Johnstone y Clarke (2003), la menor amplitud del P3b en los pacientes con TDAH, es el resultado más consistente en el estudio de los PREs en esta entidad. Este hallazgo ha recibido diversas interpretaciones, por ejemplo: reducción en la asignación de recursos de la atención (Steger, Imhof, Steinhausen, & Brandeis, 2000); déficit en el procesamiento central de los estímulos (Steger, et al., 2000) o deficiencias en

el procesamiento de las características relevantes para la respuesta a los estímulos (Strandburg, et al., 1996).

Sin embargo, es de notar que tales diferencias sólo fueron evidentes en una derivación, misma que no esta característicamente vinculada al componente P3b. Una posible explicación es desde luego, el tamaño de la muestra ya quizás en una muestra mayor de sujetos las tendencias observadas en derivaciones relacionadas al P3b, pudieran alcanzar la significación estadística.

Por otro lado, los pacientes EXT presentaron mayor amplitud del componente P3b en Pz que los sujetos CON. Este resultado es contrario a lo que prevalece en la literatura; sin embargo, si se retoma el hecho de que tanto pacientes como controles ejecutaron de forma similar de acuerdo al número de aciertos (tabla I), es posible suponer que los pacientes EXT invierten más recursos de atención para lograr esta ejecución y tal proceso se refleja en la amplitud del P3b

Finalmente, esta tarea puso de manifiesto solamente diferencias discretas entre grupos de comorbilidad y sujetos controles; la existencia de algunas limitaciones en este primer experimento obligaron al planteamiento de otro. En primer lugar, se consideró necesario modificar la tarea, ya que la CPT tal y como fue aplicada, no tuvo el grado de dificultad necesario para evaluar los déficit de la atención en la población adolescente.

Lo anterior coincide con el estudio de Barkley et al (2001), que compararon la inhibición, medida a través del CPT, en 101 adolescentes con TDAH y TOD y sujetos controles. Ellos no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos y señalaron que tal ausencia podía ser explicada por una mejoría relacionada con la edad o bien porque la tarea no tenía el nivel de dificultad adecuado para evaluar a esta población.

En este sentido se debe recordar que la CPT es sustancialmente una tarea que evalúa atención sostenida (Conners, 1995; Etchepareborda & Abad-Mas, 2001), por lo que es necesario preguntarse cómo es posible hacer más difícil una tarea de atención sostenida. En respuesta a esta pregunta, se puede retomar la revisión sobre la neurobiología de la atención sostenida llevada a cabo por Sarter, Givens y Bruno (2001), quienes proponen diversas vías por las cuáles es posible hacer más complejas las tareas de atención sostenida. Una primera opción es la presentación sucesiva de señales y no señales, lo que en el CPT se denominaría estímulos diana y estímulos no diana. La segunda opción es el uso de una tasa alta de eventos, especialmente si esta se combina con la presentación aleatoria de las señales y no señales. En este sentido el CPT utilizado en este estudio, presenta una tasa relativamente baja de señales (25%) respecto al número de eventos (200). Una modificación que se puede proponer a la tarea utilizada, es duplicar la tasa de eventos, lo que permitiría elevar las demandas a la atención sostenida. Otra alternativa sería elevar la cantidad de señales; lo cual se puede lograr siguiendo el modelo de CPT propuesto por Conners (1995) en el que el sujeto debe responder a todos los estímulos no diana e inhibir su respuesta ante un estímulo diana, de esta forma se logra, a la par que medir un componente inhibitorio, hacer más difícil la tarea.

La tercera recomendación (Sarter, et al., 2001) fue consiste en utilizar algún componente de memoria de trabajo en la evaluación. La prueba utilizada tradicionalmente para medir la memoria de trabajo es la tarea denominada n-back de Gevins y colaboradores (1990).

En dicha tarea un estímulo (o su posición) debe ser comparado con algún estímulo previo y su dificultad puede ser manipulada experimentalmente aumentando el número de estímulos que pasan entre el estímulo ante el que se responde y el estímulo con el que éste se debe comparar (A. Gevins & Smith, 2000).

Es decir, nback-1 se refiere a la condición en que el sujeto debe comparar el estímulo que se le presenta, con el estímulo inmediatamente anterior, similar a lo que sucede en la segunda parte del CPT; en nback-2 se debe comparar el estímulo actual con el estímulo presentado dos estímulos atrás y así sucesivamente con nback-3, nback-4, etc. En el contexto del CPT es posible hacer esto si se solicita al sujeto que responda a la “S” siempre y cuando dos estímulos atrás (nback-2) haya estado la “A”.

El resto de las recomendaciones de Sarter, Givens y Bruno (2001) sobre cómo hacer más complejas las tareas de atención sostenida se refieren al empleo de estímulos dinámicos o la incertidumbre sobre el lugar de aparición del estímulo. Es posible modificar la técnica del CPT para llevar a la práctica estas recomendaciones; sin embargo, no es posible su uso con la técnica de PREs, ya que ambas implicarían el movimiento de los ojos para la resolución de la tarea y eso daría lugar a artefactos electrofisiológicos que dificultarían la

evaluación de las funciones cognitivas, particularmente en pacientes con TDAH cuya hiperactividad dificulta la obtención de datos fiables.

Por otra parte, otra consideración respecto a la medición de la atención sostenida, se refiere al análisis de los datos. Tradicionalmente se suelen utilizar como medidas de atención la media del tiempo de reacción o del número de respuestas; sin embargo, una forma que parece ser más eficiente es comparar la ejecución inicial con la ejecución final en una tarea de larga duración (Lockwood, Marcotte, & Stern, 2001). Así, si se sigue la primera recomendación de Sarter, Givens y Bruno (2001) sobre la alta tasa de eventos, es recomendable realizar el análisis de dicha tarea en tres formas, evaluar la respuesta a la primera mitad de la tarea, a la segunda mitad y a la diferencia entre éstas.

Finalmente, es necesario tener una representación de todas las comorbilidades posibles, es decir incluir un grupo de pacientes con comorbilidad con algún diagnóstico del espectro internalizado (INT), así como incrementar el tamaño de la muestra en cada uno de los grupos a evaluar (controles sanos, INT, EXT y MIX). En resumen, hacer más complicada la tarea de atención sostenida propiamente dicha, incluir una tarea de atención sostenida con un componente de memoria de trabajo y otra con un componente de inhibición, permitiría llevar a cabo una evaluación más completa de los tres tipos de comorbilidades a explorar.

4. SEGUNDO EXPERIMENTO

4.1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

¿Pacientes con el mismo diagnóstico principal, TDAH subtipo combinado (TDAH-C), pero con distinta comorbilidad presentarán diferencias, entre sí y con sujetos sanos, en las variables conductuales obtenidas mediante tres tareas de atención (una para medir atención sostenida, otra con un componente de memoria de trabajo y otra con un componente de inhibición)?

¿Pacientes con el mismo diagnóstico principal, TDAH subtipo combinado (TDAH-C), pero con distinta comorbilidad presentarán diferencias, entre si y con sujetos sanos, en los PREs obtenidos mediante tres tareas de atención (una para medir atención sostenida, otra con un componente de memoria de trabajo y otra con un componente de inhibición)?

4.2. HIPÓTESIS.

Existirán diferencias significativas en la ejecución conductual de cada uno de los grupos de pacientes con TDAH-C con diferentes comorbilidades y controles sanos.

Los paradigmas usados para la evaluación de los pacientes y los controles sanos se asociarán a la P3b.

Existirán diferencias significativas en la amplitud y latencia de los PREs de cada uno de los grupos de pacientes con TDAH-C con diferentes comorbilidades y las de los controles sanos, en respuesta a las tareas de estimulación.

Los pacientes con TDAH-C con distintas comorbilidades diferirán significativamente entre sí en cuanto a la ejecución conductual y los PREs de las tres tareas de estimulación.

4.3. OBJETIVOS.

Evaluar las diferencias conductuales en la ejecución de tres tareas de estimulación entre cada uno de los grupos de pacientes con un mismo diagnóstico clínico (TDAH-C) con diferentes comorbilidades (EXT, INT y MIX) y controles sanos.

Obtener el componente electrofisiológico asociado a la ejecución de las tres tareas de atención.

Determinar la latencia y la amplitud del componente electrofisiológico asociado a la ejecución de las tres tareas de atención.

Determinar las diferencias existentes en la amplitud y latencia de los PREs obtenidos en respuesta a una tarea de atención sostenida (tipo CPT) entre controles sanos y cada uno de los grupos de pacientes adolescentes con TDAH-C con diferentes comorbilidades.

Determinar las diferencias existentes en la amplitud y latencia de los PREs obtenidos en respuesta a un paradigma de atención con un componente de memoria de trabajo, entre controles sanos y cada uno de los grupos de pacientes adolescentes con TDAH-C y diferentes comorbilidades.

Determinar las diferencias existentes en la amplitud y latencia de los PREs visuales obtenidos mediante una tarea de atención con un componente de inhibición (CPT de Conners), entre controles sanos y cada uno de los grupos de pacientes adolescentes con TDAH-C y diferentes comorbilidades.

4.4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.4.1. Sujetos.

Para este experimento se estudiaron 15 sujetos control y 45 pacientes diagnosticados por un paidopsiquiatra del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”, mediante la entrevista semi-estructurada K-SADS-PL-MX (De la Peña, et al., 2002) con TDAH-C como diagnóstico principal y algún otro trastorno psiquiátrico comórbido. Los 45 pacientes eran vírgenes a cualquier tratamiento médico o psicológico y se agruparon en tres grupos de acuerdo a su comorbilidad:

15 TDAH-C con algún trastorno internalizado (INT): trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor y/o trastorno bipolar en fase depresiva.

15 TDAH-C con algún trastorno externalizado (EXT): trastorno desafiante oposicionista y/o trastorno de conducta.

15 TDAH-C con al menos dos trastornos comórbidos: uno internalizado y uno externalizado (MIX).

El grupo de control sano (CON) se integró por sujetos sin diagnóstico psiquiátrico o neurológico.

Todos los sujetos evaluados fueron diestros y con edades entre 14 y 17 años, sin antecedentes de daño del SNC y con CI normal (> 80) de acuerdo a la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (Wechsler, 1981).

4.4.2. Método.

Los sujetos realizaron tres tareas de atención, basadas en el CPT diseñado por Rosvold et al (Rosvold & Delgado, 1956) para la evaluación de la atención sostenida y modificadas para evaluar diferentes aspectos de la atención.

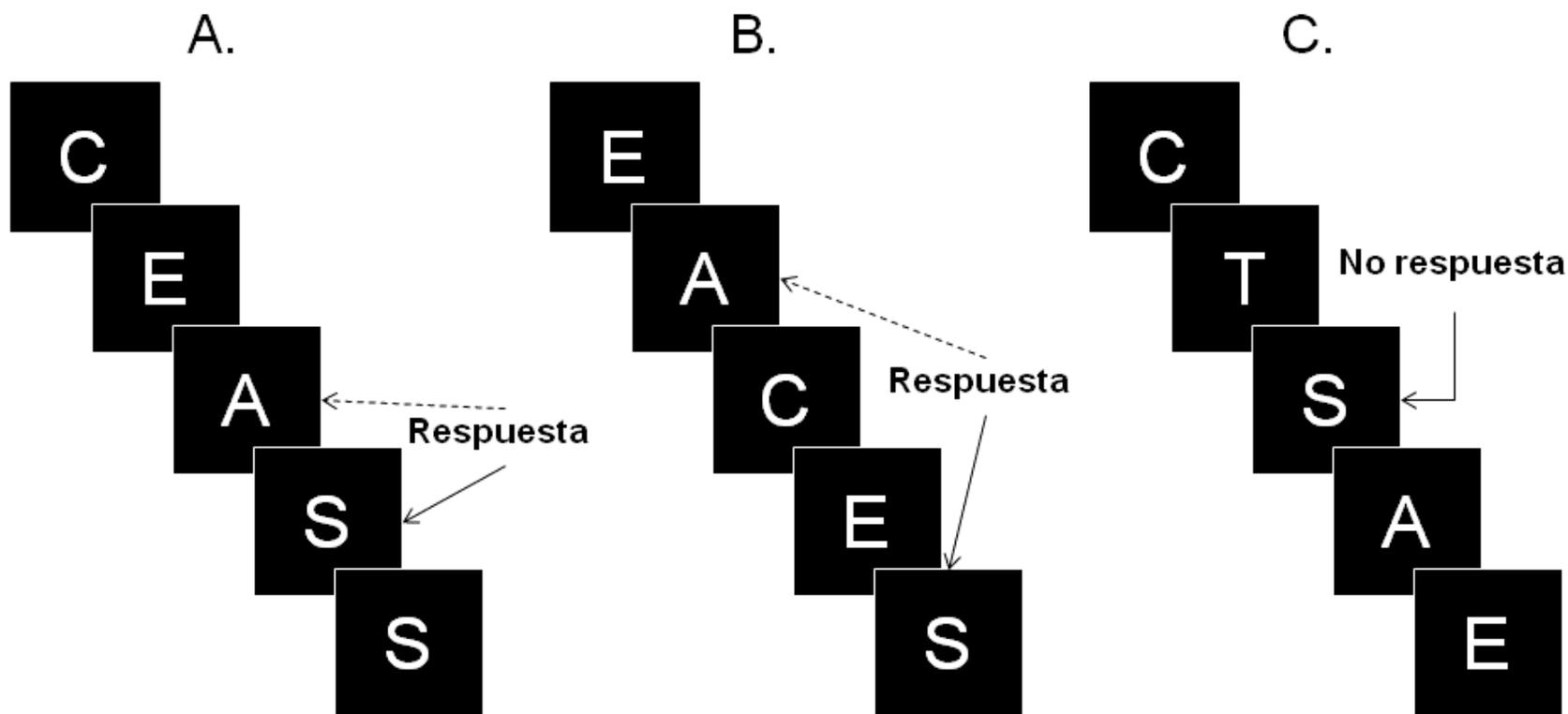
La tarea I consistió en la segunda parte de la prueba CPT tal como fue aplicada en el primer experimento. En ella el sujeto debía responder presionando el botón izquierdo del ratón ante el estímulo infrecuente (letra “S”) sólo cuando estaba precedido por la letra

“A” e ignorar tanto los estímulos frecuentes (“C”, “E” y “T”) como los estímulos infrecuentes no precedidos por la letra “A” (figura 6A). La tarea fue programada con 400 estímulos. El análisis de la respuesta conductual y electrofisiológica fue realizado de manera independiente para los primeros 200 estímulos de la respuesta (Tarea Ia) y para los últimos 200 estímulos (Tarea Ib).

La tarea II se realizó con el propósito de incorporar un elemento de memoria de trabajo a la ejecución. Para ello se siguió el modelo del paradigma de memoria de trabajo “n-back” diseñado por Gevins y Smith (2000) en el que el sujeto debe comparar algún estímulo con otro presentado una cierta cantidad de ensayos atrás. Es decir, al sujeto debía responder al estímulo diana (“S”), sólo si el mismo era precedido tres estímulos antes, por una letra específica (“A”), sin importar los estímulos encontrados en el medio (figura 6B). Esta tarea fue programada con 300 estímulos.

Finalmente, la tarea III se diseñó siguiendo el modelo del CPT propuesto por Conners (2000). En esta tarea el sujeto debía responder a los estímulos no diana (“A”, “C”, “E”, “T”) e inhibir su respuesta al estímulo diana (“S”, figura 6C). La ejecución de esta tarea ha sido vinculada comúnmente a la inhibición de respuestas automatizadas y al control ejecutivo. La tarea se programó con 200 estímulos.

Las tres tareas fueron configuradas mediante el programa Mindtracer Neuronic S.A. (1997). Cada estímulo fue presentado durante 250 ms. con una proporción 20% de



Variable	Tarea I	Tarea II	Tarea III
Presentación	.25 mseg	.25 mseg	.25 mseg
Intervalo Inter-estímulos	1000 mseg	1000 mseg	1000 mseg
Número de estímulos	400 (200-200)	300	200

Figura 6. Procedimiento experimental del segundo experimento. A. Tarea I; B. Tarea II y C. Tarea III. Las flechas solidas indican el estímulo diana, mientras que las flechas discontinuas señalan el estímulo aviso.

estímulos infrecuentes y 80% de estímulos frecuentes así como un intervalo interestímulo de 1 segundo (figura 6)

Al mismo tiempo que el sujeto ejecutaba cada tarea, se registró la actividad eléctrica cerebral en las 19 derivaciones del sistema internacional 10-20 (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 y O2), con un ancho de banda de 0.5 a 30 Hz y una ganancia de 20,000. Para ello se utilizó el electroencefalógrafo digital Medicid 4 de la firma Neuronics S.A. y una gorra "Electro-Cap".

De manera similar al experimento 1, se usó el programa EP Workstation v 1.4 Neuronics S.A. (2004) para el análisis de los PREs. Dos profesionales entrenados en el trabajo con PREs, seleccionaron segmentos de 1 seg de duración, con un intervalo pre-estímulo de 100 ms. y libres de artefactos. Se editaron los segmentos seleccionados para cada subestado, restando el valor promedio de la ventana pre-estímulo y se obtuvieron los PREs correspondientes mediante la técnica de promediación. En todos los casos se procuró que contar con al menos 18 ventanas para el análisis de cada subestado.

4.4.3. Análisis estadístico.

Dado que la tarea I estaba integrada por dos partes; es decir, la ejecución inicial (tarea Ia) y final (tarea Ib) de la misma, se utilizó un ANOVA de medidas repetidas de un factor para conocer tanto las diferencias en la ejecución intragrupos (efecto principal de tarea) como las diferencias entre grupos (efecto principal de grupo). La prueba se programó con

un factor (tarea Ia vs tarea Ib), cuatro variables (respuestas correctas, errores por omisión, errores por comisión y media del tiempo de reacción) y cuatro grupos (INT, EXT, MIX y CON).

Para evaluar las diferencias conductuales entre los cuatro grupos en las tareas II y III, se realizaron pruebas ANOVA de una vía para cada una de las diferentes variables de estas tareas (respuestas correctas, errores por omisión, errores por comisión y media del tiempo de reacción). Para todas estas comparaciones se utilizó el paquete estadístico SPSS v.15.

Al igual que en el primer experimento, se comprobó la presencia de un componente contingente a las tareas de estimulación mediante la realización de un campo aleatorio T2 de Hotelling (*EP Workstation v1.4*, 2004). Esto permitió detectar estadísticamente, si existía señal en una condición dada (en este caso la respuesta al estímulo infrecuente o al frecuente). Esta prueba se realizó tanto para cada uno de los instantes de tiempo que componen los segmentos de EEG como para cada uno de los canales seleccionados. La existencia del efecto P300 se determinó, en cada sujeto y en cada derivación, mediante la comparación de los PREs (subestados frecuente e infrecuente) a través de la prueba no-paramétrica de permutaciones (Galán, et al., 1997). Los valores de latencia y amplitud del componente P300 se definieron como los valores del punto de máxima diferencia estadística entre ambos subestados.

Para la comparación de los datos electrofisiológicos entre grupos, con el potencial promedio se realizó un análisis de ventanas de 50 ms para cada subestado y derivación.

Posteriormente, se compararon dichos valores mediante un ANOVA de medidas repetidas, realizada en el paquete estadístico SPSS v. 15. Dicha prueba se configuró con un factor, 4 grupos y 19 variables:

- Factor 1: tipo de estímulo, con 2 niveles: frecuente e infrecuente
- Grupo 1: pacientes TDAH-C con comorbilidad internalizada (INT)
- Grupo 2: pacientes TDAH-C con comorbilidad externalizada (EXT)
- Grupo 3: pacientes TDAH-C con comorbilidad mixta (MIX) y
- Grupo 4: sujetos controles sanos (CON)
- Variables: 19 electrodos: FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 y O2

4.5. RESULTADOS.

4.5.1. Conductuales.

Las tablas II y III muestran las medias y desviaciones estándar para las diferentes variables conductuales obtenidas por cada uno de los cuatro grupos en las tareas aplicadas. En la tarea I, el ANOVA de medidas repetidas mostró un efecto principal significativo de la tarea ($F = 2.637$, $p = 0.045$) en la variable tiempo de reacción que, en general, fue mayor en la segunda parte de la tarea ($F = 4.836$, $p = 0.032$); sin embargo, al comparar la ejecución en esta variable en cada grupo por separado, no se encontraron

Tabla II. Media y desviación estándar de las diferentes variables conductuales en la tarea I.

	Variables	INT	EXT	MIX	CON
Tarea Ia	Respuestas correctas	36.50 (3.67)	35.85 (2.51)	37.44 (2.63)	36.83 (3.61)
	Errores por omisión	3.50 (3.67)	4.15 (2.51)	2.56 (2.63)	3.17 (3.61)
	Errores por comisión	2.43 (1.79)	1.62 (1.45)	2.56 (1.97)	1.08 (1.08)
	Tiempo de reacción	403.26 (36.53)	403.05 (61.00)	409.81 (45.14)	376.07 (35.42)
Tarea Ib	Respuestas correctas	35.93 (4.01)	35.31 (5.48)	37.13 (3.18)	36.92 (4.03)
	Errores por omisión	4.07 (4.01)	4.54 (5.19)	2.88 (3.18)	3.08 (4.03)
	Errores por comisión	1.79 (1.72)	2.46 (2.11)	1.44 (1.55)	0.50 (0.80)
	Tiempo de reacción	426.13 (52.88)	418.06 (61.21)	412.20 (53.61)	388.53 (36.16)

Tabla III. Media y desviación estándar de las diferentes variables conductuales en las tareas II y III.

	Variables	INT	EXT	MIX	CON
Tarea II	Respuestas correctas	32.57 (5.57)	31.08 (6.90)	34.25 (3.32)	33.58 (3.92)
	Errores por omisión	7.43 (5.57)	8.62 (6.06)	5.75 (3.32)	6.42 (3.92)
	Errores por comisión	1.50 (2.35)	4.15 (7.08)	2.06 (1.84)	0.92 (1.73)
	Tiempo de reacción	388.68 (71.30)	395.79 (86.14)	375.44 (46.18)	339.00 (33.17)
Tarea III	Respuestas correctas	26.36 (6.06)	24.62 (5.33)	23.69 (7.79)	27.92 (5.81)
	Errores por omisión	8.93 (11.06)	10.92 (10.78)	9.94 (9.13)	7.58 (10.09)
	Errores por comisión	12.93 (5.97)	15.38 (5.33)	16.31 (7.79)	12.08 (5.81)
	Tiempo de reacción	395.83 (47.78)	386.94 (54.30)	397.39 (58.20)	379.64 (38.55)

diferencias significativas en ninguno de los cuatro casos, sólo una tendencia para el grupo INT ($p = 0.058$). Ningún otro efecto principal ni interacción fueron significativos.

Se encontró también un efecto de interacción significativo en la variable errores por comisión entre la tarea y el grupo ($F = 4.968$, $p = 0.032$). Mientras todos los grupos tuvieron menos errores por comisión en la segunda parte de la tarea, los sujetos del grupo EXT, cometieron significativamente más errores ($p = 0.014$, Figura 7). Ninguna otra interacción fue significativa.

El análisis de las tareas II y III no mostró diferencias significativas entre los grupos.

4.5.2. Electrofisiológicos.

Debido a que la realización de múltiples comparaciones (2 estímulos x 4 grupos x 18 ventanas de latencia del potencial de cada sujeto x 19 variables en cada tarea) favorece el incremento del error de tipo I, se filtraron los resultados mediante dos criterios estrictos que permitieran analizar sólo aquella información con mayor probabilidad de ser teóricamente significativa. De acuerdo a esto, se decidió, en primer lugar, tomar en cuenta sólo aquellas comparaciones demostraron la existencia de una señal contingente al estímulo infrecuente, dada por la prueba de detección de señal. En segundo lugar, se tomaron en consideración aquellas ventanas de latencia en las que existió un efecto principal de estímulo menor a 0.001 en los electrodos típicamente asociados con el

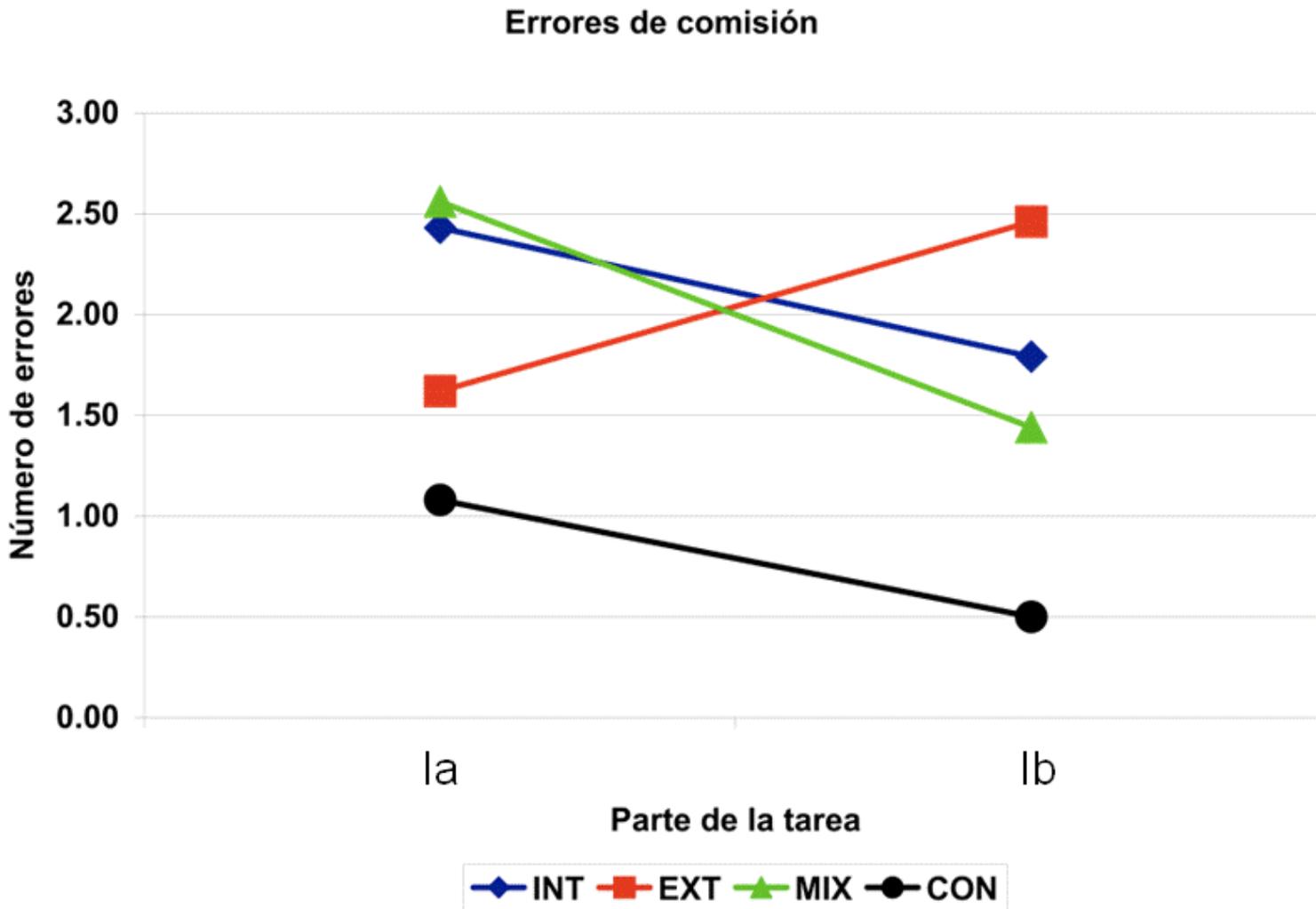


Figura 7. Promedio de los errores por comisión en las tareas la y lb, obtenidos por cada uno de los 4 grupos. INT: pacientes TDAH-C con comorbilidad internalizada; EXT: pacientes TDAH-C con comorbilidad externalizada; MIX: pacientes TDAH-C con comorbilidad mixta; CON: Sujetos controles sanos. Ver tabla III.

componente P300, es decir: C3, Cz, C4, P3, Pz y P4. Utilizando estos criterios se encontraron los siguientes resultados.

4.5.2.1. Tarea Ia.

De las 18 ventanas de latencia analizadas, las primeras nueve cumplieron los dos requisitos mencionados; es decir, se detectó una señal contingente al estímulo infrecuente y se obtuvo un efecto significativo del estímulo en regiones centroparietales. Sin embargo, sólo en 5 (las correspondientes de 200-445 ms) se encontraron efectos significativos de grupo. La tabla IV muestra, para cada una de estas ventanas de latencia, los grupos y las derivaciones en las que se encontraron diferencias significativas.

Como se puede apreciar, la mayoría de las diferencias significativas encontradas fueron entre los 300 y 445 ms y en las derivaciones frontales superiores e inferiores así como en la temporal anterior izquierda. El grupo INT presentó una mayor amplitud del componente (figura 8). Sin embargo, el grupo EXT tuvo mayor amplitud que el MIX en derivaciones frontales derechas (figura 9A) y que los CON en la región temporal anterior derecha (figura 9B).

Tabla IV. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante los primeros 200 estímulos de la tarea I (tarea Ia) entre los distintos grupos y los sujetos control*

Derivación / Tiempo	200 - 245 ms	250 - 295 ms	300 - 345 ms	350 - 395 ms	400 - 445 ms
Fp1					
Fp2					
F3					
F4			E > M	E > M	
F7			I > E	I > E	I > E
F8				I > E E > M	
Fz					
C3	I > E				
C4					
Cz					
P3					I > E
P4					
Pz					I > E
O1					
O2					
T3	I > E	I > E	I > E	I > E	I > E
T4			E > C		
T5					
T6					

*Se muestran sólo las columnas en las que se encontró un efecto significativo de grupo y la prueba de detección de señal mostró la existencia de un componente asociado al estímulo infrecuente. I.- TDAH-C con comorbilidad con algún trastorno internalizado, E.- TDAH-C con comorbilidad con algún trastorno externalizado, M.-- TDAH-C con comorbilidad con trastorno tanto internalizado como externalizado, C.- Grupo de sujetos control

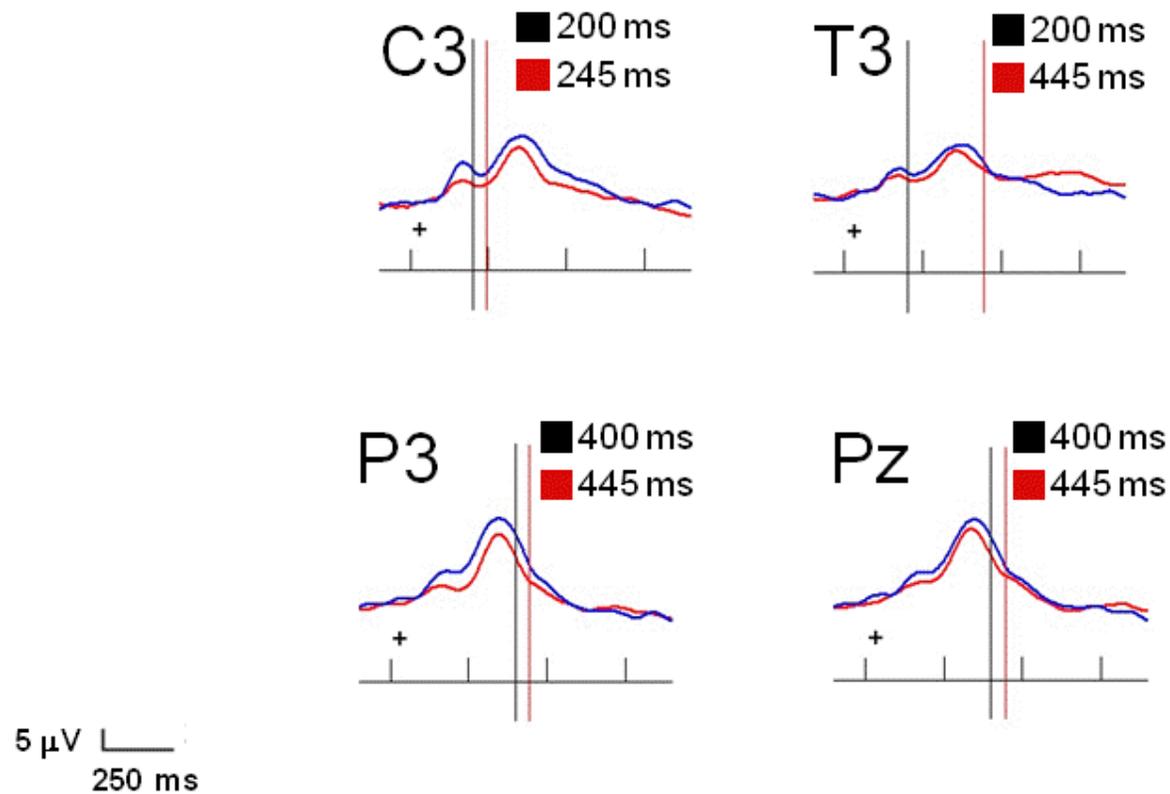


Figura 8. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante los 200 primeros estímulos de la tarea I (tarea Ia). Los cuadrados representan las latencias de los cursores. Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad internalizada (—) y los TDAH-C con comorbilidad externalizada (—).

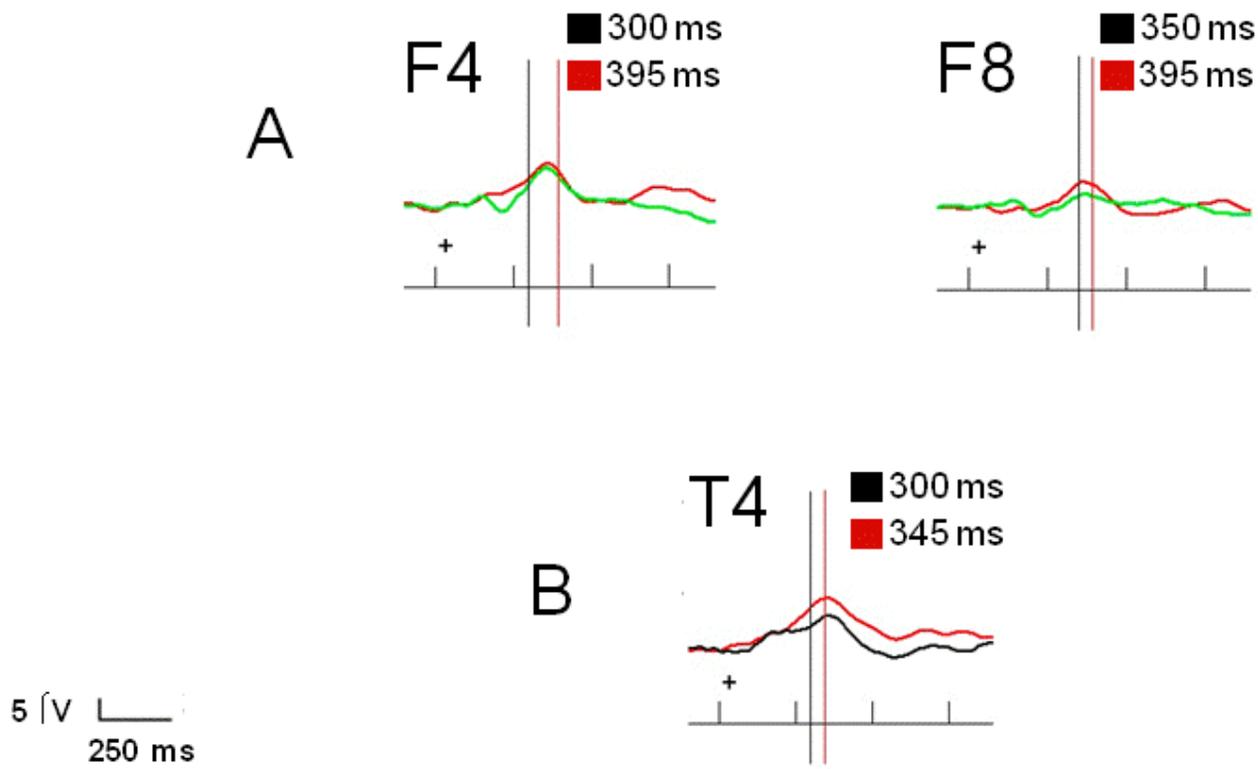


Figura 9. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante los 200 primeros estímulos de la tarea I (tarea Ia). Los cuadrados representan las latencias de los cursores.
 A. Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad mixta (—) y los TDAH-C comorbilidad externalizada (—). B. Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad externalizada (—) y los sujetos control (—).

4.5.2.2. Tarea Ib.

En el caso de la tarea Ib, de las 18 ventanas de latencia sometidas al análisis, sólo en cuatro ventanas de 350-545 ms cumplieron los requisitos de: a) un efecto principal de la variable estímulo en los electrodos C3, Cz, C4, P3, Pz y P4 y; b) la existencia de una señal contingente con el estímulo, de acuerdo a la prueba de detección de señal.

Los efectos principales de grupo y las derivaciones en que estas ocurrieron en estas 4 ventanas se encuentran en la tabla V. Como se observa, se encontraron diferencias significativas entre los grupos INT y EXT (figura 10) y MIX y EXT (figura 11) en electrodos centroparietales. En ambos casos, el grupo EXT presentó menor amplitud del componente.

De manera similar se aprecian en la tabla V diferencias entre el grupo MIX y el INT (mayor amplitud del INT) en la región parietal derecha (figura 12A). También se encontraron diferencias entre los EXT y los sujetos controles (mayor amplitud en los controles), en derivaciones centrales y parietal derecha (figura 12B).

Tabla V. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante los segundos 200 estímulos de la tarea I (tarea Ib) entre los distintos grupos y los sujetos control.*

Derivación / Tiempo	350 - 395 ms	400 - 445 ms	450 - 495 ms	500 - 545 ms
Fp1				
Fp2				
F3				
F4				
F7				
F8				
Fz				
C3	M > E C > E	I > E M > E C > E		
C4	M > E C > E	I > E M > E C > E		
Cz				
P3				
P4		I > E M > E C > E	I > E I > C	I > E I > M I > C
Pz				
O1				
O2				
T3				
T4				
T5				
T6				

*Se muestran sólo las columnas en las que se encontró un efecto significativo de grupo y la prueba de detección de señal mostró la existencia de un componente asociado al estímulo infrecuente. **I.**- TDAH-C con comorbilidad con algún trastorno internalizado, **E.**- TDAH-C con comorbilidad con algún trastorno externalizado, **M.**-- TDAH-C con comorbilidad con trastornos tanto internalizado como externalizado, **C.**- Grupo de sujetos control

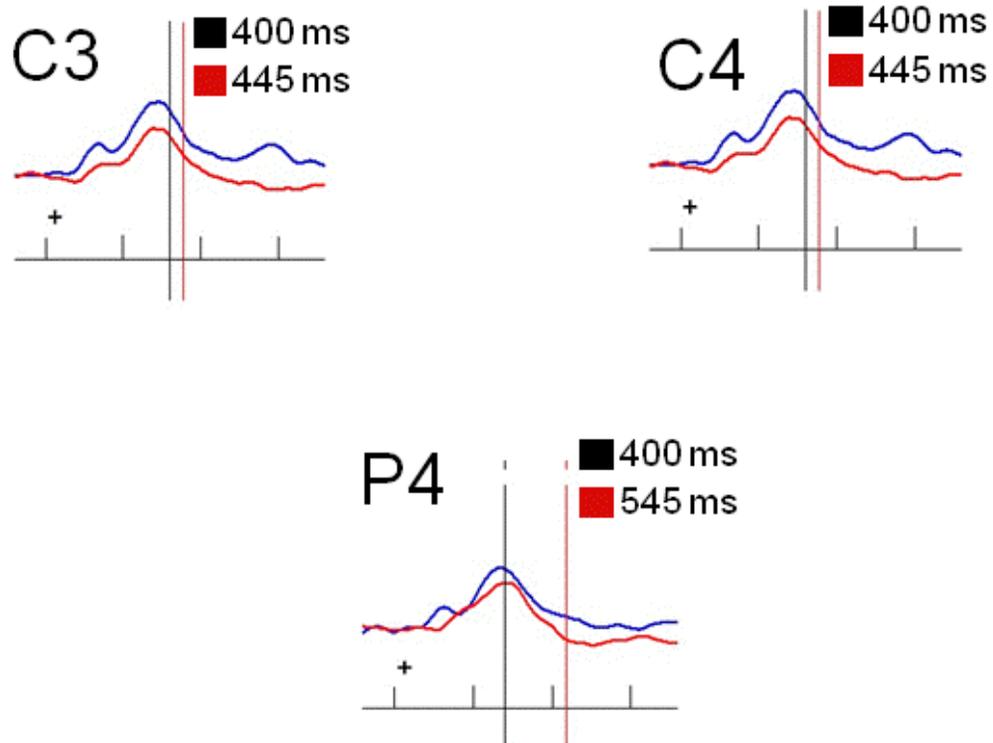


Figura 10. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante los 200 segundos estímulos de la tarea I (tarea Ib). Los cuadrados representan las latencias de los cursores. Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad internalizada (—) y los TDAH-C con comorbilidad externalizada (—).

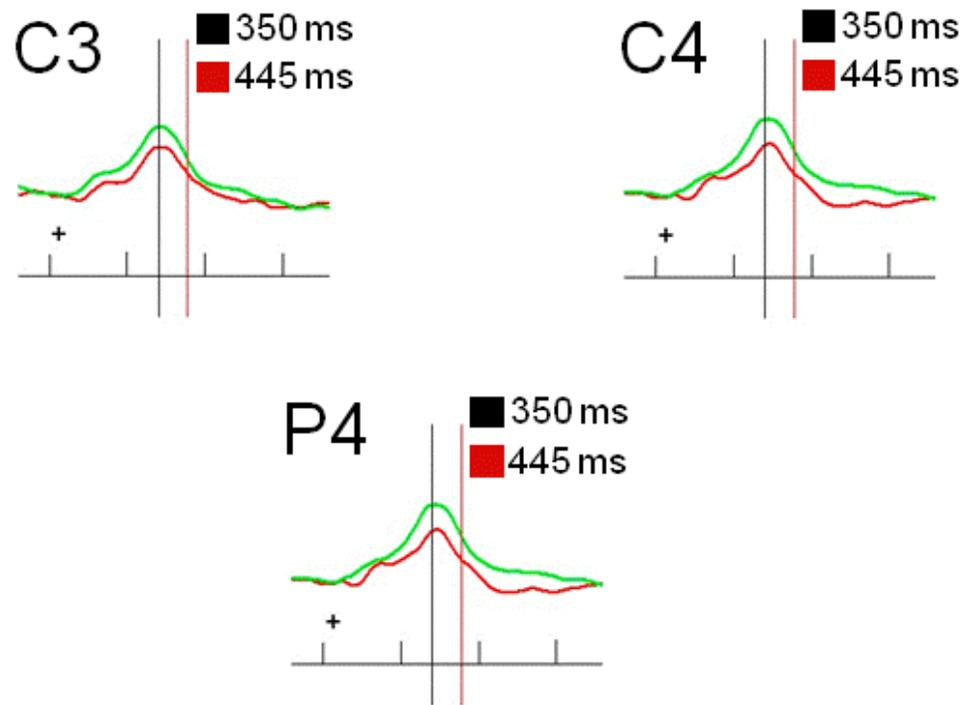


Figura 11. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante los 200 segundos estímulos de la tarea I (tarea Ib)
 Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad mixta (—) y los TDAH-C con comorbilidad externalizada (—). Los cuadrados representan las latencias de los cursores.

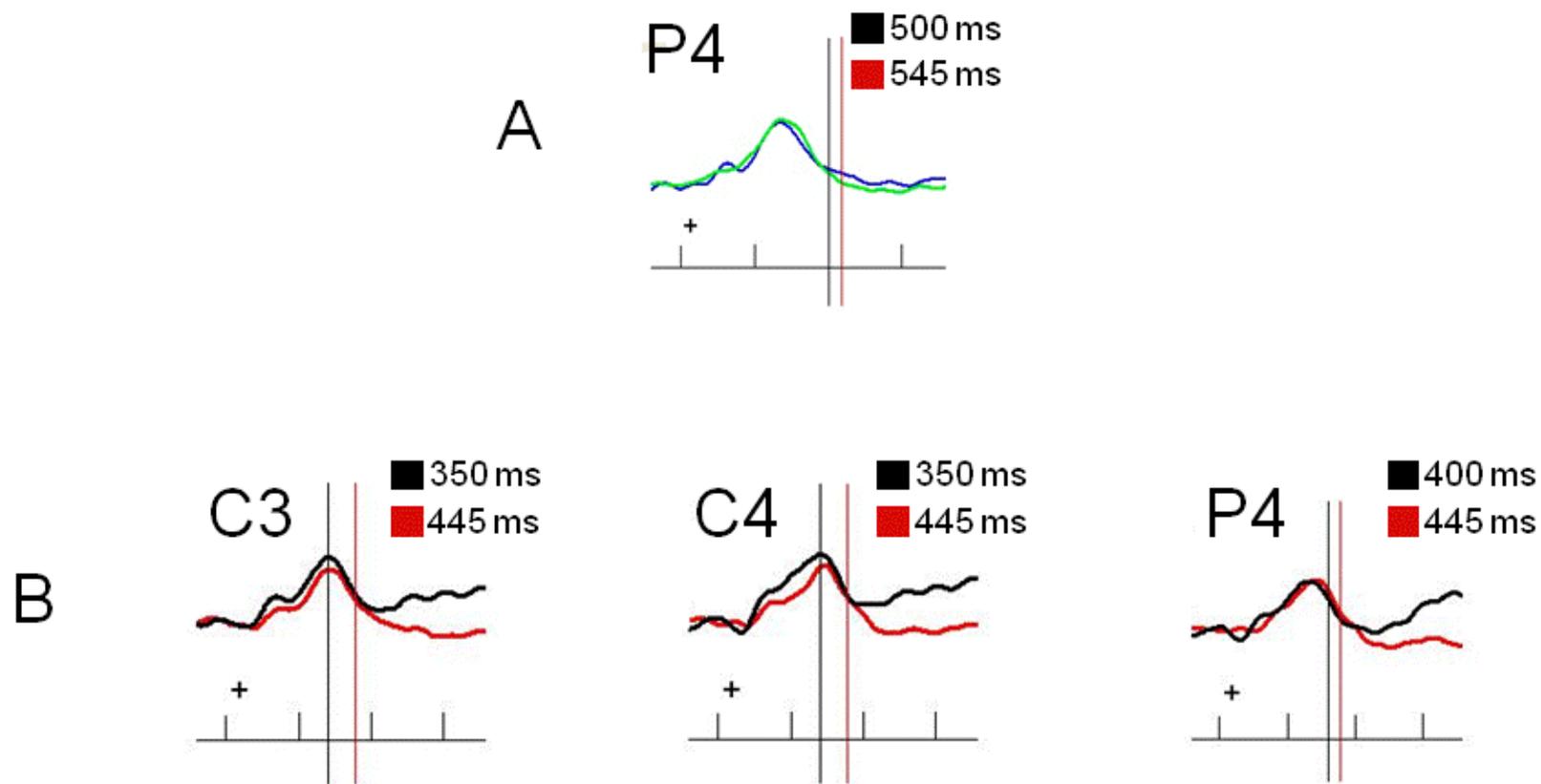


Figura 12. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante los 200 segundos estímulos de la tarea I (tarea Ib). Los cuadrados representan las latencias de los cursores. A. Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad internalizada (—) y los pacientes con comorbilidad mixta (—). B. Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad externalizada (—) y los sujetos control (—).

4.5.2.3. Tarea II.

Para el caso de la tarea II, las primeras nueve ventanas cumplieron el requisito de un efecto principal de la variable estímulo en los electrodos centrales y parietales, sin embargo sólo en 3 (no consecutivas) se encontraron efectos significativos tanto del grupo

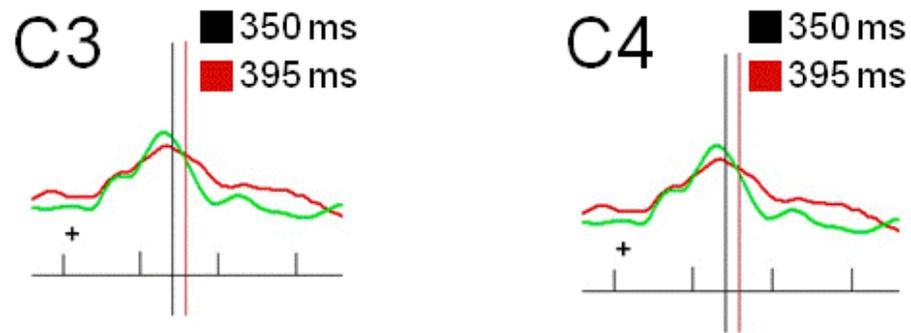
como evidencia de una señal contingente al estímulo infrecuente. Estas 3 ventanas fueron las correspondientes a las latencias entre los 100-145, y 150-195 ms y entre los 300-345 ms (tabla VI).

Entre 100 y 195 ms se observaron algunas diferencias significativas, aisladas, entre grupos de pacientes y entre éstos y los controles. Entre 350 y 395 el hallazgo más consistente fue que el grupo MIX tuvo mayor amplitud que el EXT en las derivaciones centrales (figura 13).

Tabla VI. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante la tarea II entre los distintos grupos y los sujetos control.*

Derivación / Tiempo	100 - 145 ms	150 - 195 ms	350 - 395 ms
Fp1		I > C M > C	
Fp2	E > M		
F3		I > C	
F4			
F7			
F8			
Fz			
C3			M > E
C4	M > I		M > E
Cz		I > C	
P3			
P4			
Pz	M > I		
O1			
O2			
T3	E > M		
T4	M > I		
T5			
T6			

*Se muestran sólo las columnas en las que se encontró un efecto significativo de grupo y la prueba de detección de señal mostró la existencia de un componente asociado al estímulo infrecuente. **I.**- TDAH-C con comorbilidad con algún trastorno internalizado, **E.**- TDAH-C con comorbilidad con algún trastorno externalizado, **M.**- TDAH-C con comorbilidad con algún trastorno internalizado, **C.**- Grupo de sujetos control



5 μ V 
250 ms 

Figura 13. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante la tarea II. Los cuadrados representan las latencias de los cursores. Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad externalizada () y los TDAH-C con comorbilidad mixta ()

4.5.2.4. Tarea III.

De las 18 ventanas de latencia analizadas sólo en tres se cumplieron los requisitos señalados previamente pero sólo en una, la ventana correspondiente a los 450 a 495 ms se encontraron diferencias entre grupos: mayor amplitud del grupo EXT respecto a los CON en la región central izquierda (figura 14).

En resumen, las principales diferencias entre los grupos en la respuesta electrofisiológica ante las cuatro tareas fueron:

- 1.- En la tarea Ia el grupo INT presento mayor amplitud que el grupo EXT en el componente P300 en regiones frontales y temporal anterior izquierda
- 2.- En la misma tarea Ia el grupo EXT tuvo mayor amplitud del mismo componente en la región temporal anterior derecha que los grupos MIX y CON.
3. En la tarea Ib se encontraron diferencias significativas entre los grupos INT y EXT y MIX y EXT en electrodos centroparietales. En ambos casos, el grupo EXT presento menor amplitud del componente.
- 4.- También en la tarea Ib el grupo INT presento mayor amplitud que el grupo MIC en la región parietales derecha.

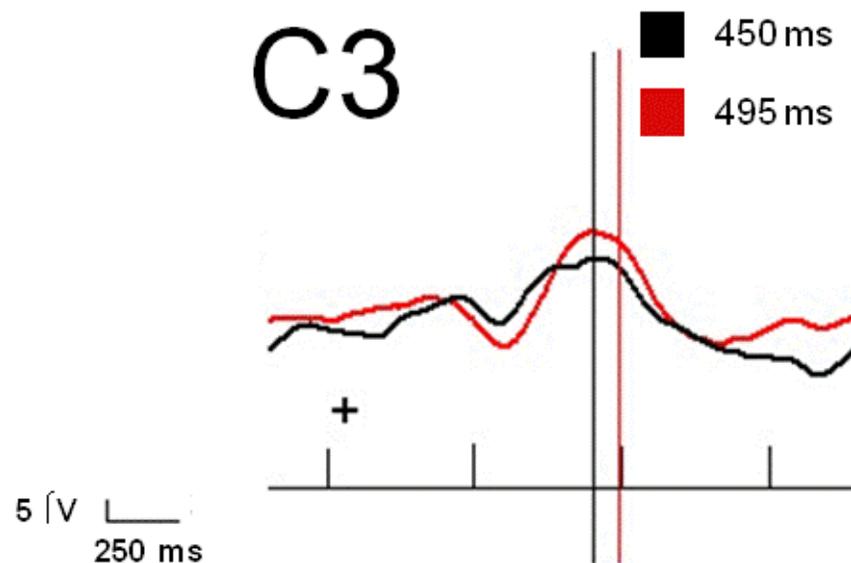


Figura 14. Diferencias significativas en los PREs obtenidos ante la tarea III. Los cuadrados representan las latencias de los cursores. Comparación entre los TDAH-C con comorbilidad externalizada (—) y los sujetos control (—).

5.- De manera similar, en la tarea Ib se encontraron diferencias entre los EXT y los CON. El grupo control presentó mayor amplitud en las derivaciones centrales y parietal derecha.

6.- Para el caso de la tarea II, el hallazgo más consistente fue que el grupo MIX tuvo mayor amplitud que el EXT en las derivaciones centrales.

7.- En la tarea III sólo se encontró una mayor amplitud del grupo EXT respecto a los CON en la región central izquierda.

4.6. DISCUSIÓN.

4.6.1. Resultados conductuales.

En lo referente al análisis entre grupos de la Tarea I, los resultados parecen ser muy similares a los del primer experimento ya que la única variable que diferenció entre los subgrupos fue el número de errores por comisión; mientras en la primera parte de la tarea esta variable distingue entre pacientes y sujetos control.

En la segunda parte de la primera tarea (Tarea Ib) nuevamente se encontraron diferencias en los errores por comisión, sin embargo en este caso la diferencia está dada por un mayor número de errores cometidos por los pacientes del grupo EXT en comparación con los sujetos control (CON); esto se aprecia de forma importante en la figura 7, en la que se

aprecia que mientras los otros grupos disminuyen el número de errores por comisión en la segunda parte de la tarea, los pacientes del grupo EXT cometen más errores. Una primera explicación a este aumento podría ser un deterioro del control inhibitorio ya que la interpretación típica de este tipo de errores es que reflejan el funcionamiento inhibitorio (Conners, 1995).

Otra posible explicación a este resultado se encuentra en el estudio de Karayanidis y colaboradores (2000) quienes al estudiar los PREs en una tarea de tiempo de reacción ante dos estímulos, encontraron que, a diferencia de los pacientes, la amplitud de un componente positivo de latencia alrededor de los 450 ms, disminuía en los sujetos controles, a medida que estos ejecutaban la tarea. Estos autores interpretan su hallazgo como un fallo en la automatización del proceso de categorización en los pacientes con TDAH, Esta hipótesis es especialmente importante si se toma en cuenta que Karayanidis et al (2000), en un afán por garantizar la validez interna de su estudio, excluyeron de su muestra a aquellos pacientes que presentaban comorbilidad con algún trastorno de ansiedad o del estado de ánimo, es decir, los grupos INT y MIX, pero no así con aquellos con comorbilidad con Trastorno Oposicionista Desafiante, es decir, pacientes EXT.

El aumento en los errores por comisión cometido por los pacientes EXT, se verifica en la tarea II, en la que, si bien la prueba de ANOVA realizada, no encontró diferencias significativas entre los grupos, una prueba t para muestras independientes posterior, si encontró diferencias entre el número de errores cometido por los pacientes EXT y el grupo CON ($t=2.11$, $p=0.04$).

El hecho de que sólo los errores por comisión fueron diferentes entre pacientes y controles, especialmente entre pacientes EXT y controles y no así ninguna de las otras variables conductuales, parece brindar apoyo a las hipótesis tanto de Barkley (1997), quien postula la importancia de la impulsividad en la neuropsicología del TDAH, como de Schatz y Rostain (2006), quienes sostienen que las fallas en el control inhibitorio son menores en pacientes con comorbilidad con trastornos de ansiedad.

4.6.2. Resultados electrofisiológicos.

En cuanto a los resultados electrofisiológicos, en primer lugar es importante notar que el componente p300 apareció en todos los casos, en las topografías y latencias esperadas, sin embargo la latencia del mismo fue mayor para la tarea III. Si se toma en cuenta que esta tarea es en la que todos los sujetos cometieron un número mayor de errores (tablas II y III) y se recuerda que la latencia del componente es un índice del tiempo que tarda el sujeto en realizar la categorización del estímulo (Kutas, McCarthy & Donchin, 1977) se puede suponer que este aumento en la latencia, refleja el intento de los sujetos por mejorar su ejecución, tomando más tiempo para realizar el análisis del estímulo. Este resultado parece sugerir también que ésta fue la tarea más difícil cognitivamente de las tres realizadas.

Al realizar la comparación de los diferentes grupos de comorbilidad con los sujetos control en las diferentes tareas, se encontraron sólo algunas diferencias significativas entre las que se encuentran:

- Los sujetos EXT tienen mayor amplitud entre los 300 y 345 ms en T4 que los CON en la tarea Ia
- Los sujetos CON tienen mayor amplitud que los pacientes EXT en regiones centrales y parietal derecha en la tarea Ib entre los 350 y 545 ms.
- Los pacientes del grupo INT tienen mayor amplitud que los CON en la tarea Ib en la región frontal y parietal derechas entre los 350 y 545 ms.
- El grupo INT tiene mayor amplitud entre los 150 y 195 ms que los sujetos CON en la tarea II en la región central de la línea media
- Los pacientes EXT tienen mayor amplitud que los sujetos CON entre los 450 y 495 ms en la tarea III en la región central izquierda

El hallazgo de menor amplitud del componente en la tarea Ib en los pacientes EXT es consistente con lo encontrado en el primer experimento y, como se mencionó con anterioridad respecto a los errores de comisión, en general es consistente con la literatura científica al respecto. Una de las conclusiones de Barry, Johnstone y Clarke (2003) en una revisión sobre el estudio de los PREs en el TDAH es que esta disminución en la amplitud del P300 es uno de los resultados más consistentes en el estudio de la electrofisiología de la entidad. Sin embargo estos autores reconocen, al igual que lo hacen Karayanidis et al (2000), que existe cierta variabilidad en tal resultado, ya que existen

también estudios en que tal disminución no se ha encontrado (por ejemplo en (Jonkman, et al., 1997)).

Existen dos posibles explicaciones existen para esta. La primera se encuentra si se retoma a Kadesjo y Gillberg (2001) quienes sostienen que el TDAH “puro” es en realidad la presentación más infrecuente de la entidad, de acuerdo a Jensen et al (2001) la comorbilidad con trastornos externalizados es la más común. Esto es importante si se recuerda el hecho de que pocas investigaciones hasta el momento han explorado la influencia de la comorbilidad en la respuesta electrofisiológica (Barry, et al., 2003); se puede hipotetizar que tal variabilidad es causada por la presencia de diferentes subgrupos de comorbilidad con diferentes patrones electrofisiológicos.

Esta hipótesis se sostiene primero en el hecho de que los otros dos grupos de pacientes evaluados (MIX e INT) no presentaron disminución de la amplitud respecto al grupo control en ninguna de las tareas aplicadas y segundo en que la menor amplitud de los EXT en la tarea Ib no fue solamente en comparación con los sujetos CON, sino también con los pacientes INT y MIX.

Una segunda explicación a la viabilidad encontrada en los estudios de P300 en TDAH podría ser la longitud del paradigma. De acuerdo a Conners (2000) muchos de los parámetros del CPT como número de estímulos, intervalo interestímulos o razón de estímulos diana/estímulos no diana, han sido ampliamente modificados por diferentes investigadores, lo que ha resultado en que no exista una sólo prueba denominada CPT

sino una familia de pruebas Algo similar se puede decir de la tarea *oddball* con la que típicamente se obtiene el componente P300.

Como se puede apreciar en este estudio algunas variables, como el número de estímulos que se le presentan al paciente, pueden modular la presencia o ausencia de diferencias entre pacientes y controles ya que la disminución en el componente P300 en los sujetos EXT en comparación con los CON sólo fue evidente en los segundos doscientos estímulos de la tarea I (tarea Ib) por lo que es posible suponer que diferentes estudios que utilicen diferente número de estímulos, podrían obtener diferentes resultados.

En lo que respecta a la interpretación de este fenómeno, es posible que mientras aumenta la exposición del sujeto a la tarea, la clasificación de los estímulos como diana o no diana va siendo progresivamente más sencilla y se requiere de menor procesamiento de la información. Esto se refleja en los grupos CON, INT y MIX como una disminución en el número de errores de comisión. Los pacientes EXT por el contrario, no sólo aumentan el número de errores que comenten en la segunda parte de la tarea I, sino que también disminuyen la amplitud en su P300 en respuesta a la tarea de forma significativa con respecto a los otros grupos, lo que podría ser interpretado como una falla en este mecanismo de automatización.

En lo referente a las comparaciones entre grupos de pacientes, la mayoría de las comparaciones que se encontraron en las dos partes de la tarea I parecen seguir el mismo

patrón mencionado en el caso de los controles sanos, los sujetos del EXT presentaron siempre menor amplitud que el resto de los grupos.

La tarea II presentaba a los sujetos la dificultad de “cargar” la memoria de trabajo, requiriendo del sujeto comparar un estímulo con el modelo indicado, inhibir la respuesta a los siguientes dos estímulos mientras se mantiene la información almacenada para después comparar la información con el tercer estímulo y decidir a favor o en contra de la respuesta.

Dado que esta tarea fue asociada con la memoria de trabajo, era esperable de acuerdo al trabajo de Schatz y Rostain (2006) que los pacientes con comorbilidad internalizada presentaran alteraciones en esta tarea, cosa que no sucedió; esto se puede interpretar de dos formas, por un lado se debe recordar que el análisis de los PREs se realizó sólo sobre las respuestas correctas y no sobre los errores, por lo que sólo se evalúa aquellas respuestas en que la memoria de trabajo funcione adecuadamente; sin embargo esta explicación pierde fuerza ya que no es respaldada por los datos conductuales (ni los pacientes INT ni los MIX, cometieron más errores que los sujetos CON).

Otra interpretación es que esta tarea, a pesar de basarse en el modelo nback, no mide propiamente memoria de trabajo, ya que una de las características fundamentales de tal tarea (A. Gevins & Smith, 2000) es el cambio de estímulo diana (o su ubicación) entre un ensayo y el siguiente, misma que no se cumple en esta tarea. La tarea II, al igual que las otras dos tareas, es en esencia una tarea de atención sostenida modificada, en este caso en

particular para incluir un componente de memoria de trabajo y no una tarea de memoria de trabajo como tal.

Sin embargo la mayoría de las diferencias en la tarea II entre los grupos de pacientes ocurrieron entre los 100-195 ms. La latencia de este componente lo hace de difícil interpretación, ya que típicamente el P1 se ha asociado, en la modalidad auditiva, a un mecanismo sensorial temprano de control de ganancia que suprime el ruido en los lugares ignorados y suele obtenerse en tareas de atención selectiva espacial (Hopfinger & Ries, 2005). Esta interpretación no parece ser aplicable al presente estudio ya que la tarea utilizada es de tipo visual.

En la tarea II los pacientes EXT presentaron una amplitud menor del componente P300 que los pacientes del grupo MIX en derivaciones parietales, lo cual recalca que, el común hallazgo de menor amplitud para los pacientes TDAH, por lo menos en el caso de los adolescentes, sólo se refiere a los que tienen comorbilidad externalizada.

Finalmente, La tarea III presentaba una nueva dificultad, el sujeto en este caso debía inhibir una respuesta previamente facilitada (responder al estímulo diana). En esta tarea sólo se encontró una diferencia significativa entre los sujetos EXT y los CON entre los 450 y 495 ms en la región central izquierda. Este resultado parece seguir el mismo patrón que el de los sujetos del grupo EXT en la parte 1 del CPT en el primer experimento, es decir, la mayor amplitud del componente, misma que puede entenderse si se considera que tanto pacientes como controles ejecutan conductualmente al mismo nivel (tabla III),

por lo que los pacientes compensan el déficit de la atención subyacente de manera exitosa y tal proceso se refleja en una mayor amplitud de los PREs (Harter, Diering, & Wood, 1988).

5. CONCLUSIONES

Estos resultados, tomados en conjunto con los del primer experimento, parecen confirmar que, al menos conductualmente hablando, el aumento en el número de errores por comisión cometidos conforme avanza la tarea, son una característica del subgrupo EXT, denotando un perfil de impulsividad o de fallos en el proceso de automatización de la tarea.

Otra conclusión importante es que aunque la tarea CPT ha demostrado ser eficaz en el diagnóstico y útil como instrumento de investigación científica al explorar los efectos del tratamiento, se le ha dado poca atención al hecho de que los resultados con adolescentes no sean tan alentadores. Una posible explicación sería que la prueba, en su forma actual, resulte poco eficaz para valorar los déficit en la atención de poblaciones adolescentes. Poco o ningún esfuerzo se ha hecho para complicar la tarea y adecuarla a sujetos de mayor edad ya que generalmente el CPT ha sido aplicado con parámetros similares en ambas poblaciones

A pesar de lo anterior, el CPT en su forma tradicional, tanto en el primer experimento como en el segundo, distinguió conductualmente entre pacientes y controles, confirmando las opiniones tanto de Barkley (1998) respecto a que esta es la única prueba que evalúa directamente los síntomas cardinales de la entidad, como de Levy y Hobbes (1997) quienes sostienen que los tiempos de reacción y las comisiones son las variables más útiles en la evaluación clínica del TDAH.

Otra conclusión está en el hecho de que, en el segundo experimento, la mayoría de las diferencias estadísticamente significativas se encontraron en la tarea de mayor duración; el común de las tareas de ejecución continua (CPT) empleadas en la clínica tiene una duración de 15 min, que es en realidad el doble de lo que duró en este experimento la tarea I, sin embargo, los resultados de dichos CPT, generalmente son analizados promediando la ejecución global del sujeto. Los resultados de esta investigación, muestran que el análisis debe hacerse dividiendo, al menos, la ejecución inicial de la ejecución final, puesto que de esta manera es posible diferenciar entre pacientes con comorbilidad externalizada y pacientes con alguna comorbilidad internalizada.

Es alentador el que las tres tareas se asociaran a un componente electrofisiológico claro y con características de la familia P300, ya que esto parece ser indicador de que efectivamente se están midiendo fenómenos de la atención. De la misma manera, resulta estimulante el haber observado que existieran diferencias electrofisiológicas según las comorbilidades y que tales parecerían explicar las inconsistencias de los estudios de PREs en adolescentes, ya que los tres resultados posibles, aumento o disminución en la amplitud o sin diferencias significativas, son posibles de acuerdo al grupo de comorbilidad de que se hable y el tipo de tarea.

Los resultados de este estudio, son relevantes dado que no existe en la literatura referencia al análisis sobre cómo la comorbilidad incide en la respuesta electrofisiológica de los pacientes con TDAH.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- Albrecht, B., Banaschewski, T., Brandeis, D., Heinrich, H., & Rothenberger, A. (2005). Response inhibition deficits in externalizing child psychiatric disorders: an ERP-study with the Stop-task. *Behav Brain Funct*, *1*, 22.
- APA (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Banaschewski, T., Brandeis, D., Heinrich, H., Albrecht, B., Brunner, E., & Rothenberger, A. (2003). Association of ADHD and conduct disorder--brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. *J Child Psychol Psychiatry*, *44*(3), 356-376.
- Banaschewski, T., Brandeis, D., Heinrich, H., Albrecht, B., Brunner, E., & Rothenberger, A. (2004). Questioning inhibitory control as the specific deficit of ADHD--evidence from brain electrical activity. *J Neural Transm*, *111*(7), 841-864.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, *121*(1), 65-94.
- Barkley, R. A. (1998). *Attention deficit hyperactivity disorder*. Nueva York: The Guilford Press.
- Barkley, R. A., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K., & Metevia, L. (2001). 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*, *29*(6), 541-556.
- Barkley, R. A., Murphy, K. R., O'Connell, T., & Connor, D. F. (2005). Effects of two doses of methylphenidate on simulator driving performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Safety Res*, *36*(2), 121-131.
- Barkley, R. A., Smith, K. M., Fischer, M., & Navia, B. (2006). An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *141B*(5), 487-498.
- Barry, R. J., Johnstone, S. J., & Clarke, A. R. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol*, *114*(2), 184-198.
- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S., et al. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, *31*(9), 907-922.
- Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M. E., Méndez, E., Fleiz, C., Rojas, E., et al. (2009). Diferencias de sexo en la prevalencia y severidad de trastornos psiquiátricos en adolescentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, *32*(2), 155-163.
- Biederman, J., & Faraone, S. V. (2002). Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*, *6 Suppl 1*, S7-16.
- Biederman, J., Spencer, T. J., Newcorn, J. H., Gao, H., Milton, D. R., Feldman, P. D., et al. (2007). Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology (Berl)*, *190*(1), 31-41.

- Burd, L., Klug, M. G., Coumbe, M. J., & Kerbeshian, J. (2003). The attention-deficit hyperactivity disorder paradox: 2. Phenotypic variability in prevalence and cost of comorbidity. *J Child Neurol*, *18*(9), 653-660.
- Capilla-González, A., Pazo, P., Campo, P., Maestú, F., Fernández, A., Fernández-González, S., et al. (2005). Nuevas aportaciones a la neurobiología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad desde la magnetoencefalografía. *Revista de Neurología*, *40*(S1), S43-S47.
- Castellanos, F. X., & Acosta, M. T. (2004). La neuroanatomía del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. *Revista de Neurología*, *38*(S1), S131-S136.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, *288*(14), 1740-1748.
- Coles, M., Smid, H. G. O. M., Scheffers, M. K., & Otten, L. J. (1995). Mental chronometry and the study of human information processing. In M. Rugg & M. Coles (Eds.), *Electrophysiology of Mind: Event-related brain potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press.
- Conners, C. K. (1995). *Conners' continuous performance test computer program, User's manual*. Toronto: Multi-Health Systems Inc.
- Conners, C. K., & Jett, J. L. (1999). *Attention deficit hyperactivity disorder (in adults and children). The latest assessment and treatment strategies*. Kansas: Compact clinicals.
- Chang, F. M., Kidd, J. R., Livak, K. J., Pakstis, A. J., & Kidd, K. K. (1996). The worldwide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet*, *98*(1), 91-101.
- Cho, B. H., Kim, S., Shin, D. I., Lee, J. H., Lee, S. M., Kim, I. Y., et al. (2004). Neurofeedback training with virtual reality for inattention and impulsiveness. *Cyberpsychol Behav*, *7*(5), 519-526.
- De la Peña, F., Ulloa, R., & Higuera, F. (2002). *Interrater reliability of the spanish version of the K-SAD-PL-MX*. Paper presented at the 49th Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*, *18*, 193-222.
- di Michele, F., Pritchep, L., John, E. R., & Chabot, R. J. (2005). The neurophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol*, *58*(1), 81-93.
- DiMaio, S., Grizenko, N., & Joober, R. (2003). Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*, *28*(1), 27-38.
- Doucette-Stamm, L. A., Blakely, D. J., Tian, J., Mockus, S., & Mao, J. I. (1995). Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genet Epidemiol*, *12*(3), 303-308.
- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., et al. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1324-1335.
- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, *9*(3), 184-195.

- Durston, S. (2008). Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? *Dev Psychopathol*, 20(4), 1133-1143.
- Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Yang, Y., et al. (2003). Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*, 53(10), 871-878.
- EP Workstation v1.4* (2004). C. de la Habana.: Neuronic.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., & Junqué, C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. *Revista de Neurología*, 25(148), 1989-1997.
- Etchepareborda, M. C., & Abad-Mas, L. (2001). Sustrato biológico y evaluación de la atención. *Revista de Neurología Clínica*, 2(1), 113-124.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Seifert, J., Strik, W. K., Scheuerpflug, P., Zilles, K. E., et al. (2004). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clin Neurophysiol*, 115(4), 973-981.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*, 14(3), 340-347.
- Fan, J., Wu, Y., Fossella, J. A., & Posner, M. I. (2001). Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neurosci*, 2, 14.
- Faraone, S. V. (2004). Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 27(2), 303-321.
- Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., & Biederman, J. (2001). Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 158(7), 1052-1057.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
- Galán, L., Biscay, R., Rodríguez, J. L., Perez-Abalo, M. C., & Rodríguez, R. (1997). Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation tests. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 102(3), 240-247.
- Galindo y Villa, G., De la Peña Olvera, F., De la Rosa, N., Robles, E., Salvador, J., & Cortés Sotres, J. (2001). Análisis neuropsicológico de las características cognoscitivas de un grupo de adolescentes con trastorno por déficit de atención. *Salud Mental*, 24(4), 50-57.
- Gaspar, P., Berger, B., Febvret, A., Vigny, A., & Henry, J. P. (1989). Catecholamine innervation of the human cerebral cortex as revealed by comparative immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase. *J Comp Neurol*, 279(2), 249-271.
- Gevins, A., & Smith, M. E. (2000). Neurophysiological measures of working memory and individual differences in cognitive ability and cognitive style. *Cereb Cortex*, 10(9), 829-839.
- Gevins, A. S., Bressler, S. L., Cutillo, B. A., Illes, J., Miller, J. C., Stern, J., et al. (1990). Effects of prolonged mental work on functional brain topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76(4), 339-350.

- Guardiola, A., Fuchs, F. D., & Rotta, N. T. (2000). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorders in students. Comparison between DSM-IV and neuropsychological criteria. *Arq Neuropsiquiatr*, *58*(2B), 401-407.
- Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Escera, C., Hamalainen, M., Huotilainen, M., Hayrinen, T., et al. (2005). Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neurosci Lett*, *374*(3), 212-217.
- Harter, M. R., Diering, S., & Wood, F. B. (1988). Separate brain potential characteristics in children with reading disability and attention deficit disorder: relevance-independent effects. *Brain Cogn*, *7*(1), 54-86.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin card sorting test manual*. Los Angeles: Psychological assessment resources.
- Hegerl, U. (2003). Event-related potentials in psychiatry. In E. Niedermeyer & F. Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields* (pp. 621-636). Philadelphia: Lippincott.
- Hennighausen, K., Schulte-Korne, G., Warnke, A., & Remschmidt, H. (2000). [Contingent negative variation (CNV) in children with hyperkinetic syndrome--an experimental study using the Continuous Performance Test (CPT)]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, *28*(4), 239-246.
- Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J., & Brooks, W. (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*, *17*(3), 496-506.
- Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L., & Picton, T. W. (1973). Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, *182*(108), 177-180.
- Hopfinger, J. B., & Ries, A. J. (2005). Automatic versus contingent mechanisms of sensory-driven neural biasing and reflexive attention. *J Cogn Neurosci*, *17*(8), 1341-1352.
- Idiazábal Alecha, M. A., Palencia Taboada, A. B., Sangorrín García, J., & Espadaler Gamissans, J. M. (2002). Potenciales evocados cognitivos en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Revista de Neurología*, *34*(4), S037.
- Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Lenora, N., Newcorn, J. H., Abikoff, H. B., et al. (2001). ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *40*(2), 147-158.
- Jonkman, L. M., Kemner, C., Verbaten, M. N., Koelega, H. S., Camfferman, G., vd Gaag, R. J., et al. (1997). Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder: children and normal controls in auditory and visual selective attention tasks. *Biol Psychiatry*, *41*(5), 595-611.
- Kadesjo, B., & Gillberg, C. (2001). The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry*, *42*(4), 487-492.
- Karayanidis, F., Robaey, P., Bourassa, M., De Koning, D., Geoffroy, G., & Pelletier, G. (2000). ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. *Psychophysiology*, *37*(3), 319-333.
- Keage, H. A., Clark, C. R., Hermens, D. F., Kohn, M. R., Clarke, S., Williams, L. M., et al. (2006). Distractibility in AD/HD predominantly inattentive and combined subtypes: the P3a ERP component, heart rate and performance. *J Integr Neurosci*, *5*(1), 139-158.

- Kemner, C., Verbaten, M. N., Koelega, H. S., Camfferman, G., & van Engeland, H. (1998). Are abnormal event-related potentials specific to children with ADHD? A comparison with two clinical groups. *Percept Mot Skills*, 87(3 Pt 1), 1083-1090.
- Kenemans, J. L., Lijffijt, M., Camfferman, G., & Verbaten, M. N. (2002). Split-second sequential selective activation in human secondary visual cortex. *J Cogn Neurosci*, 14(1), 48-61.
- Klein, R. G., & Mannuzza, S. (1991). Long-term outcome of hyperactive children: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30(3), 383-387.
- Kring, A. M., Davison, G. C., Neali, J. M., & Johnson, S. L. (2007). *Abnormal psychology* (10 ed.). Massachusetts: John Wiley & Sons.
- Kutas, M., McCarthy, G., & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197, 792-795.
- Levy, F., & Hobbes, G. (1997). Discrimination of attention deficit hyperactivity disorder by the continuous performance test. *J Paediatr Child Health*, 33(5), 384-387.
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*, 15(14), 2276-2284.
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., Kothmann, D., & Woldorff, M. G. (2005). Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex*, 41(3), 377-388.
- Lockwood, K. A., Marcotte, A. C., & Stern, C. (2001). Differentiation of attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes: application of a neuropsychological model of attention. *J Clin Exp Neuropsychol*, 23(3), 317-330.
- Loo, S. K., Hopfer, C., Teale, P. D., & Reite, M. L. (2004). EEG correlates of methylphenidate response in ADHD: association with cognitive and behavioral measures. *J Clin Neurophysiol*, 21(6), 457-464.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., & Moulton, J. L., 3rd (2003). Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J Atten Disord*, 7(2), 93-100.
- Manor, I., Tyano, S., Mel, E., Eisenberg, J., Bachner-Melman, R., Kotler, M., et al. (2002). Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry*, 7(6), 626-632.
- Marrocco, R. T., Witte, E. A., & Davidson, M. C. (1994). Arousal systems. *Curr Opin Neurobiol*, 4(2), 166-170.
- Martinez, A., Anllo-Vento, L., Sereno, M. I., Frank, L. R., Buxton, R. B., Dubowitz, D. J., et al. (1999). Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nat Neurosci*, 2(4), 364-369.
- Meneses, S. (2006). Bases neurofisiológicas de la atención. In G. G. & L. Ramos (Eds.), *La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta*. México: Manual Moderno.
- MindTracer versión 1.1* (2004). C. de la Habana.: Neuronic.
- Mirsky, A. F., Anthony, B. J., Duncan, C. C., Ahearn, M. B., & Kellam, S. G. (1991). Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. *Neuropsychol Rev*, 2(2), 109-145.

- Molnar, M. (1994). On the origin of the P3 event-related potential component. *Int J Psychophysiol*, *17*(2), 129-144.
- Narbona-García, J., & Sánchez-Carpintero, R. (1999). Neurobiología del trastorno de la atención e hipercesnia en el niño. *Revista de Neurología*, *28*(S2), S160-S164.
- Naseem, S., Chaudhary, B., & Collop, N. (2001). Attention deficit hyperactivity disorder in adults and obstructive sleep apnea. *Chest*, *119*(1), 294-296.
- National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder (2004). *Pediatrics*, *113*(4), 754-761.
- Nigg, J. T., Stavro, G., Ettenhofer, M., Hambrick, D. Z., Miller, T., & Henderson, J. M. (2005). Executive functions and ADHD in adults: evidence for selective effects on ADHD symptom domains. *J Abnorm Psychol*, *114*(4), 706-717.
- Park, L., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Nummy, K. A., Huang-Pollock, C., Rappley, M., et al. (2005). Association and linkage of alpha-2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Mol Psychiatry*, *10*(6), 572-580.
- Perchet, C., Revol, O., Fournier, P., Mauguier, F., & Garcia-Larrea, L. (2001). Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm. *Biol Psychiatry*, *50*(1), 44-57.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Jr., et al. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, *37*(2), 127-152.
- Pliszka, S. R. (2000). Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, *9*(3), 525-540, vii.
- Polich, J. (2003). P300 in clinical applications. In E. Niedermeyer & F. Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields* (pp. 621-636). Philadelphia: Lippincott.
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*, *60*(2), 172-185.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, *13*, 25-42.
- Prichep, L. S., Sutton, S., & Hakerem, G. (1976). Evoked potentials in hyperkinetic and normal children under certainty and uncertainty: a placebo and methylphenidate study. *Psychophysiology*, *13*(5), 419-428.
- Ricardo-Garcell, J. (2008). Children and adolescents with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder have different Q-EEG abnormalities. *Clinical Neurophysiology*, *119*(S2), S147.
- Rommelse, N. N., Altink, M. E., Fliers, E. A., Martin, N. C., Buschgens, C. J., Hartman, C. A., et al. (2009). Comorbid problems in ADHD: degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *J Abnorm Child Psychol*, *37*(6), 793-804.
- Rosvold, H. E., & Delgado, J. M. (1956). The effect on delayed-alternation test performance of stimulating or destroying electrically structures within the frontal lobes of the monkey's brain. *J Comp Physiol Psychol*, *49*(4), 365-372.
- Rothenberger, A., Banaschewski, T., Heinrich, H., Moll, G. H., Schmidt, M. H., & van't Klooster, B. (2000). Comorbidity in ADHD-children: effects of coexisting

- conduct disorder or tic disorder on event-related brain potentials in an auditory selective-attention task. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250(2), 101-110.
- Rugg, M., & Coles, M. (Eds.). (1995). *Electrophysiology of Mind: Event-related brain potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press.
- Sarter, M., Givens, B., & Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Brain Res Rev*, 35(2), 146-160.
- Schatz, D. B., & Rostain, A. L. (2006). ADHD with comorbid anxiety: a review of the current literature. *J Atten Disord*, 10(2), 141-149.
- Seifert, J., Scheuerpflug, P., Zillesen, K. E., Fallgatter, A., & Warnke, A. (2003). Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *J Neural Transm*, 110(7), 821-829.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., et al. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(5), 540-549.
- Smid, H. G., Jakob, A., & Heinze, H. J. (1999). An event-related brain potential study of visual selective attention to conjunctions of color and shape. *Psychophysiology*, 36(2), 264-279.
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2003). Aiding diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and its subtypes: discriminant function analysis of event-related potential data. *J Child Psychol Psychiatry*, 44(7), 1067-1075.
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2004). Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 115(6), 1320-1331.
- Spencer, T., Biederman, J., & Wilens, T. (2000). Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 9(1), 77-97.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T. E., & Faraone, S. V. (2002a). Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 12, 16-22.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T. E., & Faraone, S. V. (2002b). Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 12, 3-9.
- Steger, J., Imhof, K., Steinhausen, H., & Brandeis, D. (2000). Brain mapping of bilateral interactions in attention deficit hyperactivity disorder and control boys. *Clin Neurophysiol*, 111(7), 1141-1156.
- Strandburg, R. J., Marsh, J. T., Brown, W. S., Asarnow, R. F., Higa, J., Harper, R., et al. (1996). Continuous-processing-related event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 40(10), 964-980.
- Tirapu-Ustárróz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, 34, 673-685.
- van Meel, C. S., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D. J., & Sergeant, J. A. (2005). Telling good from bad news: ADHD differentially affects processing of positive and negative feedback during guessing. *Neuropsychologia*, 43(13), 1946-1954.

- Waldman, I. D., & Gizer, I. R. (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*, 26(4), 396-432.
- Wechsler, D. (1981). *Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar. Manual*. México D.F.: Manual Moderno.
- Weiss, G. (1992). *Attention deficit hyperactivity disorder*. En: M. Lewis (Ed), *Child and adolescent psychiatry a comprehensive textbook* Baltimore: Williams & Wilkins.
- Wiersema, J. R., van der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2005). State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early- and continuously treated phenylketonuria: an event-related potential comparison. *J Inherit Metab Dis*, 28(6), 831-843.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1336-1346.
- Xu, X., Brookes, K., Chen, C. K., Huang, Y. S., Wu, Y. Y., & Asherson, P. (2007). Association study between the monoamine oxidase A gene and attention deficit hyperactivity disorder in Taiwanese samples. *BMC Psychiatry*, 7, 10.
- Zillessen, K. E., Scheuerpflug, P., Fallgatter, A. J., Strik, W. K., & Warnke, A. (2001). Changes of the brain electrical fields during the continuous performance test in attention-deficit hyperactivity disorder-boys depending on methylphenidate medication. *Clin Neurophysiol*, 112(7), 1166-1173.