

# Participación Educativa

REVISTA DEL CONSEJO  
ESCOLAR DE ESTADO

Ministerio  
de Educación, Cultura  
y Deporte

**La investigación sobre el cerebro y la  
mejora de la educación**

Consejo  
Escolar  
del Estado

Segunda Época/Vol. 1/N.º 1/2012

Artículo

**‘Neurobiología del  
Trastorno por Déficit de  
Atención e Hiperactividad  
(TDAH) y su implicación en  
Educación’**

Isabel Miernau  
Javier Quintero



# NEUROBIOLOGÍA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) Y SU IMPLICACIÓN EN EDUCACIÓN

## NEUROBIOLOGY OF ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) AND ITS INVOLVEMENT IN EDUCATION

**Javier Quintero**

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

**Isabel Miernau**

Departamento de Psicología Clínica y Educativa. PSIKIDS. Pozuelo. Madrid.

### Resumen

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es una condición muy frecuente en los niños en edad escolar que puede afectar al 5-7%. En la última década se ha avanzado de manera muy significativa en el conocimiento de la neurobiología del TDAH. En este sentido, técnicas como la RMNf y la MEG ofrecen imágenes precisas del funcionamiento del cerebro en los pacientes con TDAH, donde las regiones prefrontales son las más afectadas. Así mismo se ha estudiado su base genética, cada vez más y mejor conocida, aunque no necesariamente comprendida, ya que la base de la herencia multigénica compleja es la que mejor explica el patrón de heredabilidad del TDAH. Y por último el ambiente, con un papel modulador que actúa sobre un cerebro en pleno desarrollo y maduración y que puede influir en los procesos de plasticidad cerebral, aunque desconocemos las ventanas de oportunidad reales que el cerebro nos puede ofrecer.

**Palabras clave:** TDAH, Neurobiología, Déficit de Atención, genética, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

### Abstract

Attention Deficit and hyperactivity disorder (ADHD) is a very common condition in school children which may affect between 5-7%. There have been significant advances in the past decade in the neurobiology of ADHD. Techniques such as the fMRI and MEG offer precise images of the functioning of the brain in patients with ADHD, where the prefrontal regions looks to be the most affected. Its genetic basis has been studied increasingly, though not necessarily deeply understood, since the basis of complex mutigenic heredity best explains the pattern of heritability of ADHD. And finally, the role of the environment as a modulator that acts on a brain during its development and maturation, which can influence brain plasticity processes, although we do not know the real windows of opportunity that the brain can offer us.

**Keywords:** ADHD, Neurobiology, Attention deficit, genetics, Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

## 1. Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, más conocido por su acrónimo, TDAH, es uno de los problemas psiquiátricos más relevantes de cuantos pueden interferir en el niño en su proceso educativo tanto escolar, como académico, con cifras de prevalencia en torno al 5% (Biederman, J. y Faraone SV., 2005; Skounti, M. y cols., 2007). La mayoría de los estudios ofrecen cifras entre 4-8% de los niños en edad escolar, para ajustar la prevalencia en la adolescencia al 5-6% y en la edad adulta entre el 3 y 4%, todas ellas estables en diferentes razas y culturas, es decir en ambientes dispares y entornos socioeconómicos cambiantes (Polanczyk, G. y cols., 2007).

Son pocos, por no decir ninguno, los trastornos que afectan a la infancia y que han acumulado tanta cantidad de evidencias científicas en los últimos años como lo ha hecho el TDAH (López-Muñoz P. y cols., 2008), lo que confiere una completa fotografía del trastorno y en lo que en este trabajo nos ocupa, de su etiopatogenia. Hoy, son pocos los que dudan que el TDAH tiene una clara base neurobiológica en su génesis, lo que no excluye en absoluto, la importancia del ambiente en el desarrollo y sobre todo en el pronóstico y evolución del trastorno.

Debemos partir de la clínica del TDAH, ya que es lo que define el cuadro. Se describe por la presencia de la triada sintomática característica, consistente en dificultades de atención, hiperactividad e impulsividad, en grado variable pero inapropiado, de manera persistente en el tiempo y que, y esto es lo más importante, interfiere en el normal funcionamiento del paciente (Biederman, J. y cols., 2005; Quintero *et al.* 2009). Y aquí encontramos uno de los puntos importantes de este trabajo: el TDAH confiere un riesgo evolutivo para los pacientes que lo presentan. Habitualmente el cuadro debuta en la infancia. Conforme el paciente se hace mayor, los síntomas pueden variar en su expresión, pero no en lo nuclear. La hiperactividad dejará de ser un síntoma fácilmente observable con conductas motoras gruesas aberrantes, para ser referido como una sensación de inquietud interna, muchas veces confundida con ansiedad en la edad adulta (Barbudo, E. y cols., 2009). Si bien la clínica es necesaria, no es suficiente y la ciencia se pregunta continuamente el porqué de las cosas. Aunque no todas las preguntas tienen respuestas y la mayoría de las veces conllevan nuevas preguntas, el avance en el conocimiento de las bases neurobiológicas del TDAH está siendo espectacular, pero aún no suficiente para la necesaria traducción a la clínica. Ninguna de las pruebas que se van a mencionar ha conseguido demostrar la suficiente sensibilidad y especificidad para ser útil en la clínica cotidiana y tampoco resisten un análisis coste-beneficio riguroso. Pero, sin duda, lo más importante es que no debemos someter a los niños a pruebas innecesarias, sobre todo cuando el rendimiento clínico va a ser irrelevante o existe un riesgo para el paciente, por mínimo que sea.

## 1.1. Biología del TDAH

Los avances tecnológicos de las últimas décadas nos permiten mirar el cerebro de manera cada vez más detallada. Por un lado, las técnicas funcionales están facilitando una mejor comprensión del funcionamiento del cerebro de los pacientes con TDAH. Hoy sabemos que en el TDAH confluyen alteraciones estructurales y funcionales en determinadas regiones del cerebro. Por otro lado, la genética está ayudando de manera crucial en la comprensión del riesgo heredable de padecer un TDAH, de modo que puede llegar a explicar el 70% de dicho riesgo, tal y como se deduce de los estudios de gemelos (Biederman, J., 1986). Todo ello nos deja un espacio relativamente pequeño al ambiente, pero determinante para el pronóstico de muchos pacientes con TDAH.

A modo de esquema hoy sabemos que el TDAH es un *trastorno multietiológico* donde confluyen:

- Bases Genéticas, aunque con un patrón de herencia multigénica compleja no mendeliana, parece que puede llegar a explicar mejor la vulnerabilidad o la respuesta a tratamientos.
- Bases neurobiológicas, con evidencias de alteraciones tanto estructurales como funcionales, en determinadas regiones del cerebro que ayudan a la comprensión del TDAH.
- El determinante papel del ambiente, espacio crucial, sobre el que realmente podemos influir y que actúa como modulador de la expresión de los factores predisponentes. Se ha escrito sobre el impacto de la Televisión, los cambios dietéticos, los nuevos modelos sociales y educativos, etc. En cualquier caso, el ambiente es capaz de modificar la expresión de los síntomas y, desde luego, el pronóstico.

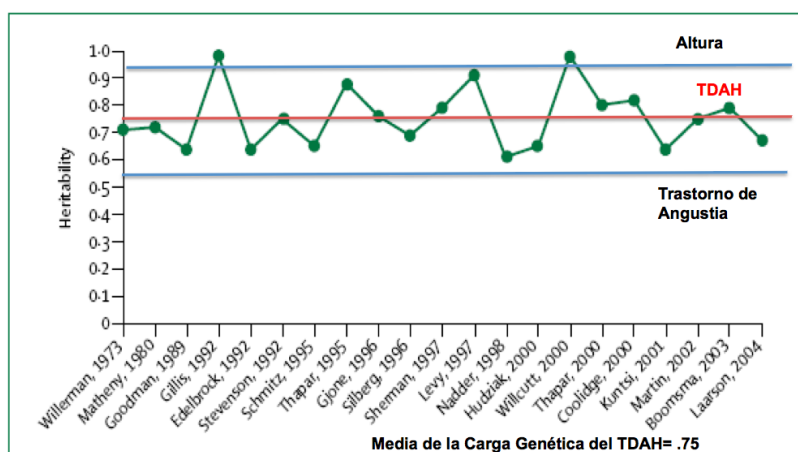
## 2. Genética del TDAH

Los genes regulan nuestra vida, somos los que somos gracias a nuestros padres. Ellos nos transmiten la carga genética, en la que

van implícitos los rasgos de “familia”, pero también los riesgos para desarrollar enfermedades. En el caso del TDAH existe una notable cantidad de datos que orientan sobre sus bases genéticas. Sin embargo no se puede explicar bajo una perspectiva mendeliana pura, sino más bien como las denominadas enfermedades complejas, donde un sólo gen no explica el trastorno, pero si un aumento de la **vulnerabilidad**. Son el producto de la combinación de diferentes factores, entre los que se encuentran tanto factores ambientales como genéticos o biológicos. Según la manera de interactuar de estos factores se puede modificar el resultado final. Este tipo de enfermedades no están causadas por la variación en un único gen sino que están implicados numerosos genes. Lo que se produce es una transmisión del riesgo y suelen tener efecto aditivo, se habla entonces de **variante de riesgo**.

Los primeros estudios que sospecharon el origen genético del TDAH fueron los estudios familiares y de gemelos. Estos primeros estudios demostraron que había una agregación familiar en la etiología del TDAH. En este sentido se observó que el riesgo de padecer un TDAH se multiplicaba por entre 2 y 8 veces cuando había un familiar afecto. Al encontrar una agregación familiar, la duda surge sobre cuál es el factor principal, el genético o el ambiente. Para clarificar esta cuestión, se realizan los estudios de adopción que controlan la variable ambiente, aclarando el papel de los genes. (Faraone, S.V. y cols. 2004; Faraone, SV. y cols, 2005; Faraone, SV. y Doyle A.E., 2000). De manera que el riesgo calculado para un niño de sufrir el trastorno si uno de los padres lo padece es en torno al 60-90 % (Brookes, K.J. y cols. 2006; Waldman, I. y Gizer, I. 2006). En un metaanálisis realizado por Biederman, se estimó que el peso medio de los genes. o dicho de otra manera, la heredabilidad del TDAH era del 75% (figura 1).

Figura 1.- Imagen obtenida de Biederman, datos de heredabilidad en TDAH (1971 y 2004). Modificado de Faraone & Biederman et al. Biol Psychiatry. 2005



Una vez que se ha fijado el riesgo genético, vinculado al TDAH, el siguiente paso pretende localizar los genes implicados. En este sentido se ha tratado de buscar, sin obtener muchos frutos, alguna herencia autosómica concreta. Diversos estudios han sugerido que el TDAH podría explicarse mejor como una herencia poligénica. Es decir, múltiples genes contribuyen a la expresión de unos rasgos o incluso modulan un riesgo genético de vulnerabilidad o susceptibilidad para padecer el problema. También en los últimos años de investigación, está ganando peso la

búsqueda de rasgos genéticamente identificables, es decir, el uso de marcadores subyacentes psicológicos o biológicos que pueden ayudar a explicar mejor la acción de los genes.

Se están buscando variaciones en algún lugar determinado de la secuencia del ADN entre los individuos con TDAH y los de una población sana, lo que se conoce como polimorfismos. Un determinado polimorfismo estaría asociado con el TDAH si significativamente ocurre en mayor proporción que la que sería esperable

en la población sana. Por otra parte, un trastorno está *ligado* a una región de ADN (marcador), si existe mayor probabilidad de que un *locus* muy cercano a esa región contribuya a la expresión del trastorno. Esto implica evaluar distintos polimorfismos dentro de un *gen candidato*.

Es de crucial importancia la elección de los posibles genes candidatos adecuados. Dicha elección se hace en función de los conocimientos de la biología del trastorno, las vías de neuro-transmisión relacionadas con la fisiopatología del trastorno, los receptores neuronales relacionados con el TDAH, con el mecanismo de acción de los fármacos que han demostrado utilidad o con los riesgos de comorbilidad asociada. (Thapar A. y cols., 2007, Cardo, E. y Servera, M., 2008; Faraone y cols 2012).

## 2.1. Genes candidatos relacionados con el TDAH

Los principales genes que han sido asociados a un mayor riesgo de padecer TDAH o con la evolución de la sintomatología, perte-

necen mayoritariamente a las vías de señalización de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y serotonina. No obstante, también se han encontrado asociaciones en genes de otros neurotransmisores, genes implicados en el metabolismo y genes de factores neurotróficos. Los principales datos se resumen en la tabla 2 (Waldman, I. y Gizer, I., 2006).

Para la búsqueda de estos genes, se han utilizado los conocimientos de la fisiopatología y de la etiología del TDAH. De entre todas las hipótesis descritas para explicar el origen del TDAH, la más aceptada en la actualidad es la hipótesis de la disfunción dopaminérgica. Por tanto, la principal vía que se ha utilizado en los estudios genéticos ha sido la vía de las catecolaminas en toda su extensión (síntesis-transporte-metabolismo, así como los receptores sobre los que actúan o sus mecanismos de recaptación) (Arnsten, AF., 2006). En la tabla 1, se resumen los principales genes estudiados en el TDAH y los polimorfismos más relevantes.

Tabla 1.- Hallazgos genéticos en el TDAH

Tabla 1.a.-RECEPTORES DE NEUROTRANSMISORES			
Gen	Función	Polimorfismo	Referencias bibliográficas
DRD4	Receptor D4 de dopamina	rs747302 rs1800955 ins 120bp VNTR (2-11R de 48bp)	(Yang et al. 2008);(Kereszturi et al. 2007); (Shaw et al.2007); (Elia et al.2007); (Brookes et al 2006), (Kereszturi et al. 2006), (Kereszturi et al. 2007); (Bellgrove et al.2005); (Feng et al.2005); (Lowe et al 2004); (Kirley et al.2004);(Hammarman et al.2004); (Ding et al. 2002); (Martel et al 2011)
DRD5	Receptor D5 de dopamina	Repetición CA (148pb)	(Mill et al.2005); (Lowe et al. 2004); (Hawi et al.2003)
DRD1	Receptor D1 de dopamina	haplotipo 3 D1P.5(G) Rs 265981 (T) Rs 4532 (G) Rs 686 (C)	(Luca et al. 2007) (Oades et al 2008) (Ribasés et al 2012)
CHRNA4	Receptor de acetilcolina	SNP exón 2 rs2273505 SNP exón 5	(Brookes et al.2006);(Todd et al.2003); (Kent et al.2001);
GRIN2A	Receptor de glutamato 2 <sup>a</sup>	SNP	(Turic et al. 2004)
GRIN2B	Receptor de glutamato 2B	SNP SNP intrón 3	(Brookes et al. 2006); (Dorval et al.2006)
HTR1B	Receptor de serotonina 1B	rs6296	(Ickowicz et al. 2007); Jordan et al. 2005; (Mill et al. 2005)
HTR1D	Receptor de serotonina 1D	SNP	(Brookes et al. 2006), (Amin et al 2009)
HTR2A	Receptor de serotonina 2 <sup>a</sup>	rs6313 rs6311 rs6314	(Ribasés et al.2007); (Li et al. 2006); (Quist et al. 2000)
ADR2A	Receptor adrenérgico $\alpha$ 2 <sup>o</sup>	rs1800544 rs1800545 rs553668	(Polanczyk et al. 2007); (Schmitz et al. 2006, (Wang et al. 2006)
ADRB2	Receptor adrenérgico $\beta$ 2	SNP	(Brookes et al. 2006)
AR	Receptor de andrógenos	SNP en 3' UTR	(Brookes et al. 2006); (Comings et al.2000); (Feng et al.1998)
CNR1	Receptor canabioide	SNP	(Ponce et al. 2003)

Tabla 1.b.-TRANSPORTADORES DE NEUROTRANSMISORES			
Gen	Función	Polimorfismo	Referencias bibliográficas
DAT1	Transportador de dopamina	VNTR (3-11R de 40bp) rs6347 rs40184 rs1042098 rs27072 rs11564774 rs3863145 rs2652511 rs10070282 rs2550946 rs11564750	Kooij et al.2007; (Laucht et al. 2007);Elia et al.2007; Stein et al.2005; Brookes et al.2006; Todd et al.2005; Tuirc et al.2005; Xu et al.2005; Feng et al.2004
SLC6A2	Transportador de noradrenalina	rs5569 rs998424 rs2242447 rs3785157 rs3785143 rs11568324	Kim et al.2007;Retz et al.2007; Kim et al.2006; Xu et al.2005; Yang et al.2004
SLC1A3	Transportador de glutamato	rs2269272 rs3776581 rs2032893	(Turic et al. 2005)
SLC6A4	Transportador de serotonina	Inserción 44pb promotor SNP 3' no traducida	Elia et al.2007; Wigg et al.2006; Curran et al.2005; Kent et al.2002

Tabla 1.c.-GENES IMPLICADOS EN EL METABOLISMO			
Gen	Función	Polimorfismo	Referencias bibliográficas
MAOA	Monoaminoxidasa A	VNTR ( 3-5R de 30bp) promotor STR (repetición de CA, 110-124bp) SNP exón 8	Das et al.2006; Brookes et al.2006; Domschke et al.2005; Lawson et al.2003; Cohen et al. 2003
MAOB	Monoaminoxidasa B	SNP	Ribasés 2007; (Li et al. 2007)
FADS2	Desaturasa 2 de ácidos grasos	rs174611 rs498793	Brookes et al.2006
TPH2	Triptófano hidrolasa	rs1843809 rs1386493 rs1386497	Brookes et al.2006; Sheehan et al.2005, Walitza et al.2005; Feng et al.2001
DDC	Dopa decarboxilasa	rs11575454 microsatélite 213pb	Ribasés et al.2007, Brookes et al.2006 (Hawi et al. 2001)
DBH	Dopamina <input type="checkbox"/> hid	rs2519152 rs1611115	Elia et al. 2007; (Kirley et al. 2002)
PNMT	Feniletanolamina N-metiltransferasa	SNP exón 8	Brookes et al.2006
COMT	catecol-O-metiltransferasa	rs4680 rs4818	(Retz et al. 2007)

Tabla 1.d.-FACTORES NEUROTRÓFICOS			
Gen	Función	Polimorfismo	Referencias bibliográficas
BDNF	Fact. neurotr. derivado de cerebro	rs6265 Val66Met	Ramos-Quiroga 2007; Kent et al. 2005 Sanchez-Mora et al 2010
CNTFR	Receptor neurotrófico	haplotipo C-G-C	Ribasés et al. 2008
NTF3	neurotrofina 3	haplotipo T-G-C-A	Ribasés et al. 2008
NTRK2	Receptor neurotrófico tirosín kinasa	haplotipo A-C-G-A	Ribasés et al. 2008
NGF	Factor de crecimiento del nervio	rs6330	(Syed et al. 2007)

Tabla 1.e.-OTROS			
Gen	Función	Polimorfismo	Referencias bibliográficas
SNAP25	Proteína 25 asociada al sinaptosoma	rs3746544 rs1051312 rs6077690 rs363006 rs363020 rs362567 rs3787283 microsatélite (ATTT)	Elia et al. 2007; McCough et al. 2006; Brookes et al. 2006; Feng et al. 2005; Xu et al. 2005; Kustanovich et al. 2003; Mill et al. 2004; Mill et al. 2002; Barr et al. 2000
SYP	Sinaptosina (prot. De las vesículas sinápticas)	rs5906754	Brookes et al. 2006; Brookes et al. 2005
HES1	Proteína represora de la transcripción de ciertos genes	SNP	Brookes et al. 2006
ARRB2	β arrestina 2	rs7208257 SNP exón 11	Brookes et al. 2006
CLOCK	Relacionado con los ritmos circadianos	rs1801260	Kissling et al. 2007
HH3R LPHN3	Receptor de histamina H3 Latrophilin 3	—	Liu et al. 2008; Horner et al. 2007 Arcos-Burgos et al 2010

**Nota.-** Se muestran los principales genes cuyos polimorfismos han sido descritos como asociados con el riesgo de padecer TDAH o con la evolución de la enfermedad. Los polimorfismos de cambio de nucleótido o SNPs (por Single Nucleotide Polymorphism) se identifican con un número rs que es único y que puede ser localizado en las distintas bases de datos existentes. En esta lista, en el caso de que aparezca sólo SNP implica que se ha descrito un polimorfismo de variación de nucleótido en una región determinada del gen, pero que en la publicación no se indica el código rs. VNTR corresponde con Variable Number of Tandem Repeats. (modificada de Molano-Bilbao et al, en Quintero, J. y cols., 2009)

### 3. Neuroimagen del TDAH

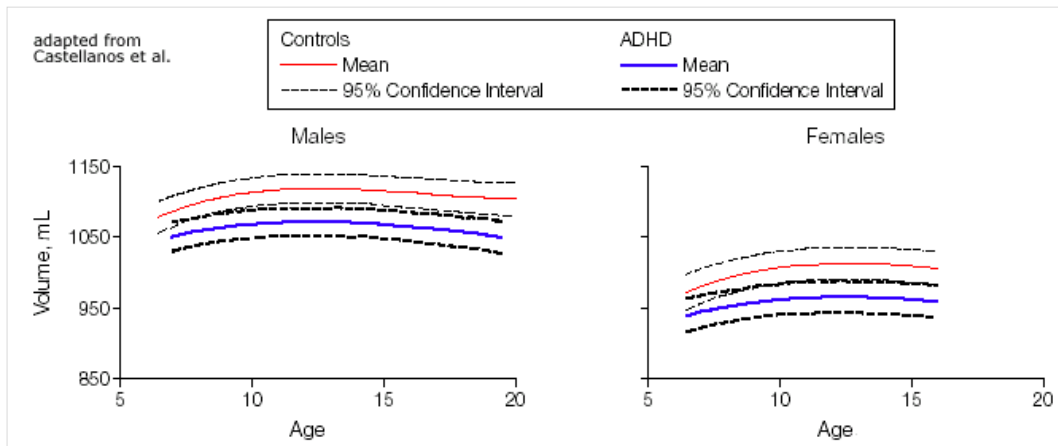
Para la mejor comprensión de estos apartados revisaremos los estudios de neuroimagen separando por un lado, los trabajos que buscan diferencias observables en los estudios anatómicos (estructurales) y, por otro lado, los que estudian los cambios en la función del cerebro o de sus regiones (funcionales). Por último mencionaremos los estudios de las redes o conexiones cerebrales y las redes de activación por defecto, por la importancia que van a tener en los próximos años.

#### 3.1. Estudios que buscan los cambios en la estructura del cerebro.

Quizás el principal trabajo, y desde luego pionero en arrojar luz por este camino, fue el publicado por Xavier Castellanos hace más

de una década, quien midiendo el volumen cerebral con Resonancias Magnéticas Nucleares (RMN) encontró una **disminución del volumen cerebral global** en torno al 3%, en los pacientes diagnosticados de TDAH al compararlo con controles sanos (Figura 2). Esta misma línea ha sido continuada por otros investigadores de manera que 7 de 12 estudios han demostrado que el volumen cerebral total en pacientes con TDAH (en torno a los 19 años de edad), en particular el hemisferio derecho, es entre un 3% y un 5% menor que en los controles. (Castellanos, F.X. y cols., 1996; Castellanos, F.X. y cols., 2001; Castellanos, F.X. y cols., 2002, Filipek P.A. y cols., 1997; Kates, WR. y cols., 2002; Mostofsky, SH. y cols., 2002, Hill, DE. y cols., 2003)

Figura 2.- Volumen cerebral en el TDAH, Castellanos X, y col., 2002



Si bien es cierto que estos datos carecen de relevancia clínica, aunque los propios autores encuentran cierta correlación entre el volumen y el pronóstico, en un reciente trabajo de Hoogman publicado en 2012, encontraron una correlación significativa entre la sintomatología de dificultades de atención - que no el diagnóstico de TDAH- con el volumen cerebral en 652 sujetos adultos con una edad media de 22,5 años.

Una vez comprobada la sospecha de la reducción de tamaño, el siguiente paso ha sido concretar qué estructuras son las que están más directamente afectadas. A pesar de la inconsistencia de la mayoría de los datos, debido fundamentalmente a las metodologías o los tamaños muestrales, las áreas cerebrales más relevantes se localizan en el **córtex prefrontal, el cerebelo, el cuerpo caloso y los ganglios basales.**

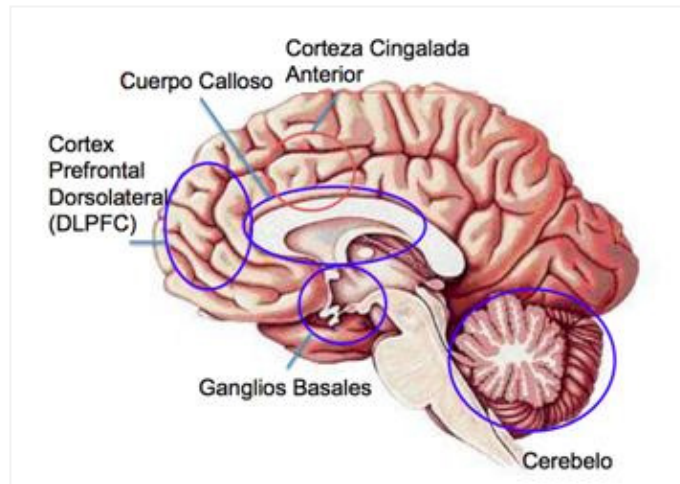
1. **El córtex prefrontal.** La mayoría de los estudios encontraron volúmenes disminuidos en pacientes diagnosticados de TDAH. Y dentro de las distintas regiones, la que predomina en los hallazgos es el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) de los hemisferios izquierdo y derecho. Esta es la región encargada de mantener la atención sostenida, de terminar las tareas, y la responsable de la organización y de la realización de las actividades que requieren un esfuerzo mental sostenido.
2. **El cerebelo.** Se ha sugerido la existencia de una disminución del volumen. Sin embargo estudios posteriores objetivaron que tras la corrección de la medida cerebelosa en relación al volumen cerebral total, no existían diferencias significativas entre el volumen total del cerebelo de pacientes con TDAH comparado con controles sanos. Sin embargo sí encuentran disminuciones del volumen de los lóbulos inferoposteriores (VIII-X) del vérmix cerebeloso. Estas alteraciones a nivel del vérmix sugieren la posible participación del cerebelo en los circuitos relacionados con los procesos atencionales (Castellanos, F.X. y cols., 1996).
3. **El cuerpo caloso.** El cuerpo caloso se considera el elemento esencial en la transmisión de información interhemis-

férica. Pacientes diagnosticados de TDAH presentan cambios en la zona anterior del cuerpo caloso. Así mismo, los pacientes que muestran puntuaciones más altas en escalas de impulsividad e hiperactividad son aquellos que tienen el área rostral del cuerpo caloso de menor tamaño (Hynd, G.W. y cols., 1991; Giedd, J.N. y cols., 1994, Swan et al 2011).

4. **Los ganglios basales.** Los estudios realizados mediante Resonancia Magnética del núcleo caudado en sujetos con TDAH, ofrecen distintas conclusiones, aunque lo que predomina es una asimetría de ambos núcleos (Hynd, G.W. y cols., 1993; Bush 2011).
5. **Otras Regiones: El lóbulo temporal.** A pesar de lo conceptualmente interesante de esta área son pocos los estudios que han encontrado datos relevantes en esta región. Los datos se centran en una reducción significativa del volumen de ambos lóbulos temporales (Castellanos, F.X. y cols., 2002). **El lóbulo parietal.** Castellanos F.X. y cols. (2002) encontraron una disminución significativa del volumen de ambos lóbulos parietales en pacientes diagnosticados de TDAH. Cabe destacar una disparidad de resultados con el estudio realizado por Sowell, ER. y cols. (2003), en el que se encontró un aumento del volumen de la sustancia gris correspondiente a la parte inferior de la corteza parietal, probablemente debido a diferencias en el tamaño muestral y en las medidas. **El lóbulo occipital.** Se ha publicado una reducción del volumen del lóbulo occipital en pacientes diagnosticados de TDAH. Algunos autores cifran esta disminución hasta del 9% de las sustancias gris y blanca del lóbulo occipital izquierdo en pacientes con TDAH (Castellanos, F.X. y cols., 2002).

No obstante en una reciente revisión publicada en 2011 por Bush, se corrobora que los datos sobre los que pesa más evidencia en el TDAH son las regiones del Cortex Prefrontal, de la corteza cingulada anterior y del cuerpo caloso (Bush, G. y cols., 2011).

Figura 3.- Resumen de los datos estructurales más relevantes en el cerebro TDAH

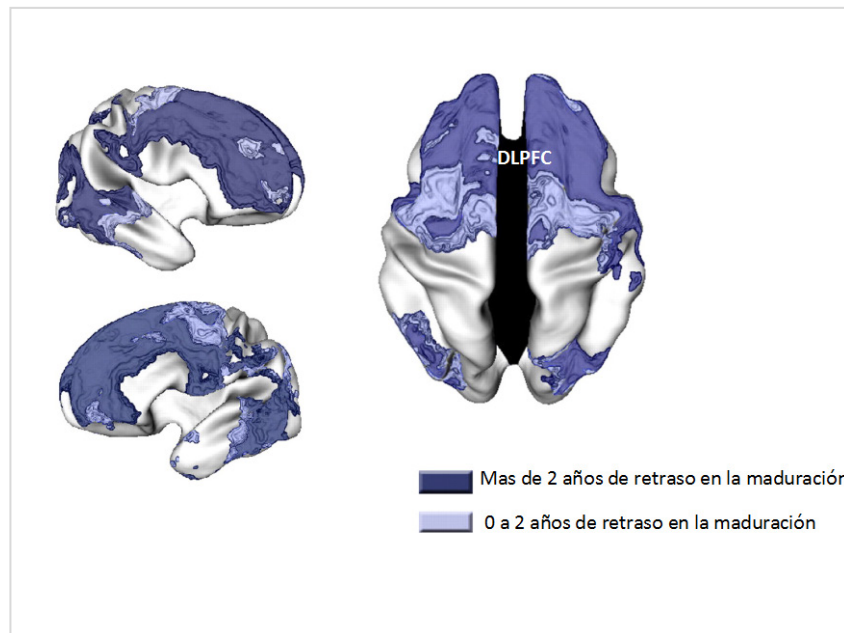


### 3.2. Estudios del grosor de la corteza cerebral

El siguiente escenario de interés ha sido el estudio de la corteza cerebral. Aunque no fue el primero en fijar su atención en ella, Philip Shaw ha publicado la investigación más exhaustiva de Resonancias Magnéticas Cerebrales seriadas, estudiando la maduración del cerebro en niños con TDAH, tomando como referen-

cia el grosor de la corteza de cerebro. Shaw ha encontrado una reducción en grosor de la corteza cerebral, equivalente a unos 2 años de maduración, y de manera predominante, en las regiones anteriores del cerebro (figura 4) (Shaw, P. y cols., 2007), circunstancia mantenida en el tiempo y con cierto valor pronóstico.

Figura 4.- Grosor de la Corteza Cerebral (adaptado de Shaw, P. y cols., 2007)



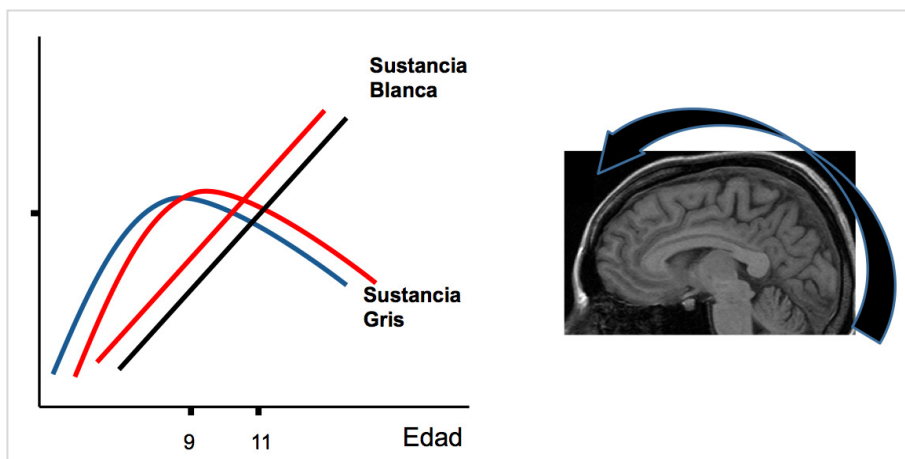
### 3.3. Desarrollo del Cerebro

Al contrario de lo que se ha creído durante décadas, el cerebro es un órgano en constante reorganización. La plasticidad cerebral es un fenómeno muy intenso sobre todo durante los primeros años de vida del niño. Por un lado, tras un periodo de rápido crecimiento de la corteza (sustancia gris), se produce un fenómeno de reorganización sináptica, más conocido como fenómeno de poda neuronal. Durante este proceso el cerebro descarta millones de

sinapsis neuronales que no le son de utilidad. Por otro lado, se produce el proceso de mielinización o de maduración de la sustancia blanca, fenómeno algo más tardío y progresivo. Todos estos procesos tienen un desarrollo posterior-anterior, es decir, se inician en las regiones posteriores del cerebro, para terminar en las regiones prefrontales, precisamente aquellas más afectadas en el TDAH (Figura 5). Como vemos se intuye que los primeros años de vida son cruciales en lo relativo al neurodesarrollo.



Figura 5.- Maduración Cerebral



En el campo del TDAH, una de las hipótesis más plausibles hasta la fecha pivota sobre alteraciones en el neurodesarrollo. Especial mención ofrecen los trabajos que recientemente están encontrando cambios en los paradigmas. En este sentido Shaw ha publicado un estudio sobre la evolución del Cuerpo Calloso (CC) a lo largo de la vida de los pacientes con TDAH. En concreto, en la región I del Cuerpo Calloso, que precisamente conecta ambas regiones frontales contralaterales, no sólo encuentra una diferencia de grosor entre casos y controles, sino que además esta diferencia cambia con el tiempo. En pacientes con TDAH menores de 9 años el Cuerpo Calloso es más delgado, para no solo corregir, sino adquirir un grosor mayor que los controles en la adolescencia (Shaw, P. y cols., 2011). Esto reabre el debate de la Neuromodulación y de cómo el cerebro puede estar tratando de compensar sus dificultades funcionales, adaptando el tamaño de determinadas regiones, en lo que parece un intento de compensar sus disfunciones.

Retrocediendo a las teorías evolucionistas, Lamarck (*Filosofía zoológica*. 1809) define que las **circunstancias** crean la necesidad, esa **necesidad** crea los hábitos, los **hábitos** producen las modificaciones como resultado del uso o desuso de determinado órgano y los medios de la Naturaleza se encargan de fijar esas modificaciones. En lugar de en generaciones, ¿se podría pensar que esto ocurriera en una sola generación?. Podríamos encontrar un cerebro en constante búsqueda del control de su función, si *la función hace al órgano*, ¿un cerebro deficitario podría buscar sus propias estrategias de compensación de sus déficits?. Y la pregunta más excitante, ¿cómo podríamos contribuir favorablemente a este fenómeno?. Por ejemplo, ¿hay algo que en las aulas se pueda hacer que tenga como consecuencia ayudar al cerebro a corregir o compensar sus déficits?.

Dicho de otra manera, la plasticidad cerebral está presente a lo largo de la vida del sujeto, pero ¿qué ocurre con los periodos críticos para el desarrollo?. Sabemos que el cerebro tiene ventanas de oportunidad para el correcto desarrollo de sus funciones como por ejemplo la corteza visual. Cerrada esa ventana, el desarrollo será notablemente más penoso, como ocurre en los casos de ambliopía (ojo vago). Pero ¿sabemos cuáles son las ventanas para el desarrollo de las regiones prefrontales?. Por otro lado, el cerebro tiene unos periodos de máximo desarrollo, ¿podrían coincidir?. En cualquier caso sabemos que estos periodos son muy precoces en el tiempo.

Un grupo de investigadores alemanes ha tratado de generar modelos animales de TDAH. Para ello generaron ambientes estresantes en ratas en los momentos inmediatamente posteriores al

nacimiento, queriendo encontrar alteraciones estructurales y conductuales similares a las que encontraríamos en pacientes con TDAH (Bock, J. y Braun, K., 2011). Uno de los problemas de estos hallazgos radica en la escasa especificidad de las alteraciones neuroanatómicas en el TDAH ya que no son patognomónicas. No obstante, las opciones de entender qué factores pueden tener un papel principal en la modulación del cerebro, se antoja muy interesante. Quizás esta vía podría llegar a explicar por qué los niños institucionalizados en orfanatos en momentos claves de su desarrollo presentan mayores índices de alteraciones de la conducta y de TDAH que lo esperable en la población normal, y con ello complementar las teorías del desarrollo del vínculo y del apego.

### 3.4. Estudios Funcionales

Una vez que hemos tratado de entender la estructura del cerebro y sus matices en el TDAH, lo que realmente parece importante del cerebro es saber cómo funciona. Los estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional, principalmente PET (Tomografía por Emisión de Positrones), SPECT (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales) y sobre todo RMNf (Resonancia Magnética Nuclear Funcional) están encontrando datos muy interesantes en lo relativo a las regiones que muestran diferencias de la actividad cerebral en niños diagnosticados de TDAH. Otras técnicas como la Magnetoencefalografía (MEG) están aportando datos interesantes con mayor resolución temporal y funcional, aunque sean menos sensibles en lo estructural.

Las principales críticas a los estudios que se han hecho con PET se centran en las diferencias que se encuentran entre géneros. Así el metabolismo global de la glucosa en hombres diagnosticados de TDAH era un 6% menor que en los controles, mientras que en las mujeres con este diagnóstico fue un 12,7% menor que en sus controles de igual género. Este punto de vista se correlaciona bien con los hallazgos de Castellanos sugiriendo que las niñas estudiadas tenían, en general, un menor tamaño cerebral que sus pares masculinos. Se concluye, entonces, que el género, junto con otras variables, como la toma de tratamiento, deberían ser controladas, a pesar de que parece que el TDAH afecta al tamaño cerebral y a la funcionalidad de manera no dependiente. Los estudios realizados con SPECT muestran la existencia de una distribución anormal del flujo sanguíneo cerebral en niños con TDAH. Además, estos autores encontraron una relación inversa entre el flujo sanguíneo cerebral regional en áreas frontales del hemisferio derecho y la gravedad de los síntomas conductuales.

En adolescentes con TDAH, se ha evidenciado mediante PET, una disminución en el metabolismo cerebral regional de la glucosa en el lóbulo frontal, mientras que el metabolismo cerebral global parece no verse alterado. Sin embargo, en adultos con TDAH de inicio en la infancia se ha observado un hipometabolismo, tanto regional (i.e. corteza promotora, corteza prefrontal superior y cíngulo anterior) como global. Spencer y cols. estudiaron con PET la presencia del transportador de dopamina (DAT) encontrando un aumento de densidad en el núcleo caudado de los pacientes con TDAH. (Zametkin, A.J. y cols, 1993, Gustaffson, P. y cols, 2000, Spencer, T.J. y cols 2007).

### 3.4.1. Resonancia Magnética Funcional (RMNf)

Una de las principales contribuciones que la RMNf ha aportado al conocimiento del TDAH es el estudio de las alteraciones en el cíngulo anterior. El cíngulo anterior, también denominado “*división cognitiva*” del cerebro, juega un papel crucial en la atención, cognición, control motor y toma de decisiones basadas en la recompensa. En un estudio centrado en esta región, donde se utilizó el test de Stroop como el paradigma de la activación cognitiva, Bush, G. y cols. (1999) objetivaron que el cíngulo anterior era hipofuncionante en adultos diagnosticados de TDAH. De manera similar, Rubia, K. y cols. (1999) encontraron también hipoactivación prefrontal mesial en el área del cíngulo anterior usando tareas *stop signal* y tareas motoras. Durston, A. y cols. (2003) usando tareas del tipo *go/ Non go* en niños, encontraron que se producía una activación en el cíngulo anterior de los voluntarios sanos, pero esta no se producía en sujetos diagnosticados de TDAH.

Los estudios realizados con RMNf han arrojado información interesante en cuanto a las diferencias en los procesos de activación entre los sujetos control y los sujetos diagnosticados de TDAH, con y sin tratamiento farmacológico, demostrando diferentes efectos en la activación de los ganglios basales (Vaidya, C.J. y cols, 1998).

Samuelle Cortese ha publicado en otoño de 2012, una exhaustiva revisión de los datos hasta la fecha publicados con RMNf (Cortese, S. y cols., 2012), reflejando las áreas donde los estudios encuentran diferencias entre la actividad de los pacientes con TDAH y los controles sanos. Pues bien, más allá de los resultados publicados, lo que estos autores señalan en la interpretación de los mismos es el replanteamiento de las hipótesis respecto al TDAH. Por un lado encuentran datos para soportar la teoría clásica de la deficiencia en la activación fronto-estriatal al encontrar hipoactivación en la red de control ejecutivo frontoparietal y en la red de atención ventral. Pero, a su vez, señalan que no todo en un cerebro TDAH es hipofuncionante y que, al observar hiperactividad de la red por Defecto (Default Network) e incluso en los circuitos visuales, se podría explicar el TDAH como una alteración en la interacción de las redes neuronales, y no tanto como un defecto estructural concreto. Si bien es apasionante esta hipótesis, prácticamente nos resetearía a la hora de conocer el funcionamiento no sólo del cerebro con algún tipo de alteraciones, sino también del cerebro sano. Hasta la fecha no se han podido definir con rigor las redes de activación por defecto normales en el cerebro sano, como para poder definir las alteraciones de dichas redes con claridad (Sato, J.R. y cols, 2012). Haciendo un símil con la conducción cardíaca, sabemos que la actividad bioeléctrica del corazón se compone de una ondas p, qrs y t, y lo que significan cada una en términos de traducción a la función cardíaca. Pues

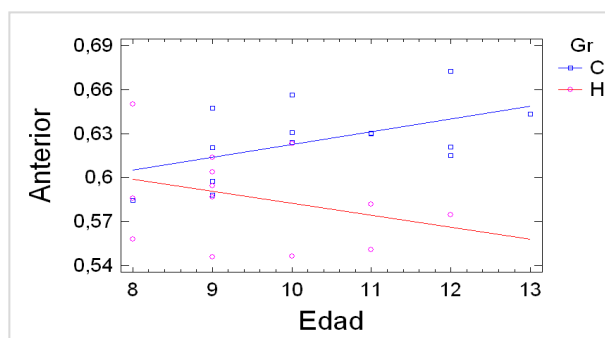
bien, la actividad eléctrica conocida del cerebro se limita a la superficie, mientras que la conectividad y sus redes profundas parece ser lo realmente importante. Conocer cómo se comporta un cerebro en reposo es complicado ya que ¿está alguna vez un cerebro en reposo?

### 3.4.2. Magnetoencefalografía (MEG)

Entre las técnicas de neuroimagen que probablemente contribuirán al progreso en la investigación de este trastorno, se encuentra la MEG. Es capaz de mostrar una imagen de la actividad cerebral con una alta resolución temporal, aunque grosera desde el punto de vista estructural, en estado de reposo cerebral o sometido el cerebro a algún tipo de actividad sensorial, emocional o cognitiva, desde el inicio del proceso hasta el final del mismo. Capta, no solamente la actividad subyacente cortical, sino también la de otras áreas o estructuras subcorticales implicadas en la misma. La MEG es una técnica no invasiva de registro de la actividad funcional del cerebro, mediante la captación de campos magnéticos, que permite investigar las relaciones entre las estructuras cerebrales y sus funciones.

Con el equipo del Profesor Tomas Ortiz, realizamos en la Universidad Complutense de Madrid, un estudio de pacientes con TDAH *naïve*, que nunca habían recibido tratamiento, y los comparamos con sujetos sanos parejos en edad y género. Utilizando modelos de Complejidad Cerebral y, en concreto, el paradigma de Lempel-Ziv (LZ), se objetivaron diferencias entre los niños con TDAH y sus pares controles (Figura 6). Pero más allá de la mera diferencia, se observa que la evolución de esta variable de actividad tiende a ser divergente, separando cada vez la muestra de caso y de controles. Estas diferencias son especialmente significativas en las regiones anteriores (Córtex prefrontal), donde la complejidad se comporta de forma creciente en los controles y decreciente en los pacientes con TDAH, consiguiendo una sensibilidad del 93% y especificidad del 73%. Sin embargo a partir de los 9 años, esta especificidad alcanzaría el 100% (Figura 6) (Fernández, A.; Quintero, J. y cols., 2008).

Figura 6.- Análisis de la complejidad, teniendo en cuenta la edad



P-valor=0,002

En la figura 7 se muestran los promedios de complejidad en los 148 canales (escala de colores) observándose un aumento significativo de la complejidad LZ en toda la zona anterior-central para el grupo de los controles comparado con los casos (TDAH).

Figura 7.- Análisis de la Complejidad. MEG

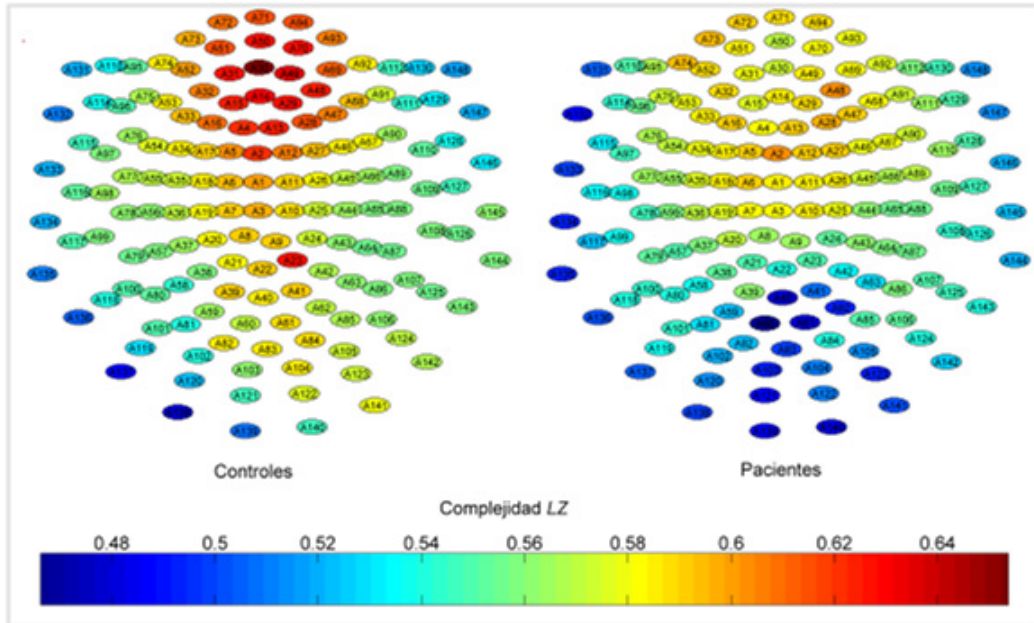
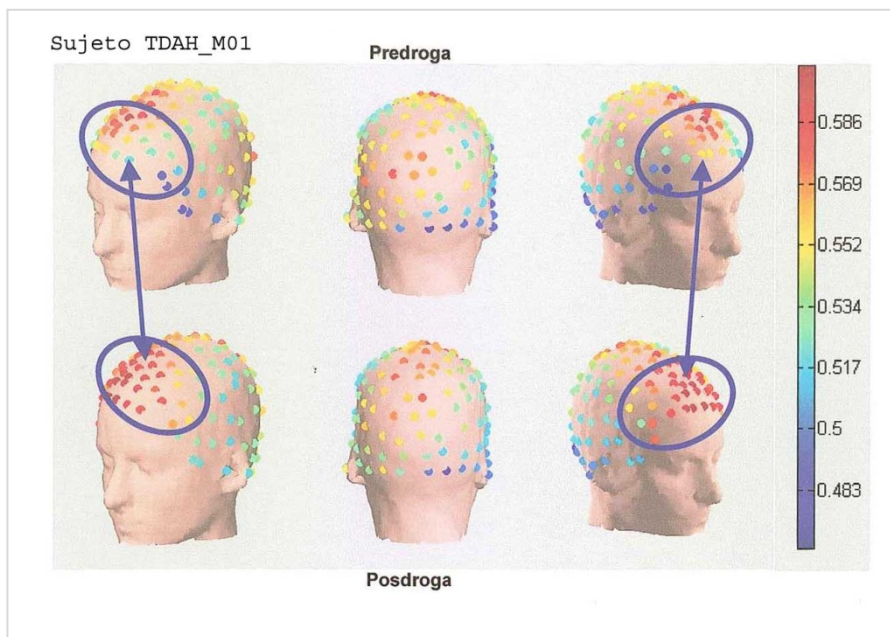


Figura 8.- Cambios medidos con MEG antes y después del tratamiento con Metilfenidato en sujetos con TDAH



## 4. Efectos del tratamiento

Una de las características más notables del TDAH es la eficacia de los tratamientos. Esto es si cabe más importante cuando se trata de buscar una corrección funcional o estructural en el cerebro, congruente con lo esperable y observable clínicamente. La mayoría de las investigaciones se centran en los cambios funcionales. Así, recientemente, encontramos distintas publicaciones del equipo del Massachusetts General Hospital en los que sugieren que el Metilfenidato corrige los defectos en la activación de la corteza cingulada anterior (Bush, G., 2011) o que normaliza la actividad de la región prefrontal inferior derecha, durante la realización de tareas de inhibición (Rubia, K. y cols., 2011). Mencionan que la Atomoxetina aumenta la activación del área del Cortex Dorso Lateral Prefrontal y del cerebelo en pacientes con adultos con TDAH (Bush, G. 2010). Como en el caso anterior, los estudios con Magnetoencefalografía nos ayudan a comprender mejor el funcionamiento del cerebro. En la figura 8 se puede observar como el tratamiento con Metilfenidato compensa las deficiencias observadas en los pacientes con TDAH.

Los datos interesantes, aunque aún por llegar, son los que definen si el tratamiento mantenido es capaz de consolidar la corrección de los defectos funcionales o incluso corregir los defectos estructurales. En este sentido Castellanos hace 10 años, ya encontró que los pacientes con TDAH tratados tenían mayor volumen cerebral que los no tratados, aunque aún menor que los controles sanos (Castellanos, F.X. y cols., 2002).

## 5. Conclusiones

El TDAH es el trastorno psiquiátrico más y mejor estudiado de cuantos afectan a los niños en edad escolar y gran parte de los esfuerzos de investigación se han encaminado a la búsqueda o mejor comprensión de su origen. Hoy podemos afirmar que en la génesis del TDAH confluyen elementos genéticos, que llegan a explicar hasta el 75% del problema. Se observan alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro, que parten desde la afectación de una reducción global del volumen cerebral, hasta la localización de determinadas regiones más directamente implicadas. En este sentido el área dorso lateral prefrontal del cerebro y la corteza cingulada anterior acumulan, no sólo suficientes evidencias, sino además un correlato clínico claro, que explicaría gran parte de los síntomas nucleares del TDAH. Y por último, pero no por ello menos importante, un ambiente que modula la expresión genética y sus consecuencias.

Estudios más modernos se han fijado en un cerebro dinámico, primero observando la maduración de la corteza y sus desviaciones en el TDAH, de nuevo congruentes con las investigaciones pretéritas, es decir con más afectación en las regiones prefrontales. Pero son los estudios funcionales, con RMNf y con MEG, los que han puesto el acento en lo que hace el cerebro, en su funcionamiento y no sólo en la estructura. El problema surge como en tantas otras veces en la ciencia, cuando los nuevos hallazgos ponen en solfa las hipótesis previas, y en este caso, enfocan su atención sobre la conectividad cerebral.

En cualquier caso, lo que sabemos es que el cerebro es un órgano dinámico y que la maduración del mismo se produce de manera crucial durante los primeros años de vida del niño. Este proceso es posible que ofrezca ventanas de oportunidad para poder influir, positivamente o no, en su maduración. Por ejemplo, no sabemos el impacto que puede tener ver la televisión de manera excesiva durante ese proceso de máxima vulnerabilidad evolu-

tiva en el desarrollo del cerebro como puede ser antes de los 2 años de vida, aunque algunos trabajos ya sugieren que puede desempeñar un papel negativo.

Durante esos primeros años cruciales, el niño acude a la escuela, aprende a observar el mundo a través los ojos de su maestro, a prestar atención o a regular su conducta y todo ello lo va a hacer en el colegio. Para muchos docentes el apreciar durante la educación infantil o los primeros años de primaria que un niño es diferente, es una tarea sencilla, se trata tan solo de buscar la diferencia en un mismo grupo etario. Quizás esa detección precoz y una correcta intervención posterior, pueda corregir o compensar no sólo los síntomas y la evolución del cuadro, sino los posibles defectos funcionales que explicarían la persistencia del trastorno a lo largo de la vida.

El TDAH debe ser entendido como un factor de riesgo evolutivo para el que lo padece y la detección precoz puede ser de crucial importancia para ordenar un ambiente que interactuando con la biología, va a modular ese riesgo.

## Referencias bibliográficas

- ARNSTEN, A.F. (2006): "Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways". *J Clin Psychiatry*, n.º 67 Suppl. 8, pp. 7-12.
- BARBUDO, E.; CORREAS LAUFFER, J., y QUINTERO, J. (2009): "Clínica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en el adulto" pp. 337-369, en Quintero Gutiérrez del Álamo, F.J.; Correias Lauffer, J. y Quintero Lumbreras, F.J. (2009): *Déficit de atención e hiperactividad a lo largo de la vida*. Masson Elsevier, 3ª Edición: Barcelona.
- BIEDERMAN, J. (2005): "Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview". *Biol. Psychiatry*. Jun 1, n.º 57(11) pp. 1215-20.
- (2007): "Advances in the Neurobiology of ADHD". *CNS Spectr*, n.º 12:4 (Suppl 6), pp. 6-7.
- BIEDERMAN, J.; FARAONE, S.V.; KEENAN, K.; BENJAMIN, J.; KRIFCHER, B.; MOORE, C.; SPRICH-BUCKMINSTER, S.; UGAGLIA, K.; JELLINEK, M.S.; STEINGARD, R.; SPENCER, T.; NORMAN, D.; KOLODNY R.; KRAUS, I.; PERRIN, J.; KELLER, M.B., y TSUANG, M.T. (1992): "Further evidence for familygenetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder". *Archives of General Psychiatry*, n.º 49, pp. 728-738.
- BOCK, J. y BRAUN, K. (2011): "The impact of perinatal stress on the functional maturation of prefronto-cortical synaptic circuits: implications for the pathophysiology of ADHD?". *Prog Brain Res*, n.º 189, pp. 155-169.
- BROOKES, K.J.; MILL, J.; GUINDALINI, C.; CURRAN, S.; XU, X.; KNIGHT, J., y cols. (2006): "A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy". *Arch Gen Psychiatry*, n.º 63, pp. 74-81.
- BROOKES, K.; XU, X.; CHEN, W.; ZHOU, K.; NEALE, B.; LOWE, N.; ANEY, R.; FRANKE, B.; GILL, M.; EBSTEIN, R.; BUITELAAR, J.; SHAM, P.; CAMPBELL, D.; KNIGHT, J.; ANDREOU, P.; ALTINK, A.; AMOLD, R.; BOER, F.; BUSCHGENS, y cols. (2006): "The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes". *Molecular Psychiatry*, n.º 11, pp. 934-953.
- BUSH, G. (2010): "Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks". *Neuropsychopharmacology*, n.º 35(1), pp. 278-300.
- (2011): "Cingulate, Frontal, and Parietal Cortical Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Biological Psychiatry* 69, n.º12, pp. 1160-167.
- BUSH, G.; FRAZIER, J.A.; RAUCH, S.L.; SEIDMAN, L.J.; WHALEN, P.J.; JENIKE, M.A. y cols.(1999): "Anterior cingulated cortex dysfunction in

- attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop". *Biol Psychiatry*, n.º 45, pp. 1542-1552.
- CASTELLANOS, F.X.; GIEDD, J.N.; BERQUIN, P.C., y cols. (2001): "Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with ADHD". *Arch Gen Psychiatry*, n.º 58, pp. 289-295.
- CASTELLANOS, F.X. y TANNOCK, R. (2002): "Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes". *Nat Rev Neurosci*, n.º Aug; 3(8), pp. 617-28.
- CASTELLANOS, F. X.; GIEDD, J. N.; MARSH, W. L.; HAMBURGER, S. D.; VAITUZIS, C.; KICKSTEIN, D. P.; SARFATTI, S.E.; VAUSS, C.; SNELL, J.W.; RAJAPAKE, J.C., y RAPOPORT, J. D. (1996b): "Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder". *Archives of General Psychiatry*, n.º 53, pp. 607-616.
- CARDO, E. y SERVERA, M. (2008): "Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: estado de la cuestión y futuras líneas de investigación". *Revista Neurología*, n.º 46 (6), pp. 365-372.
- CORTESE, S.; KELLY, C.; CHABERNAUD, C.; PROAL, E.; DI MARTINO, A.; MILHAM, M.P.; CASTELLANOS, F.X. (2012) Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *Am J Psychiatry*. Sep 13. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101521. [Epub ahead of print]
- DURSTON, A. (2003): "A review of the biological bases of ADHD. What have we learned from imaging studies?". *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, n.º9, pp. 184-95.
- FARAONE, S.V. y BIEDERMAN, J. (1998): "Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder". *Biol Psychiatry*, Nov 15 n.º 44(10), pp. 951-8.
- FARAONE, S.V. (2004): "Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder". *Psychiatry Clinics of North America*, n.º27, pp. 303-321.
- FARAONE, S.V. y DOYLE, A.E. (2000): "Genetic influences on attention-deficit/hyperactivity disorder". *Current Psychiatry Reports*, n.º 2, pp. 143-146.
- FARAONE, S.V.; DOYLE, A.E.; MICK, E., y 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". *American Journal of Psychiatry*, n.º158, pp. 1052-1057.
- FARAONE, S.V.; PERLIS, R.H.; DOYLE, A.E.; SMOLLER, J.W.; GORNICK, J.J.; HOLMGREN, M.A., y cols. (2005): "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder". *Biological Psychiatry*, n.º 57, pp. 1313-1323.
- FARAONE, S.V.; BIEDERMAN, J.; WOZNIAK, J. (2012): Examining the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar I disorder: a meta-analysis of family genetic studies. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec 1;169(12):1256-66.
- FERNANDEZ, A.; QUINTERO, J.; HORNERO, R.; ZULUAGA, P.; NAVAS, M.; GÓMEZ, C.; ESCUDERO, J.; GARCÍA CAMPOS, N.; BIEDERMAN, J. y ORTIZ, T. "Complexity Analysis of Spontaneous Brain Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnostic Implications". *Biol Psychiatry*, n.º65 pp. 571-577.
- FILIPEK, P.A.; SEMRUD-CLIKERMAN, M.; STEINGARD, R.J.; RENSHAW, P.F.; KENNEDY, D.N. y BIEDERMAN, J. (1997): "Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls". *Neurology*, n.º48, pp. 589-601.
- GIEDD, J.N.; CASTELLANOS, F.X.; CASEY, B.J.; KOZUCH, P.; KING, A.C.; HAMBURGER, S.D., y RAPOPORT, J.L. (1994): "Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder". *American Journal of Psychiatry*, n.º 151, 5, pp. 665-669.
- GUSTAFFSON, P.; THERNLUND, G.; RYDING, E.; ROSÉN, I., y CERDERBLAD, M. (2000): "Associations between cerebral blood flow measured by single photon emission computed tomography (SPECT), electroencephalogram (EEG), behavior symptoms, cognition and neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADAH)". *Acta Paediatrica*, n.º89, pp830-5.
- HILL, D.E.; YEO, R.A.; CAMPBELL, R.A. y cols. (2003): "Magnetic resonance imaging correlations of ADHD in children". *Neuropsychology*, n.º 17, pp. 496-506.
- HYND, G.W.; SEMRUD-CLIKEMAN, M.; LORYS, A.R.; NOVEY, E.S.; WLIOPULOS, D. Y LYYTINEN, H. (1991): "Corpus callosum morphology in attention deficit hyperactivity disorder, morphometric analysis of MRI". *Journal of Learning Disabilities*, n.º24, 3, pp. 141-146.
- HYND, G.W.; HERN, K.L.; NOVEY, E.S.; ELIOPULOS, D.; MARSHALL, R.; GONZALEZ, J.J. y VOELLER, K.K. (1993): "Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus". *Journal of Child Neurology*, n.º8, pp. 339-347.
- KATES, W.R.; FREDERISKE, M.; MOSTOFOSKY, S.H., y cols. (2002): "MRI parcellation of the frontal lobe in boys with ADHD or Tourette syndrome". *Psyc Res*, n.º116, pp. 63-81.
- LAMARCK, J.B. (1809): *Filosofía zoológica*. F. Sempere y Compañía Editores, Valencia.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ALAMO, C.; QUINTERO-GUTIÉRREZ, F.J., y GARCÍA-GARCÍA, P. (2008): "A bibliometric study of internacional scientific productivity in attention-deficit hyperactivity disorder covering the period 1980-2005". *European Child and Adolescent Psychiatry*. Apr 21.
- MOSTOFOSKY, S.; COOPER, K.; KATES, W., y cols. (2002): "Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with ADHD". *Biol Psychiatry*, n.º52, p 785.
- POLANCZYK, G.; SILVA DE LIMA, M.; LESSA, B.; BIEDERMAN, J., y RODHE, L.A. (2007): "The Worldwide Prevalence of ADHD: A systematic Review and Metaregression Analysis". *American Journal of Psychiatry*, vol.165, 6, n.º164, pp. 942-948.
- QUINTERO GUTIÉRREZ del ALAMO, F.J.; CORREAS LAUFFER, J., y QUINTERO LUMBREERAS, F.J. (2009): *Déficit de atención e hiperactividad a lo largo de la vida*. Masson Elsevier, 3ª Edición: Barcelona.
- QUINTERO, J.; NAVAS, M.; FERNÁNDEZ, A., y ORTIZ, T. (2009) "Avances en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. ¿Qué nos aporta la neuroimagen?". *Actas Españolas de Psiquiatría*. Vol 37, n.º6, pp. 352-358.
- RUBIA, K. et al. (2011): "Methylphenidate Normalizes Fronto-Striatal Underactivation During Interference Inhibition in Medication-Naïve Boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder". *Neuropsychopharmacology*, n.º36, pp. 1575-1586.
- RUBIA, K.; OVERMEYER, S.; TAYLOR, E.; BRAMMER, M.; WILLIAMS, S.C.; SIMMONS, A., y cols. (1996): "Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI". *American Journal of Psychiatry*, n.º 156, pp. 891-6.
- SATO, J.R.; HOEXTER, M.Q.; CASTELLANOS, X.F., y ROHDE, L.A. (2012): "Abnormal Brain Connectivity Patterns in Adults with ADHD: A Coherence Study". *PLoS One*, n.º7(9), p 45671.
- SHAW, P. y cols. (2007): "ADHD is characterized by a delay in cortical maturation". *Proc Natl Acad Sci USA*, n.º 104 (49), pp. 19649-19654.
- (2011): "A systematic review of global publication trends regarding long-term outcomes of ADHD". *Front Psychiatry*, n.º2, p 84.
- SOWELL, E.R.; THOMPSON, P.M.; WELCOME, S.E., y cols. (2003): "Cortical abnormalities in children and adolescents with ADHD". *Lancet*, n.º 362, pp. 1699-707.
- SKOUNTI, M.; PHILATILIS, A.; GALANAKIDS, E. (2007): "Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide". *Eur J Pediatr*, n.º 166, pp. 117-23.
- SPENCER, T.J. (2007): "ADHD and Comorbidity in Childhood". *J Clin Psychiatry*, n.º 67 (Suppl 8), pp. 27-31.
- SPENCER, T.J.; BIEDERMAN, J.; MADRAS, B.K.; DOUGHERTY, D.D.; BONAB, A.A.; LIVNI, E.; MELTZER, P.C.; MARTIN, J.; RAUCH, S., y FISCHMAN, A.J. (2007): "Further evidence of dopamine transporter dysregulation in ADHD: a controlled PET imaging study using altoprane". *Biol Psychiatry*, Nov 1, n.º 62(9), pp. 1059-61.
- THAPAR, A.; HAROLD, G.; RICE, F.; LANGLEY, K., y O'DONOVAN, M. (2007): "The contribution of gene-environment interaction to psychopathology". *Dev Psychopathol*, n.º19(4), pp. 989-1004.
- VAIDYA, C.J.; AUSTIN, G.; KIRKORIAN, G.; RIDLEHUBER, H.W.; DESMOND, J.E.; GLOVER, G.H., y cols. (1998): "Selective effects of

methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study". *Acad Sci Proc Natl U S A*, n.º 95, pp. 14494-9.

WALDMAN, I. y GIZER, I. (2006): "The genetics of attention deficit hyperactivity Disorder », *Clin Psychol Rev*, n.º 26, pp. 396-432.

ZAMETKIN, A.J.; LIEBENAUER, L.L.; FITZGERALD, G.A.; KING, A.C., et al. (1993): "Brain Metabolism in teenagers with attention-deficit-disorder". *Arch Gen Psychiatry*, n.º 50, pp. 333-40.

## Los autores

### *Javier Quintero*

Doctor en Medicina y especialista en Psiquiatría, ha completado su formación con estancias en centros de prestigio en el extranjero. Ha desarrollado su vida profesional entre los Hospitales Ramón y Cajal, y la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Es el responsable del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid. Es Director de la Clínica Doctor Quintero, y de PSIKIDS. Es Profesor Asociado de la Universidad Complutense y director de diversos Master y cursos. Miembro de varios comités científicos y académicos. Ha escrito varios libros, y colaborado en más de 40 capítulos en otros tantos libros. Autor de una treintena de artículos y de más de doscientas ponencias y comunicaciones. Sus ámbitos de investigación y estudio son, entre otros, el TDAH, los Trastornos de la Conducta Alimentaria, el Autismo, y la Ansiedad.

### *Isabel Miernau*

Licenciada en Psicología, Máster de Psicopatología Clínica Infantil y Juvenil y en TDHA. Ha completado su formación en distintos centros clínicos de Barcelona. Experta en Trastornos Afectivos y del Comportamiento, en Trastornos del Aprendizaje y en Altas Capacidades. Es responsable del Departamento de Psicología Clínica y Educativa de PSIKIDS. Participa en proyectos de investigación en el Hospital Infanta Leonor de Madrid en el campo del Autismo, la Inteligencia Emocional y las Funciones Ejecutivas. Ha presentado más de 20 comunicaciones y ponencias en congresos Nacionales. Es coautora de los libros "Activarte: Interpretación de dibujos de pacientes con TDAH" y "TDHA a lo largo de la vida", así como de diversos artículos.

