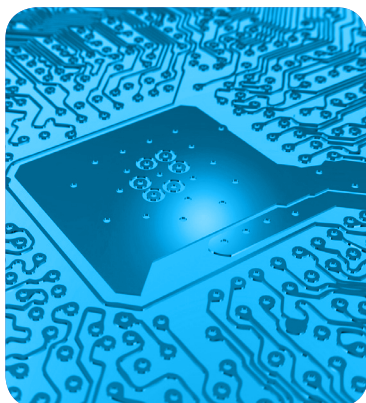
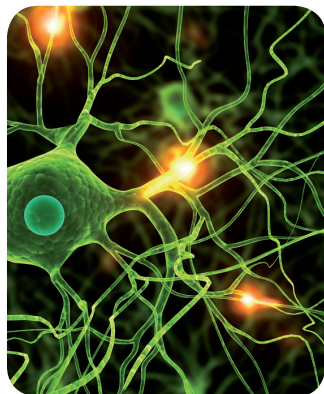


MÁSTERES de la UAM

Facultad de Psicología
/ 14-15

Psicología
General Sanitaria



**Exploración
del efecto del
tratamiento con
Metilfenidato en
los síntomas del
Trastorno por
Déficit de Atención
con Hiperactividad:
Un estudio piloto**
Laura Baliñas Sánchez



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Psicología

Departamento de Psicología Biológica y de la Salud

EXPLORACIÓN DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO CON
METILFENIDATO EN LOS SÍNTOMAS DEL TRASTORNO
POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD: UN
ESTUDIO PILOTO.

Laura Baliñas Sánchez

Tutor académico: Fernando Carvajal Molina

Curso: 2014/2015

Modalidad: Investigación aplicada

RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se caracteriza por los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad y es uno de los trastornos del neurodesarrollo de mayor prevalencia en la infancia y en la adolescencia. Los modelos neuropsicológicos más desarrollados han situado las alteraciones cognitivas en la capacidad de inhibición, algunos componentes de las funciones ejecutivas como la memoria de trabajo o el control atencional, y la atención selectiva y sostenida. A nivel neurobiológico, los hallazgos más importantes apoyan los modelos neuropsicológicos, encontrándose alteraciones en los circuitos fronto-estriado y fronto-parietal. Estas disfunciones se relacionarían con un funcionamiento inadecuado de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. Hasta el momento, los estudios de eficacia del metilfenidato (MPH), como fármaco psicoestimulante, han aportado datos que señalan un efecto positivo en los síntomas clínicos y conductuales centrales del TDAH, así como en los déficits cognitivos. El objetivo del presente trabajo como estudio piloto es explorar, en población pediátrica, el efecto del tratamiento farmacológico con MPH, en los síntomas conductuales y las funciones cognitivas nucleares del TDAH. Para ello se lleva a cabo un diseño intra-sujeto con las condiciones de medida “con y sin” tratamiento con MPH. En el estudio participaron 11 niños con TDAH de edades comprendidas entre 9 y 15 años, a los que se les aplicó el Cuestionario Conners para padres y cuatro tareas de atención y funcionamiento ejecutivo. Los análisis señalan una mejora significativa de los síntomas conductuales cuando los niños están bajo efecto del MPH, pero no se obtienen diferencias significativas entre ambas condiciones en ninguna de las funciones cognitivas evaluadas.

Palabras clave: *TDAH, niños, metilfenidato, síntomas conductuales, funciones cognitivas.*

La autora de este Trabajo Fin de Máster ha participado en su diseño y ha llevado a cabo: la evaluación de los participantes, valorando los resultados y elaborando informes a nivel individual; así como el análisis de datos a nivel grupal.

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity and is one of the most prevalent neurodevelopmental disorders that exist among childhood and adolescence. The most developed neuropsychological models have placed cognitive impairment in the ability of inhibition, some components of executive functions such as working memory or attentional control, and selective and sustained attention. At the neurobiological level, the most important results support the neuropsychological models, finding abnormalities in fronto-striatal and fronto-parietal circuits. These dysfunctions would relate to a malfunction of both, dopamine and noradrenaline systems. So far, studies related to the efficacy of methylphenidate (MPH), a psychostimulating drug, have provided data showing a positive impact on the main behavioral symptoms of ADHD, as well as cognitive deficits. The aim of this pilot study is to explore, in the pediatric population, the effect of drug treatment with MPH in behavioral symptoms and cognitive nuclear functions in ADHD. To this end, an intra-subject design was elaborated through the different conditions of an "on and off" treatment with MPH. Eleven boys (age 9-15 years) with ADHD completed the Conners Parent Rating Scale and four tasks of attention and executive functioning. The results led to a significant improvement in behavioral symptoms when the minors are under the effects of MPH, but no significant differences between the two conditions in any of the cognitive functions evaluated.

Keywords: *ADHD, children, methylphenidate, behavioral symptoms, cognitive functions.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Definición y diagnóstico clínicos del TDAH	6
1.2. La neuropsicología del TDAH.....	7
1.2.1. El papel de la atención.....	10
1.2.2. Más allá del Modelo Híbrido de Autorregulación y de las Funciones Ejecutivas.....	10
1.3. Bases neurobiológicas del TDAH	12
1.3.1. Las redes neuronales involucradas en el TDAH	16
1.4. Tratamiento farmacológico con psicoestimulantes TDAH	19
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	27
3. MÉTODO	27
3.1. Participantes	27
3.2. Medidas	29
3.3. Procedimiento	31
3.4. Análisis de datos	32
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSIÓN	36
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
7. ANEXOS	54

1. INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se caracteriza por los síntomas cardinales de inatención, hiperactividad e impulsividad, y genera un fuerte impacto en el desarrollo y funcionamiento psicosocial de la persona que lo padece (Cunill y Castells, 2014). Además, el TDAH es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentemente diagnosticado en la infancia y en la adolescencia (Amador Campos, Forns i Santacana y González i Calderon, 2010) y quizá por ello, ha sido uno de los grandes focos de interés de las investigaciones científicas en las últimas décadas. La tasa media de prevalencia del TDAH a nivel mundial se sitúa en torno al 5,29% (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman y Rohde, 2007), aunque más recientemente un estudio de meta-análisis indica un ligero aumento en la misma: 5,9-7,1% (Willcutt, 2012). En España, los escasos estudios epidemiológicos realizados señalan una prevalencia entre el 1,2 y el 8% (Rodríguez Molinero, 2009). Ejemplos concretos por comunidades autónomas serían: 4-6% en Sevilla, 1-2% en Navarra o un 3% en Valencia (Criado-Álvarez y Romo-Barrientos, 2003). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los datos epidemiológicos son bastante heterogéneos entre los distintos estudios debido principalmente a cuestiones metodológicas, por ejemplo, los criterios diagnósticos utilizados para definir el trastorno (DSM *versus* CIE; y sus distintas versiones), los métodos de evaluación de los síntomas empleados, las fuentes de información (padres, profesores,...), los algoritmos empleados para el análisis de los datos, entre otros (Cardo y Servera-Barceló, 2005).

Una característica que añade al TDAH una mayor gravedad clínica es su alto índice de comorbilidad con otras problemáticas, condición que dificulta un correcto proceso diagnóstico y se asocia a un pronóstico más desfavorable. Los cuadros que se asocian con más frecuencia con el TDAH son el trastorno disocial y el trastorno negativista-desafiante [entre el 30 y 50% (Spencer, Biederman y Mick, 2007)]; el trastorno específico del aprendizaje [entre el 8 y el 39% (Artigas y Narbona, 2011)]; los trastornos del estado de ánimo [tanto unipolares como bipolares, encontrándose hasta en más de un 50% de los casos en algunos estudios, aunque no siempre se han encontrado cifras tan elevadas, tal como señala la única revisión encontrada a este respecto (Biederman, Newcorn, y Sprich, 1991)]; los trastornos de ansiedad [entre el 25-33% (Pliszka, 2003)]. Otras condiciones observadas junto al TDAH son el trastorno de tics; algunas características típicamente asociadas al Trastorno del Espectro del Autismo,

como las dificultades en la interacción social y la comunicación; y el trastorno en el desarrollo de la coordinación (Lavigne Cerván y Romero Pérez, 2010; Artigas y Narbona, 2011).

1.1. Definición y diagnóstico clínicos del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Existen dos sistemas internacionales empleados para el diagnóstico de los trastornos mentales: la Clasificación Internacional de las Enfermedades Mentales (CIE-10; OMS, 1992) y el *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM); pero los criterios diagnósticos más utilizados para definir el TDAH tanto en el ámbito clínico como de investigación, y probablemente por el mayor grado de operativización de sus criterios (López Soler y Romero Medina, 2013), corresponden a los establecidos en el DSM, actualmente en su cuarta (DSM-IV-TR; APA, 2000) y quinta edición (DSM-V; APA, 2013).

Dicho manual establece que el TDAH es “un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en niños de un nivel de desarrollo similar”. En el Anexo 1 presentamos de forma sintética los criterios diagnósticos de las dos últimas versiones del DSM (cuarta y quinta), teniendo en cuenta que en ambas ediciones se especifican los mismos síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, pero con la particularidad de que el DSM-V también ofrece un número necesario de síntomas y ejemplos específicos de los mismos en la edad adulta, dando así cabida a la evidencia de que el TDAH persiste más allá de la infancia y adolescencia en una alta proporción de los casos. Además, dicha edición también propone una edad de inicio de los síntomas menos exigente (12 años en lugar de 7 años), lo cual podrá reflejarse en un nuevo aumento de los datos de prevalencia de este trastorno en estudios futuros.

En general, “los *problemas de atención* se ponen de manifiesto porque los niños con TDAH tienen muchas dificultades para mantener buenos niveles de concentración durante largos períodos de tiempo. Les cuesta seguir las reglas e instrucciones, su trabajo está desorganizado y se olvidan con frecuencia de las cosas. Informadores adultos comentan que parece que estos niños no escuchan lo que se les dice, no acaban lo que empiezan, no pueden concentrarse, se distraen con cualquier cosa y pasan, con mucha frecuencia, de una actividad a otra. Por otro lado, los *problemas de*

hiperactividad se aprecian porque estos niños presentan un grado de inquietud, intranquilidad y movilidad muy superior al del resto de los niños de su edad: no paran quietos y tienen dificultades para estar sentados cuando es necesario, se mueven excesivamente y corren o saltan en situaciones y lugares inapropiados. Finalmente, las *conductas impulsivas* se detectan porque hablan mucho, responden antes de escuchar completamente las preguntas, interrumpen con frecuencia a los demás y son incapaces de esperar su turno” (Amador Campos et al., 2010).

Según el manual diagnóstico citado, y tal como se puede observar en el Anexo 2, en función de qué tipo de síntomas estén presentes en un caso concreto y en qué cantidad, podemos diferenciar tres subtipos de TDAH: (1) tipo con predominio del déficit de atención, (2) tipo con predominio hiperactivo-impulsivo y (3) tipo combinado.

1.2. La neuropsicología del Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad

Desde la primera descripción del TDAH hace más de 100 años (entonces “síndrome hiperactivo”), se han desarrollado multitud de trabajos sobre el tema y muchos de ellos conformaron diversos modelos teóricos del trastorno [Modelo atencional de Douglas (Douglas, 1983, 1989; citado en Servera-Barceló, 2005); Modelo neuroconductual de Quay (Quay, 1997); Modelo competitivo de Schachar (Schachar, Tannock y Logan, 1993); Modelo energético de Sergeant y Van der Meere (Sergeant, 2000, 2005); Modelo de aversión a la demora de Sonuga-Barke y colaboradores (Sonuga-Barke, Taylor, Sembi y Smith, 1992), entre otros].

Sin embargo, el *Modelo híbrido de autorregulación y de las funciones ejecutivas* de Russell A. Barkley surgió en los años noventa como una propuesta integradora de los datos experimentales que se obtuvieron hasta el momento tanto desde algunos de los modelos teóricos citados como desde los estudios etiológicos (Servera-Barceló, 2005); y, hasta la actualidad, ha sido el más desarrollado y coherente con los datos experimentales. Dicho modelo localiza los déficits del TDAH en los procesos de inhibición conductual, en algunos componentes del funcionamiento ejecutivo (FE) y en la capacidad de control motor (Artigas y Narbona, 2011).

Según Barkley (1997) la capacidad de control inhibitorio permite un adecuado funcionamiento de cuatro componentes ejecutivos independientes pero

interrelacionados: la memoria de trabajo (MT) no verbal, la internalización del lenguaje (MT verbal), el autocontrol de la activación, las emociones y la motivación; y la planificación y reconstitución. Estas cuatro funciones ejecutivas (FFEE), originadas en la corteza pre-frontal, permitirían planificar, desarrollar y evaluar los comportamientos dirigidos a objetivos (o en síntesis, el funcionamiento adecuado de lo que Barkley ha denominado el componente de “control motor”) a través de su capacidad de influencia y regulación en otros sistemas cerebrales y funcionales (sensorial-perceptivo, motor, mnemónico, lingüístico, emocional,...). Así pues, en conjunto, dicha capacidad de control ejecutivo permitiría:

- Inhibir estímulos irrelevantes/distractores (tanto internos como externos).
- Ejecutar conductas propositivas e intencionales orientadas a la consecución de un objetivo.
- Ejecutar secuencias motoras complejas y/o novedosas.
- Persistir hacia un objetivo.
- Retomar una tarea tras eventos disruptivos.
- Sensibilidad a la retroalimentación.
- Control conductual mediante representaciones internas de la información.

De este modo, este modelo situaría el déficit en el TDAH en la capacidad de control inhibitorio (en forma de retraso madurativo), y como consecuencia, en los componentes de las FFEE citados. Esta relación directa desembocaría finalmente en el trastorno de control motor y autorregulación causante de la sintomatología del TDAH (Servera-Barceló, 2005). El resultado es una conducta difícilmente ajustada a reglas o instrucciones, descontrolada, excesivamente influida por la activación emocional, interrumpida por esfuerzos fugaces y estériles, inconstante, poco afectada por la retroalimentación,... que se produce ante situaciones o tareas en las que el sujeto debe asumir un control ejecutivo (por ejemplo, por ser novedosas, difíciles, poco motivantes,...) y debe desarrollar, aplicar, auto-monitorizar y auto-reforzar su propia ejecución ya que no existe ninguna guía externa ni un programa de contingencia de reforzamiento inmediato (Barkley, 2003).

En la Figura 1 se detallan las características del TDAH dentro del modelo de autorregulación descrito:

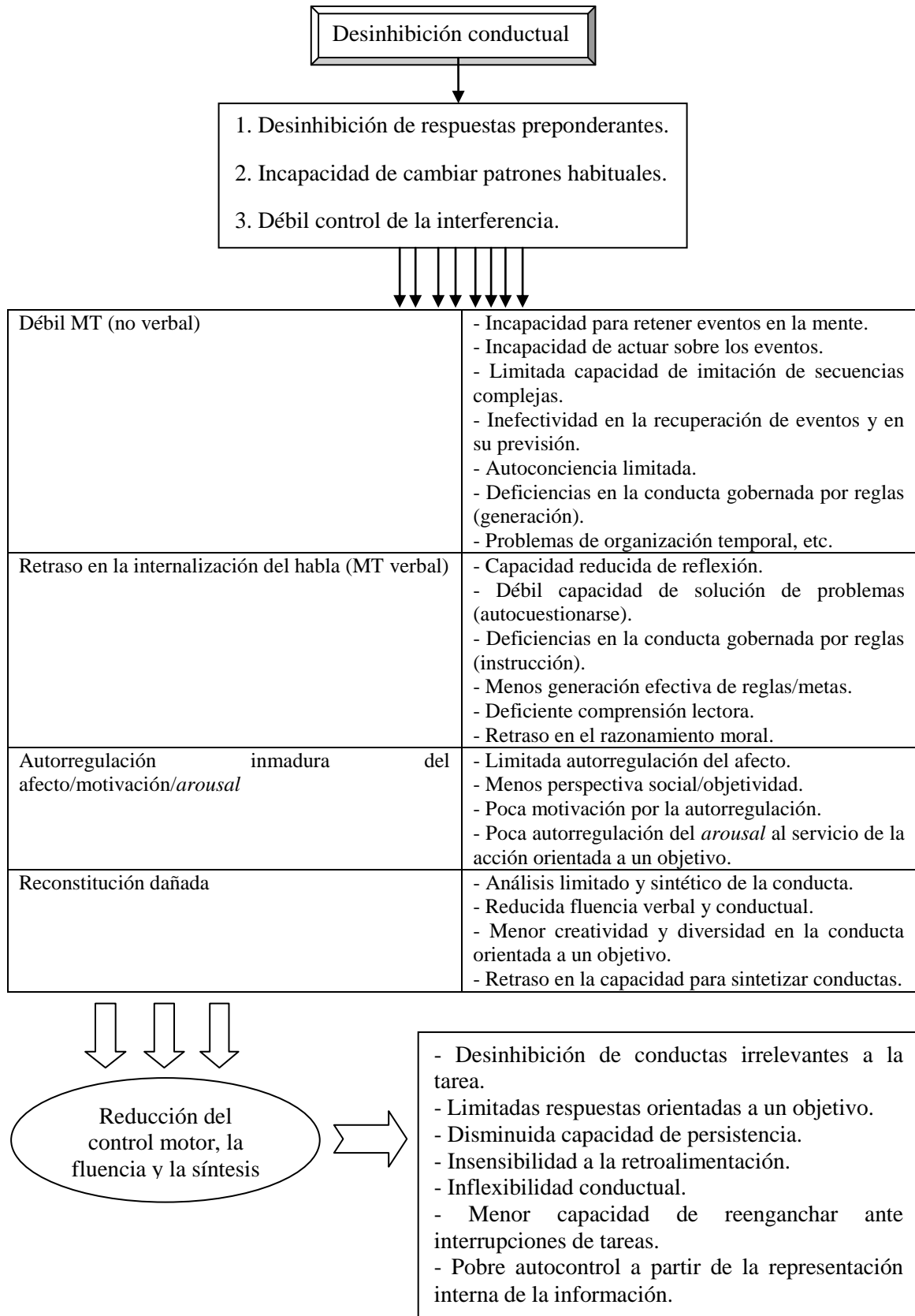


Figura 1.- “Las características del TDAH a partir del modelo de autorregulación de Barkley” (tomado de Servera-Barceló, 2005).

1.2.1. El papel de la atención

Barkley sintetiza y clasifica los hallazgos sobre las funciones atencionales en niños con TDAH en dos formas de inatención: las dificultades en la atención sostenida, más típicamente asociadas al subtipo con predominio hiperactivo-impulsivo; y las dificultades en la atención selectiva, más relacionadas con el subtipo inatento puro.

Los problemas de *atención sostenida*, ampliamente documentados en las investigaciones neuropsicológicas, serían igualmente consecuencia de las disfunciones ejecutivas derivadas de las dificultades en el control inhibitorio. Así, esta vertiente de síntomas de inatención serían un reflejo secundario de la incapacidad de persistir hacia un objetivo y de inhibir estímulos irrelevantes/distractores (Barkley, 1997) en situaciones que deben ser auto-reguladas.

Los problemas de *atención selectiva* que se observan en los casos diagnosticados del subtipo inatento conllevarían más bien dificultades al focalizar la atención (Barkley, 2009) y, por tanto, se trataría de niños distraídos, con una respuesta más reducida a los estímulos, una velocidad de procesamiento lenta, “que sueñan despiertos”, se confunden con facilidad, cometen errores por despistes y tienen baja capacidad de centrarse en los detalles.

1.2.2. Más allá del Modelo Híbrido de Autorregulación y de las Funciones Ejecutivas

De hecho, aunque la evidencia neuropsicológica subraya el TDAH como una condición caracterizada por un síndrome disejecutivo, la disociación remarcada por Barkley ha ido encontrando eco y son abundantes las propuestas que enfatizan las diferencias entre los distintos perfiles/subtipos de TDAH a nivel cognitivo y conductual, así como en los patrones de comorbilidad, neurobiológicos y de respuesta al tratamiento (Diamond, 2005). La cuestión principal que abordan estas nuevas aproximaciones, no tan cercanas a la concepción de “déficit único”, es que la predicción de que el déficit en el control inhibitorio es lo que juega un papel central en el trastorno, no ha sido confirmada en una proporción significativa de casos de TDAH. Estos casos son los que no encuentran cabida en el Modelo de Barkley, tal como el propio autor subrayó proponiendo la posibilidad de que en realidad podrían tratarse de trastornos diferenciados más que subtipos de una misma condición (Barkley, 2003).

Como ya se ha destacado anteriormente, las FFEE son un constructo que engloba un amplio conjunto de procesos superiores que posibilitan una conducta flexible y orientada a objetivos (por ejemplo, el control inhibitorio de respuestas preponderantes o de estímulos irrelevantes, la regulación de la atención, la MT, la planificación e implementación de estrategias, la monitorización de la ejecución, el inicio y fin de acciones, la alternancia atencional, entre otros) (Castellanos et al., 2006). La naturaleza de las FFEE implica, por tanto, la doble vertiente de “influir y ser influidas” en/por otras funciones cognitivas consideradas más básicas (Stuss y Alexander, 2000). Así, cabe la posibilidad de que en el TDAH la alteración primaria en las FFEE no sea necesaria ni suficiente para explicar todos los casos (Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone y Pennington, 2005) o que el bajo rendimiento consistentemente hallado en tareas de funcionamiento ejecutivo se deba a alteraciones subyacentes distintas.

Posteriormente, se han formulado distintas propuestas que pretenden dar respuesta a estas cuestiones y guiar las investigaciones futuras. Por ejemplo, una de ellas señala, en la línea que lo hizo Barkley, que la diferencia fundamental entre los subtipos de TDAH reside en la función cognitiva primariamente afectada, marcando dos caminos alternativos hacia la disfunción ejecutiva (Diamond, 2005):

- a) En el subtipo inatento puro, destacaría el déficit primario en la atención selectiva y, consecuentemente, en la MT. Además, esta condición neuropsicológica vendría acompañada de unos tiempos de reacción y una velocidad de procesamiento significativamente más lentos en una alta proporción de casos. Serían niños con dificultades sociales por ser introvertidos, tímidos y retraídos; y con comorbilidades del tipo ansiedad/depresión y/o los problemas de aprendizaje.
- b) En el subtipo hiperactivo/impulsivo, el déficit primario residiría en la capacidad de inhibición. Serían niños con una elevada inquietud motora y, a pesar de ser más bien extravertidos, tendrían dificultades sociales como consecuencia de su alta impulsividad y su baja capacidad para manejar asertivamente las relaciones con otros niños. Se asociaría con trastornos externalizantes como el trastorno de conducta, el negativista-desafiante o las conductas agresivas.

Así pues, a pesar del gran número de trabajos que se han llevado a cabo sobre el dominio de la neuropsicología del TDAH, aún son necesarias más investigaciones. La alteración en diversos componentes de las FFEE (sobre todo, la capacidad de inhibición, la planificación, la MT y el control atencional), así como en la atención selectiva y sostenida, son los hallazgos más replicados. Sin embargo, la complejidad que entraña el constructo de las FFEE en sí mismo y la alta interrelación existente entre las distintas funciones neurocognitivas, así como determinadas cuestiones metodológicas, han supuesto barreras para la adecuada medición de dichas funciones a través de pruebas objetivas y psicométricas.

Cualquier avance en este sentido repercutiría positivamente en la definición de un modelo neuropsicológico definitivo sobre el TDAH, capaz de describir y explicar los distintos perfiles cognitivos de los subtipos de este trastorno, proporcionando así un apoyo complementario al proceso de evaluación y tratamiento de estos pacientes.

1.3. Bases neurobiológicas del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

A continuación se expondrá una visión general de la neurobiología del TDAH analizando los correlatos más importantes en tres niveles: (1) neuroquímico, (2) neuroanatómico y, finalmente, (3) a nivel neurofuncional.

En primer lugar, la evidencia existente acerca de la *neuroquímica* y la genética molecular del TDAH, apoya la hipótesis de la dopamina (DA), propuesta ya en los años setenta [*Wender's hypothesis* citado en Levy, 1991)] a raíz de la observación de que el tratamiento con psicoestimulantes, o agonistas dopaminérgicos, mejoraba la sintomatología en un alto porcentaje de pacientes con TDAH.

Sin embargo, aún permanece sin aclarar qué mecanismo subyace a la disfunción en el proceso de transmisión de dicho neurotransmisor en el cerebro de pacientes con TDAH (Swanson, Baler y Volkow, 2011). Algunos estudios señalan que se produce un exceso en la densidad del transportador de la dopamina (DAT) como alteración primaria y, por tanto, un déficit de DA como consecuencia de una sobre-recaptación durante la sinapsis; mientras que otros datos experimentales señalan una menor densidad del DAT, siendo el principal factor que contribuiría al déficit de DA una insuficiente liberación del neurotransmisor. Por último, un tercer grupo de resultados apuntaría hacia una

‘hipo-sensibilidad’ de los receptores de DA (Levy y Swanson, 2001; Swanson et al., 2011; Artigas y Narbona, 2011).

Los estudios de genes candidatos en el TDAH han aportado datos que apoyan estas posibilidades dado que los genes más replicados son el DAT1, implicado en la recaptación sináptica; el alelo siete repeticiones del DRD4 y determinado poliformismo del DRD5, ambos relacionados con los receptores dopaminérgicos (Acosta, 2007).

En paralelo a la hipótesis de la DA, también se han encontrado otras evidencias relacionadas con la disfunción de determinados mecanismos noradrenérgicos relacionados con una alteración en la producción de la noradrenalina (NA) o en los receptores noradrenérgicos (Yunta, Palau, Salvadó y Valls, 2006; Acosta, 2007). También en este caso los estudios de genes candidatos han encontrado marcadores genéticos, sobre todo en el receptor ADRA2A y el transportador NET1 del sistema noradrenérgico.

En segundo lugar, y en relación a los *cambios estructurales y funcionales* a nivel cerebral que pueden asociarse al TDAH, los estudios basados en técnicas de neuroimagen han aportado buena cantidad de datos en los últimos años. En 2008, Ellison-Wright y sus colaboradores realizaron un meta-análisis de 7 estudios (114 pacientes y 143 controles) de resonancia magnética estructural (RMe), que utilizaron técnicas de morfometría, con el objetivo de medir las diferencias en la densidad de materia gris entre sujetos con TDAH y controles sanos (Ellison-Wright, Ellison-Wright y Bullmore, 2008). Los resultados indicaron una disminución de dicha densidad en el putamen derecho/región del globo pálido. Con el mismo objetivo, un meta-análisis posterior incluyó 11 estudios (Frodl y Skokauskas, 2012). Además de confirmar los resultados de su predecesor en la muestra pediátrica, encontraron un menor volumen de materia gris en el córtex cingulado anterior (CCA) izquierdo en adultos; así como en el CCA derecho y el núcleo caudado bilateral en niños.

Nakao, Radua, Rubia y Mataix-Cols (2011) realizaron un meta-análisis sobre 14 estudios, encontrando un menor volumen general de materia gris en sujetos con TDAH, sobre todo cuando se analizaron muestras pediátricas. Especialmente se observó menor densidad de materia gris en los ganglios basales (GB), concretamente en el putamen y el globo pálido, así como en la cabeza del núcleo caudado. Por el contrario, se evidenció

un mayor volumen de materia gris en el córtex del cíngulo posterior izquierdo y precuneo.

Otros meta-análisis se han centrado en los posibles cambios funcionales. Entre ellos cabe destacar el llevado a cabo por Dickstein, Bannon, Castellanos y Milham (2006) sobre 16 estudios realizados mediante resonancia magnética funcional (RMf) durante la realización de tareas de toma de decisiones e inhibición de respuesta. En conjunto, encontraron diferencias significativas en zonas pertenecientes tanto al circuito fronto-estriado como al circuito fronto-parietal. Los participantes con TDAH mostraron menor activación en áreas bilaterales del lóbulo frontal (la corteza prefrontal dorso-lateral (CPFDL), ventral izquierda, inferior, orbito-frontal y el CCA); áreas bilaterales del lóbulo parietal; el tálamo derecho; el giro occipital medial izquierdo y un área situada en el *claustrum* derecho que se extiende desde la ínsula al cuerpo estriado. Además, cuando aislaron los estudios que examinaron específicamente la inhibición de respuesta también detectaron hipoactivación en el caudado derecho y en el giro precentral.

Por el contrario, presentaron mayor activación que los controles en la corteza insular, algunas porciones del giro frontal medio y el tálamo, todas ellas en el hemisferio izquierdo; así como en el lóbulo paracentral derecho. Los autores sugirieron que el patrón de hiperactividad encontrado podía reflejar, durante la realización de tareas de toma de decisiones e inhibición de respuesta, bien (1) un proceso de interferencia (posible causa), o bien (2) un proceso de compensación de los déficits (posible consecuencia).

Posteriormente, Cortese et al. (2012) realizaron un meta-análisis sobre 55 estudios de RMf cuyos resultados también reflejaron patrones tanto de hipoactivación como de hiperactivación en personas con TDAH. En los niños con el trastorno se observó menor activación que en los controles en regiones frontales, el putamen bilateral, y en regiones parietales y temporales derechas. En adultos, en el surco central derecho, el giro precentral y el giro frontal medial. A la inversa, las áreas con más activación en el TDAH fueron el cíngulo medial y posterior en niños; y el giro angular derecho y giro occipital medial tanto en niños como en adultos.

Los análisis realizados sin diferenciar a los participantes por edad ofrecieron resultados que coincidían en gran medida con los detectados con el grupo de niños, pero

además se encontraron el giro frontal inferior, el surco central derecho y el lóbulo parietal posterior derecho como áreas hipoactivadas; mientras que el giro de Heschl y el giro frontal inferior aparecieron como áreas hiperactivadas.

Por último, recientemente otro estudio de meta-análisis (Hart, Radua, Nakao, Mataix-Cols y Rubia, 2013) exploró 34 estudios de RMf en niños y adultos con TDAH y controles durante la realización de tareas de inhibición (motora y de interferencia) y de atención. Durante tareas de inhibición en general, en el grupo experimental se observó actividad significativamente disminuida en la corteza frontal inferior derecha que se extendía a la ínsula anterior; el núcleo caudado izquierdo, putamen y tálamo derecho. Dichos niveles también se observaron en zonas de la corteza motora suplementaria derecha y del lóbulo occipital derecho exclusivamente durante la realización de tareas de inhibición motora. La hipoactivación en el CCA se relacionó tanto con tareas de inhibición motora (más en el hemisferio derecho) como de inhibición por interferencia (más en el hemisferio izquierdo).

En tareas de atención, los autores encontraron una activación disminuida en personas con el trastorno en la CPFDL derecha, el putamen izquierdo y el globo pálido, el tálamo posterior derecho (núcleo pulvinar) y la cola del núcleo caudado, extendiéndose a la ínsula posterior, y en el lóbulo parietal inferior derecho, precuneo y lóbulo temporal superior. En comparación con controles, sin embargo, los pacientes mostraron mayor activación en el cerebelo derecho y el cuneo izquierdo.

En conjunto, los datos anteriores permiten establecer como bases neuronales más frecuentemente relacionadas con el TDAH, a nivel estructural y funcional, las anomalías en la corteza prefrontal (CPF) y sus dianas subcorticales de los GB, el tálamo y el cerebelo, especialmente en el hemisferio derecho. Además, a pesar de que la influencia suscitada por la teoría de Barkley conllevó que la gran mayoría de los estudios de neuroimagen se centrara en áreas frontales, posteriormente también se han presentado datos acerca de la implicación de determinadas áreas corticales de los lóbulos temporal y parietal (los cuales también resultan altamente conectados a la CPF mediante circuitos de largo alcance, pues sólo así ésta es capaz de orquestar la cognición y la acción).

Son muchos los intentos de aunar las evidencias neuroquímicas, comentadas al comienzo de este apartado, con los datos sobre los correlatos neuroanatómicos y

neurofuncionales más consistentes. Los trabajos de Castellanos y sus colaboradores (Castellanos, 1997; Swanson, Castellanos, Murias, LaHoste y Kennedy, 1998; Paule et al., 2000); Castellanos, 2001) y de Arnsten y sus colaboradores (Arnsten, Steere y Hunt, 1996 citado en Yunta et al., 2006; Arnsten, 2001; Arnsten, 2009a; Arnsten, 2009b) destacan a este respecto. La hipótesis ampliamente respaldada de estos autores es que los mecanismos defectuosos de transmisión de catecolaminas afectan al funcionamiento de las redes neuronales implicadas en el TDAH. En términos generales, estos autores explican que la transmisión inadecuada de DA y/o NA que presentan los pacientes con TDAH no permite el correcto funcionamiento de (1) la CPF y (2) los sistemas dopaminérgicos subcorticales (meso-cortical y nigro-estriado); en definitiva, del circuito cortico-estriado-talámico-cortical.

Por un lado, la CPF es una zona muy sensible al “ambiente” químico y requiere niveles óptimos de NA y DA, ya que las espinas dendríticas de sus células piramidales contienen receptores de noradrenalina alpha-2A y receptores de dopamina de las familias D1 y D2. Ambos neurotransmisores tendrían funciones distintas pero complementarias en la transmisión neural de las distintas redes de la CPF. Sus respectivos receptores catecolaminérgicos estarían idealmente ubicados para regular e integrar la gran cantidad de estimulación entrante en la corteza, mejorando la tasa de señales relacionadas con estímulos relevantes frente al “ruido neuronal” y facilitando la puesta en marcha de las FFEE de cara a una regulación “*top-down*”.

Por otro lado, los sistemas subcorticales de DA conformarían el segundo sustrato neuronal de los déficits cognitivos del TDAH dado que sus distintos núcleos formarían redes cuyas dianas serían, por un lado, áreas dorsolaterales de la CPF y, por otro lado, áreas orbitofrontales y mesiales de la misma. En este caso, la DA y su transportador presináptico DAT1 serían los principales protagonistas, creando una “vía indirecta” de déficit de las funciones de la CPF al desequilibrar el correcto balance excitador *versus* inhibitor de dichas áreas prefrontales desde los GB y el cerebelo.

1.3.1. Las redes neuronales involucradas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

Las alteraciones neuroanatómicas y neurofuncionales observadas en el TDAH que hemos expuesto hasta ahora, se presentan en diversas áreas que actúan entre sí formando sistemas o circuitos, más que en áreas cerebrales aisladas (Halperin y Schulz,

2006; Almeida Montes, Ricardo-Garcell, Prado Alcántara y Martínez García, 2010; Swanson et al., 2011; Cortese et al., 2012; Castellanos y Proal, 2012). Por ejemplo, Cortese et al. (2012) y Proal, Olvera, Blancas, Chalita y Castellanos (2013) realizaron sendas revisiones, cuantitativa y cualitativa respectivamente, sobre las que derivaron conclusiones desde la perspectiva de los circuitos cerebrales (más allá del citado circuito fronto-estriado) y su relación con el comportamiento y funcionamiento cognitivo en el TDAH.

A continuación se enumeran los circuitos o redes neuronales que en ambos trabajos se contemplan como alterados en el trastorno, relacionándolos con los resultados anteriormente expuestos sobre zonas más específicas y las implicaciones neuropsicologías que se derivan:

- *Circuito de las FFEE*. En el TDAH determinados componentes (CPF, núcleos de los GB, lóbulo parietal inferior, cerebelo,...) han mostrado repetidamente hipoactivación, sobre todo durante la realización de tareas de inhibición de respuesta, pero también en estudios de RMf en reposo.

Dicho circuito es el encargado de guiar las acciones de una persona hacia metas u objetivos y los procesos de toma de decisiones, integrando la información del mundo exterior con las representaciones internas. También se relaciona con la capacidad de flexibilidad cognitiva durante el procesamiento de información, permitiendo alternar la atención entre tareas distintas; con el control atencional, la planificación, la monitorización de la propia ejecución y la MT, entre otras.

- *Circuito atencional dorsal*. Determinadas áreas de este circuito (sobre todo el surco intraparietal, aunque también la corteza premotora) también tienden a mostrarse hipoactivadas en el TDAH. Los autores especifican la importancia de la activación disminuida encontrada en áreas del circuito visual (p ej. región occipital medial) para el funcionamiento de esta red dorsal, aunque típicamente sea un circuito que ha recibido poca atención en el TDAH.

El circuito dorsal estaría implicado en la selección de estímulos sensoriales bajo el filtro de los objetivos o expectativas personales durante el procesamiento ejecutivo en tareas de atención visual, y se relacionaría con síntomas de desatención cuando no se tiene una motivación intrínseca para realizar una tarea. La red visual facilitaría además

una adecuada atención visual sostenida y la capacidad de suprimir estímulos irrelevantes.

- *Circuito atencional ventral.* En este caso se ha observado tanto patrones de hiperactividad (durante la realización de tareas de atención con distractores) como de hipoactividad (por ej. en la ínsula).

Este circuito coopera con el dorsal para regular la atención, en este caso, monitorizando los estímulos externos salientes o conductualmente relevantes, e interrumpiendo la actividad que está en marcha para reorientar la atención cuando sea necesario. Así pues, se ha especulado que la hipoactividad en el mismo puede dar cuenta de la dificultad que tienen las personas con TDAH para detectar regularidades e irregularidades en su entorno; mientras que el patrón de hiperactividad podría subyacer a la mayor distractibilidad de estos pacientes dado que la actividad en este circuito necesita suprimirse para dejar de prestar atención a estímulos irrelevantes.

- *Circuito de activación por defecto.* La actividad de este circuito se correlaciona negativamente con la activación del relacionado con las FFEE y, sin embargo, en el TDAH parece existir una menor supresión de la actividad en este circuito (por ej. hiperactividad en el precuneo), lo cual provocaría una interferencia en la actividad de la red ejecutiva y atencional dorsal que se ponen en marcha durante la realización de tareas externas no “autorreferenciales”.

Dicha interferencia estaría relacionada con las fluctuaciones en la atención evidenciada en el TDAH.

- *Circuito de recompensa.* Se ha propuesto que las alteraciones estructurales (menor tamaño) en determinadas áreas de este sistema (por ej. CCA, cuerpo estriado, globo pálido) se relacionan con los datos que indican que individuos con TDAH tienden a preferir recompensas menores a corto plazo en lugar de recompensas mayores a largo plazo, exhibiendo síntomas de impulsividad.

Por último, y aunque los datos resultan más contradictorios, estos autores también destacan la posible contribución del circuito somatomotor en el TDAH (por ej. hipoactividad en regiones precentrales junto con disminuida actividad también en la zona medial del giro frontal superior, en la corteza motora suplementaria, etc.), cuyas

alteraciones también podrían relacionarse con la dificultad de inhibir respuestas motoras.

La aproximación presentada da cuenta de los modelos neuropsicológicos expuestos en apartados anteriores, sin embargo, las disociaciones cognitivas según el subtipo de TDAH también deben poder explicarse por relativas disociaciones neurobiológicas. Así, Diamond (2005) sintetiza los hallazgos en la neurobiología del TDAH y los patrones de respuesta a los fármacos psicoestimulantes proponiendo diferenciar entre las áreas cerebrales primariamente afectadas en función del subtipo de TDAH. Las alteraciones en las zonas subcorticales del ampliamente comentado circuito fronto-estriado (por ejemplo, en el cuerpo estriado), donde el correcto funcionamiento del DAT jugaría el papel fundamental, estarían más relacionadas con el perfil hiperactivo/impulsivo; mientras que la alteración primaria en áreas de la CPF, donde el papel fundamental lo jugarían los receptores de DA y NA, lo estaría con el perfil inatento, conllevando una mayor afectación del circuito fronto-parietal.

Cabe destacar, no obstante, que a pesar de los elaborados intentos de integrar y unificar los resultados obtenidos en los distintos campos de estudio sobre el TDAH, la heterogeneidad de los datos ha sido difícil de sortear. Las causas subyacentes son variadas, entre aquellas con mayor incidencia se encuentran determinados aspectos metodológicos, como son la heterogeneidad en los criterios de inclusión/exclusión para la selección de las muestras, encontrado disparidad entre edades, comorbilidades, dosis y tipo de medicación, gravedad de los síntomas, etc. Por otro lado, en las investigaciones neuropsicológicas es frecuente encontrar que una misma función cognitiva es evaluada con tareas distintas, de forma que al considerar estudios distintos se dificulta la posibilidad de concluir sobre una base homogénea. Finalmente, son aún escasos los estudios que realizan comparaciones en función del subtipo de TDAH, y los resultados en este sentido apuntan cautela dada las diferencias remarcadas en los últimos años, tanto a nivel neurobiológico como neuropsicológico, en cuanto a los subtipos que se han establecido en este trastorno.

1.4. Tratamiento farmacológico con psicoestimulantes en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

Muchas décadas de investigación han puesto de manifiesto que el tratamiento farmacológico puede mejorar los síntomas centrales de TDAH en niños, adolescentes y

adultos (Greydanus, Kaplan y Antshel, 2013). Los fármacos pueden ser estimulantes (metilfenidato, dextrometilfenidato, dextroanfetamina y anfetamina) o no-estimulantes (atomoxetina, antidepresivos, antipsicóticos atípicos, agonistas α -adrenérgicos, entre otros), siendo los primeros los más frecuentemente prescritos y, más concretamente, las preparaciones de *metilfenidato* (MPH) frente a los derivados anfetamínicos. Aproximadamente, entre el 70-90% de los pacientes con TDAH responden positivamente a la medicación psicoestimulante, siendo el tratamiento más eficaz. Sin embargo, aún no existen marcadores biológicos que permitan determinar las ventajas de optar por una línea de tratamiento específica frente a otra en un caso concreto, por lo que normalmente el manejo farmacológico de este tipo de pacientes se determina con la propia prescripción de uno de los estimulantes y la monitorización de sus efectos beneficiosos y/o adversos, bimestral o trimestralmente, para el debido ajuste cualitativo y cuantitativo del tratamiento (Wigal, 2009; Fernández-Mayoralas, Fernández-Perrone y Fernández-Jaén, 2012).

En España, son tres las formulaciones autorizadas para el tratamiento del TDAH en niños mayores de 6 años que están basadas en el MPH como compuesto activo (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2009; Montañés-Rada, Gangoso-Fermoso y Martínez-Granero, 2009; Cunill y Castells, 2014): una de liberación inmediata (Ritalin©) y dos de liberación prolongada (Concerta© y Medikinet cápsulas©) (Tabla 3).

Tabla 3.- Preparaciones de metilfenidato autorizadas en España.

Presentación (marca)	Dosis (mg)	Tiempo hasta acción clínica (minutos)	Duración del efecto (horas)
Ritalin©	5, 10 ó 20	≈ 20	≈ 3-5
Concerta©	18, 27, 36 ó 54	≈ 30	≈ 8-12
Medikinet cápsulas©	10, 20, 36 ó 54	≈ 20	≈ 8

El MPH es un agente con propiedades estimulantes en el sistema nervioso central, cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la recaptación de DA y

NA en la neurona pre-sináptica y el aumento de su liberación en el espacio sináptico (Solanto, Arnsten y Castellanos, 2001). Por tanto, y aunque aún no se conoce con toda exactitud su mecanismo de acción, su efecto terapéutico parece residir en su capacidad para corregir los déficits en la transmisión catecolaminérgica característica del TDAH en los circuitos neuronales de la CPF, los GB, el cerebelo, y sus interconexiones.

The Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA Cooperative Group, 1999) supuso un antes y un después en el campo de la investigación sobre el tratamiento de niños con TDAH. El MTA comparó, en una muestra de 579 sujetos de entre 7-9 años, la eficacia de cuatro condiciones de tratamiento a las cuales dichos sujetos fueron asignados de manera aleatoria (Pelham, 1999): a) farmacológico (con el tipo de psicoestimulante y su dosis adaptada individualmente), b) terapia de conducta multicomponente (ámbito escolar-profesores, ámbito familiar-padres y a través de un campamento de verano en los propios niños), c) la combinación de farmacoterapia y psicoterapia, y d) tratamiento comunitario estándar y de libre elección (grupo control). Se elaboró un manual de tratamiento para asegurar su estandarización. La duración del tratamiento fue de 14 meses, con múltiples medidas recogidas también durante el tratamiento, además de un seguimiento longitudinal posterior de 10 y 22 meses. Los resultados, al finalizar los 14 meses de tratamiento, evidenciaron una mejoría significativa en los síntomas centrales del TDAH y el trastorno oposicionista-desafiante en las cuatro condiciones, pero los grupos de farmacoterapia (en su mayoría con MPH) y tratamiento combinado mejoraron en mayor grado frente a los otros dos grupos (b y d) (Pelham, 1999; Murray et al., 2008). Además, aunque el tratamiento combinado no significó una ventaja añadida frente a la farmacoterapia en la sintomatología central del TDAH, sí lo fue en otras medidas asociadas. Por ejemplo, junto con la medicación, la psicoterapia fue un complemento clave en la mejoría de los niños con comorbilidades de ansiedad/depresión o trastorno oposicionista-desafiante, en los indicadores de mejoría en la relación padres-hijos (registradas por observadores ciegos) y en la satisfacción expresada por padres y profesores. Además, en los niños de la condición combinada fueron efectivas dosis de medicación un 20% más bajas, es decir, dicho grupo requirió una menor exposición a los psicoestimulantes.

El seguimiento longitudinal posterior que se realizó en el MTA también aportó, por primera vez, datos sobre la eficacia a largo plazo de los distintos tratamientos en el TDAH. A los 10 meses de seguimiento tras finalizar la intervención del MTA (en total

24 meses desde el inicio), la mejoría de los grupos de farmacoterapia y tratamiento combinado siguieron siendo superiores sobre los otros dos grupos (b y d), sin embargo, el tamaño del efecto se redujo a la mitad del obtenido a los 14 meses de tratamiento. Dicha reducción pudo explicarse en parte por el hecho de que algunos participantes del grupo de psicoterapia comenzaron un tratamiento farmacológico tras el estudio y, al revés, algunos de los sujetos previamente medicados (con/sin tratamiento psicoterapéutico combinado) dejaron de hacerlo. Hay que resaltar, por tanto, que el efecto beneficioso del tratamiento farmacológico intensivo durante los 14 meses del estudio tuvo cierta persistencia a largo plazo aún cuando se abandonó el tratamiento dentro de los 10 meses siguientes.

Por el contrario, en la segunda medida longitudinal a los 22 meses tras finalizar la intervención (en total 36 meses), ya no se detectaron diferencias significativas entre los grupos, aunque cada grupo seguía mostrando mejorías significativas respecto de su línea base (por ejemplo, la mitad de los niños ya no cumplían los criterios para TDAH).

Por último, en general, se identificaron tres patrones de respuesta al tratamiento que evidenciaron cierta interrelación entre la gravedad de los síntomas y el grado de eficacia de los tratamientos: (1) aquellos niños que mostraron una pequeña mejoría inicial, la cual fue aumentando de forma muy gradual a lo largo del tratamiento (34% de la muestra); (2) aquellos que mostraron una gran mejoría al inicio del tratamiento y que se mantuvo hasta los tres años (52%); y (3) aquellos que mostraron una gran mejoría al inicio del tratamiento que, sin embargo, fue decreciendo a lo largo del tiempo (14%). Los participantes que mostraron el patrón 2 habían mostrado una menor severidad de los síntomas y de las medidas psicosociales en la línea base. Por el contrario, el patrón 3 fue más típico de los sujetos con una línea base más deteriorada, cocientes intelectuales y habilidades sociales más bajos y con mayor número de comorbilidades.

Así pues, los profundos análisis que se realizaron de los resultados del estudio MTA permitieron establecer el tratamiento combinado como la mejor opción para el manejo de los niños con TDAH, sobre todo cuando se tienen en cuenta medidas compuestas tanto por los síntomas diagnósticos centrales del trastorno (inatención e hiperactividad/impulsividad), como por otras condicionales psicosociales personales y familiares, las cuales inevitablemente también influyen en la calidad de vida de estos pacientes. Hasta la actualidad, no ha vuelto a diseñarse una investigación de la misma

envergadura que el MTA, por lo que sigue siendo una referencia para las guías clínicas más actuales. De hecho, muy pocos estudios bien diseñados aportan nueva y mejor evidencia sobre los efectos a largo plazo del tratamiento con psicoestimulantes/psicoterapia y la efectividad de ambos tratamientos en combinación.

Aún a pesar de la importancia de los datos aportados por el estudio MTA, hay que destacar que éste sólo incluyó niños diagnosticados del subtipo combinado del TDAH. Es importante preguntarse en qué medida los resultados descritos pueden extenderse o no a los niños del subtipo inatento, dada la relativa divergencia que ambos perfiles han presentado a nivel clínico, neuropsicológico y neurobiológico. De hecho, tal como sintetiza Diamond (2005), la mayoría de los niños (posiblemente hasta el 90%) del subtipo combinado responden positivamente a la medicación con MPH en dosis moderadas-altas. Por el contrario, un significativo porcentaje de niños del subtipo inatento puro no se benefician del tratamiento con MPH y, cuando lo hacen, la respuesta suele darse en dosis bajas (Milich, Balentine, y Lynam, 2001). Bajo esta consideración, estudios futuros deberán arrojar luz acerca de cómo responden los niños inatentos a los tratamientos conductuales multicomponentes y los tratamientos combinados, de cara a perfeccionar la individualización del tratamiento en estos pacientes.

Después del estudio MTA, diversas investigaciones han ido más allá de la mera consideración de la mejoría en los síntomas conductuales y se han centrado en indagar qué beneficios específicos tienen los estimulantes sobre los déficits cognitivos del TDAH. Aquí nos centraremos en aquellos que analizan dichos efectos sobre las FFEE y la atención, por ser las variables neuropsicológicas claves de este trastorno.

Por ejemplo, en una revisión llevada a cabo sobre 40 estudios con un diseño de grupo control y placebo (Pietrzak, Mollica, Maruff y Snyder, 2006), se concluyó que el tratamiento con MPH de liberación inmediata parece aumentar el metabolismo en circuitos frontoestriados, y mejora la función cognitiva en niños con TDAH. En general, el 63,5% de los estudios habían encontrado mejoría significativa en algún dominio cognitivo frente al 36,5% que refirió empeoramiento o ningún cambio. Más concretamente, el 71,4% de los estudios incluidos señalaron mejora significativa en la planificación/flexibilidad cognitiva, el 70,6% en la atención/vigilancia, el 69,7% en el control inhibitorio y el 50% en la memoria de trabajo. Además, cuando se manipuló más de una condición de tratamiento, los efectos de dosis altas de MPH fueron más

consistentes en la atención/vigilancia y la MT; mientras que tanto las dosis bajas como altas influyeron positivamente en la planificación/flexibilidad cognitiva y el control inhibitorio. Dada la heterogeneidad de algunos datos, estudios de meta-análisis también han analizado esta interacción entre diferentes dosis de MPH. Por ejemplo, Coghill et al. (2014) señala que aunque la capacidad de inhibición de respuesta, en general, mejora significativamente tras la administración de MPH, en comparación con grupos placebo, parece que las dosis más eficaces tienden a ser las bajas.

Otra revisión (Swanson et al., 2011) sugiere que el efecto beneficioso de la medicación estimulante en el TDAH ha sido documentada de forma consistente en un amplio rango de funciones cognitivas, en estudios adecuadamente controlados que han usado baterías neuropsicológicas. Sin embargo, también destaca que dicha mejoría se ha observado menos prominente en tareas con mayor carga de FFEE (inhibición, MT, formulación de estrategias, planificación y flexibilidad cognitiva). Además, también relaciona esta evidencia con el hecho de que algunos estudios han puesto de manifiesto que la dosis óptima de medicación necesaria para suscitar una mejoría significativa puede diferir entre distintas funciones cognitivas, de forma que altas dosis pueden mejorar unos dominios (por ejemplo, atención/vigilancia) pero no otros (por ejemplo, planificación).

Por otro lado, estos autores también analizan el efecto del tratamiento con psicoestimulantes en el funcionamiento de la red de activación por defecto en relación a la evidencia, expuesta anteriormente, de que los sujetos con TDAH tienen mayores dificultades para suprimir su actividad interfiriendo en el correcto funcionamiento de los circuitos necesarios para la ejecución activa de tareas cognitivas (por ejemplo, el circuito de las FFEE o atencional dorsal). En este sentido, sugieren que el aumento de DA/NA a través del MPH modularía la interrelación entre dichos sistemas promoviendo la supresión de la red por defecto de forma pertinente, aliviando los síntomas de inatención (en cualidad y consistencia) y, en general, aumentando la eficacia del procesamiento cerebral. A este respecto, Coghill et al. (2014), tras un meta-análisis sobre 8 estudios, también encontró un efecto positivo significativo del MPH en la variabilidad intra-individual de los tiempos de reacción en diversas tareas. Por último, Swanson et al., 2011 también analizan los estudios sobre la relación entre el tratamiento con MPH y el funcionamiento del circuito de recompensa. Los datos apuntan a un aumento en la capacidad de regular la motivación por parte de los niños con TDAH, al

mejorar su rendimiento atencional incluso en tareas aburridas o no intrínsecamente motivantes para ellos, gracias al aumento de DA en el estriado ventral.

A nivel neurobiológico también se han obtenido datos que apoyan la eficacia del tratamiento con psicoestimulantes. Algunas revisiones de meta-análisis han presentado datos de normalización en el volumen y activación de determinadas áreas en sujetos tratados farmacológicamente. Por ejemplo, Nakao et al., (2011) encontró que el menor tamaño en el núcleo caudado tendía a normalizarse en sujetos medicados, en comparación con aquellos que no estaban siendo tratados. Además, durante tareas de atención, los sujetos medicados presentaron menos diferencias en la activación de ese mismo núcleo respecto del grupo control. También se encontró una correlación positiva entre el uso de psicoestimulantes y la normalización de la activación del CPFDL (Hart et al., 2013). Por otro lado, las diferencias entre el grupo de TDAH y el grupo control resultaron aún mayores, tanto en niños como en adultos, cuando los sujetos no presentaban historial de tratamiento farmacológico (Frodl y Skokauskas, 2012). No obstante, parece que se hacen necesarios nuevos estudios longitudinales en los que se aísle adecuadamente el efecto de otros factores, por ejemplo, la maduración del sistema nervioso central asociada a la edad (Proal et al., 2013).

En síntesis, el tratamiento de los síntomas centrales del TDAH con MPH ha demostrado su eficacia en distintos niveles de análisis durante décadas, siendo actualmente la intervención de primera elección para estos pacientes por los servicios médicos. Sin embargo, hay que recordar que aunque la medicación mejora la esfera conductual, es decir, los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad; así como gran parte de los déficits cognitivos, toda intervención debe ser comprehensiva y procurar mejorar todas las esferas de una problemática. En el TDAH, dichas esferas incluyen el ámbito familiar, el rendimiento académico y las relaciones sociales, frecuentemente mermadas en estos niños, así como las condiciones comórbidas que no responden al MPH; es precisamente en este punto donde existe acuerdo acerca de la importancia de la terapia psicológica (García-Pérez, Expósito-Torrejón, Martínez-Granero, Quintanar-Rioja y Bonet-Serra, 2005; de Dios, Cardó y Servera, 2006). Así, los tratamientos psicológicos actuales abordan los siguientes componentes: intervención en el contexto familiar (entrenamiento de los padres, resolución cooperativa de problemas y terapia familiar), en el contexto educativo (apoyo conductual positivo, tutorías individualizadas y apoyo dentro del aula) y el propio niño (modificación de

conducta, técnicas de relajación y control de la activación, terapia cognitiva, entrenamiento en habilidades sociales, entre otras). De esta forma, se centran en la reducción de los síntomas del TDAH, pero también en reducir el riesgo de complicaciones; proporcionar conocimiento al menor y su entorno sobre la problemática; adaptar el entorno a las necesidades del niño; mejorar las habilidades de afrontamiento de los menores, padres y educadores; y, finalmente, cambiar las percepciones desadaptativas (López Soler y Romero Medina, 2013).

Según los resultados de un estudio de meta-análisis sobre 74 estudios que comparaban todos los tipos de intervención, en la Figura 2 se muestra un ejemplo de cómo las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas tienen un beneficio complementario, incidiendo sobre objetivos ligeramente distintos en la problemática del TDAH (conductual, social, cognitiva y emocional).

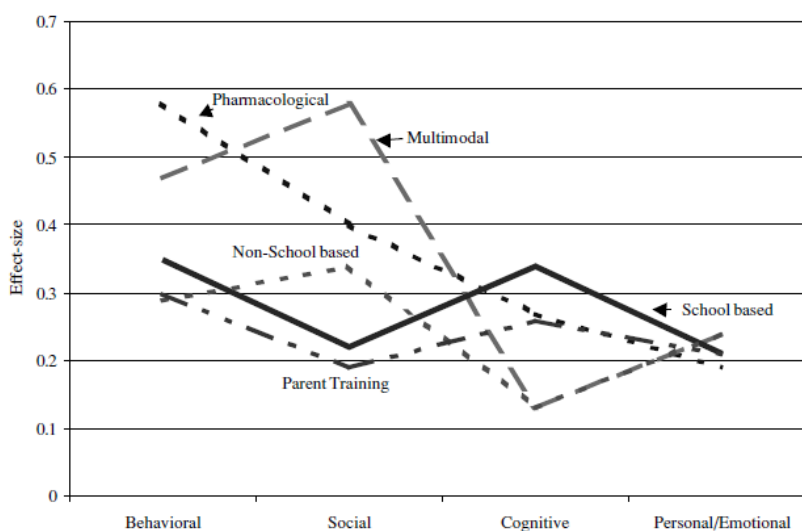


Figura 2.- Tamaños del efecto medios sobre distintas variables dependientes en función del tipo de intervención (tomado de Purdie, Hattie y Carroll, 2002).

Además, en la Figura 3 se representa cómo el beneficio relativo de una intervención varía en función de las medidas dependientes que se hayan usado para medirlo y de quién sea el informador de dichos cambios. Por ejemplo, los padres son los que detectan mayores cambios en los síntomas de inatención gracias a las intervenciones; pero los propios niños refieren que éstos son los síntomas que menos mejoran.

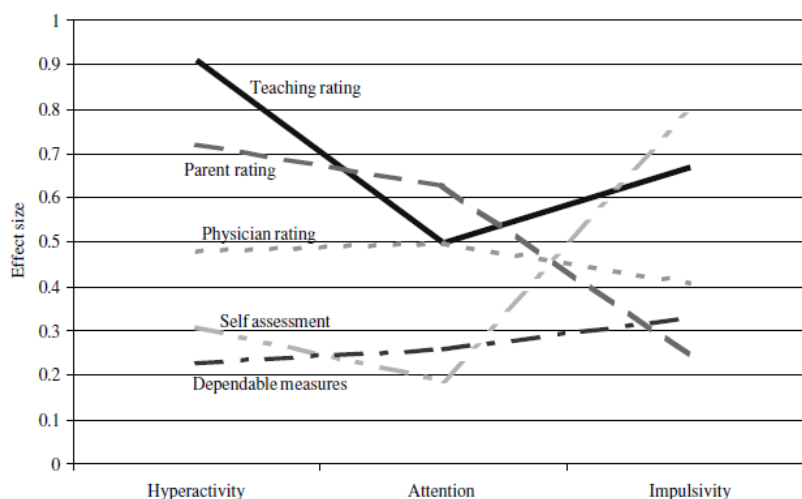


Figura 3.- Tamaños del efecto medios para las tres medidas conductuales en función de quién informa de los cambios (tomado de Purdie et al., 2002).

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El *objetivo* de estudio es “explorar, en población pediátrica, el efecto del tratamiento farmacológico más frecuente entre los psicoestimulantes (el metilfenidato), en (1) los síntomas conductuales y (2) las funciones cognitivas nucleares del TDAH, es decir, aquellas referidas a las funciones ejecutivas y, en concreto, en relación a la memoria de trabajo, la capacidad de inhibición, la flexibilidad cognitiva y la atención selectiva y sostenida. Dicha exploración se llevará a cabo con un diseño intra-sujeto a través de dos condiciones: a) cuando se encuentran bajo efecto de la medicación con metilfenidato y b) tras un período de descanso del tratamiento”.

La *hipótesis de partida* de este estudio es que el MPH producirá una mejoría tanto en los síntomas conductuales como en todas las funciones cognitivas evaluadas, es decir, los participantes mostrarán mejor rendimiento cuando estén bajo el efecto de la medicación. Además, la mejoría en los síntomas conductuales resultará mayor que la observada en las funciones cognitivas.

3. MÉTODO

3.1. Participantes

Un total de 11 niños y adolescentes fueron reclutados a través del Servicio de Neurología (consultas externas) del Hospital Universitario de Getafe (HUG). Diez de los niños fueron derivados de la consulta de Neuropediatría y evaluados por la autora de

este trabajo durante la realización de sus prácticas. La información del participante restante se obtuvo a través de la base de datos de la consulta de Neuropsicología.

Los *criterios de inclusión* fueron los siguientes:

- a) Niños/as entre 8 y 16 años de edad.
- b) Diagnóstico de TDAH inatento, hiperactivo/impulsivo o combinado.
- c) Un CI dentro de “rangos normales” ($80 \leq CI \leq 120$) según la propia clasificación de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños IV.
- d) Con tratamiento farmacológico a base de MPH (Ritalin©, Concerta© o Medikinet cápsulas©).
- e) La dosis y la respuesta al fármaco debía estar estabilizada, es decir, en el momento de la evaluación y según juicio médico, el perfil de tratamiento en un caso concreto debía estar siendo efectivo y no requerir de nuevos ajustes o modificaciones en relación a la dosis y/o tipo de fármaco.
- f) Los participantes no debían presentar historia de daño neurológico ni discapacidad sensorial o motora.
- g) Dada su alta prevalencia en los pacientes con TDAH, sólo se aceptaron el trastorno específico del aprendizaje, el trastorno de conducta y el trastorno oposicionista-desafiante como condiciones comórbidas.

Así, las características clínicas y socio-demográficas de los 11 participantes que han conformado la muestra se puede resumir en los siguientes términos: en relación al sexo, 7 son hombres y 4 mujeres; con una edad media de 11 años y 5 meses (edad mínima de 9 años y 2 meses, y edad máxima de 15 años y 1 mes; Desv. Típ = 1,99); en relación al diagnóstico de TDAH, 4 tienen perfil de subtipo inatento, 2 de subtipo hiperactivo/impulsivo y 5 de subtipo combinado; 6 no presentan ninguna comorbilidad y entre los 4 restantes, el trastorno específico del aprendizaje es la condición asociada más frecuente; 6 reciben tratamiento con MPH de liberación prolongada, 4 de liberación inmediata y 1 niño tomaba una combinación de ambos tipos; 8 de los niños no habían repetido curso escolar y 6 niños estaban recibiendo apoyo intra/extra escolar. Finalmente, el tiempo medio transcurrido entre la última toma del medicamento y la

evaluación fue de 166,25 minutos (entre 2 y 3 horas; Desv. Típ. = 77,177) en los casos que recibían MPH de liberación inmediata y de 227,50 minutos (entre 3 y 4 horas; Desv. Típ. = 159,554) en los casos que recibían MPH de liberación prolongada.

3.2. Medidas

Se utilizaron dos tipos de medidas para explorar el efecto del tratamiento con MPH en los niños con TDAH:

A) Conductuales:

- *Cuestionario de Conducta Infantil para Padres, forma abreviada* (adaptado de Conners; CPRS-48). Las escalas de valoración de Conners fueron diseñadas específicamente para la evaluación de los síntomas centrales del TDAH (Conners, 1997, citado en López Soler y Romero Medina, 2013). Son ampliamente utilizadas tanto en el proceso diagnóstico como para evaluar los cambios en la conducta de niños que reciben medicación psicoestimulante (Campos, Alecha, García, Gamissans y Santacana, 2002). Se trata de un listado de síntomas (48 ítems en dicha versión abreviada) con un formato de escala Likert (“nada/ poco/ bastante/ mucho”). Diez de los ítems se puntúan con 0, 1, 2 ó 3 puntos para obtener un índice representativo de las conductas que se consideran prototípicas de la hiperactividad, y que son las más sensibles al tratamiento con psicoestimulantes. La media para niños es de 8 puntos y la desviación típica de 5. El punto de corte para TDAH se sitúa en 18 puntos.

B) Neuropsicológicas:

- *Test de Atención d2* (Brickenkamp y Cubero, 2002). Se trata de una prueba específica para la evaluación de la atención selectiva y sostenida, dentro de los llamados “test de cancelación”. Mide la capacidad de atender selectivamente a ciertos aspectos relevantes de una tarea mientras se ignoran los irrelevantes, haciéndolo además de forma rápida y precisa. Las variables de este test son 7 y en conjunto proporcionan un reflejo del funcionamiento de la motivación y del control inhibitorio en un sujeto particular. El objetivo puede ser diagnóstico y/o para evaluar la eficacia los tratamientos. En el Anexo 3 se incluye una descripción detallada de las variables y a continuación se recoge la hoja de estímulos de la prueba:

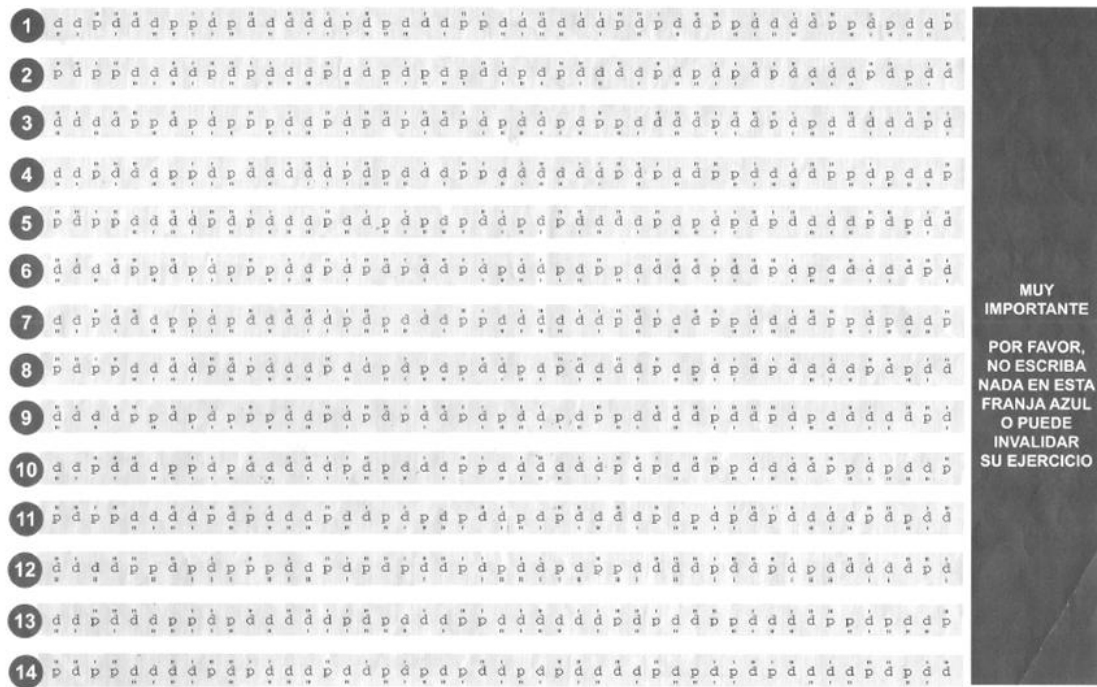


Figura 4.- Hoja de estímulos del Test de Atención d2.

- *Subtest de Dígitos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños IV (WISC-IV; Wechsler, 2005).* Se aplica en dos formas: directa (DD: repetición en el mismo orden) e inversa (DI: repetición en orden inverso). Estas dos formas representan, respectivamente, una medida de la capacidad para retener temporalmente en la memoria a corto plazo cierta información (*span* o amplitud atencional) y para trabajar u operar con ella para producir un resultado (MT). Se obtienen 3 puntuaciones: DD, DI y Total (DD+DI), ofreciéndose baremos independientes para cada tipo de puntuación.

- *Subtest de Letras y números del WISC-IV (Wechsler, 2005).* En este caso se obtiene una única puntuación total. Es equivalente a la puntuación total en Dígitos aunque con mayor grado de complejidad, pues el niño ha de operar con dos estímulos diferentes (letras y números) de forma paralela.

El cómputo de las puntuaciones de ambos subtest permite obtener un índice general de la MT del participante.

- *Test de los Cinco Dígitos (FDT; Sedó, 2007).* Este test se desarrolló como una versión del conocido Test de Stroop (Golden, 1994) que se pudiese aplicar en cualquier idioma. Mide la velocidad de procesamiento, la atención sostenida, la inhibición de respuestas automáticas y la eficiencia en la alternancia entre procesos mentales. El test está compuesto de cuatro partes de complejidad creciente: las dos primeras, ‘Lectura’ y

‘Conteo’, miden procesos sencillos y automáticos; mientras que las partes de ‘Elección’ y ‘Alternancia’ miden procesos más complejos que requieren un control mental activo, esto es, el conteo de dígitos cuando están presentados en cantidades conflictivas o la alternancia entre el conteo y la lectura en alguno de esos ítems conflictivos. Estas medidas permiten obtener dos índices: a) Inhibición de la respuesta (capacidad de inhibir una respuesta automática a favor de una menos preponderante); b) Flexibilidad mental (capacidad de alternar entre dos reglas u operaciones, rompiendo una rutina cognitiva). En el Anexo 4 también se incluye una descripción detallada de las variables.

3.3. Procedimiento

Las prácticas en la Consulta de Neuropsicología del HUG están dirigidas a la evaluación neuropsicológica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes neurológicos. En el caso de la población infantil, una alta proporción de niños acuden en relación al TDAH (con o sin otras condiciones asociadas).

En el proceso de diagnóstico, se tiene en cuenta los resultados de una evaluación neuropsicológica completa como apoyo a la toma de decisiones sobre aquellos niños son “sospecha de TDAH”. Por otro lado, observamos durante las entrevistas que muchos de los niños ya diagnosticados y en seguimiento eran tratados con farmacoterapia y que ésta no era combinada con el tratamiento psicológico. En todo caso, aquellos pacientes con dificultades en el lenguaje oral o la lecto-escritura acuden a Logopedia. Además, el protocolo habitual para el seguimiento del tratamiento farmacológico comprende la entrevista con los padres y el niño como herramienta fundamental para valorar la eficacia del medicamento en un caso concreto.

Estas observaciones sirvieron como antecedentes para proponer este objetivo de estudio por parte de la médico neuropediatra, quién colaboró en el diseño del trabajo así como en el reclutamiento de sujetos. Dicho reclutamiento se realizó aprovechando las consultas de seguimiento/revisión de pacientes con TDAH que estuviesen concertadas durante el tiempo de recogida de los datos (10 semanas). En esas consultas la neuropediatra valoraba, a través de su protocolo habitual, si el tratamiento con MPH estaba estabilizado en un nivel de eficacia adecuado. En caso afirmativo se derivaba al paciente a la consulta de Neuropsicología.

Los padres y el niño eran informados de la investigación que se estaba realizando, su procedimiento, sus objetivos y su relación con el Trabajo de Fin de Máster (TFM). Aquellos que decidieron participar firmaron un consentimiento informado. También se puntualizó que cada participante recibiría *feedback* de los resultados de la evaluación de su hijo/a a través de un informe neuropsicológico en el que constaría el perfil cognitivo hallado (FEEE y atención), con y sin tratamiento.

La evaluación comenzaba con una entrevista neuropsicológica semi-estructurada con los padres y el/la niño/a (ver Anexo 5), a través de la cual se obtenían algunos de los datos socio-demográficos y clínicos (por ejemplo, edad, si había repetido curso alguna vez, cuál era su curso actual, hora de la última toma de medicamento, etc.). Otros datos se obtuvieron del análisis de las historias clínicas de cada niño (por ejemplo, diagnóstico, comorbilidades asociadas, características del tratamiento, etc.). Tras la entrevista, se procedía con la evaluación de las funciones cognitivas de interés a través de las pruebas descritas anteriormente y, paralelamente, uno de los progenitores cumplimentaba el Cuestionario de Conducta Infantil (Conners abreviado). Todo el procedimiento se llevó a cabo en la misma secuencia con cada participante y las pruebas neuropsicológicas fueron aplicadas también en el mismo orden.

Dentro de los plazos disponibles y en función de la disponibilidad de los participantes, la segunda evaluación se realizó mínimo una semana después con el objeto de minimizar el efecto de aprendizaje lo máximo posible. Se citó a cada participante un lunes de forma que estuviese sin medicación al menos 48 horas completas (sábado y domingo) sin que ello interfiriese en su rendimiento escolar. Este intervalo se consideró suficiente dada la farmacocinética del MPH (ver Tabla 3, pág. 20). El/la niño/a realizaba las pruebas neuropsicológicas y uno de los progenitores, el mismo que en la sesión previa, cumplimentaba el Cuestionario de Conducta Infantil sobre lo observado el fin de semana.

3.4. Análisis de datos

Todos los análisis se realizaron con el programa de análisis estadístico *PASW Statistics* para Windows (versión 18.0.0).

En primer lugar, se obtuvieron las frecuencias y estadísticos descriptivos de las características socio-demográficas y clínicas de la muestra, así como de las

puntuaciones obtenidas en las variables de las distintas pruebas aplicadas. Hay que destacar que las variables fueron codificadas según la baremación ofrecida en cada prueba, es decir, en percentiles (d2 y FDT), en puntuaciones escalares (Dígitos y Letras y números) e índices (Índice de Memoria de Trabajo del WISC-IV), y en puntuaciones directas (Cuestionario Conners, pues se interpreta mediante un punto de corte).

En segundo lugar, se planteó realizar un análisis de regresión lineal (método hacia adelante) dirigido a comprobar si alguna de las variables socio-demográficas y clínicas (como variables independientes) podría afectar al rendimiento de los niños en alguna de las medidas (variables dependientes), tanto en la condición “con tratamiento” como “sin tratamiento”. Sin embargo, los datos no cumplían los supuestos de regresión necesarios para su correcta aplicación. Por esa razón, los resultados de este análisis se recogen a modo piloto en el Anexo 6 y se comentan brevemente en el apartado de Resultados y Discusión, sin que se hayan hecho predicciones en los objetivos.

Finalmente, para llevar a cabo el contraste de hipótesis se realizó la prueba no-paramétrica de Wilcoxon para 2 muestras relacionadas.

4. RESULTADOS

En relación a los estadísticos descriptivos, las frecuencias asociadas a las características socio-demográficas y clínicas de la muestra han sido descritas en el apartado “3.1. Participantes” (pág. 26); mientras que en las Tablas 4 y 5 se presentan los estadísticos descriptivos de las puntuaciones obtenidas tanto en las medidas conductuales como cognitivas, y en las condiciones con y sin tratamiento con MPH. Sólo uno de los niños no aportó información sobre algunas pruebas, concretamente fue un valor perdido para las tareas de Dígitos y Letras y números (WISC-IV) y el Cuestionario Conners para padres.

En relación al contraste de hipótesis, a nivel conductual se observaron diferencias significativas entre las condiciones con y sin tratamiento en las puntuaciones del Cuestionario Conners para padres ($Z = -2.390$; $p < 0.05$), siendo las puntuaciones más bajas (menor sintomatología) en la condición “con tratamiento”.

Por el contrario, a nivel neuropsicológico no se observaron diferencias significativas entre las condiciones en ninguna de las variables de las pruebas aplicadas ($\alpha = 0.05$). Estos resultados pueden apreciarse en la Tabla 6, donde se presenta el valor

de los estadísticos de contraste y el nivel de significación para cada uno de las variables evaluadas con y sin tratamiento con MPH.

Tabla 4.- Medias y desviaciones típicas de las puntuaciones obtenidas en el Cuestionario Conners para padres (síntomas conductuales/clínicos) en las dos condiciones de estudio.

	CON tratamiento		SIN tratamiento	
	Media	Desv. Típ.	Media	Desv. Típ.
Síntomas clínicos / conductuales	10,50	5,642	16,20	7,480

Tabla 5.- Medias y desviaciones típicas de las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicológicas, en las dos condiciones de estudio: con y sin tratamiento con MPH.

Variables de rendimiento cognitivo	CON tratamiento		SIN tratamiento	
	Media	Desv. Típ.	Media	Desv. Típ.
Test d2				
TR	57,82	37,220	63,45	38,409
TA	63,27	34,992	67,55	36,847
Omisiones	62,73	28,139	67,91	27,805
Comisiones	47,55	28,483	61,36	22,923
TOT	60,64	37,128	66,09	36,942
CON	63,91	34,492	69,45	34,633
VAR*	29,73	19,632	29,18	22,860
Memoria de trabajo WISC-IV				
Dígitos - Directos	9	2,867	9,90	2,283
Dígitos - Inversos	11	3,018	10,50	2,369

Dígitos total (DD+DI)	9,30	2,908	9,60	2,675
Letras y Números	10,50	4,577	9,30	4,855
Índice MT	98,40	20,560	96,00	21,286
Test FDT				
Lectura	20,64	20,920	25,09	30,061
Conteo	23,09	25,959	29,18	34,562
Elección	30,55	21,938	34,64	35,926
Alternancia	29,36	18,896	38,82	36,392
Inhibición	46,45	31,728	51,73	33,997
Flexibilidad	43,64	28,472	50,00	35,287

(*) Para la correcta interpretación de la variable ‘VAR’ hay que tener en cuenta que los percentiles más bajos indican rendimientos más altos.

Tabla 6.- Estadísticos de contraste de la prueba no-paramétrica de Wilcoxon.

Rendimiento Cognitivo	Z (p)	Rendimiento Cognitivo	Z (p)	Rendimiento Cognitivo	Z (p)
Test d2		MT de WISC-IV		Test FDT	
TR	-0,757 (0,449)	Dígitos - Directos	-1,279 (0,201)	Lectura	-0,631 (0,528)
TA	-0,714 (0,475)	Dígitos - Inversos	-0,962 (0,336)	Conteo	-0,931 (0,352)
Omisiones	-0,409 (0,682)	Dígitos total (DD + DI)	-0,722 (0,470)	Elección	-0,408 (0,683)

Comisiones	-1,187 (0,235)	Letras y Números	-1,018 (0,309)	Alternancia	-1,248 (0,212)
TOT	-0,971 (0,331)	Índice MT	-0,491 (0,624)	Inhibición	-0,711 (0,477)
CON	-0,970 (0,332)			Flexibilidad	-1,009 (0,313)
VAR	-0,204 (0,838)				

Los resultados de la regresión lineal realizada se presentan en el Anexo 6 (A y B). Dado su carácter meramente piloto, sólo cabe comentar aquí que algunas de las características socio-demográficas y clínicas como son el sexo, la repetición de curso, las comorbilidades, el subtipo de TDAH y el tipo de medicación; aparecieron relacionadas de forma significativa con varias de las puntuaciones obtenidas en las variables medidas, aunque con diferencias según las condiciones con y sin tratamiento.

5. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo, como estudio piloto, fue explorar los efectos que el tratamiento farmacológico con MPH tiene sobre las esferas conductual y cognitiva en una muestra pediátrica diagnosticada de TDAH. Los resultados señalan una mejora significativa en los síntomas conductuales cuando los niños están bajo los efectos del MPH; sin embargo, dicha diferencia no se refleja a nivel cognitivo en ninguna de las funciones estudiadas (atención visual selectiva y sostenida, MT, flexibilidad cognitiva y capacidad de inhibir una respuesta automática a favor de una menos preponderante). De estos datos se desprende que la hipótesis planteada según la cual se esperaba una mejoría mayor en los síntomas conductuales que en los cognitivos, ha recibido apoyo en este estudio.

Tal como se ha expuesto en el apartado introductorio teniendo en cuenta algunas de las revisiones y meta-análisis más actuales, cabría haber esperado una mejoría significativa bajo tratamiento con MPH también en relación al rendimiento cognitivo en

las funciones evaluadas (Pietrzak et al., 2006; Swanson et al., 2011; Coghill et al., 2014). Más concretamente, ensayos clínicos con grupos control y placebo previos han informado sobre efectos beneficiosos del MPH en la capacidad de inhibir una respuesta automática (por ej. Cepada, Cepada y Kramer, 2000; Bedard et al., 2003; Scheres et al., 2003), la flexibilidad cognitiva (por ej. Cepada, Cepada y Kramer, 2000; Mehta, Goodyer, y Sahakian, 2004; Tucha et al., 2006), la MT espacial (por ej., Mehta et al., 2004) o la atención visual (por ej., Mehta et al., 2004, en tareas de búsqueda visual; Tucha et al., 2006, en múltiples componentes atencionales, como la atención selectiva, dividida y la vigilancia, con un diseño intra-sujeto y sin dividir los grupos por subtipo; Gardner, Sheppard, y Efron, 2008, en la atención sostenida). El paradigma usado en la mayoría de los trabajos de este ámbito se basa en medidas de tiempo de reacción al usar tareas informatizadas (por ej., CANTAB, *Continuos Performance Test*, *Go/no-Go Task*), un aspecto que puede explicar las diferencias con los resultados del presente trabajo, pero que supone aportar nueva evidencia convergente de las funciones cognitivas en el TDAH y el tratamiento con MPH a través de pruebas psicométricas diferentes, precisamente aquellas más usadas en la práctica clínica de los centros sanitarios.

Por otro lado, los hallazgos de este estudio en relación a la ausencia de efecto del MPH en las FFEE también se ha observado en otras investigaciones. Por ejemplo, Rhodes, Coghill y Matthews (2006), en una muestra pediátrica de 73 participantes diagnosticados de TDAH tipo combinado, encontraron mejoría significativa en pruebas de memoria (*span* atencional espacial, aprendizaje de parejas asociados y reconocimiento espacial), pero no en aquellas tareas con carga de FFEE, concretamente en la capacidad de inhibición, la flexibilidad cognitiva y la MT. Los autores señalan que estos resultados son importantes en relación a la hipótesis de que el MPH puede aumentar el rendimiento en algunos componentes neuropsicológicos pero no en otros, aún teniendo en cuenta que su diseño inter-sujeto puede haber reducido la potencia estadística de los datos. Scheres et al. (2003) no encontraron efecto del tratamiento con MPH en la capacidad de inhibición, entendida como resistencia a la interferencia medida a través del Test del Stroop. Como se refleja en el estudio de revisión de Pietrzak et al. (2006) otros estudios tampoco han encontrado efecto positivo del MPH en algunas funciones cognitivas (véase por ej., O'Toole, Abramowitz, Morris y Duclan,

1997; Taylor, Sunohara, Khan y Malone, 1997; Van der Meere, Gunning y Stemerding, 1999; Szobot, Ketzer, Parente, Biederman y Rhode, 2004;).

Se deben tener en cuenta las limitaciones metodológicas de este trabajo para la correcta interpretación de los resultados hallados. El tamaño reducido de la muestra no ha permitido asegurar una adecuada potencia estadística de los datos y resta valor representativo a los mismos. Además, aunque el análisis de la relación (regresión lineal) entre las características socio-demográficas y clínicas con las medidas conductuales y cognitivas evaluadas tuvo un carácter meramente piloto, y por ello no se hicieron precisiones en Objetivos, de manera orientativa cabe señalar que algunas de las características de los participantes han aparecido como potenciales variables predictoras de las medidas conductuales y cognitivas, sobre todo en la condición “sin tratamiento” (tal como se recoge en el Anexo 6). Este es el caso del sexo, el grado de deterioro académico, las comorbilidades, el tipo de medicación y el subtipo de TDAH. Así, los efectos encontrados permiten arrojar luz sobre las precauciones que se han de tomar en estudios futuros en este campo en relación a la selección de la muestra. En el caso del TDAH, estas variables ya aparecían en la literatura como especialmente relevantes dada la distinta prevalencia y gravedad de este trastorno en hombres y mujeres; la mayor severidad de la sintomatología y peor pronóstico asociados a la presencia de condiciones comórbidas; la relación entre consecuencias académicas más adversas y cuadros clínicos más severos; o las posibles diferencias en los perfiles cognitivos y respuesta al MPH según el subtipo de TDAH (Cardo y Servera, 2008).

Cabe destacar, no obstante, que algunas de las características de la muestra final no fueron las inicialmente pretendidas en el diseño del trabajo, pero no fue posible efectuar un mayor control en el proceso de selección. Por ejemplo, durante el tiempo de las prácticas y dentro de fechas permitidas para la entrega de este TFM, fue posible reclutar 11 niños aunque se pretendía contar con una muestra lo más amplia posible, tanto por razones estadísticas como de contenido, ya que un mayor número de participantes habría permitido contrastar hipótesis concretas sobre subgrupos definidos según el subtipo de TDAH o la forma de liberación del MPH, dos de las cuestiones que requieren mayor profundización en este campo de investigación. También se esperaba poder aportar más casos cuya información constase en la base de datos de la consulta de Neuropsicología, no obstante, de entre los candidatos sólo un niño cumplía los criterios de inclusión establecidos para este estudio, a la vez que proporcionaba información

suficiente de algunas de las pruebas incluidas en el protocolo de evaluación. Además, de forma ideal, los participantes no debían tener diagnóstico de ninguna comorbilidad, ni siquiera las tres condiciones aceptadas, dada la poca evidencia existente acerca de cómo la eficacia del tratamiento con MPH sobre el funcionamiento cognitivo en el TDAH está influido por dichas condiciones.

Por otro lado, fue posible establecer un intervalo temporal mínimo de una semana entre las dos evaluaciones, procurando minimizar el posible efecto de aprendizaje. Si bien el diseño intra-sujeto es un punto fuerte de este trabajo, dicho intervalo temporal pudo no ser suficiente y, dado que las medidas “sin tratamiento” fueron tomadas después de la condición “con tratamiento”, es posible que el efecto de aprendizaje haya contribuido a que las diferencias no hayan sido significativas. Por ejemplo, en el caso de las tareas de MT del WISC-IV, se han encontrado diferencias medias de +2.6, en una muestra de 243 participantes de todas las edades y en intervalos de entre 13 y 63 días (la media fue de 32 días) (Strauss, Sherman, Spreen, y Spreen, 2006). Sin embargo, Pietrzak et al. (2006) advierten del posible efecto de aprendizaje en el sentido contrario, es decir, acerca de la eficacia del tratamiento informada en los estudios cuando las medidas “con tratamiento” son tomadas como segunda evaluación.

Además, la mayoría de instrumentos de evaluación neuropsicológica no están preparados para realizar mediciones adecuadas re-test en intervalos de tiempo relativamente cortos y aquellos utilizados en este trabajo no han sido una excepción, teniendo en cuenta que, por ejemplo, ninguna de las pruebas contaba con formas alternativas de las tareas. En cualquier caso, se comprobó que en los manuales de todas las pruebas aplicadas se concretase su utilidad como medidas de seguimiento para controlar la efectividad de las intervenciones. Diseños posteriores deberán incluir intervalos de tiempo entre evaluaciones más amplios, al menos de 15 días; así como, en relación al efecto de la práctica, variar aleatoriamente el orden de presentación tanto de las condiciones de evaluación (con-sin; sin-con) como de las tareas dentro de esas condiciones.

Más allá de las cuestiones metodológicas, es importante profundizar acerca del rendimiento mostrado por los participantes. Por un lado, el MPH mejora significativamente los síntomas conductuales medidos a través del Cuestionario Conners para padres, aunque fijándonos en la media a nivel grupal, ésta no alcanza el

punto de corte ni siquiera en la condición “sin tratamiento”. Esta escala es ampliamente utilizada, y ha sido una de los instrumentos tradicionales en la medición de la eficacia del MPH. Sin embargo, más allá de la evidencia de que el MPH es más efectivo sobre los síntomas conductuales y existe cierta disociación entre ambas esferas (Coghill et al., 2014), el uso de este tipo de escalas puede conllevar el peligro del efecto placebo: ¿se asocia la propia condición “sin tratamiento” a que los informadores adultos presten mayor atención a la conducta del niño? ¿Son las expectativas capaces de influir en las respuestas a las escalas? Sin duda, sería importante contar con un mayor grado de colaboración por parte de la familia, para poder diseñar e implementar adecuadas situaciones de medida en las que la familia no conozca cuál va a ser la condición evaluada en cada momento.

Por el contrario, las diferencias no han sido significativas en las medidas neuropsicológicas y, además, en todas las pruebas cognitivas se han obtenido un rendimiento a nivel grupal en la media o media-baja, tanto bajo el efecto del MPH como tras el período de descanso. Este hecho puede estar relacionado con varios factores. Por un lado, se trata de niños con un diagnóstico de TDAH previo, en muchos casos con una evolución de años. Aunque el TDAH es un trastorno con tendencia a persistir hasta la vida adulta, la severidad de sus síntomas centrales tiende a disminuir con la edad (Biederman, Mick, y Faraone, 2000; Spencer, Biederman y Mick, 2007). Además, hay que destacar que algunos autores han señalado la posibilidad de que se dé una relación cuadrática (en forma de “U” invertida) entre la dosis de medicamento psicoestimulante y el efecto en el sistema de neurotransmisión de catecolaminas, de forma que niveles extremos tanto a la baja como a la alta, producirían efectos adversos en la capacidad de regular la cognición y la conducta por parte de la CPF (dicha relación está representada en la Figura 5). Por tanto, dada una posible mejoría evolutiva, podría ser que las dosis estuviesen ajustadas a la baja pero no a la alta, provocando perfiles cognitivos que no se reflejan en las pruebas neuropsicológicas más utilizadas para evaluar los déficits cognitivos en el TDAH.

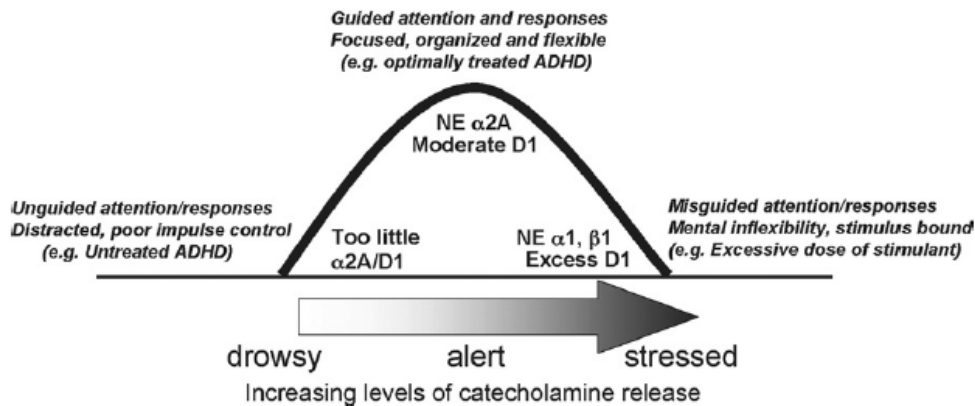


Figura 5.- Relación en “U” invertida entre la dosis de psicoestimulante y la respuesta al tratamiento (tomada de Arnsten, 2009b).

De hecho, la cuestión del desarrollo evolutivo a nivel cerebral en el TDAH es una de las tareas pendientes en este campo de investigación (Cardo y Servera, 2008). La evolución de este trastorno muestra dos perfiles de desarrollo posibles: el retraso madurativo a nivel neurofuncional (que es el más destacado por los modelos teóricos); o bien, el daño cerebral a nivel estructural. Dicha divergencia puede influir en el pronóstico de estos pacientes a nivel conductual y cognitivo, pero también en su respuesta al tratamiento farmacológico a lo largo del ciclo vital, es decir, cuando abandonan la edad escolar y comienzan la etapa de la adolescencia y la edad adulta (Casey y Durston, 2014).

Otra alternativa es que el beneficio relativo del MPH sea menor cuánto mejor sea la línea base del funcionamiento cognitivo, de hecho no existe la misma evidencia de que el MPH, u otros psicoestimulantes, mejoren el rendimiento cognitivo en personas sanas del mismo modo que en el TDAH, encontrando datos contradictorios (Pietrzak et al., 2006; Repantis, Schlattmann, Laisney y Heuser, 2010; Finger, da Silva y Falavigna, 2013).

Por último, los datos poco esperados en relación a la adecuada línea base mostrada por la muestra de este estudio en las distintas funciones cognitivas, recomiendan reflexionar sobre los puntos débiles que aún permanecen en los modelos teóricos sobre el funcionamiento cognitivo en este trastorno. Por ejemplo, tal como señala Seidman (2006), “mientras la hipótesis de la disfunción en el funcionamiento ejecutivo ha recibido un apoyo sólido, varios estudios no han encontrado déficits en las

funciones ejecutivas en niños con TDAH y otros estudios han encontrado que algunos niños con TDAH muestran rendimientos bajos en algunos componentes de las funciones ejecutivas pero no en otros”.

En cualquier caso, a nuestro juicio, diseños de investigación posteriores deberán incluir una fase de evaluación previa que permita establecer una adecuada línea base sin tratamiento, tanto del área conductual como cognitiva, de los participantes previamente diagnosticados de TDAH, de forma que se valore mediante pruebas psicométricas objetivas lo conveniente de seguir manteniendo dicho diagnóstico e indagar sobre la posible interrelación entre el grado de deterioro y la respuesta al tratamiento con MPH. Además, sería oportuno realizar análisis en función de distintos subgrupos de edad (por ejemplo, población en edad escolar y adolescentes); así como indagar sobre los cambios en el rendimiento cognitivo y la respuesta al tratamiento con MPH, desde el momento del diagnóstico hasta la edad adulta, a través de metodologías longitudinales que aislen adecuadamente el efecto del desarrollo evolutivo. Esta cuestión adquiere especial importancia dado el carácter relativamente crónico que suponen los tratamientos farmacológicos en el TDAH.

A modo de conclusión, la revisión de literatura existente sobre la neuropsicología del TDAH, ha puesto de manifiesto la utilidad de esta rama de la Psicología Clínica para profundizar más sobre la caracterización de este trastorno a nivel de investigación. Siendo el trastorno del neurodesarrollo de mayor prevalencia, alcanzar un adecuado estatus de comprensión del mismo es el único camino que permitirá mejorar la atención de estos pacientes por parte de los servicios asistenciales. Además, la Neuropsicología también aporta unos métodos de evaluación, centrados en la sintomatología cognitiva que, por un lado, pueden complementar el proceso diagnóstico analizando si un niño con sospecha TDAH muestra dificultades en la realización de pruebas objetivas; y, por otro lado, más allá del análisis de perfiles, puede ayudar a detectar necesidades particulares en un niño determinado. Recordemos que las escalas conductuales y cuestionarios típicamente usados por los servicios médicos están centrados en las observaciones de adultos informadores y no se centran en la persona que padece la problemática. En este sentido, consideramos que un abordaje multidisciplinar es la mejor práctica para reducir los falsos negativos y positivos.

Posteriormente, en el proceso de seguimiento de estos pacientes, estos mismos instrumentos de la Neuropsicología puede ser una fuente de información adicional en el proceso de toma de decisiones que implica valorar si una intervención está siendo efectiva a todos los niveles, minimizando en estos niños los errores de infratratamiento y sobretatamiento. En este TFM, a nivel de grupo no hemos encontrado déficits conductuales o cognitivos significativos en los niños cuando no estaban bajo tratamiento con MPH; aunque la diferencia entre las dos condiciones sí ha sido significativa para los síntomas conductuales, reflejando mejoría con el MPH. Sin embargo, dado los puntos débiles a nivel metodológico explicados, sobre todo en relación al tamaño y características de la muestra, estos datos lejos de añadir evidencia en contra de lo anteriormente expuesto respecto de la utilidad de la Neuropsicología, arroja luz sobre cómo deben proyectarse estudios futuros de mayor envergadura. Este estudio piloto, además, plantea cuestiones que han de indagarse en mayor profundidad alrededor de aspectos como el ciclo evolutivo del TDAH, los subtipos, las comorbilidades, los perfiles cognitivos... y cómo la influencia de estos factores sobre la respuesta a los psicoestimulantes de MPH puede ayudar a personalizar el tratamiento más efectivo para un niño con TDAH, pero que además tiene otras características particulares.

Como comentamos, ninguno de los niños participantes recibía apoyo psicológico a pesar de que la evidencia nos dice que podrían reducir su exposición a los fármacos; una reducción que puede ser aún más importante en los casos que sufren los efectos secundarios adversos de estos tratamientos. Y es que en un sistema sanitario en el que la figura del neuropsicólogo está recibiendo cada vez más atención en los procesos de evaluación y diagnóstico, es fundamental esclarecer aquellas cuestiones que permanecen aún contradictorias o poco estudiadas y, sin duda, una de ellas es acerca de la efectividad de los tratamientos considerados de primera línea en los niños y adolescentes con TDAH; de forma que podamos abrir camino hacia los tratamientos multicomponentes.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acosta, M. T. (2007). Aspectos genéticos y moleculares en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: búsqueda de los genes implicados en el diagnóstico clínico. *Revista de Neurología*, 44(Supl 2), S37-41.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2009). *Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Metilfenidato: actualización de las condiciones de uso*. Madrid: Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Recuperado de http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-01_metilfenidato.htm

Almeida Montes, L. G., Ricardo-Garcell, J., Prado Alcántara, H., y Martínez García, R. B. (2010). Alteraciones estructurales encefálicas en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: una actualización. Segunda parte. *Salud mental*, 33(1), 77-84.

Amador Campos, J. A., Forns i Santacana, M., y González i Calderon, M. (2010). *Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)*. Madrid: Síntesis.

APA (2000). American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, text revisions (DSM-IV-TR). Washington DC: American Psychiatric Association.

APA (2013). American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed (DSM-V). Washington DC: American Psychiatric Association.

Arnsten, A. F. (2001). Dopaminergic and noradrenergic influences on cognitive functions mediated by prefrontal cortex. En Solanto, M. V., Arnsten, A. F. T., y Castellanos, F. X. (Eds.). (2001). *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience*. Oxford University Press.

Arnsten, A. F. (2009a). Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology. *CNS drugs*, 23(Supl 1), 33-41.

Arnsten, A. F. (2009b). The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: the key role of the prefrontal association cortex. *The Journal of pediatrics*, 154(5), S22-S31.

- Arnsten, A. F., Steere, J. C., y Hunt, R. D. (1996). The contribution of α 2-noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function: potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(5), 448-455.
- Artigas, J., y Narbona, J. (2011). *Trastornos del neurodesarrollo*. Barcelona: Viguera.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Barkley, R. A. (2003). Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain & Development*, 25(2), 77-83.
- Barkley, R. A. (2009). Avances en el diagnóstico y la subclasificación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: qué puede pasar en el futuro respecto al DSM-V. *Revista de Neurología*, 48(2), S101-S106.
- Bedard, A. C., Ickowicz, A., Logan, G. D., Hogg-Johnson, S., Schachar, R., y Tannock, R. (2003). Selective inhibition in children with attention-deficit hyperactivity disorder off and on stimulant medication. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(3), 315-327.
- Biederman, J., Newcorn M. D. J, y Sprich B. A. S (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 148(5), 564-577.
- Biederman, J., Mick, E., y Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *The American Journal of Psychiatry*, 157(5), 816-818.
- Brickenkamp, R., y Cubero, N. S. (2002). *d2, test de atención: manual*. TEA Ediciones.
- Campos, J. A. A., Alecha, M. A. I, García, J. S., Gamissans, J. M. E., y Santacana, M. F. I. (2002). Utilidad de las escalas de Conners para discriminar entre sujetos con y sin trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Psicothema*, 14(2), 350-356.

- Cardo, E. y Servera-Barceló, M. (2005). Prevalencia del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *Revista de Neurología*, 40(Supl 1), S11-S15.
- Cardo, E., y Servera, M. (2008). Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: estado de la cuestión y futuras líneas de investigación. *Revista de Neurología*, 46(6), 365-372.
- Casey, B. J., y Durston, S. (2014). The impact of stimulants on cognition and the brain in attention-deficit/hyperactivity disorder: what does age have to do with it?. *Biological Psychiatry*, 76(8), 596-598.
- Castellanos, F. X. (1997). Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*, 36(7), 381-393.
- Castellanos, F. X. (2001). Neuroimaging studies of ADHD. En Solanto, M. V., Arnsten, A. F. T., y Castellanos, F. X. (Eds.). (2001). *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience*. Oxford University Press.
- Castellanos, F. X., y Proal, E. (2012). Large-scale brain systems in ADHD: Beyond the prefrontal-striatal model. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 17-26.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J., Milham, M. P., y Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 10(3), 117-123.
- Cepada, N. J., Cepada, M. L., y Kramer A. F. (2000). Task switching and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(3), 213-226.
- Coghill, D. R., Seth, S., Pedroso, S., Usala, T., Currie, J., y Gagliano, A. (2014). Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biological psychiatry*, 76(8), 603-615.
- Conners, C. K. (1997). *Conners Rating Scales-Revised*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.

- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., y Castellanos, F. X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, 169(10), 1038-1055.
- Criado-Álvarez, J., y Romo-Barrientos, C. (2003). Variabilidad y tendencias en el consumo de metilfenidato en España. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Revista de Neurología*, 37(9), 806-810.
- Cunill, R. y Castells, X. (2014). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Medicina Clínica (Barcelona)*, xx(x), xxx-xxx. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.02.025>
- Diamond, A. (2005). Attention-deficit disorder (attention-deficit/hyperactivity disorder without hyperactivity): A neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). *Development and Psychopathology*, 17(3), 807-825.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Xavier Castellanos, F., y Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(10), 1051-1062.
- de Dios, J. G., Cardó, E., y Servera, M. (2006). Metilfenidato en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad: ¿realizamos una práctica clínica adecuada?. *Revista de Neurología*, 43(12), 705-714.
- Douglas, V.I. (1983). Attention and cognitive problems. En Rutter, M., (ed.) *Developmental neuropsychiatry*. New York: Guilford.
- Douglas V.I. (1989). Can skinnerian theory explain attention deficit disorder –a reply to Barkley. En Bloomingdale, L., Swanson, J., (eds). *Attention deficit disorder: Current concepts and emerging trends in attentional and behavioral disorders of childhood*. Oxford: Pergamon.

- Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z., y Bullmore, E. (2008). Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 8(1), 51.
- Fernández-Mayoralas, D. M., Fernández-Perrone, A. L., y Fernández-Jaén, A. (2012). Actualización en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Acta Pediátrica Española*, 70(6), 239-246.
- Finger, G., da Silva, E. R. D., y Falavigna, A. (2013). Use of methylphenidate among medical students: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(3), 285-289.
- Frodl, T., y Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(2), 114-126.
- García-Pérez, A., Expósito-Torrejón, J., Martínez-Granero, M. A., Quintanar-Rioja, A., y Bonet-Serra, B. (2005). Semiología clínica del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en función de la edad y eficacia de los tratamientos en las distintas edades. *Revista de Neurología*, 41(9), 517-524.
- Gardner, B. K., Sheppard, D. M., y Efron, D. (2008). The impact of stimulants on a clinical measure of attention in children with ADHD. *Child Neuropsychology*, 14(2), 171-186.
- Golden, C. J. (1994). Stroop: Test de colores y palabras: traducción y adaptación versión española normalizada. *Madrid: TEA Ediciones*.
- Greydanus, D. E., Kaplan, G. y Antshel, K. M. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder: Neuropsychologic and pharmacologic aspects. *International Journal of Child and Adolescent Health*, 6(2), 159-174.
- Halperin, J. M., y Schulz, K. P. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Bulletin*, 132(4), 560-581.

- Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., y Rubia, K. (2013). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: Exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*, 70(2), 185-198.
- Lavigne Cerván, R., y Romero Pérez, J. F. (2010). *El TDAH ¿qué es?, ¿qué lo causa?, ¿cómo evaluarlo y tratarlo?*. Madrid: Pirámide.
- Levy, F. (1991). The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 25(2), 277-283.
- Levy, F., y Swanson, J. M. (2001). Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(4), 504-511.
- López Soler, C. y Romero Medina, A. (2013). *TDAH y trastornos del comportamiento en la infancia y la adolescencia. Clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento*. Madrid: Pirámide.
- Mehta, M. A., Goodyer, I. M., y Sahakian, B. J. (2004). Methylphenidate improves working memory and set-shifting in AD/HD: relationships to baseline memory capacity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(2), 293-305.
- Milich, R., Balentine, A. C., y Lynam, D. R. (2001). ADHD combined type and ADHD predominantly inattentive type are distinct and unrelated disorders. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 8(4), 463-488.
- Montañés-Rada, F., Gangoso-Fermoso, A. B., y Martínez-Granero, M. A. (2009). Fármacos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 48(9), 469-481.
- MTA Cooperative Group (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. (1999). *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1073-1086.
- Murray, D. W., Arnold, L. E., Swanson, J., Wells, K., Burns, K., Jensen, P., Hechtmal, L., Paykina, N., Legato, L., y Strauss, T. (2008). A clinical review of outcomes of

the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (MTA). *Current Psychiatry Reports*, 10(5), 424-431.

Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., y Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*, 168(11), 1154-1163.

OMS (1992). Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de las enfermedades mentales (CIE-10). Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

O'Toole, K., Abramowitz, A., Morris, R., y Duclan, M., 1997. Effects of methylphenidate on attention and nonverbal learning in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(4), 531-538.

Paule, M. G., Rowland, A. S., Ferguson, S. A., Chelonis, J. J., Tannock, R., Swanson, J. M., y Castellanos, F. X. (2000). Attention deficit/hyperactivity disorder: characteristics, interventions and models. *Neurotoxicology and Teratology*, 22(5), 631-651.

Pelham, W. E. (1999). The NIMH multimodal treatment study for attention-deficit hyperactivity disorder: Just say yes to drugs alone?. *Canadian Journal of Psychiatry*, 44(10), 981-990.

Pietrzak, R., Mollica, C. M., Maruff, P., y Snyder, P. J. (2006). Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(8), 1225-1245.

Pliszka, S. R. (2003). Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Drugs*, 5(11), 741-750.

Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., y Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948.

- Proal, E., Olvera, J. G., Blancas, A. S., Chalita, P. J., y Castellanos, F. X. (2013). Neurobiología del autismo y TDAH mediante técnicas de neuroimagen: divergencias y convergencias. *Revista de Neurología*, 57(0 1), S163-S175.
- Purdie, N., Hattie, J., y Carroll, A. (2002). A review of the research on interventions for attention deficit hyperactivity disorder: What works best? *Review of Educational Research*, 72(1), 61-99.
- Quay, H. C. (1997). Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 25(1), 7-13.
- Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., y Heuser, I. (2010). Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacological Research*, 62(3), 187-206.
- Rhodes, S. M., Coghill, D. R., y Matthews, K. (2006). Acute neuropsychological effects of methylphenidate in stimulant drug-naïve boys with ADHD II—broader executive and non-executive domains. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(11), 1184-1194.
- Rodríguez Molinero, L. (2009). Estudio psicométrico-clínico de prevalencia y comorbilidad del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en Castilla y León (España). *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 11(42), 251-270.
- Schachar, R. J., Tannock, R., y Logan, G. (1993). Inhibitory control, impulsiveness, and attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 13(8), 721-739.
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Swanson, J., Morein-Zamir, S., Meiran, N., Schut, H., Vlasveld, L., y Sergeant, J. A. (2003). The effect of methylphenidate on three forms of response inhibition in boys with AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(1), 105-120.
- Sedó, M. A. (2007). *FDT: Test de los Cinco Dígitos*. TEA Ediciones.
- Seidman, L. J. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 466-485.

- Sergeant, J. (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 7-12.
- Sergeant, J. A. (2005). Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: A critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1248-1255.
- Servera-Barceló, M. (2005). Modelo de autorregulación de Barkley aplicado al trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una revisión. *Revista de Neurología*, 40(6), 358-368.
- Solanto, M. V., Arnsten, A. F. T., y Castellanos, F. X. (Eds.). (2001). *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience*. Oxford University Press.
- Sonuga-Barke, E. J. S., Taylor, E., Sembi, S., y Smith, J. (1992). Hyperactivity and delay aversion—I. The effect of delay on choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(2), 387-398.
- Spencer, T. J., Biederman, J., y Mick, E. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambulatory Pediatrics*, 7(1), 73-81.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., Spreen, O., y Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests administration, norms, and commentary* (3th ed.). Oxford New York: Oxford University Press.
- Stuss, D. T., y Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63(3-4), 289-298.
- Swanson, J., Baler, R. D., y Volkow, N. D. (2011). Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: A decade of progress. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 207-226.
- Swanson, J., Castellanos, F. X., Murias, M., LaHoste, G., y Kennedy, J. (1998). Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(2), 263-271.

- Szobot, C. M., Ketzler, C., Parente, M. A., Biederman, J., y Rhode, L. A. (2004). The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: a randomized clinical trial. *Journal of Attention Disorders*, 8(2), 37-43.
- Taylor, M., Sunohara, G. A., Khan, S. C., y Malone, M. A. (1997). Parallel and serial attentional processes in ADHD: ERP evidence. *Developmental Neuropsychology*, 13(4), 531-540.
- Tucha, O., Prell, S., Mecklinger, L., Bormann-Kischkel, C., Küber, S., Linder, M., Walitza, S., y Lange, K. W. (2006). Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 185(3), 315-326.
- Van der Meere, J., Gunning, B., y Stemerink, N., 1999. The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 40(02), 291-298.
- Wechsler, D. (2005). Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV). Madrid: TEA Ediciones.
- Wigal, S. B. (2009). Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. *Cns Drugs*, 23(Supl.1), 21-31.
- Willcutt, E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., y Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1336-1346.
- Yunta, J. A. M., Palau, M., Salvadó, B., y Valls, A. (2006). Neurobiología del TDAH. *Acta Neurológica Colombiana*, 22(2), 184-189.

7. ANEXOS

Anexo 1.- Comparativa entre las características diagnósticas del TDAH establecidas en el DSM-IV y el DSM-V (adaptado de Cunill y Castels, 2014).

	DSM- IV-TR	DSM-V
Número mínimo de síntomas	<i>6 síntomas de inatención y/o 6 síntomas de hiperactividad/impulsividad</i>	<i>En pacientes menores de 17 años: 6 síntomas de inatención (5 en pacientes de 17 años o más) y/o 6 síntomas de hiperactividad/impulsividad (5 en pacientes de 17 años o más).</i>
Duración mínima de los síntomas	Seis meses	Seis meses
¿Presencia de síntomas en diferentes contextos?	Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes.	Varios síntomas de desatención o hiperactividad-impulsividad están presentes en dos o más ambientes.
¿Los síntomas tienen consecuencias?	Deben existir pruebas claras de deterioro clínicamente significativo en la actividad social, académica o laboral	Hay una clara evidencia de que los síntomas interfieren o reducen la calidad de su funcionamiento social, académico o laboral.
Edad de inicio	<i>Antes de los 7 años</i>	<i>Antes de los 12 años</i>
Subtipos/presentaciones clínicas	TDAH, tipo combinado TDAH, tipo con predominio del déficit de atención TDAH, tipo con predominio hiperactivo-	Presentación combinada Presentación predominantemente desatento Presentación predominantemente

	impulsivo	hiperactivo/impulsivo + nivel de gravedad actual (leve, moderado, severo)
¿Diagnóstico en adultos?	No	Si

Anexo 2.- Síntomas del TDAH por subtipos en la infancia y la adolescencia
(DSM-IV-TR, 2000).

TIPO	
Inatención	<p>(a) A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.</p> <p>(b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.</p> <p>(c) A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.</p> <p>(d) A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones).</p> <p>(e) A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.</p> <p>(f) A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos).</p> <p>(g) A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej., juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas).</p> <p>(h) A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.</p> <p>(i) A menudo es descuidado en las actividades diarias.</p>
Hiperactividad	<p>(a) A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.</p> <p>(b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras</p>

	<p>situaciones en que se espera que permanezca sentado.</p> <p>(c) A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud).</p> <p>(d) A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.</p> <p>(e) A menudo «está en marcha» o suele actuar como si tuviera un motor.</p> <p>(f) A menudo habla en exceso.</p>
Impulsividad	<p>(g) A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.</p> <p>(h) A menudo tiene dificultades para guardar turno.</p> <p>(i) A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos).</p>

Anexo 3.- Variables del Test de atención-d2 (síntesis de las descripciones de Brickenkamp y Cubero, 2002).

NOMBRE (SIGLAS)	ASPECTO DEL FUNCIONAMIENTO ATENCIONAL MEDIDO
1. Total de respuestas (TR)	Velocidad de procesamiento y cantidad de trabajo realizado.
2. Total de aciertos (TA)	Precisión del procesamiento
3. Omisiones (O)	Los errores son una medida de la capacidad de control atencional e inhibitorio, de la precisión de la búsqueda visual y la calidad de la actuación.
4. Comisiones (C)	
5. Efectividad total en la prueba (TOT)	Proporciona una medida de la relación entre la velocidad y precisión de los sujetos [TOT=TR-(O+C)].
6. Índice de concentración (CON)	Como la anterior, proporciona una medida de la relación entre la velocidad y precisión, sin embargo, es menos sensible

	a una sobreestimación del rendimiento, ya que controla problemas como la tendencia de un sujeto a ignorar secciones completas de las líneas del test o a marcar indiscriminadamente las letras al azar [CON=TA-C].
7. Índice de variación o diferencia (VAR): - Línea con mayor número de elementos intentados (TR+) - Línea con menor número de elementos intentados (TR-)	Evalúa la estabilidad y la consistencia en el modo de trabajar de la persona a lo largo del tiempo.

Anexo 4.- Variables del Test FDT (síntesis de las descripciones de Sedó, 2007).

NOMBRE	FUNCIÓN COGNITIVA MEDIDA
1. Lectura	Miden procesos sencillos y automáticos: la lectura de dígitos y el conteo de asteriscos.
2. Conteo	
3. Elección	Miden procesos que requieren un control mental activo, ya que la persona debe ejecutar conductas controladas y conscientes en situaciones conflictivas o que requieren la alternancia entre reglas.
4. Alternancia	
5. Inhibición de respuesta preponderante	Mide la resistencia a la interferencia de conductas automáticas o preponderantes [Inhibición = Elección - Alternancia].
6. Flexibilidad cognitiva	Mide la capacidad de alternar entre una conducta habitual y otra inusual en base a dos reglas [Flexibilidad = Alternancia - Lectura]

Anexo 5.- Modelo de entrevista semi-estructurada (elaboración propia).

Nombre completo (nº historia clínica)
Fecha y hora de evaluación
<ul style="list-style-type: none"> - Edad y fecha de nacimiento. - Curso actual. - ¿Ha repetido curso alguna vez? ¿Cuál? - ¿Cómo es su rendimiento académico actual? <ul style="list-style-type: none"> · ¿Tiene apoyo en el colegio? ¿Y extraescolar? · ¿Tiene adaptación curricular? · ¿Hay alguna asignatura que le cueste más? (Especificar: lectura, escritura y cálculo). · ¿Le cuesta hacer los deberes? · ¿Le cuesta concentrarse; prestar atención de forma prolongada; se distrae con facilidad? - ¿Cómo se comporta en casa y en el colegio? - ¿Cómo son sus relaciones sociales con otros niños? - Estado de ánimo: ¿tiene síntomas de depresión y/o ansiedad? - Medicación: Hora de las tomas. Hora de la última toma antes de la evaluación.

Anexo 6.- Resultados de la regresión lineal entre las características socio-demográficas y clínicas y las medidas conductuales (A) y cognitivas (B).

A.- Resultados de las regresiones lineales entre las características socio-demográficas y clínicas, y los síntomas conductuales ($\alpha = 0,05$).

Variables dependientes	Variables predictoras*	
	CON tratamiento	SIN tratamiento
Cuestionario Connors para padres	· Repetición de curso ($t = -6,516; p = 0,000$)	· Sexo ($t = -5,403; p = 0,001$)

(*) Sólo se detallan aquellas variables que aparecieron como potenciales predictoras en la variable dependiente.

B.- Resultados de las regresiones lineales entre las características socio-demográficas y clínicas, y las variables cognitivas ($\alpha = 0,05$).

Variables dependientes	Variables predictoras*	
	CON tratamiento	SIN tratamiento
Test d2		
TR	· Sexo ($t = 4,262$; $p = 0,004$) · Tipo de medicación ($t = -2,463$; $p = 0,043$)	· Comorbilidades ($t = -3,915$; $p = 0,004$)
TA	· Sexo ($t = 2,857$; $p = 0,021$)	· Comorbilidades ($t = -4,219$; $p = 0,003$)
Comisiones	-	· Subtipo de TDAH ($t = 5,491$; $p = 0,001$)
TOT	· Sexo ($t = 2,894$; $p = 0,02$)	· Comorbilidades ($t = -4,000$; $p = 0,004$)
CON	· Sexo ($t = 2,871$; $p = 0,021$)	· Comorbilidades ($t = -4,369$; $p = 0,002$)
Memoria de trabajo WISC-IV		
Dígitos total (Directos + Inversos)	-	· Repetición de curso ($t = 2,558$; $p = 0,034$)
Letras y números	-	· Repetición de curso ($t = 2,476$; $p = 0,038$)
Índice de MT	-	· Repetición de curso ($t = 2,629$; $p = 0,030$)
Test FDT		
Lectura	· Tipo de medicación ($t = 2,636$; $p = 0,030$)	-
Conteo	-	-
Elección	-	· Comorbilidades ($t = -2,410$; $p = 0,043$)
Alternancia	-	· Comorbilidades ($t = -3,504$; $p = 0,010$)

Tratamiento con metilfenidato en los síntomas del TDAH

		· Subtipo de TDAH ($t = 2,580$; $p = 0,036$)
Inhibición	-	· Comorbilidades ($t = -2,666$; $p = 0,029$)

(*) Sólo se detallan aquellas variables que aparecieron como potenciales predictoras en cada variable dependiente cognitiva.