
SIMPOSIO. HIPERACTIVIDAD EN LA INFANCIA

ETIOPATOGENIA DEL TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

D.S. Romero Ramírez

Departamento de Pediatría. Área de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria

INTRODUCCIÓN

La causa del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), a pesar de las numerosas investigaciones y publicaciones que se dedican a este trastorno en las últimas décadas, permanece aún sin identificar. Probablemente esto se deba a que el TDAH no puede ser entendido como el efecto de una sola causa, sino que la etiología del mismo es multifactorial. Aunque se expongan cada una de las causas por separado podemos deducir que no son excluyentes y que probablemente estemos ante una entidad, en la que exista una predisposición genética, sobre la que pueden actuar varios factores ambientales, generando finalmente las alteraciones neuroanatómicas y neurofisiológicas reconocidas.

FACTORES AMBIENTALES

Múltiples factores ambientales se han implicado en la etiopatogenia del TDAH, pero ninguno de ellos se ha demostrado imprescindible, ni explica por sí solo la mayoría de los casos. Se ha intentado relacionar con complicaciones derivadas del embarazo o el parto (tóxicos maternos, preeclampsia, parto pretérmino, bajo peso al nacimiento....) y se ha sugerido que eventos adversos durante el embarazo, parto o periodo perinatal, podrían aumentar el riesgo de TDAH, formando parte de los mecanismos etiológicos no genéticos del TDAH¹. También se ha postulado que el estrés fetal podría dañar selectivamente las neuronas del núcleo estriado y afectar a las redes frontobasales, pero estos estudios no han resultado concluyentes y no pueden discriminar entre los factores ambientales y la predisposición individual de los pacientes afectados. Lo mis-

mo pasa con los estudios que relacionan el TDAH con ambientes sociofamiliares y escolares desfavorables y la ausencia de figuras paternas responsables. Se ha visto que el ambiente parental de los niños con TDAH es más controlador y desaprobador que el de los niños sanos, lo que puede ser interpretado más como una consecuencia que como la causa del TDAH.

Se ha relacionado el TDAH con tóxicos ambientales como son los metales pesados, encontrándose niveles sanguíneos de mercurio, arsénico, aluminio, cadmio y plomo, más altos en niños con TDAH en comparación con controles sanos^{2,3}.

Existen estudios donde se asocia el consumo de tabaco materno durante el embarazo, con un incremento del riesgo de TDAH, 2,5 veces mayor, que los hijos de madres no fumadoras durante el embarazo, no viendo relación con el consumo postnatal⁴.

También se ha relacionado el TDAH con déficit de nutrientes, como el déficit de hierro o zinc. La ferropenia produce un defecto en la transmisión dopaminérgica y se ha visto que en comparación con grupos controles hay más niños con TDAH que tienen ferropenia, llegándose a sugerir que es un factor contribuyente y que el tratamiento con hierro podría beneficiar a estos niños⁵. La asociación de TDAH con aditivos nutricionales no es nueva, y ya Feingold en los 70 lo postulaba. En la actualidad, muchos son los estudios en los que se pretende demostrar la relación entre aditivos alimentarios y TDAH basándose en dietas de exclusión. Uno de los más recientes fue realizado por Schardt revisando 23 estudios a doble ciego, comparando dietas con colorantes alimentarios con comidas exentas de

ellos. En ocho de los 9 estudios vieron que algunos niños empeoraban tras consumir colorantes o mejoraban tras una dieta libre de aditivos, y que esta empeoramiento asemejaba al TDAH⁶. Los otros 14 estudios analizaron niños con TDAH asociado a asma, eccema, o alergias alimentarias, viendo en 10 de los 14, que algunos niños empeoraban sus síntomas de TDAH con determinadas comidas, como maíz, trigo, leche, soja, naranjas, huevos o chocolate. Algunos autores consideran indispensable, eliminar sustancias aditivas de la dieta en niños con TDAH, pero no se ha visto que sea suficiente para eliminar por completo la sintomatología⁷.

Las hormonas tiroideas ayudan a regular los sistemas de neurotransmisores dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos en el cerebro y son muy importantes para la maduración fetal. La resistencia generalizada a la hormona tiroidea es una entidad hereditaria, que se transmite de forma autosómica recesiva la mayor parte de las veces, y que se genera por mutaciones en el receptor de hormonas tiroideas. Se ha visto que los pacientes afectados de resistencia generalizada a la hormona tiroidea tienen mayor riesgo de padecer TDAH, de modo que hasta el 50% de la población adulta afecta de esta enfermedad cumple criterios TDAH⁸. Otra alteración tiroidea que se ha relacionado con el TDAH es la deficiencia de yodo en las etapas iniciales del embarazo. Vermiglio et al vieron, en zonas geográficas con deficiencia media-moderada de yodo, una mayor incidencia de TDAH en la descendencia con un 68,7% de los hijos de madre con déficit de yodo afectados⁹.

FACTORES GENÉTICOS

El posible origen genético del TDAH se ha tratado de investigar a través de estudios con familiares, adopciones y gemelos. Estos estudios han sido fundamentales para confirmar la importancia de la herencia, llegándose a la conclusión de que la heredabilidad de este trastorno oscila entre 0,5 y 0,9 (75% en estudio de Faraone et al), con lo que se muestra como una de las patologías psiquiátrica con más influencia de la herencia. En los estudios realizados en familias de niños con TDAH se demostró que tanto padres como hermanos de niños con TDAH presentaban más riesgo de padecer esta en-

idad que los grupos controles. Es muy difícil aislar el efecto ambiental común que podría influir en la patogenia del TDAH en las familias de pacientes, por lo que se realizaron estudios en adopciones y en gemelos. En los estudios de adopciones se evidenció un mayor riesgo de padecer TDAH en los familiares biológicos de los niños afectados (18%) frente a los familiares adoptivos de niños afectados (6%)¹⁰, lo cual apoyaba la influencia genética de este trastorno. En los estudios con gemelos se evidenció una mayor correlación entre gemelos monocigóticos que entre dicigóticos^{11,12}. Con estos estudios parece clara la relación familiar del TDAH, pero el patrón de transmisión de la información genética, queda muy lejos de ser mendeliano.

También se han realizado estudios de ligamiento del genoma en familias afectas de TDAH, con intención de encontrar genes con alta susceptibilidad para el TDAH. Los genes que se han seleccionado como causantes-predisponentes del TDAH son los relacionados sobre todo con el sistema dopaminérgico y otros como el noradrenérgico y el serotoninérgico. La dopamina es un neurotransmisor que modula entre otras, las funciones cognitivas, el control motor y los mecanismos que regulan la motivación y la satisfacción y se ha postulado que es a este nivel donde se podría producir la alteración genética¹³. Los genes más estudiados son: el del receptor 4 de la dopamina (*DRD4*, 11p15.5), el receptor 5 de dopamina (*DRD5*) el receptor 2 de dopamina (*DRD2*), el transportador de dopamina (DAT, gen *SLC6A3*, cromosoma 5p15.3), la dopamina βhidroxilasa (DBH), la tirosina hidroxilasa (TH), la catecol-Ometiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa A. En el sistema noradrenérgico, los receptores *ADRA2A*, *ADRA2C* y *ADRA1C*, y el transportador de norepinefrina; y en el sistema serotoninérgico, los receptores de serotonina *HTR1B* y *HTR2A*, el transportador de serotonina y la triptófano hidroxilasa¹⁴. Pero a pesar de la relación que se ha intentado encontrar con cada uno de los genes, no se ha demostrado que ninguno de ellos sea indispensable para la aparición del trastorno.

El DAT es sobre el que actúan los psicoestimulantes usados en el tratamiento del TDAH, lo que ha sugerido que alteraciones a este nivel deberían contribuir en su patogenia. En estudios de biología

molecular, Giros et al vieron que la eliminación del gen del DAT en ratas (*DAT knockout mice*) producía síntomas de hiperactividad y deficiencia de inhibición similares al TDAH. La región 3' no se traduce en el gen del DAT y contiene un número de secuencias repetidas que varía entre 3 y 11. Cook et al, realizaron un estudio en 56 familias con uno o dos padres afectados de TDAH, en el que demostraron que se transmitía a la descendencia con más frecuencia el alelo DAT1 de 10 repeticiones^{15,16}. Winsberg et al, en una población de niños afroamericanos con TDAH, observaron que los afectados de TDAH que no respondían al tratamiento con psicoestimulantes, tenían más frecuentemente el alelo de 10 repeticiones en homocigosis ($p=0,008$)¹⁷. Por lo que se ha relacionado el DAT1 de 10 repeticiones a TDAH y a mala respuesta al tratamiento, pero a su vez, este alelo es el más común en la población sana, lo que hace difícil de confirmar esta asociación.

Se han identificado varios alelos del gen del receptor de la dopamina 4 (DRD4), muchos de ellos de frecuencia variable en la población general. El alelo 7 tiene la peculiaridad de que tiene una baja frecuencia en la población y existen múltiples estudios que intentan relacionar este alelo de 7 repeticiones con el TDAH, pero los resultados han sido dispares. Gornick et al, encontraron que el alelo de 7 repeticiones fue significativamente más frecuente en los casos TDAH que en los controles (OR 1,2)¹⁴, y sugieren que podría estar asociado a formas más leves de este trastorno con mejor evolución a largo plazo. En un metaanálisis de 14 estudios realizado por Faraone et al, encontraron también una asociación estadísticamente significativa (OR combinado = 1,4), entre el TDAH y el alelo de 7 repeticiones. Pero la mitad de los casos de TDAH no tienen este alelo de alto riesgo¹⁴, por lo que no se puede asegurar que el DRD4 7 sea la causa del TDAH, y apoya la idea de que el TDAH es un trastorno multifactorial y que probablemente otros genes interfieren conjuntamente con el DRD4 en la etiopatogenia¹⁹.

NEUROPATOLOGÍA

Los estudios iniciales sobre el TDAH se realizaron basándose en que la hiperactividad era el síntoma predominante y más importante del trastorno.

En los años 70 se cambió esta idea tomándose el déficit de atención como lo más importante. Ya en los años 80 se comenzó a sospechar que lo que se producía era un defecto en el sistema ejecutivo y en la actualidad se considera como un defecto en este sistema que involucra la incapacidad para la inhibición que es esencial para el resto de las funciones ejecutivas²⁰. Sobre esta base, intentando explicar la causa del trastorno y con la sospecha clínica de los sistemas implicados se han realizado estudios neuroimagen y electrofisiológicos.

a) Estudios de neuroimagen

Se ha intentado relacionar el TDAH con alteraciones en la vía frontobasal. El porqué se piensa que está a este nivel la afección viene determinada por la similitud de síntomas que presentan los niños con TDAH con los pacientes afectados de lesiones en el lóbulo temporal. Estos estudios comparativos se han podido realizar gracias a las técnicas de neuroimagen y los más recientes son con PET-SPECT y RMN. Zametkin et al, en estudios con PET (tomografía por emisión de positrones), estudiaron hiperactivos adultos, detectando que tenían un reducción en el metabolismo de la glucosa, general y sobre todo en regiones del córtex premotor y prefrontal superior, áreas parietales y temporales izquierdas, estructuras rolandicas bilaterales y tálamo, caudado, hipocampo y cíngulo izquierdo.

La función ejecutiva es una actividad propia de las áreas prefrontales y de las conexiones de estas con otras zonas del córtex cerebral y estructuras subcorticales, tales como los núcleos de la base, el núcleo amigdalino, el diencéfalo y el cerebelo y a estos niveles es donde esperamos encontrar alteraciones en los pacientes con TDAH. En el primer estudio de RMN realizado por Filipek et al. se encontraron volúmenes reducidos de núcleo caudado izquierdo y córtex frontal anterosuperior derecho, hallazgos que muestran una inversión del patrón normal de la asimetría y que son compatibles con el modelo teórico de una función anormal fronto-estriada y parietal²¹. Pueyo et al. observaron, además de la inversión de la asimetría, una correlación negativa entre el lóbulo frontal y caudado derechos (mayor caudado, menor frontal y viceversa) lo que sugiere más una alteración del desarrollo que una atrofia. Nopoulos et al. encontraron además hete-

rotopías y anomalías en la fosa posterior. La presencia de heterotopías apoyan la teoría de que el TDAH es un trastorno del desarrollo, puesto que tanto estas como el vermis se desarrollan en el periodo prenatal. También se han visto alteraciones en el cuerpo calloso y cíngulo. Todos estos hallazgos sugieren la existencia de un patrón inmaduro en el córtex prefrontal dorsolateral y en los núcleos caudado y pálido del hemisferio derecho.

Castellano et al, compararon RMN en paciente afectos con TDAH, incluyendo un grupo de pacientes sin tratamiento, y comparándolos con un grupo control. Los pacientes con TDAH tenían volúmenes más pequeños de cerebelo, sustancia gris temporal, núcleo caudado y volúmenes cerebrales totales que los controles. Al comparar los pacientes sin tratamiento vieron que tenían menor volumen de sustancia blanca que los controles y que los pacientes tratados ($p < 0.001$), en cambio no encontraron diferencias en la sustancia blanca de los pacientes tratados con respecto a los controles²². Todo esto apoyaría la disfunción del sistema ejecutivo, y descartaría el tratamiento como causa de la atrofia cerebral.

b) Estudios electrofisiológicos

Los potenciales evocados son potenciales eléctricos generados en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Según la modalidad del estímulo empleado, los PE se dividen en visuales (PEV), auditivos (PEA), somatosensitivos (PESS) y motores (PEM). Los PE consisten en una serie de ondas con componentes positivos y negativos que tienen una morfología, amplitud y latencia características para cada modalidad. El potencial evocado cognitivo (PEC) son respuestas eléctricas del cerebro evento-relacionado, es decir, no es directamente generado por el estímulo, sino por el procesamiento del mismo. La respuesta normal obtenida para un estímulo infrecuente está compuesta por dos ondas negativas (N1 y N2) y dos positivas (P2 y P3 o P300). El componente más conocido es el P300, que es una onda positiva que aparece a los 300 ms tras un estímulo inesperado. Los estímulos pueden ser de distintas modalidades. El más empleado utiliza el fenómeno «*oddball*» consistente en dos estímulos acústicos, uno de ellos repetido con frecuencia (estímulo no diana) de forma rítmica,

sobre el que se añade un segundo sonido fuera del ritmo habitual (estímulo diana) y que origina el potencial. Este potencial representa la clausura del proceso de evaluación de un estímulo y por tanto podría medir la velocidad de procesamiento de la información y nos permite estudiar las funciones cognitivas y atencionales y medir la actividad neuronal inducida por la tarea. El resto de los componentes, como el N1 detectaría cambios en la atención, el N2 la identificación del objetivo y P2 detectaría la forma. Los estudios con potenciales evocados cognitivos en niños con TDAH muestran alteraciones en la amplitud, la latencia y la distribución topográfica de los diferentes componentes de los PEC respecto a niños controles sin TDAH. Estas diferencias sugieren que determinadas etapas del procesamiento cognitivo de la información están alteradas en los niños con TDAH.

Idiazábal-Alecha et al. encontraron un aumento de la latencia y una disminución de la amplitud del P300 en los niños con TDAH frente a los controles en todas las áreas cerebrales estudiadas ($p = 0.001$). También vieron que tras el tratamiento, los niños con TDAH presentaban, en todas las áreas estudiadas, menores latencias y mayores amplitudes en comparación con la situación basal²³. La mayoría de los autores parecen afirmar que en el TDAH los niños tendrían más una disfunción de la atención que un déficit en si mismo. Pero no todos los estudios han encontrado diferencias entre el componente P300 en los niños TDAH, por ejemplo Frank et al. sólo encontraron alteraciones en los niños con TDAH que tenían asociados trastornos del aprendizaje^{24,25}.

Estudios como el de Sunohara et al.²⁶, pretendían valorar los cambios que sufrían en los PE en los niños afectos de TDAH según la dosis de metilfenidato, comparando niños normales, con niños con TDAH en situación basal, tratados con placebo y con bajas y altas dosis de metilfenidato. Los niños con TDAH tenían tiempos de reacción más rápidos y variables ($p < 0.01$) en condiciones basales que los controles aunque no se vieron diferencias con respecto a los niños en tratamiento con bajas (0.28 mg/kg) y altas dosis (0.56 mg/kg). Comparando la P300, vieron que los TDAH en condiciones basales o tratados con placebo, presentaban

latencias más largas de P300 que los controles, pero no diferían en la amplitud, ni habían diferencias entre el grupo tratado con el control, aunque observaron, de forma no significativa, que las diferencias eran más marcadas en los pacientes con altas dosis, ($p=0.001$) que con bajas dosis ($p=0.03$). En situación basal los niños con TDAH eran más impulsivos e inatentos y mostraban también latencias P2 y N2 más cortas, lo que puede que signifique que estos niños representan o clasifican la información más rápidamente, lo que refleja su impulsividad, mientras que las P300 más largas muestran su disfunción en la atención. Las dosis bajas de medicación no modificaban las latencias P2 ni N2, a diferencias de las altas que incrementaban las latencias P2 y N2. Además se vio que ambas dosis de metilfenidato disminuían las latencias P300. Ellos llegan a la conclusión de que el metilfenidato produce efectos dosis dependiente, de modo que a dosis bajas los niños detectan y presentan la información rápidamente pero potencialmente menos exacta, mientras que las dosis altas son efectivas en normalizar los efectos en los potenciales evocados cognitivos, y que esto refleja probablemente un adecuado procesamiento de la información.

A pesar de la complejidad de estos estudios, se han obtenido resultados dispares, probablemente debido a la heterogenicidad de las poblaciones estudiadas.

ESTUDIOS NEUROQUÍMICOS Y MODELOS ANIMALES

Con todo lo anteriormente expuesto, comprenderemos que se haya sugerido que el TDAH se deba a una alteración a nivel de los sistemas de neurotransmisión, concretamente en el sistema monoaminérgico que incluye el dopaminérgico, noradrenérgico y el serotoninérgico.

c) Modelo dopaminérgico

Se ha relacionado el TDAH con el sistema dopaminérgico por varios motivos. El primero de ellos es por el conocido papel de la dopamina en el sistema de control motor, además en los estudios de neuroimagen se ha visto de la distribución anatómica de los defectos en los niños con TDAH coinciden con las regiones ricas en sistemas dopaminérgicos.

Por otro lado, los psicoestimulantes usados en el TDAH tienen un conocido efecto dopaminérgico. Y por último, se sabe que la dopamina tiene un papel importante en los mecanismos de refuerzo que están claramente alterados en los pacientes afectados del TDAH. Pero a pesar de todo esto, en los estudios aún no se han conseguido demostrar la teoría dopaminérgica, encontrando evidencias en contra como no comprobar alteraciones en los niveles de ácido homovanílico y la ausencia de respuesta a fármacos como la L-dopa o carvidopa. Esto ha hecho que se busquen alteraciones en otros sistemas de neurotransmisores.

d) Modelo noradrenérgico

Tampoco la teoría noradrenérgica se ha podido confirmar, pero se ha postulado que el defecto de los sistemas noradrenérgicos podría causar el TDAH por las mismas razones que la dopamina, y también porque tiene un papel modulador en determinadas funciones corticales como la atención, la vigilancia y las funciones ejecutivas.

e) Modelo serotoninérgico

Dado que ninguno de los modelos anteriores pudo ser probado se comenzó a analizar otros sistemas, concretamente el serotoninérgico. La medicación psicoestimulante actúa también sobre el transportador de la serotonina, por lo que se dirigieron estudios hacia este nivel. En estudios realizados en ratones mutantes que carecen de transportador de la dopamina (*knockout*) se vio que la administración de fluoxetina (inhibidor de recaptación de la serotonina), y de quipazina (agonista de receptores serotoninérgicos), atenuaba la actividad de los ratones mutantes, y no de los controles²⁷. Lo que vieron Gainetdinov et al. es que en estos ratones, los niveles altos de dopamina en el estriado causaban una conducta hiperactiva y que este tono dopaminérgico alterado podría determinar la potencia de los efectos inhibidores serotoninérgicos, modulando la hiperactividad sin modificar los niveles de dopamina²⁸. Esto viene a confirmar que es difícil asignar las alteraciones a un único sistema de neurotransmisión.

CONCLUSIONES

Aún seguimos sin conocer cual es la verdadera causa del TDAH. Los estudios de neuroimagen y

electrofisiológicos nos han ayudado a comprender algo más esta entidad, pero aún estamos lejos de confirmar completamente ninguna de las teorías postuladas sobre la etiología. Esto probablemente sea debido a que se entrelazan varios factores y que quizás los pacientes tengan una predisposición genética, sobre la que actúan noxas durante la gestación, parto o periodo neonatal o postnatal produciendo cambios anatómicos y bioquímicos en el SNC que desencadenan en los niños una alteración de las función ejecutiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sprich-Buckminster S, Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Lehman BK. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993; 32(5):1032-7.
2. Cheuk DK, Wong V. Attention-deficit hyperactivity disorder and blood mercury level: a case-control study in chinese children. *Neuropediatrics.* 2006;37(4):234-40.
3. Parris M, Kidd. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children: rationale for its integrative management. *Altern Med Rev.* 2000;5(5):402-28.
4. Braun M, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to Environmental Toxicants and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in U.S. Children. *Environ Health Perspect.* 2006;114(12):1904-9.
5. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouroën MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(12):1113-5.
6. Schardt D. Diet and behavior in children. *Nutrition Action Healthletter* 2000;27:10-11.
7. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children: rationale for its integrative management. *Altern Med Rev.* 2000; 5(5):402-28.
8. Hauser P, Zametkin AJ, Martínez P, Vittiello B, Motoshik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993;328:997-1001.
9. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M et al. Attention Deficit and Hyperactivity Disorders in the Offspring of Mothers Exposed to Mild-Moderate Iodine Deficiency: A Possible Novel Iodine Deficiency Disorder in Developed Countries *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 89, No. 12: 6054-60.
10. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1432-7.
11. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(6):737-44.
12. Gjone H, Stevenson J, Sundet JM. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(5):588-96.
13. R. Díaz-Heijtz, F. Mulas, Forssberg H. Alteraciones de los patrones de los marcadores de la dopamina en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev neurol* 2006; 42 (Supl 2): S19-S23.
14. Acosta MT. Aspectos genéticos y moleculares en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: búsqueda de los genes implicados en el diagnóstico clínico. *Rev neurol* 2007; 44 (Supl 2): S37-S41.
15. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet.* 1995;56(4):993-8.
16. Hahn MK, Blakely RD. Monoamine transporter gene structure and polymorphisms in relation to psychiatric and other complex disorders. *Pharmacogenomics J* 2002; 2:217-35.
17. Winsberg BG, Comings DE. Association of the

- dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1474-7.
18. Gornick MC, Addington A, Shaw P, Bobb AJ, Sharp W, Greenstein D, Arepalli S, Castellanos FX, Rapoport JL. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): An update. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(3):379-82.
 19. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1052-7.
 20. Narbona-García J, Sánchez-Carpintero R. Neurobiología del trastorno de la atención e Hiperkinesia en el niño. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S 160-S 164.
 21. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48:589-601.
 22. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002; 288(14):1740-8.
 23. Idiazábal-Alecha MA, Rodríguez-Vázquez S, Guerrero-Gallo D, Vicent-Sardinero X. Utilidad de los potenciales evocados cognitivos en la valoración de la efectividad del tratamiento con metilfenidato en niños con trastorno de déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2005;40 (Supl 1):S37-S42.
 24. Idiazábal MA, Palencia-Taboada AB, Sango-rín J, Espadaler-Gamissans JM. Potenciales evocados cognitivos en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2002;34(4):301-5.
 25. Smeyers P. Estudios de potenciales evocados en niños con síndrome por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 1999;28(Supl 2):S 173-S 176.
 26. Glen A, Sunohara D, Molly A, Malone A, Rovet J, Humphries T, Roberts W, Taylor MJ. Effect of Methylphenidate on Attention in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): ERP Evidence. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2):218-28.
 27. Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG. Paradoxical striatal cellular signaling responses to psychostimulants in hyperactive mice. *J Biol Chem*. 2006;281(43): 3272-80.
 28. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999;283:397-400.