Electroencefalografía cuantitativa como herramienta para el diagnóstico y seguimiento del paciente con trastorno por déficit de atención/hiperactividad

Adrián Galiana-Simal, Pilar Vecina-Navarro, Prado Sánchez-Ruiz, María Vela-Romero

Introducción. El diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) se basa en la presencia de síntomas conductuales referidos por el paciente o por sus cuidadores, lo que lleva asociado un alto componente subjetivo. Esto señala la necesidad de incorporar biomarcadores que ayuden a identificar objetivamente esta condición y contribuyan a valorar cuantitativamente la evolución del paciente y la eficacia de los tratamientos. Estudios publicados en los últimos años sugieren que los datos obtenidos mediante electroencefalografía cuantitativa (qEEG) podrían ser útiles para el diagnóstico y seguimiento del paciente con TDAH; sin embargo, muchos profesionales desconocen su potencial.

Objetivos. Describir y discutir los principales hallazgos de la neurometría mediante qEEG en sujetos con TDAH en los últimos 10 años.

Pacientes y métodos. Se realizó una búsqueda sistemática basada en la metodología PRISMA sobre artículos originales publicados en los últimos 10 años e indexados en la base de datos PubMed, que aportaran datos obtenidos con qEEG en el contexto del TDAH.

Resultados. Se seleccionaron un total de 13 artículos de investigación de un total de 65 identificados inicialmente.

Conclusiones. Los parámetros de qEEG podrían aportar información relevante en el contexto del TDAH; sin embargo, su utilidad se limita actualmente a complementar otros métodos de diagnóstico subjetivo y no a su reemplazo, ya que los datos publicados son preliminares y se necesitan estudios más amplios y profundos. Sin embargo, el qEEG puede ayudar a entender mejor el TDAH, su neurofisiología, caracterizar sus subtipos y avanzar, por tanto, hacia tratamientos e intervenciones lo más personalizadas y efectivas posibles.

Palabras clave. Electroencefalografía cuantitativa. Neurodesarrollo. Neurometría. qEEG. TDAH. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

Clínica Pediátrica Centro de Desarrollo Infantil de Ciudad Real; Ciudad Real (A. Galiana-Simal, P. Vecina-Navarro, P. Sánchez-Ruiz, M. Vela-Romero). Centro Neurológico Infantil Dr. Antonio Barrio; Madrid (P. Vecina-Navarro). Centro de Salud de Bolaños de Calatrava; Servicio de Salud de Castilla-La Mancha; Bolaños de Calatrava, Ciudad Real, España (P. Sánchez-Ruiz).

Correspondencia:
Dr. Adrián Galiana Simal. Clínica Pediátrica Centro de Desarrollo Infantil de Ciudad Real. Palma, 10. E-13001 Ciudad Real.

E-mail:
adrian.galiana@cdicr.es

Aceptado tras revisión externa:
05.12.19.

Cómo citar este artículo:
Galiana-Simal A, Vecina-Navarro P, Sánchez-Ruiz P, Vela-Romero M. Electroencefalografía cuantitativa como herramienta para el diagnóstico y seguimiento del paciente con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Rev Neurol 2020; 70: 197-205. doi: 10.33588/rn.7006.2019311.

© 2020 Revista de Neurología

Introducción

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes, y su prevalencia es de alrededor del 8-12% entre niños y niñas de todo el mundo [1]. Se caracteriza por una serie de síntomas nucleares que comprenden la falta de atención y la hiperactividad e impulsividad, y da lugar a tres subtipos: presentación predominante con falta de atención, presentación predominante hiperactiva/impulsiva y presentación combinada, que se clasifican a su vez, según su gravedad, en leve, moderado o grave [2]. Actualmente, se asume que la etiología del TDAH es múltiple. Se han señalado factores genéticos [3] y neurobiológicos [4], así como factores prenatales, perinatales y posnatales [5], cuya interacción contribuye al fenotipo y las características propias del trastorno. En concreto, estudios de neuroimagen sugieren que los síntomas del TDAH podrían derivar de la alteración de mecanismos de plasticidad cortical en el cerebro en desarrollo, que repercutirían en los patrones de conectividad neuronal [6].

Según los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5), actualmente, el diagnóstico del TDAH se basa en información que aporta el paciente o personas de su entorno acerca de una serie de síntomas percibidos sobre conductas relacionadas con la inatención, la impulsividad y la hiperactividad, que deben haberse mantenido en el tiempo al menos durante seis meses, que no concuerden con el nivel de desarrollo y que estén afectando al desempeño social, académico o laboral [2]. Sin embargo, algunos autores afirman que la definición y los criterios del DSM-5 son insuficientes e imprecisos y, por tanto, su diagnóstico debe ser más completo e incluir evaluaciones específicas de los procesos atencionales y mecanismos de control inhibitorio mediante pruebas neuropsicológicas [7]. Asimismo, y

Tabla I. Parámetros neurométricos que proporciona el análisis de los datos aportados por la electroencefalografía cuantitativa.

Amplitud	Distancia entre el punto más alto o bajo que dibuja la onda y su punto de equilibrio o punto medio
Potencia	Amplitud de la onda elevada al cuadrado o área debajo de la curva que dibuja la onda (también se denomina poder)
Potencia absoluta	Potencia de una banda de frecuencia determinada (alfa, beta, gamma...) durante un período concreto
Potencia relativa	Porcentaje de potencia absoluta de una banda determinada respecto de la potencia absoluta total de todas las bandas
Concordancia	Correlación entre potencia absoluta y potencia relativa de una banda concreta
Razón	División entre la potencia de una banda y la potencia de otra
Asimetría	Medida de igualdad (simetría) o desigualdad (asimetría) de la potencia de una banda concreta entre dos electrodos o posiciones determinadas
Asimetría interhemisférica	Diferencia de potencia entre hemisferios
Coherencia	Grado de conectividad (0-100%), para una banda determinada, entre dos electrodos o posiciones (también llamada sincronización)
Coherencia interhemisférica	Sincronización entre ambos hemisferios
Fase	Grado de conectividad (en unidades de tiempo), para una banda determinada, entre dos electrodos o posiciones. La fase tiene una relación inversa con la coherencia
Índice de reactividad	División entre la potencia absoluta con ojos abiertos y la potencia absoluta con ojos cerrados para una frecuencia determinada
Comodulación	Combinación de medidas de simetría y coherencia

teniendo en cuenta las bases neurobiológicas, neurofisiológicas y neuroanatómicas del TDAH, podría ser muy interesante desde el punto de vista clínico e investigador, el uso de métodos que aporten datos anatomofuncionales cuantificables, los cuales permitan mejorar tanto la precisión del diagnóstico como el seguimiento del paciente con TDAH y su respuesta a las distintas estrategias terapéuticas. Entre dichos métodos, además de técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional, la magnetoencefalografía, la imagen por difusión de tensor o la tomografía por emisión de positrones [8], se incluye la electroencefalografía cuantitativa (qEEG) [9]. La qEEG permite generar mapas gráficos (cartografía o mapeo cerebral) donde se representan diferentes parámetros obtenidos mediante el análisis matemático de los datos aportados por el electroencefalograma [10,11], lo que suministra información cuantitativa sobre el grado o nivel de actividad por zona (la tabla I recoge algunos de los más utilizados) y permite comparar esta información con bases de datos normativas. En conjunto, la qEEG, por sus características (relativo bajo coste y complejidad y técnica no invasiva) e información proporcionada (directa e indirecta, mediante algoritmos computacionales), podría ayudar a precisar los diagnósticos y medir la respuesta a los tratamientos, especialmente en el campo de la neuropsicología y la neuropsiquiatría [12], incluyendo el TDAH [9,13].

El presente trabajo tiene como objetivo identificar estudios publicados en la última década que hayan utilizado la herramienta qEEG en el contexto del TDAH y discutir su utilidad.

Pacientes y métodos

Este estudio se ha realizado según la metodología y las recomendaciones PRISMA para la elaboración de revisiones sistemáticas [14]. Se realizó una búsqueda de la literatura científica para identificar publicaciones en la base de datos PubMed sobre qEEG y sus aplicaciones neurométricas derivadas en el contexto del TDAH. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos *MeSH* y operadores booleanos: ('*quantitative eeg*' *OR* '*quantitative electroencephalography*') *AND* ('*adhd*' *OR* '*attention deficit hyperactivity disorder*'). Se identificaron así un total de 65 trabajos, de los cuales se descartaron 36 al acotar la búsqueda al período de enero de 2009 a abril de 2019 (publicaciones de los 10 últimos años) y al restringir los estudios a sólo los realizados en humanos.

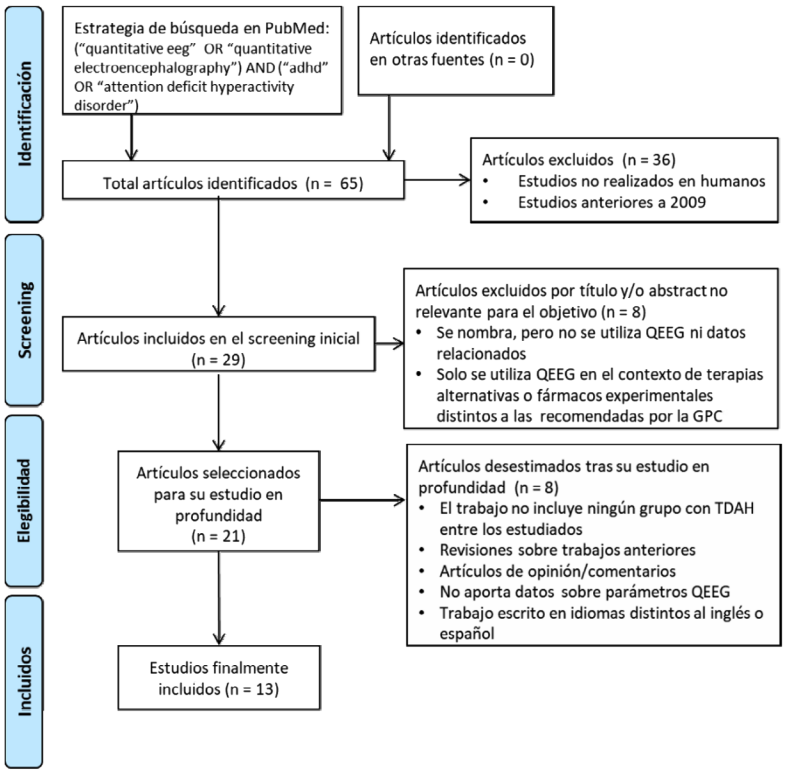
A continuación, se examinaron los títulos y resúmenes de los 29 artículos restantes, y se desestimaron ocho de ellos por alguna o todas las siguientes razones: se nombra, pero no se utiliza la qEEG ni datos relacionados, o bien sólo se usa la qEEG en el contexto de terapias alternativas (fundamentalmente *neurofeedback* o neurorretroalimentación) o en el contexto de fármacos experimentales (en este caso, procedentes de extractos vegetales), distintos a los recomendados por la *Guía de práctica clínica* sobre el TDAH editada en 2017 por el Ministerio Español de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [15].

Los 21 artículos restantes se estudiaron en profundidad de manera rigurosa; ocho fueron desestimados por las siguientes causas: el trabajo no incluye ningún grupo con TDAH entre los estudiados, el trabajo es una revisión sobre trabajos anteriores, son artículos de opinión o comentarios hacia otros trabajos, no se aportan datos sobre la qEEG, o está

escrito en un idioma distinto al inglés o al castellano. Se incluyeron finalmente 13 artículos para su análisis profundo según los objetivos planteados en esta revisión.

La figura muestra el diagrama de flujo seguido para la selección sistemática de los artículos.

Figura. Diagrama de flujo seguido en el presente trabajo (basado en la metodología PRISMA para revisiones sistemáticas). GPC: guía de práctica clínica [15].



Resultados

La tabla II recoge las referencias de los artículos finalmente incluidos en la presente revisión, incluyendo una breve reseña de los principales resultados y aportaciones de cada uno de ellos. Para facilitar el análisis y la exposición de resultados de los trabajos seleccionados, éstos se clasificaron por los parámetros de qEEG estudiados.

Potencia absoluta (PA)

Delta

Rommel et al observaron un aumento de la PA delta (media global), en reposo, tanto en adolescentes con TDAH como en adolescentes prematuros, en comparación con adolescentes nacidos a término con desarrollo típico. Durante la realización del CPT (*Continuous Performance Test*, que evalúa la atención y la inhibición), este aumento en la PA delta (media global) sólo se produjo en el grupo con TDAH [16]. Por su parte, Kim et al registraron también un aumento de la PA delta (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Cz y, Pz) en reposo en el TDAH infantil [17]. También en el TDAH infantil, Markovska-Simoska y Pop-Jordanova encontraron un aumento significativo en la PA delta en reposo (media frontal, media central y media parietal) respecto a los controles normotípicos [18].

Theta

Markovska-Simoska y Pop-Jordanova también hallaron un aumento de la PA theta en reposo (media frontal, media central y media parietal) en el grupo con TDAH. De igual manera, Kim et al indicaron un aumento en la PA theta en reposo (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, F7, F8, T3, T4, Cz y Pz) en el TDAH infantil respecto a los controles. Rommel et al registraron un aumento de la PA theta (media total) en reposo, tanto en mujeres con TDAH como en mujeres con trastorno bipolar; sin embargo, dicho aumento sólo sucedió en controles durante el CPT y no en el TDAH o el trastorno bipolar [19]. Asimismo, Skirrow et al observaron un aumento de la PA theta (media frontal y media parietal) durante la tarea del CPT sólo en los sujetos control, además de patrones normalizados de activación cortical en los pacientes con TDAH medicados con metilfenidato [20]. Por su parte, Buyck y Wiersema hallaron un aumento de la PA theta (media total) en el TDAH adulto sólo en tareas atencionales que requieren una baja activación neuronal cortical [21]. En contraste, Ogrim et al informaron que la PA theta (Cz) no varió entre sujetos con TDAH infantil y adolescente, comparados con controles, en reposo [22]; sin embargo, sí observaron que la PA theta (Cz) aumentó significativamente en el TDAH infantil respecto al TDAH adulto, y que dicho incremento se correlacionó con síntomas de inatención y dificultades en las funciones ejecutivas.

Beta

Buyck y Wiersema la encontraron aumentada (media total) durante tareas que requirieron baja activación cortical [21]; sin embargo, en uno de sus trabajos, Ogrim et al no observaron cambios en este parámetro al comparar a los pacientes con TDAH y los controles (Cz) en reposo.

Tabla II. Resumen de los artículos seleccionados para la presente revisión sistemática. Entre paréntesis se señalan las posiciones de los electrodos según la nomenclatura del sistema internacional 10/20, indicando 'media total' cuando se realizó un promedio de las señales de todos los electrodos; si dicha media se realizó sólo en electrodos situados en regiones concretas, se indica frontal, central, parietal, temporal u occipital.

	Objetivo [a]	Resultados [b]	Conclusiones
Ogrim y Kropotov [25]	Estudiar los efectos de fármacos estimulantes (metilfenidato y dextroanfetamina) en pacientes con TDAH respondedores y no respondedores a los fármacos, y en pacientes con efectos secundarios y sin ellos, en dos condiciones: pretratamiento y postratamiento	↑ *ratio* theta/alfa (Cz) en grupo respondedores frente a no respondedores, tanto en pretratamiento como en postratamiento	Los efectos positivos y negativos de la medicación en el TDAH pediátrico pueden predecirse con gran precisión al combinar parámetros de qEEG con otras medidas (potenciales relacionados con eventos y rendimiento en el CPT)
Rommel et al [16]	Evaluar diferencias y similitudes en la señal de qEEG en adolescentes con TDAH, adolescentes nacidos prematuros y adolescentes nacidos a término	↑ PA delta (media global) en el TDAH y prematuros, en reposo, frente al control ↑ PA delta (media global) en el TDAH, en el CPT, frente a prematuros y control	El aumento en la PA delta podría ser un marcador general útil de alteraciones en la neurotransmisión en el TDAH
Markovska-Simoska y Pop-Jordanova [18]	Examinar y comparar diferentes parámetros de qEEG en estado de reposo en el TDAH infantil y el adulto	↑ PA theta y delta (media frontal, media central, media parietal) en el TDAH infantil frente al control ↑ *ratio* theta/beta (media frontal, media central, media parietal) en el TDAH infantil frente al control ↑ PR beta (Cz) en el TDAH infantil frente al control	Los niños con TDAH pueden diferenciarse de los que no tienen TDAH mediante los valores absolutos theta y razón theta/beta. No se obtuvieron diferencias entre el TDAH adulto y controles
Isiten et al [23]	Evaluación de niños con TDAH en dos condiciones: pretratamiento (sin medicación) y postratamiento (metilfenidato)	↑ PR beta (media total, media frontal, Cz) postratamiento frente a pretratamiento ↓ *ratio* theta/beta (Cz) postratamiento frente a pretratamiento	La PR beta podría ser útil como indicador de respuesta al tratamiento farmacológico con metilfenidato
Rommel et al [19]	Comparar señales de qEEG entre mujeres con TDAH, trastorno bipolar y controles	↑ PA theta (media total) en el TDAH y el trastorno bipolar frente a controles en reposo ↑ PA theta (media total) en controles frente a TDAH y TB, durante el CPT	La PA theta podría ser útil como marcador de procesos neurobiológicos alterados tanto en el TDAH como en el trastorno bipolar
Skirrow et al [20]	Investigar la activación cortical en adultos con TDAH medicados con metilfenidato y sin medicar, y en adultos controles, durante el reposo, el CPT y la tarea de atención sostenida	↑ PA theta durante tareas sólo en controles (media frontal y media parietal) El TDAH con medicación mostró patrones normalizados de activación	El TDAH adulto se asocia a un reclutamiento insuficiente de recursos neuronales requeridos para la activación cortical
Kim et al [28]	Estudiar si el ATG en reposo correlaciona con síntomas del TDAH infantil y rendimiento en el CPT	Los síntomas de TDAH correlacionan positivamente con ATG (T4, T5) El TDAH con bajo rendimiento en el CPT correlaciona negativamente con el ATG (Fp1, Fp2, F7)	El aumento en el ATG podría asociarse a disfunción del sistema atencional en el TDAH infantil
Kim et al [27]	Valorar la utilidad del ATG comparando el espectro de potencia entre niños con TDAH y controles	↓ ATG en el TDAH infantil (Fp1, F3, F7, F6, T3, O2) frente a controles	La medida de ATG supone un marcador neurofisiológico prometedor para el TDAH infantil
Kim et al [17]	Explorar la utilidad de la qEEG en el diagnóstico del TDAH	↑ PA theta en reposo (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, F7, F8, T3, T4, Cz, Pz) y delta en reposo (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Cz, Pz) en el TDAH frente a control ↓ *ratio* theta/beta en el TDAH frente a control (Fp2) en reposo	Los datos aportados por qEEG pueden ser herramientas útiles en la mejora de la precisión del diagnóstico del TDAH
Buyck y Wiersema [21]	Estudiar patrones de qEEG en el TDAH adulto y controles durante la realización de diversas tareas atencionales	↑ PA theta y beta (media total) en el TDAH sólo en tareas que requieren baja activación cortical	Los cambios detectados en la qEEG de adultos con TDAH son dependientes del tipo de tarea
Leuchter et al [24]	Investigar si los parámetros de qEEG pueden predecir la respuesta a fármacos no estimulantes (atomoxetina) en adultos jóvenes con TDAH. Se tomaron datos en dos momentos: antes de empezar a tomar la medicación o placebo y tras una semana de tratamiento	No hubo cambios en las medidas de PA ni de PR entre pacientes con atomoxetina y pacientes con placebo ↓ concordancia theta (TP7, CP3, P3, T5) sólo con atomoxetina	La medida de concordancia theta podría ser útil en el seguimiento de terapia farmacológica no estimulante en el TDAH

Tabla II. Resumen de los artículos seleccionados para la presente revisión sistemática. Entre paréntesis se señalan las posiciones de los electrodos según la nomenclatura del sistema internacional 10/20, indicando 'media total' cuando se realizó un promedio de las señales de todos los electrodos; si dicha media se realizó sólo en electrodos situados en regiones concretas, se indica frontal, central, parietal, temporal u occipital *(cont.)*.

	Objetivo [a]	Resultados [b]	Conclusiones
Fonseca et al [37]	Evaluar la utilidad del índice de reactividad alfa en la caracterización del TDAH	↑ índice de reactividad alfa (media frontal) en el TDAH infantil frente a controles	El índice de reactividad alfa podría ser útil en la mejora de la precisión del diagnóstico de TDAH
Ogrim et al [22]	Examinar variaciones en la *ratio* theta/beta y la PA theta y beta en el TDAH infantil y adulto frente a controles	La *ratio* theta/beta y la PA theta y beta (Cz) no variaron entre el TDAH frente a control en reposo ↑ PA theta (Cz) en el TDAH infantil frente a adultos. LORETA mostró alteración en las áreas frontales involucradas en las funciones ejecutivas (áreas de Brodmann 6,9,10 y 32), en reposo Correlación entre ↑ PA theta (Cz) y síntomas de inatención y dificultades en las funciones ejecutivas	El aumento en la PA theta podría ser un marcador de inatención y dificultades ejecutivas en el TDAH

ATG: acoplamiento de fase theta y amplitud gamma; CPT: *Continuous Performance Test*; PA: potencia absoluta; PR: potencia relativa; qEEG: electroencefalografía cuantitativa; TDAH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad. [a] Sólo se indican los objetivos que incluyen el uso de qEEG; [b] Sólo se indican los resultados de parámetros obtenidos mediante qEEG.

Potencia relativa (PR)

Beta

Entre los trabajos seleccionados, dos de ellos informaron de cambios en la PR beta. En el primero de ellos, Markovska-Simonska et al indicaron que la PR beta (Cz) se encontró aumentada en el TDAH infantil respecto a los controles en reposo. Por su parte, Isiten et al observaron que la PR beta aumentaba significativamente (media total, media frontal, Cz), en reposo, en los sujetos con TDAH, al comparar la señal antes y después de comenzar el tratamiento farmacológico con metilfenidato [23]. En contraste con los estudios citados respecto a la PA y la PR, Leuchter et al no observaron cambios en estos parámetros entre los pacientes medicados con atomoxetina comparados con los pacientes que tomaron placebo [24].

Razón o *ratio*

Theta/alfa

Ogrim et al hallaron un aumento significativo en la *ratio* theta/alfa como parámetro diferenciador entre sujetos con TDAH respondedores y no respondedores al tratamiento con estimulantes (metilfenidato y dextroanfetamina), tanto antes como después de comenzar el tratamiento farmacológico [25].

Theta/beta

Se encontraron cuatro trabajos que notificaron datos sobre la *ratio* theta/beta. Markovska-Simonska et al la hallaron aumentada significativamente (media frontal, media central, media parietal) en el TDAH infantil comparado con los controles en reposo [18], un resultado que obtuvieron también Kim et al en niños con TDAH (Fp2) respecto a controles en reposo [17]. Isiten et al encontraron la *ratio* disminuida en niños con TDAH después de comenzar tratamiento con metilfenidato [23]. Por el contrario, Ogrim et al no observaron cambios en este parámetro al comparar sujetos con TDAH y controles (Cz).

Acoplamiento entre fase y amplitud

Theta/gamma

La amplitud de una onda electroencefalográfica depende del número de neuronas que se activan simultáneamente y, junto con la fase, proporciona información sobre interacciones corticosubcorticales [26]. Kim et al publicaron dos artículos donde midieron un parámetro obtenido mediante cálculo matemático entre la fase y la amplitud, dentro de los denominados acoplamientos de amplitud de fase de frecuencia cruzada. En concreto, examinaron el acoplamiento de fase theta y amplitud gamma (ATG) o de ondas lentas y ondas rápidas, respectivamente. Los autores encontraron que el ATG fue significativamente menor en el TDAH infantil (Fp1, F3, F7, F6, T3 y O2) respecto a los controles en reposo [27]. Sin embargo, al estudiar una muestra de sujetos con TDAH infantil, aunque encontraron una correlación negativa entre el ATG y el rendimiento en tareas del CPT en la muestra (Fp1, Fp2 y F7), hallaron una correlación positiva entre el valor del ATG (T4, T5) y síntomas del TDAH medidos en la escala coreana de TDAH (a mayor puntuación en la escala, mayor número y gravedad de los síntomas) [28].

Concordancia

Theta

Leuchter et al observaron una disminución en la concordancia theta (TP7, CP3, T5 y P3, en una extensión del sistema 10/20 donde TP7 y CP3 se sitúan en posición anterior y junto a T5 y P3, respectivamente) tras la medicación con atomoxetina en reposo en adultos jóvenes con TDAH. Este efecto no se registró con la toma de placebo [24].

Índice de reactividad

Alfa

Fonseca et al examinaron en su trabajo la utilidad del índice de reactividad alfa en el TDAH. Encontraron que este parámetro fue significativamente mayor (media frontal) en el TDAH infantil comparado con los controles.

Discusión

La siguiente discusión se ha estructurado, según el tipo de aplicación de los resultados, en dos apartados: aplicación en el diagnóstico (medidas destinadas a establecer diferencias entre el TDAH infantil, el TDAH adulto, otras condiciones y controles) y aplicación en el seguimiento del paciente (efecto de las terapias sobre los parámetros de la qEEG).

Aplicación en el diagnóstico

Varios autores registraron un aumento de la PA delta en reposo o durante el CPT en el TDAH adolescente e infantil comparado con sujetos control. Además, los autores coinciden en que dicho aumento fue generalizado y se puede detectar en varias áreas cerebrales, tanto frontales y centrales como parietales o temporales [16-18]. Sin embargo, Rommel et al detectaron que, medido en reposo, este aumento también se observó en sujetos nacidos prematuramente, lo que podría ser una característica compartida entre estas dos condiciones que apuntaría hacia la hipótesis del cerebro inmaduro en el TDAH [29]; no obstante, durante el CPT, esta característica sólo se mantuvo en el TDAH y no en los prematuros, lo que podría ser útil a la hora de establecer diferencias entre estas dos condiciones. Las ondas delta se asocian generalmente a estados de no consciencia, como durante el sueño de ondas lentas y durante la anestesia; sin embargo, la actividad delta cortical también se ha asociado a circuitos implicados en la toma de decisiones [30]. Por lo tanto, el aumento en la PA delta encontrado en el TDAH podría indicar un proceso de toma de decisiones disfuncional o alteraciones del sueño o descanso incompleto, que repercutirían negativamente en los síntomas, como ya se ha señalado [31].

Respecto a los hallazgos en la PA theta, este parámetro se encontró significativamente aumentado, con localización general, en el TDAH infantil [17, 18] y en el TDAH adulto [21] comparado con controles en reposo, mientras que otros trabajos encontraron este cambio sólo en los sujetos control durante la tarea del CPT [19,20] y no en los TDAH. Además, este parámetro se mostró aumentado en las mujeres adultas con TDAH o con trastorno bipolar en reposo, lo que sugiere puntos de conexión entre ambas condiciones que es preciso tener en cuenta a la hora de investigar este parámetro en sujetos comórbidos [19]. En general, parece que la PA theta podría ser útil a la hora de distinguir entre sujetos con TDAH y controles, y dicho aumento es dependiente del contexto (durante reposo, sólo aumentado en el TDAH, y durante las tareas del CPT, sólo aumentado en los controles). En cuanto a los resultados en beta, éstos mostraron un aumento de la PR (Cz) en el TDAH infantil sólo en un estudio [18] y, de manera generalizada, en el TDAH adulto durante el CPT en otro trabajo [21], comparados con sus respectivos controles, y no se encontraron cambios en otros estudios analizados.

Los ritmos theta y beta están implicados en el nivel de alerta y son señales comunes mientras se permanece despierto; en concreto, theta es activo durante la realización de movimientos voluntarios, incluso antes de que éstos se ejecuten, mientras que beta está implicado en procesos que requieren concentración, así como en la inhibición motora. Por tanto, el aumento en theta y la disminución en beta podrían sugerir una alteración de los procesos implicados en la hiperactividad motora y control sobre los impulsos, como ya se ha indicado previamente en numerosas ocasiones [32]; sin embargo, al igual que los dos trabajos referidos anteriormente, algunos autores dan datos contradictorios a esta afirmación [32]. Esto sugiere que la neurofisiología del TDAH es mucho más compleja de lo que podrían sugerir sus síntomas observables. A pesar de ello, parece haber consenso en que los parámetros delta y theta (ondas lentas) suelen ser mayores en edades tempranas y que disminuyen a medida que el sujeto crece; por lo tanto, la disminución progresiva en la señal procedente de estas bandas se suele asociar a la maduración. Por tanto, el hecho de que, en el TDAH, theta y delta se encuentren aumentadas por encima de los valores correspondientes a

los sujetos control podría ser indicativo de que este trastorno puede ser consecuencia de un retraso madurativo.

En relación con las *ratios* que compararon el TDAH con controles, la *ratio* theta/beta se mostró significativamente aumentada en el TDAH infantil en reposo, con localización frontal, central y parietal [18], y en Fp2 [17]. La *ratio* theta/beta ha sido objeto de estudio en numerosos trabajos que han tratado de identificarla como una medida fidedigna del diagnóstico de TDAH; sin embargo, los resultados todavía no son concluyentes y, aunque es cierto que al menos un subgrupo de sujetos con TDAH muestra este parámetro alterado, todavía es necesario caracterizar mejor a dicho subgrupo para lograr entender el alcance clínico de la *ratio* theta/beta y sus posibilidades como marcador diagnóstico [33]. Entre sus limitaciones, se ha señalado que esta *ratio* es altamente dependiente de la edad no sólo en el TDAH, sino también en sujetos control, lo que dificulta su aplicabilidad [34]. Sin embargo, es necesario seguir investigando en esta línea, tratando de caracterizar en profundidad y controlar variables que permitan asegurar el alcance de esta medida cuantitativa.

En contraste, en el estudio más antiguo analizado, Ogrim et al no observaron cambios en la PA theta, la PA beta ni la *ratio* theta/beta, medida en Cz, entre el TDAH y los controles en reposo [22]. Esto podría deberse, al menos en parte, a que la muestra con TDAH sólo fue seleccionada atendiendo a criterios diagnóstico del TDAH y no se tuvieron en cuenta factores como el cociente intelectual, que no fue homogéneo en este grupo. Estudios más recientes suelen controlar este tipo de parámetros, asegurando la homogeneidad en el desempeño cognitivo de los sujetos analizados. Teniendo en cuenta estas limitaciones, los autores sí encontraron diferencias significativas en la localización Cz, con un aumento de la PA theta en el TDAH infantil comparado con el adulto, correlacionando además con síntomas de inatención y disfunción ejecutiva [22], lo que podría ser útil a la hora de caracterizar los distintos subtipos de TDAH.

En cuanto al ATG, se estima que proporciona información sobre interacciones corticosubcorticales, aunque su mecanismo de acción se desconoce. Kim et al investigan este parámetro en sujetos con TDAH para superar las limitaciones del análisis espectral. En sus trabajos han encontrado que el ATG correlaciona positivamente con la presencia y el grado de la sintomatología del TDAH y negativamente con un rendimiento bajo en las tareas del CPT [28]. Además, han hallado que este parámetro está disminuido significativamente en el TDAH infantil respecto a los controles, en reposo, sobre todo en las regiones frontales [27]. Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico del TDAH todavía requiere la realización de estudios más extensos.

Se ha observado que, en estado de reposo con ojos cerrados, el nivel de activación fisiológica (medido indirectamente como conductancia de la piel) correlaciona negativamente con la actividad alfa cerebral, mientras que, en estado en reposo con ojos abiertos, la conductancia de la piel aumenta, a la vez que disminuye la actividad alfa [35]. Así, la actividad alfa se asocia a activación de la corteza visual en estado de relajación (ojos cerrados), pero despierto, aunque también se ha implicado en procesos cognitivos y memorísticos [36]. Partiendo de esta base, y dado que una de las características del TDAH es la alteración del estado de activación fisiológica, Fonseca et al se plantearon estudiar el índice de reactividad alfa como posible marcador del trastorno. En su estudio, encontraron este índice aumentado en el TDAH infantil respecto a los controles en la zona frontal, lo que indica una menor reactividad alfa en el TDAH [37]. Este índice, combinado con otras variables de la qEEG, podría mejorar la precisión del diagnóstico en el TDAH; sin embargo, es una posibilidad que requiere explorarse con mayor profundidad, dada la escasez de estudios al respecto.

Aplicación en el seguimiento del paciente

Establecer la efectividad de las terapias farmacológicas mediante datos objetivos es fundamental para el seguimiento del paciente. La medida de parámetros de la qEEG puede ayudar a aportar información cuantitativa sobre el grado en el que está modificándose la actividad eléctrica del cerebro con los fármacos y si estos cambios se correlacionan con una mejora en los síntomas observables o el rendimiento en tareas atencionales. Entre los trabajos seleccionados, cuatro estudiaron parámetros de la qEEG en sujetos con TDAH tanto antes como después de comenzar el tratamiento farmacológico, con resultados dispares: aumento de la *ratio* theta/alfa en Cz (metilfenidato y dextroanfetamina) en pacientes adolescentes respondedores en reposo [25], aumento de la PR beta generalizado con disminución de la *ratio* theta/beta (metilfenidato) en niños y niñas en reposo [23], recuperación de la actividad theta (metilfenidato) en adultos durante el CPT [20] y disminución de la concordancia theta en la región temporoparietal (atomoxetina) en adultos jóvenes, pero no en la PA o la PR [24]. Por lo tanto,

los fármacos estudiados parecen repercutir positivamente en las actividades beta y theta, normalizando sus parámetros relacionados; sin embargo, todos los trabajos analizados reúnen limitaciones propias de los estudios preliminares (por ejemplo, bajo número de participantes) que sugieren tomar sus conclusiones con precaución. No obstante, las líneas de investigación abiertas son prometedoras y podrían servir para obtener información que permita relacionar la efectividad del medicamento (disminución de síntomas y recuperación de funciones alteradas), la dosis administrada y el tipo de fármaco (estimulante o no estimulante) con el cambio en los patrones qEEG medidos antes y después del tratamiento. De esta manera, podrían tomarse decisiones más precisas sobre la estrategia más adecuada a seguir, lo que es extensible a otro tipo de intervenciones terapéuticas, más allá de las farmacológicas, como las del ámbito de la psicología y la educación.

En conclusión, los parámetros de la qEEG podrían aportar información relevante en el contexto del TDAH; sin embargo, su utilidad se limita actualmente a complementar otros métodos de diagnóstico y seguimiento de carácter más subjetivo y no a su reemplazo. El uso conjunto de diferentes herramientas, todas ellas imperfectas, ayudará a precisar y mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento del TDAH. En concreto, la metodología de la qEEG puede ayudar a entender mejor qué es el TDAH y su neurofisiología, caracterizar sus subtipos y avanzar, por tanto, hacia tratamientos e intervenciones lo más personalizadas y efectivas posibles.

Bibliografía

1. Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X. A review of heterogeneity in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Front Hum Neurosci 2019; 13: 42.
2. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5). Arlington, VA: APA Publishing; 2014.
3. Thapar A. Discoveries on the genetics of ADHD in the 21st century: new findings and their implications. Am J Psychiatry 2018; 175: 943-50.
4. Kasparek T, Theiner P, Filova A. Neurobiology of ADHD from childhood to adulthood: findings of imaging methods. J Atten Disord 2015; 19: 931-43.
5. Schwenke E, Fasching PA, Faschingbauer F, Pretscher J, Kehl S, Peretz R, et al. Predicting attention deficit hyperactivity disorder using pregnancy and birth characteristics. Arch Gynecol Obstet 2018; 298: 889-95.
6. Liston C, Malter Cohen M, Teslovich T, Levenson D, Casey BJ. Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: pathway to disease or pathological end point? Biol Psychiatry 2011; 69: 1168-77.
7. Abad-Mas L, Caloca-Catala O, Mulas F, Ruiz-Andrés R. Comparación entre el diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad con el DSM-5 y la valoración neuropsicológica de las funciones ejecutivas. Rev Neurol 2017; 64 (Supl 1): S95-100.
8. Sridhar C, Bhat S, Acharya UR, Adeli H, Bairy GM. Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder using imaging and signal processing techniques. Comput Biol Med 2017; 88: 93-9.
9. Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. Curr Psychiatry Rep 2008; 10: 432-8.
10. Cabanyes-Truffino J. Cartografía cerebral: metodología y aplicaciones en la clínica neurológica. Rev Neurol 1999; 28: 1090-8.
11. Novo-Olivas C, Chacón-Guitiérrez L, Barradas-Bribiesca JA. Mapeo electroencefalográfico y neurofeedback. In Guevara-Pérez MA, Arteaga-Silva M, Contretras-Gómez A, Hernández-González M, Binilla-Jaime H, eds. Aproximaciones al estudio de la neurociencia del comportamiento. Chilpancingo (México): Universidad Autónoma de Guerrero; 2010. p. 371-412.
12. McLoughlin G, Makeig S, Tsuang MT. In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2014; 165B: 111-21.
13. Coburn KL, Lauterbach EC, Boutros NN, Black KJ, Arciniegas DB, Coffey CE. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006; 18: 460-500.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLOS Med 2009; 6: e1000097.
15. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Guía de práctica clínica sobre las intervenciones terapéuticas en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad/Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2017.
16. Rommel AS, James SN, McLoughlin G, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, et al. Altered EEG spectral power during rest and cognitive performance: a comparison of preterm-born adolescents to adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2017; 26: 1511-22.
17. Kim J, Lee Y, Han D, Min K, Kim D, Lee C. The utility of quantitative electroencephalography and Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test as auxiliary tools for the attention deficit hyperactivity disorder diagnosis. Clin Neurophysiol 2015; 126: 532-40.
18. Markovska-Simoska S, Pop-Jordanova N. Quantitative EEG in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder: comparison of absolute and relative power spectra and theta/beta ratio. Clin EEG Neurosci 2017; 48: 20-32.
19. Rommel AS, Kitsune GL, Michelini G, Hosang GM, Asherson P, McLoughlin G, et al. Commonalities in EEG spectral power abnormalities between women with ADHD and women with bipolar disorder during rest and cognitive performance. Brain Topogr 2016; 29: 856-66.
20. Skirrow C, McLoughlin G, Banaschewski T, Brandeis D, Kuntsi J, Asherson P. Normalisation of frontal theta activity following methylphenidate treatment in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25: 85-94.
21. Buyck I, Wiersema JR. Task-related electroencephalographic deviances in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Neuropsychology 2015; 29: 433-44.
22. Ogrim G, Kropotov J, Hestad K. The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates. Psychiatry Res 2012; 198: 482-8.
23. Isiten HN, Cebi M, Sutcubasi Kaya B, Metin B, Tarhan N. Medication effects on EEG biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder. Clin EEG Neurosci 2017; 48: 246-50.
24. Leuchter AF, McGough JJ, Korb AS, Hunter AM, Glaser PE, Deldar A, et al. Neurophysiologic predictors of response to atomoxetine in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot project. J Psychiatr Res 2014; 54: 11-8.

25. Ogrim G, Kropotov JD. Predicting clinical gains and side effects of stimulant medication in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder by combining measures from qEEG and ERPs in a cued go/nogo task. Clin EEG Neurosci 2019; 50: 34-43.
26. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. Science 2004; 304: 1926.
27. Kim JW, Lee J, Kim BN, Kang T, Min KJ, Han DH, et al. Theta-phase gamma-amplitude coupling as a neurophysiological marker of attention deficit/hyperactivity disorder in children. Neurosci Lett 2015; 603: 25-30.
28 Kim JW, Lee J, Kim HJ, Lee YS, Min KJ. Relationship between theta-phase gamma-amplitude coupling and attention-deficit/hyperactivity behavior in children. Neurosci Lett 2015; 590: 12-7.
29. Rubia K, Alegría AA, Brinson H. Anomalías cerebrales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: una revisión. Rev Neurol 2014; 58 (Supl 1): S3-16.
30. Nácher V, Ledberg A, Deco G, Romo R. Coherent delta-band oscillations between cortical areas correlate with decision making. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110: 15085-90.
31. Philipsen A, Hornyak M, Riemann D. Sleep and sleep disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Sleep Med Rev 2006; 10: 399-405.
32. Tye C, McLoughlin G, Kuntsi J, Asherson P. Electrophysiological markers of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder. Expert Rev Mol Med 2011; 13: e9.
33. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. J Atten Disord 2013; 17: 374-83.
34. Nuwer MR, Buchhalter J, Shepard KM. Quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder: a companion payment policy review for clinicians and payers. Neurol Clin Pract 2016; 6: 543-8.
35. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ, Magee CA, Rushby JA. EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. Clin Neurophysiol 2007; 118: 2765-73.
36. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. Brain Res Rev 1999; 29: 169-95.
37. Fonseca LC, Tedrus GM, Bianchini MC, Silva TF. Electroencephalographic alpha reactivity on opening the eyes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Clin EEG Neurosci 2013; 44: 53-7.

Quantitative electroencephalography as a tool for the diagnosis and follow-up of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder

Introduction. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) diagnosis is based on behavioral symptoms referred by the patient or their caregivers, which includes a high subjective component. This highlights the need to find biomarkers that might help clinicians to objectively identify this condition and to assess the evolution of the patient and the effectiveness of the treatments using quantitative information. Previous studies suggest that data from quantitative electroencephalography (qEEG) could be useful for the diagnosis and follow-up of patients with ADHD; however, many professionals do not know its possibilities.

Aims. To describe and discuss the principal findings of qEEG neurometry in ADHD subjects along the last 10 years.

Patients and methods. A systematic review, based on PRISMA methodology and using PubMed database, was carried out to identify original articles published in the last 10 years, that studied qEEG parameters within the ADHD context.

Results. A total of 13 research articles out of 65 were selected for an in-depth analysis.

Conclusions. qEEG parameters could provide relevant information in the context of ADHD; however, its applicability is currently limited to complementing the subjective diagnosis methods and not to its replacement, as published data are just preliminary and need larger and deeper studies. However, qEEG data can help to better understand ADHD and its neurophysiology, characterize its subtypes and therefore move towards personalized and more effective treatments.

Key words. ADHD. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Neurodevelopment. Neurometry. qEEG. Quantitative electroencephalography.