

Metilfenidato y procesamiento verbal emocional en jóvenes adultas con Trastorno por Déficit de Atención

González-Garrido Andrés A,*** de la Serna Tuya Juan Moisés,***

Barrios Fernando A,**** Gómez-Velázquez Fabiola R,* Ramos-Loyo Julieta,* Cocula León Horacio*

RESUMEN

Introducción: Las mujeres adultas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) suelen sufrir dificultades emocionales, pero nuestro conocimiento sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos en este aspecto es limitado.

Objetivo: Evaluar la respuesta funcional asociada a la ejecución de una tarea de memoria a corto plazo usando estímulos verbales con contenido emocional en mujeres con TDAH, sin y bajo efecto de Metilfenidato (MFD). **Método:** Ocho mujeres universitarias, diestras –diagnóstico TDAH subtipo inatento– ejecutaron una tarea auditiva de memoria a corto plazo empleando palabras con contenido emocional positivo o negativo en dos sesiones (sin y con ingestión de una dosis terapéutica -0.4 mg/kg- de MFD) mientras registramos la respuesta funcional cerebral mediante la técnica BOLD de resonancia magnética. **Resultados:** El MFD mejoró la ejecución conductual de la tarea para ambos tipos de estímulo, determinando incremento en la actividad funcional en localizaciones frontales, temporales y parietales de ambos hemisferios, con ligeras diferencias según la naturaleza emocional del estímulo. **Conclusión:** MFD genera mayor y más amplia activación funcional cerebral asociada con mejor ejecución conductual en una tarea de memoria usando palabras con contenido emocional relevante, probablemente como efecto de una mayor eficiencia funcional en circuitos neurales que involucran áreas frontales.

Palabras clave: TDAH, procesamiento emocional, metilfenidato, memoria a corto plazo, IRMf.

Methylphenidate and verbal processing with emotional content in young females with Attention Deficit Disorder

ABSTRACT

Introduction: Female adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) typically have emotional processing disturbances, but our knowledge on the efficacy of regular pharmacological treatments on this issue is insufficient. **Objective:**

To evaluate the effects of methylphenidate (MFD) on behavioral measures and subjacent functional cerebral changes in female ADHD patients while performing a short-term memory task with emotionally relevant words as stimuli. **Method:** Eight university, right-handed women with diagnosis of ADHD -inattentive subtype-, performed twice a verbal auditory task using positive or negative emotionally relevant words -without, and 90 minutes post-intake of 0.4 mg/kg of MFD- in a counterbalanced order. The BOLD-fMRI response was used as a measure of neural activity during task performance. **Results:** The MFD administration significantly improved behavioral performances for both positive and negative stimuli, determining an increase of functional activity in frontal, temporal and parietal areas of both hemispheres, with slight differences according to the emotional nature of the stimuli. **Conclusions:** MFD intake induces higher and widespread cerebral functional activation in ADHD female adult patients, and improves behavioral performances in a short-term memory verbal task based on emotionally relevant words, probably as effect of higher functional efficiency in neural networks which involve frontal substrates.

Key words: ADHD, emotional processing, methylphenidate, short-term memory, fMRI.

La presente investigación fue completamente realizada y parcialmente financiada por el “Centro de Imagen y Diagnóstico” (CID), adscrito al Hospital “San Francisco de Asís”, situado en Guadalajara, México.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una entidad relativamente frecuente, que posee bases neurobiológicas, un reconocido componente genético y alta comorbilidad. Se caracteriza por la presencia de labilidad atencional, impulsividad, hiperactividad,

psicomotricidad torpe y fragilidad de los mecanismos adaptativos al entorno. En general, se pueden diferenciar tres subtipos clínicos: tipo combinado o mixto, tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo y tipo predominantemente inatento.¹ Existe una mayor prevalencia en varones del TDAH de predominio hiperactivo y en mujeres del predominio inatento, aunque el conocimiento actual acerca de la expresión clínica en mujeres es mucho más limitado.²

Existe evidencia empírica que indica que los pacientes con TDAH muestran, entre otras alteraciones, una disfunción primaria en el reconocimiento de estímulos emocionalmente valentes, abarcando un amplio rango que incluye tanto a expresiones faciales como a la prosodia afectiva.³⁻⁷ Sin embargo, los mecanismos que subyacen los procesos de inhibición ejecutiva y el procesamiento emocional podrían ser funcionalmente independientes.⁸

* Instituto de Neurociencias. Universidad de Guadalajara, México.

** Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

*** Dpto. de Psicología Experimental, Universidad de Sevilla, España.

**** Instituto de Neurobiología, UNAM, México.

Varias estructuras anatómicas participan en el reconocimiento y expresión de las emociones como la amígdala, algunos componentes del denominado “lóbulo límbico” y las áreas prefrontales, cuya asociación funcional con la amígdala puede influir el curso del procesamiento de la información.⁹⁻¹¹

En cualquier proceso cognitivo la atención parece actuar como filtro para resaltar los estímulos relevantes a expensas de los irrelevantes, donde sólo los relevantes impactarán los sistemas de memoria. El contenido emocional de un estímulo podría reclutar recursos adicionales de atención y memoria elevando su prioridad de procesamiento. En el TDAH, hasta donde conocemos, no se han evaluado sistemáticamente estos procesos, pero la disfunción ejecutiva subyacente podría involucrar un fallo en los mecanismos de reconocimiento-distribución-operación de recursos atentivos, que resultaría común a muchos de los síntomas de esta entidad.

El tratamiento farmacológico más empleado para el TDAH se basa en la administración de metilfenidato (MFD), un estimulante del Sistema Nervioso Central (SNC) con propiedades semejantes a las anfetaminas (efecto principal sobre la actividad central y efecto mínimo sobre el sistema cardiovascular). La administración del MFD en adultos con TDAH favorece las funciones ejecutivas relacionadas con el control del procesamiento cognitivo¹² y las actividades motoras complejas,¹³ así como el desempeño en contextos vitales para el sujeto como son las áreas familiar, académica y laboral.¹⁴ Aunque la administración de MFD modifica la actividad del lóbulo frontal y la actividad subcortical¹⁵⁻¹⁸ y la actividad subcortical,¹⁸⁻²¹ se desconoce si posee algún efecto específico sobre la ejecución de tareas basadas en estímulos con contenido emocional.

Tanto el reconocimiento como el procesamiento emocional varían de acuerdo con el género.²²⁻²⁵ Esto complica más la comprensión de los escasos datos disponibles sobre el TDAH en mujeres adultas y su impacto sobre la esfera afectiva en este grupo poblacional, que suele exhibir dificultades para manejar las demandas de la vida diaria, agravado por el hecho de que hasta 50% de sus hijos puede presentar TDAH.²⁶

González-Garrido, et al.²⁷ evaluaron recientemente el efecto del MFD sobre procesamiento verbal en memoria de corto plazo de palabras concretas y clasificadas como neutras respecto a su valencia afectiva, en mujeres adultas con TDAH, reportando que la administración de metilfenidato en el grupo con TDAH correlacionó con una tendencia a la mejoría global en su rendimiento conductual, modificando la activación de los sustratos neurales relacionados con la ejecución de la tarea hacia un patrón similar al encontrado en el grupo control.

En este contexto, el presente estudio evaluó el efecto del metilfenidato sobre la ejecución conductual y la actividad funcional cerebral asociada a la realización de una tarea sencilla de memoria verbal a corto plazo usando estímulos con contenido emocional en un grupo de pacientes adultas con TDAH.

MÉTODO

Participantes

Participaron en el experimento ocho mujeres voluntarias diestras, universitarias, con visión normal o corregida y edades comprendidas entre los 21 y 35 años (Media = 26.0, DE = 3.3). Todas las participantes cumplieron los criterios del DSM IV-TR¹ para ser diagnosticadas con TDAH del tipo predominantemente inatento. Un especialista confirmó el diagnóstico de TDAH, a través de la evaluación de los criterios diagnósticos del DSM IV-TR; los criterios de Weiss y Murray para TDAH en adultos y el Wender Utah Rating Scale para valoración del TDAH en la población adulta en su versión en idioma español²⁸ y la administración de una prueba de retención de dígitos. Con el único objetivo de confirmar el diagnóstico, se compararon los datos obtenidos en las escalas antes mencionadas de las mujeres con TDAH con los obtenidos por un grupo de ocho mujeres adultas jóvenes sin antecedentes patológicos relevantes o exposición a drogas de abuso, pareadas según edad, sexo, escolaridad y preferencia manual con el grupo con TDAH. A todas las participantes en el estudio se les realizó un examen clínico-neurológico y aplicó el Minimental de Folstein para descartar otras alteraciones.

Estímulos

Los estímulos empleados fueron:

- Palabras con contenido emocional positivo (PosA).
- Palabras con contenido emocional negativo (NegA).

Para determinar la valencia emocional relativa de los estímulos se seleccionaron 100 mujeres jóvenes entre 22 y 28 años, que cumplían los criterios de inclusión utilizados para el grupo con TDAH y que tenían similar escolaridad y género que las participantes, dividiéndolas en dos grupos equivalentes.

Para obtener una lista de palabras con contenido emocional de fácil reconocimiento se aplicó un paradigma de producción espontánea al primero de estos grupos (50 mujeres) quienes recibieron la instrucción de escribir palabras con contenido emocional positivo, negativo y neu-

tro. Posteriormente se seleccionaron las palabras más comunes para cada categoría y se construyó una lista aleatorizada que le fue presentada al otro grupo de 50 mujeres con similares características, con la instrucción de clasificar las palabras dentro de un “continuo” desde muy negativa -0-, hasta muy positiva -10-, considerando el valor “5” como un contenido emocional neutro.

Posteriormente se seleccionaron y etiquetaron como “negativas” 50 palabras con resultados promedio menores a 1.5 y como “positivas” otros 50 ejemplares con puntuaciones promedio superiores a 8.5. Con estas palabras se construyeron las listas de estimulación.

Diseño

Todas las participantes fueron sometidas a dos tipos de bloques de estimulación: activos e inactivos. En los bloques activos se presentaron auditivamente listas de palabras en las que se debía detectar y contar sucesivamente el número de palabras diana que aparecían, para al final del bloque emitir una respuesta verbal. Las palabras diana iniciaban con una letra indicada visualmente (M, L, P, T y F), que cambiaba bloque a bloque antes del inicio de cada uno. No se dio ninguna instrucción relativa al contenido emocional de las palabras. Durante los bloques inactivos las participantes únicamente debían escuchar la lista de palabras sin realizar una tarea específica.

Procedimiento experimental

Se realizaron dos sesiones de evaluación en un mismo día, separadas por períodos de ocho horas, cada una precedida por un entrenamiento de 10 ensayos antes de ejecutar la tarea. En cada sesión se le presentó a cada participante una lista de palabras con contenido emocional relevante (200 positivas y 200 negativas), de dos y tres sílabas, divididas en 10 bloques por condición (cinco inactivos y cinco activos, presentados alternadamente). La duración de cada bloque fue de 30 segundos, en cada uno se presentaron 20 palabras que incluían las palabras diana (tres a cinco por bloque). El tiempo de estimulación total fue de 10 minutos (cinco por condición). El orden de las palabras positivas y negativas en la lista de cada condición, así como el orden de presentación de los bloques fue semi-aleatorizado.

En una de las sesiones las participantes realizaron la tarea sin medicación y en la otra cada participante consumió una dosis de 0.4 mg/kg de metilfenidato, 90 minutos antes del inicio del registro. Se emplearon los mismos estímulos para las dos sesiones de registro, pero su orden de administración (con y sin metilfenidato), la distribución de los bloques y el tipo de diana fueron semi-aleatorizados.

Sistema de registro

Se empleó un equipo Siemens modelo Avanto de 1.5 Teslas. Se obtuvieron 30 cortes axiales contiguos del cerebro durante la tarea, con un grosor de corte de 4 mm. La secuencia de pulso ecoplanar fue TR/TE = 100 ms/30 ms, FOV = 230-100 mm²) y matriz de 64 x 64 con resolución espacial 3 x 3 x 5 mm.

Análisis estadístico

El análisis de los datos conductuales de las evaluaciones efectuadas se realizó a través de pruebas tipo t de Student para muestras independientes. La calidad de la ejecución en la prueba experimental entre las dos sesiones de registro fue evaluada con un análisis de varianza de medidas repetidas (RM-ANOVA) de dos factores [(Condición (PosA, NegA) x Tratamiento (con MFD, sin MFD))].

El análisis de las imágenes funcionales se realizó utilizando el programa *Statistical Parametric Mapping 5* (SPM5). Tras corregirse por movimiento las imágenes se analizó, mediante el cálculo de mapas, una correlación lineal comparando la activación producida por cada condición. Luego se aplicó un análisis grupal de efectos aleatorizados,²⁹ usando pruebas tipo t con un valor corregido (según ajuste de Bonferroni) de $p < 0.05$ y un umbral extendido de 5 voxels. Además, se aplicó el procedimiento Tasa de Falsos Positivos para corrección de las comparaciones múltiples.³⁰

RESULTADOS

Características de la muestra

Con el objetivo de valorar adecuadamente las características de la muestra de estudio en las pruebas efectuadas, se compararon los resultados del grupo con TDAH con los del grupo control referido con anterioridad. El análisis se hizo mediante pruebas t para muestras independientes, resultando significativas las diferencias entre grupos para la prueba de dígitos ($t(1,16) = -2.61$, $p = 0.035$), el test Wender-Utah Rating Scale para evaluación del TDAH ($t(1,16) = 3.46$, $p = 0.007$), las pruebas de Weiss y Murray para TDAH ($t(1,16) = -2.91$, $p = 0.011$), así como los criterios del DSM-IV-TR para TDAH, pero únicamente en el sub-ítem para la inatención ($t(1,16) = 7.780$, $p = 0.0001$). En el resto de las pruebas no se encontraron diferencias significativas entre grupos. Los resultados confirman el diagnóstico de TDAH –predominio inatento– de la muestra experimental.

Resultados conductuales

Utilizando el total individual de aciertos (número de palabras diana identificadas correctamente en cada bloque activo) para cada condición, se procedió a aplicar un análisis de varianza de medidas repetidas para 2 factores [(Condición (PosA, NegA) x Tratamiento (con MFD, sin MFD)]. Los resultados mostraron diferencias significativas exclusivamente para el factor Tratamiento ($F(1,7) = 14.440$, $p < 0.01$) sin una interacción relevante, lo que revela una mejoría en la ejecución conductual tras la administración de MFD, sin distinción precisa relacionada con el tipo de emoción contenida en las palabras.

Análisis funcionales

Desde el punto de vista imagenológico los hallazgos obtenidos sugieren la presencia de una mayor actividad metabólica en las condiciones estudiadas bajo el efecto de metilfenidato. El examen de las imágenes demostró la ausencia de diferencias significativas en cuanto al procesamiento de palabras con diferente contenido emocional. En el caso de la presentación de palabras con valencia emocional positiva, el procesamiento basal mostró predominio de la actividad metabólica en áreas medial central y parietal derecha, mientras que la administración de MFD produjo un incremento regional respecto al nivel de activación previa, con aumento significativo en la activación de la región temporal derecha (Tabla 1 y Figura 1).

Por su parte, la manipulación en memoria a corto plazo de palabras con contenido emocional negativo determinó una mayor actividad sobre áreas similares a las descritas para las de valencia positiva, pero resultando mayor sobre regiones temporo-parietales del lado izquierdo. Ante la administración del MFD se produjo un incremento significativo de la actividad en las mismas áreas, particularmente sobre el hemisferio derecho (Tabla 1 y Figura 2).

DISCUSIÓN

Los resultados reportados por estudios previos son tan variados como los paradigmas empleados para la investigación del TDAH, por lo que no sorprende que lo mismo suceda con las propuestas sobre la génesis y repercusiones funcionales del trastorno. El reciente interés por ampliar el estudio del TDAH a edades adultas ha demostrado la consistencia con la que algunas estructuras cerebrales parecen estar involucradas en la presencia del trastorno independientemente de la edad.

Los hallazgos del presente estudio parecen demostrar que en mujeres jóvenes con TDAH existe una afectación en el procesamiento en memoria a corto plazo de estímulos verbales con contenido emocional relevante. En este contexto, la existencia de diferencias conductuales significativas asociadas a la ingestión del metilfenidato resulta algo paradójica, si consideramos la baja dificultad de la tarea y que el grupo experimental estuvo formado por participantes con inteligencia normal y alto grado de desempeño cognitivo de acuerdo a su nivel de escolaridad. Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con lo reportado a nivel conductual y neurofuncional por otros autores,^{3,4,7} postulándose que las dificultades en el procesamiento emocional de sujetos con TDAH se extiende más allá de las limitaciones para la detección de estímulos emocionales perceptualmente complejos como sucede con las caras,^{7,31} abarcando incluso el reconocimiento emocional basado en información contextual.³² Podría asumirse entonces que los pacientes con TDAH presentan un déficit más general en el procesamiento emocional de lo que se suponía con anterioridad.

Las áreas predominantemente activadas por el procesamiento asociado al cumplimiento de la tarea, en la fase activa respecto a la basal, fueron las regiones parietales y temporales de ambos hemisferios, principalmente del lado

Tabla 1. Regiones cerebrales con incremento significativo en su actividad durante la ejecución de la tarea de memoria a corto plazo.

Regiones con mayor número de voxels	K Cluster	Valor t	Coordenadas Talairach x	Coordenadas Talairach y	Coordenadas Talairach z
Palabras positivas (sin-MFD vs. con-MFD)					
Iz. Lóbulo frontal, giro frontal medio, sustancia gris. B10	463	5.91	-32	51	1
D. Lóbulo temporal, giro temporal superior, sustancia blanca.	211	4.89	-37	22	-7
D. Cingulado dorsal anterior. B32	53	4.09	5	41	9
Iz. Lóbulo frontal, giro frontal medio, sustancia gris. B9.	46	5.96	-50	6	41
Palabras negativas (sin-MFD vs. con-MFD)					
D. Lóbulo parietal, giro postcentral, sustancia blanca.	832	6.48	43	-34	63
Iz. Lóbulo temporal, giro temporal superior, sustancia gris. B38	411	5.99	-44	15	-13
D. Lóbulo parietal, lóbulo parietal superior, sustancia blanca.	148	5.72	25	-64	53
D. Lóbulo frontal. Giro frontal medio, sustancia gris. B9.	37	5.42	6	49	27

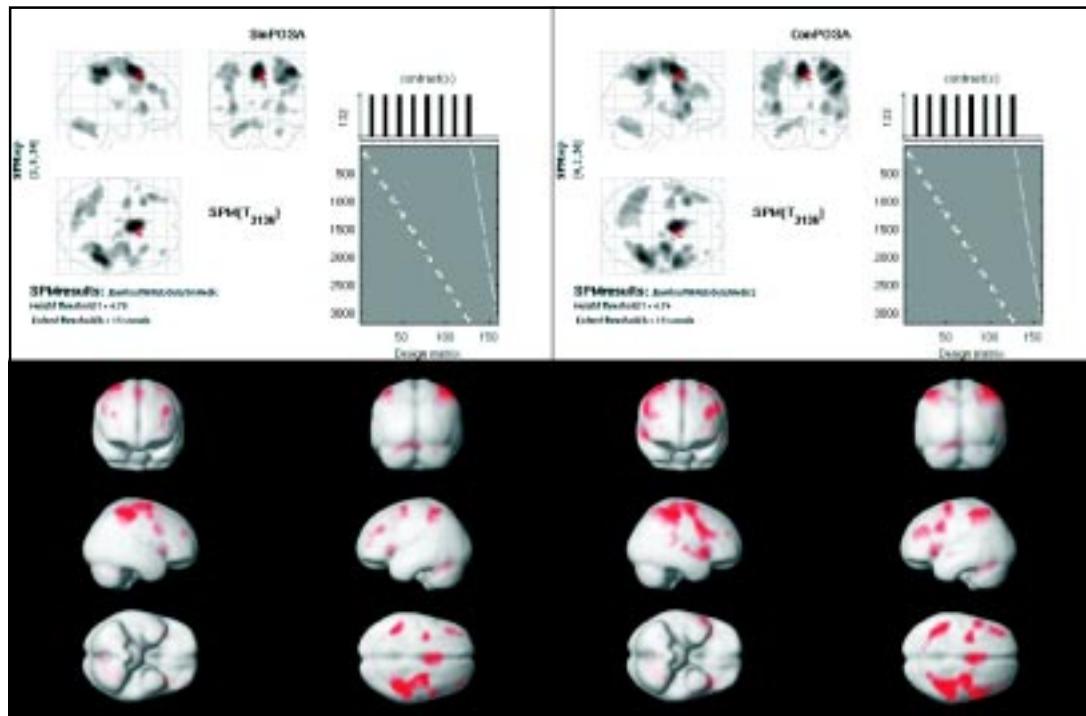


Figura 1. Comparación estadística entre bloques activos e inactivos en cada sesión experimental usando palabras con contenido emocional positivo como estímulos diana. A la izquierda aparecen las imágenes correspondientes a la sesión en condiciones basales y a la derecha las posteriores a la administración de metilfenidato. Se usó $p < 0.05$ con umbral extendido de 5 voxels.

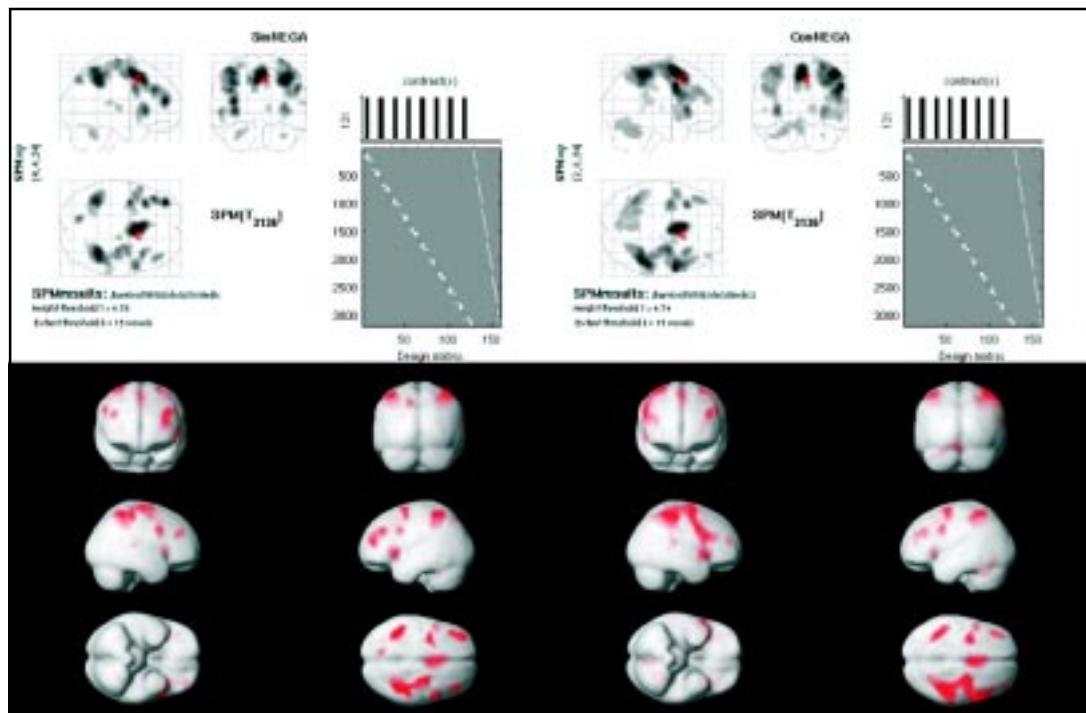


Figura 2. Comparación estadística entre bloques activos e inactivos en cada sesión experimental usando palabras con contenido emocional negativo como estímulos diana. A la izquierda aparecen las imágenes correspondientes a la sesión en condiciones basales y a la derecha las posteriores a la administración de Metilfenidato. Se usó $p < 0.05$ con umbral extendido de 5 voxels.

derecho. En el caso de la activación de áreas parietales, ésta podría estar relacionada con el conteo que debía realizar cada participante para cumplir la tarea asignada, sólo requerido en los bloques activos. Respecto al incremento

de actividad observado en regiones temporales, éste parece coincidir con lo observado por Krauel, et al.³³ en torno a que la codificación exitosa de estímulos emocionalmente relevantes se asocia con una mayor ac-

tivación de regiones prefrontales y corteza temporal inferior, como ocurrió en nuestro caso.

Finalmente, nuestros datos revelan que la administración de un excitador cortical como el metilfenidato no sólo mejora significativamente la ejecución conductual, sino que además ésta parece sustentarse en una mayor actividad funcional neuronal asociada al procesamiento de estímulos verbales con distinto significado emocional, lo que involucra la participación diferencial de regiones del lóbulo frontal, además de las áreas temporo-parietales previamente señaladas.

En términos funcionales, la activación parietal alcanzada con la administración de metilfenidato en las pacientes con TDAH podría interpretarse como parte de un reclutamiento adicional de recursos atencionales [probablemente vinculados al Sistema Atencional Posterior; ver Fan y Posner, 2004 y Posner para revisión^{34,35}] y/o de memoria (por efecto del análisis “en línea” del fonema inicial de la palabra escuchada y la actualización recurrente del conteo en el caso de la presentación de una palabra diana en los bloques activos). Tal vez esta activación responda a una necesidad incrementada de recursos por deficiencias intrínsecas o ineficiencia en la operación cognitiva de las pacientes con TDAH, o como explicación alternativa y no excluyente, se deba a un error en el análisis por parte del Sistema Ejecutivo Central³⁶ asentado en lóbulos frontales, de las demandas cognitivas de la tarea a realizar, lo que reforzaría la presunción previa de una disfunción frontal en el TDAH.

La hipótesis prefrontal del TDAH propone que la habilidad para mantener niveles confiables en el tono dopaminérgico depende esencialmente de la integridad funcional de las cortezas prefrontal dorsolateral (CPFDL) y cingulada dorsal anterior (CCDA). De hecho, alteraciones en la CCDA podrían afectar el procesamiento cognitivo complejo, en particular la detección de un estímulo diana, selección de la respuesta, detección del error y toma de decisión basada en la recompensa, como puede ocurrir en pacientes con TDAH.³⁷

Dickstein, et al.³⁸ realizaron una evaluación con técnicas de meta-análisis a 16 estudios imanológicos realizados en sujetos con TDAH mientras ejecutaban distintas tareas mentales y concluyeron que, hasta el momento, el hallazgo más consistente en la literatura de neuroimagen del TDAH es la presencia de déficit en la actividad neural dentro de los circuitos fronto-estriatales y fronto-parietales, enfatizando que la naturaleza distribuida de estos circuitos dificulta el establecimiento de modelos de disfunción para cualquier subregión frontal particular.

En el presente estudio, la mayor actividad cingulada y frontal ante la administración del MFD junto a una mejor respuesta conductual parece compatible con lo expuesto

por Dickstein, et al. No obstante, esto no permite descartar la posibilidad de que la activación medicada supla la instrumentación de estrategias compensatorias relacionadas con la presencia de un fallo operacional cognitivo en pacientes con TDAH.³⁹ En resumen, el efecto facilitador del Metilfenidato sobre la operación cognitiva emocional podría interpretarse como parte de un efecto activador de la ejecución frontal y por consiguiente, de la distribución asociada de recursos atencionales como se ha planteado en niños con TDAH.¹⁸

En nuestro caso, la baja demanda cognitiva de la tarea y la calidad verbal de los estímulos podrían ser la explicación de las similitudes funcionales –tanto basal como activada- en el procesamiento de categorías emocionales distintas. Como se refirió antes, la participación emergente de los circuitos amigdalinos en el reconocimiento emocional temprano opera eficazmente ante estímulos que demandan una respuesta rápida de evitación (ej., peligro potencial), o donde la evaluación precoz del estímulo emocional podría decidir la acción conductual inmediata. De cualquier modo, la ineficiencia en el reconocimiento emocional reportada en pacientes con TDAH, podría interpretarse como expresión de un fallo en la asignación de recursos ejecutivos, sea por una limitante inherente al síndrome o por un fallo en el acoplamiento dinámico de los subsistemas neurales involucrados, lo que conlleva a una menor reactividad o menor aprovechamiento de las ventajas procesales que el reclutamiento atencional asociado a la presentación de estímulos con contenido emocional implica, determinando una expresión conductual que puede ser muy diversa.

A pesar de las limitaciones inherentes al tamaño de la muestra, los presentes hallazgos parecen sustentar que la respuesta clínica al tratamiento se extiende más allá de un incremento específico de la atención, determinando también una mejoría en el reconocimiento emocional y en la ejecución de tareas de memoria a corto plazo. Por la importancia que esto reviste para el abordaje terapéutico del TDAH y la comprensión de sus efectos en adultas jóvenes, deben extenderse estas investigaciones hacia tareas con mayor complejidad y demanda cognitiva, usando estímulos emocionales con mayor significación atencional.

REFERENCIAS

1. DSM-IV TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, Texto revisado. Barcelona: Masson; 2003.
2. Seidman LJ, Valera EM, Bush G. Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2004; 27: 323-47.
3. Albert J, López-Martín S, Fernández-Jaén A, Carretié L. Emotional alterations in attention deficit hyperactivity disorder: existing data and open questions. *Rev Neurol* 2008; 47(1): 39-45.
4. Corbett B, Gladden H. Processing affective stimuli in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol* 2000; 6(2): 144-55.

5. Herpertz SC, Mueller B, Qunaibi M, Lichterfeld C, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B. Response to emotional stimuli in boys with conduct disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6): 1100-7.
6. van Meel CS, Oosterlaan J, Heslenfeld DJ, Sergeant JA. Telling good from bad news: ADHD differentially affects processing of positive and negative feedback during guessing. *Neuropsychologia* 2005; 43(13): 1946-54.
7. Yuill N, Lyon J. Selective difficulty in recognising facial expressions of emotion in boys with ADHD. General performance impairments or specific problems in social cognition? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16(6): 398-404.
8. Blaskey LG, Harris LJ, Nigg JT. Are sensation seeking and emotion processing related to or distinct from cognitive control in children with ADHD? *Child Neuropsychol* 2008; 14(4): 353-71.
9. Calder AJ, Young AW. Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(8): 641-651.
10. Cavada C, Company T, Tejedor J, Cruz-Rizzolo RJ, Reinoso-Suárez F. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cereb Cortex* 2000; 10(3): 220-42.
11. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10(3): 206-19.
12. Wilens TE, Spencer TJ. The stimulants revisited. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9: 573-603.
13. Cox DJ, Humphrey JW, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B. Controlled-Release Methylphenidate improves attention during on-road driving by adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 235-9.
14. Wilens TE, Faraone S, Biederman J. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in adults. *JAMA* 2004; 292: 619-23.
15. Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 219-25.
16. Matochik JA, Nordahl TE, Gross M, Semple WE, King AC, Cohen RM, Zametkin AJ. Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 377-86.
17. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci* 2000; 20: 65.
18. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Selective effects of methylphenidate in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14494-9.
19. Anderson CM, Polcari A, Lowen SB, Renshaw PF, Teicher MH. Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1322-8.
20. Lou HC, Henrikson L, Bruhn P, Berner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48-52.
21. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med* 2000; 6(4): 470-3.
22. Güntekin B, Baar E. Gender differences influence brain's beta oscillatory responses in recognition of facial expressions. *Neurosci Lett* 2007; 424(2): 94-9.
23. Henderson LA, Gandevia SC, Macefield VG. Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data. *Neuroimage* 2008; 39(4): 1867-76.
24. Koch K, Pauly K, Kellermann T, Seiferth NY, Reske M, Backes V, et al. Gender differences in the cognitive control of emotion: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2007; 45(12): 2744-54.
25. Montagne B, Kessels RP, Frigerio E, de Haan EH, Perrett DI. Sex differences in the perception of affective facial expressions: Do men really lack emotional sensitivity? *Cogn Process* 2005; 6(2): 136-41.
26. Nadeau K and Quinn P. Understanding Women with AD/HD. New York: Advantage Books; 2002.
27. González-Garrido AA, Barrios FA, de la Serna Tuya JM, Cocula-León H, Gómez-Velázquez FR. Metilfenidato y memoria a corto plazo en mujeres jóvenes con TDAH. Estudio de IRMf. *Rev Neurol* 2009; 48: 509-14.
28. Rodríguez-Jiménez R, Ponce G, Monasor R, Jiménez-Giménez M, Pérez-Rojo JA, Rubio G, Jiménez Arriero PT. Validación en la población española adulta de la Wender-Utah Rating Scale para la evaluación retrospectiva de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *Rev Neurol* 2001; 33(2): 138-44.
29. Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage* 1998; 7: 30-40.
30. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002; 15: 870-8.
31. Guyer AE, McClure EB, Adler AD, Brodtman MA, Rich BA, Kimes AS, Pine DS, Ernst M, Leibenluft E. Specificity of facial expression labeling deficits in childhood psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48(9): 863-71.
32. Da Fonseca D, Seguier V, Santos A, Poinsot F, Deruelle C. Emotion understanding in children with ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev* 2009; 40(1): 111-21.
33. Krauel K, Duzel E, Hinrichs H, Santel S, Reillum T, Baving L. Impact of emotional salience on episodic memory in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2007; 61(12): 1370-9.
34. Fan J, Posner M. Human attentional networks. *Psychiatr Prax* 2004; 31(Suppl. 2): S210-4.
35. Posner MI. Measuring alertness. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 193-9.
36. Repovs G, Baddeley A. The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 2006; 139(1): 5-21.
37. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior Cingulate Cortex Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder revealed by fMRI and the countin Stroop. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1542-52.
38. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 1051-62.
39. Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL. Event Related fMRI evidence of frontotemporal Involvement in aberrant response inhibition and task switching in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(11): 1430-40.



Correspondencia: Dr. Andrés A. González Garrido
Instituto de Neurociencias
Universidad de Guadalajara
Francisco de Quevedo No. 180. Col. Arcos Vallarta
Guadalajara, Jalisco, México. 44130.
Phone/Fax: (+ 52)-33-38-18-07-40
(+ 52)-33-31-71-86-81
Correo electrónico: aagonza@prodigy.net.mx