

**Belén Rubio\***, **Jennifer Castrillo\*\***, **Oscar Herreros\*\*\***, **Xavier Gastaminza\*\*\*\***, **Sergio Hernández\*\*\*\*\***

\*Facultativo especialista de Psiquiatría. Unidad de Interconsulta y Enlace de Psiquiatría Infanto-Juvenil, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna.

\*\*Psicóloga. Dpto. Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Ciencias de la Salud Sección de Psicología, Universidad de La Laguna

\*\*\*Facultativo especialista del Área de Psiquiatría. Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

\*\*\*\*Facultativo especialista de Psiquiatría. NOVOME-DIGRUP. Paidopsiquiatría psicósomática. Unidad de Paidopsiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona

\*\*\*\*\*Profesor Titular. Dpto. Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología, Universidad de La Laguna

*Perfil y endofenotipos  
neuropsicológicos en TDAH:  
Una revisión*

*Neuropsychological profile  
and endophenotypes in  
ADHD: A review*

7

---

## RESUMEN

Existe un acuerdo científico generalizado acerca de que un porcentaje elevado de las personas que presentan Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) tienen también importantes dificultades en su rendimiento psicológico. Esta afirmación cuenta con evidencias cognitivo-conductuales y neurofuncionales. Así, están ampliamente constatados los problemas en el funcionamiento ejecutivo en los pacientes con TDAH, encontrándose, en especial, tamaños de efecto robustos para la memoria de trabajo y la inhibición. En este trabajo se presenta una revisión del perfil neuropsicológico más frecuentemente encontrado en TDAH, y se discuten los distintos modelos explicativos y dificultades en el endofenotipado neuropsicológico.

**Palabras clave:** TDAH, Neuropsicología, Endofenotipos, Funciones ejecutivas, Aversión a la demora de recompensa.

## ABSTRACT

There is a generalized scientific agreement that a high percentage of people with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) also show significant difficulties in

neuropsychological performance. There is evidence for both cognitive-behavioral and neurophysiological data. Deficits in executive functioning have been widely observed in ADHD and robust effect sizes for working memory and inhibition are found. In this work, we show a review of the most common neuropsychological profile found in ADHD, and discuss the explanatory models and the difficulties with neuropsychological endophenotypes.

**Keywords:** ADHD, Neuropsychology, Endophenotypes, Executive functions, Delay aversion

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), es el trastorno psiquiátrico más prevalente de la infancia, situándose en un 6,8% de los niños españoles (1), y en un 6,5% a nivel mundial (2). Se caracteriza por niveles inapropiados de hiperactividad, impulsividad e inatención para la etapa de desarrollo. Su manifestación temprana (en ocasiones a partir del año) y su gran tendencia a la cronicidad sintomática (situada en torno al 80%), generan en el paciente un gran impacto personal, académico, laboral, social y emocional durante su desarrollo y en la vida adulta. Las dificultades en el aprendizaje son una causa importante de fracaso

escolar tratable. Por todo ello, el TDAH, empieza a ser considerado un problema de Salud Pública.

Su etiología y fisiopatología no se conocen completamente. La evidencia demuestra la implicación de muchos genes con un tamaño de efecto individual pequeño. Estructuralmente se han encontrado diferencias en la dimensión de los lóbulos frontales, núcleo caudado y vermis cerebeloso. Los estudios neuropsicológicos han mostrado diferencias de grupo entre niños con y sin TDAH en dos dominios principales, el funcionamiento ejecutivo y la motivación. En los niños con TDAH, estas alteraciones en el rendimiento son la expresión funcional de alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica en los circuitos frontoestriatales, sistema que a su vez integra distintos niveles de organización y bajo el que subyace el funcionamiento ejecutivo.

Hoy en día, y a pesar de ser uno de los trastornos infantiles más estudiados, no disponemos de ninguna prueba o test biomédico para su diagnóstico, que es clínico, esto es, se basa en la observación de determinados síntomas comportamentales. El hecho de no encontrar una causa física lesional demostrable ha facilitado controversias en la prensa, tales como las dudas sobre su existencia o la preocupación por el uso de fármacos estimulantes en niños. La heterogeneidad propia del trastorno no ha facilitado la búsqueda de endofenotipos.

Los estudios neuropsicológicos, inicialmente muy prometedores como posibles marcadores diagnósticos, han sido cuestionados tanto en su validez diagnóstica como en su utilidad para definir endofenotipos. La mayoría de estas críticas pueden debatirse al analizar meta-análisis que muestran cómo gran parte de la heterogeneidad de los resultados se debe a la variabilidad en las muestras y la metodología de los estudios. Otro aspecto importante a tener en cuenta es la ya nombrada heterogeneidad del trastorno, que imposibilita encontrar un perfil homogéneo común a todos los niños con TDAH. No todos van a presentar los mismos déficits, aunque sabemos qué déficits cognitivos presentan una asociación fuerte con el trastorno, como los déficits en memoria de trabajo, y cuya identificación debería ser tenida en cuenta por las repercusiones en el aprendizaje que se derivan del mismo.

A pesar de que la capacidad diagnóstica, es decir, la sensibilidad y especificidad de las pruebas neuropsicológicas en TDAH, es baja, las evaluaciones neuropsicológicas van a ser muy útiles más allá del

diagnóstico. Así, en general podemos decir que las evaluaciones neuropsicológicas tienen en un principio tres fines: a) la identificación de déficits neuropsicológicos que ayudan a valorar la presencia, tipo y etiología de determinadas disfunciones cerebrales, b) evaluación minuciosa de las fortalezas y debilidades cognitivas, perceptuales y motoras en aras a guiar el tratamiento, y c) la evaluación del nivel de ejecución en un amplio rango de funciones cognitivas tanto al inicio de una evaluación como en la evaluación del cambio a largo plazo.

En el siguiente artículo se va a presentar el perfil neuropsicológico más frecuentemente encontrado.

## **ENDOFENOTIPOS NEUROPSICOLÓGICOS EN TDAH**

El estudio de la repercusión cognitivo-conductual que el conjunto de las anomalías anatómo-funcionales tienen en los pacientes en el TDAH, representa el objetivo central de los estudios neuropsicológicos de esta población. La identificación de las funciones alteradas y preservadas que muestran los niños con TDAH contribuirá de forma considerable a la clarificación diagnóstica de la patología y de sus posibles subtipos o endofenotipos. De este modo se salvaría lo que parece ser una dificultad inherente a las investigaciones sobre el TDAH, puesto que su diagnóstico se realiza apelando únicamente a criterios o descriptores comportamentales, algunas veces solapados con otras patologías (3). Es por ello que en la actualidad hay un cuerpo importante de investigación que trata de encontrar endofenotipos que favorezcan el desarrollo de procedimientos diagnósticos más precisos y objetivos, que a su vez puedan ayudar a determinar las mejores prácticas diagnósticas y terapéuticas (4). La identificación de estos endofenotipos contribuirá asimismo al desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas que introduzcan mejoras en la evolución a corto y largo plazo (5). Los estudios neuropsicológicos han mostrado diferencias entre los niños con y sin TDAH en una serie de tareas. Las mayores diferencias, tal y como han analizado Nigg et al. (3) a través de un metaanálisis, se dan en los siguientes dominios cognitivos: atención, funcionamiento ejecutivo o control cognitivo (especialmente refiriéndose a la memoria de trabajo y a la inhibición) y motivación (o la alteración en los mecanismos de procesamiento de incentivos y refuerzos o recompensas). De estos tres dominios, son el funcionamiento ejecutivo y la motivación los que más

interés han despertado como posibles marcadores para el diagnóstico del TDAH (6).

En especial, la memoria de trabajo se ha propuesto como déficit nuclear del trastorno y posible endofenotipo. Existen varios modelos teóricos que incluyen la memoria de trabajo como déficit nuclear, aunque el más representativo es el modelo multicomponencial de Baddeley (7,8) por ser el más referenciado en la literatura. Evaluar estos déficits y estimar qué efecto producen los distintos psicofármacos en ellos ayudaría asimismo a planificar las opciones terapéuticas más indicadas en función del endofenotipo. En la figura 1 se recoge la representación gráfica del modelo multicomponencial de la memoria de trabajo propuesto por Baddeley.

A continuación se detalla, función por función, el perfil neuropsicológico más frecuentemente encontrado en la literatura, cuyo conocimiento es imprescindible para la evaluación cognitiva de la población con TDAH.

## ATENCIÓN

Clásicamente ha existido dificultad en separar la atención de otras funciones, en concreto de las percepciones. Fúster defiende en parte este concepto clásico, al considerar que tanto la atención como la memoria son propiedades de los sistemas funcionales. Para este autor, los fines de la atención son: 1) la percepción precisa de los objetos y la ejecución precisa de acciones particulares, especialmente si hay otros objetos o acciones disponibles; 2) aumentar la velocidad de las percepciones y acciones para preparar el sistema que las procesa, y 3) sostener la atención en la percepción o acción todo el tiempo que sea necesario.

Hoy se considera la atención una función independiente, así como una función psicológica superior. En realidad, más que de la atención deberíamos hablar de “las atenciones”. Definamos así en primer lugar lo que se

considera ‘atención’.

Luria afirma que la atención es el factor responsable de extraer los elementos esenciales para la actividad mental, el proceso que mantiene una estrecha vigilancia sobre el curso preciso y organizado de la actividad mental. De este modo, se jerarquizan la selectividad y la permanencia. William James destaca la selectividad al afirmar que se trata de la toma de posesión por la mente en forma clara y vívida de uno entre varios objetos o pensamientos que pueden aparecer simultáneamente. Además, de estos dos aspectos, Fúster aporta lo que denomina ‘preparación’, que es la anticipación y el preprocesamiento, en los que se destaca la memoria de funcionamiento, cuyo eje central es la atención selectiva. Quedarían así jerarquizadas las atenciones en:

1. Atención sostenida.
2. Atención selectiva.
  - a. Atención dividida.
  - b. Atención focalizada.

Estos aspectos diferentes de la atención se refieren a estructuras cerebrales distintas que se desarrollan en diversos momentos de la vida. En la atención selectiva y en la atención sostenida participan estructuras corticales y subcorticales. Entre las corticales hay que mencionar la corteza prefrontal y las cortezas sensoriales. Entre las estructuras subcorticales, el tálamo óptico, el cuerpo estriado (núcleo caudado y lenticular), los núcleos septales y de Meynert, y el cerebelo. Los sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos y acetilcolinérgicos participan de estos sistemas de la atención.

Las dificultades atencionales constituyen por definición el núcleo central de los trastornos neuropsicológicos que presenta el TDAH. Dentro de los problemas atencionales de esta población, cabe distinguir por un lado los que hacen referencia a la atención selectiva, y por otro, las dificultades asociadas a la atención mantenida o

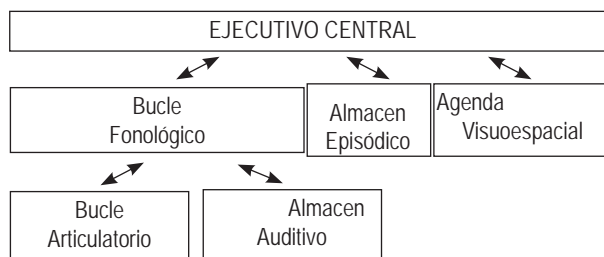


Figura 1. Modelo multicomponencial de memoria de trabajo de Baddeley

sostenida. El primer tipo de atención está relacionada con disfunción frontal, concretamente con el córtex prefrontal dorsolateral y el córtex orbito-frontal. La atención mantenida o sostenida se relaciona más con regiones posteriores, concretamente con la actividad parietal (10).

## **MEMORIA**

Existe en la actualidad un cuerpo considerable de investigaciones que evidencia déficit mnésicos en la población con TDAH. En esta línea se inserta el trabajo de Cornoldi et al. (11), quienes evalúan a 28 controles y 28 TDAH en diversas tareas de memoria, encontrando diferencias significativas en el sentido de un peor rendimiento del grupo TDAH. Un análisis pormenorizado de sus resultados reveló que el patrón de déficit mostrado por los TDAH era indicativo de alteraciones en el funcionamiento ejecutivo. En la misma línea se sitúa el trabajo de Ott y Lyman (12). Cuando estos autores evaluaron el rendimiento en memoria a partir del recuerdo libre, se evidenció una ejecución peor en el grupo de niños TDAH. Douglas y Benezra (13) encuentran que los TDAH muestran déficits en tareas de memoria que requieren organización y repetición deliberada. Resultados similares son encontrados por Cahn y Marcotte (14), quienes observan un rendimiento normal en tareas de memoria de material aprendido, pero déficits significativos en la fase de aprendizaje inicial. Presumiblemente, este patrón de resultados está evidenciando un déficit en el funcionamiento ejecutivo, que se pone de manifiesto en tareas de atención, planificación, organización, etc. De forma más concreta, Douglas (13) considera que los TDAH tienen déficits en el procesamiento ejecutivo responsable de la organización y monitorización del procesamiento de la información, la movilización de la atención, el esfuerzo, y la inhibición de la respuesta inapropiada. En esta misma línea se expresa Denckla (15), para quien los déficits de memoria observados en TDAH no son tanto de atención sino de intención, enfatizando nuevamente el papel que desempeñan las funciones ejecutivas en el rendimiento en memoria. Este planteamiento se inserta en el modelo que Barkley (16) ha desarrollado sobre la etiología del TDAH, en el que un déficit nuclear en una de las funciones ejecutivas, en concreto la inhibición, generaría un déficit en la memoria de trabajo, la autorregulación, la internalización del habla y la reconstitución (análisis comportamental y síntesis).

## **VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO**

La velocidad de procesamiento (VP) se define como el tiempo invertido en la realización de una tarea con una exactitud razonable. El enlentecimiento en la velocidad de procesamiento se ha descrito en un amplio número de trastornos de la infancia (6). Las medidas de VP incluyen tareas dispares tales como la asociación de números con símbolos (por ejemplo, codificación del WISC), la búsqueda y respuesta a objetivos específicos, y el nombramiento rápido de estímulos visuales (17). Los niños con TDAH muestran una disminución en la velocidad de procesamiento en comparación con niños sanos en el mismo estadio de desarrollo en una amplia variedad de tales tareas, incluyendo: 1) la velocidad grafomotora, medida por las subpruebas de velocidad de procesamiento del WISC-IV (18) o mediante pruebas Trail-making (19); 2) nombrar rápido, medida por tareas de nombramiento automatizado rápido (RAN) (20) o tareas como el nombramiento de color o la lectura de palabras del Stroop (19); y 3) el tiempo de reacción en el rendimiento de tareas go-no-go (20).

La interpretación de los déficits en velocidad de procesamiento puede ser complicada, debido a que los niños con TDAH presentan mayor lentitud psicomotora (21) y oculomotora (22). Así, no está claro hasta qué punto el enlentecimiento en estas tareas depende del ineficiente control motor más que de un procesamiento de información enlentecido a nivel de la selección y preparación de la respuesta, previa a la ejecución de la respuesta motora. Los déficits en VP se han relacionado más con la percepción y acción, e incluyen un estado de preparación para la respuesta, que incluye a su vez la selección de la respuesta más apropiada, relacionada con los circuitos premotores y prefrontales (23). Así, cuando se estudian los déficits en VP en TDAH, es importante clarificar los componentes motores y no motores. La velocidad de procesamiento es un déficit neuropsicológico crítico que contribuye a las dificultades en lectura (17,20): en concreto influye en la fluidez de lectura, a pesar de no presentar dificultades en la lectura de palabras simples. Estos efectos en la lectura afectan al rendimiento en tareas más complejas, como la lectura comprensiva y secundariamente el rendimiento académico. Los niños con TDAH y los niños con dificultades en lectura presentan alteraciones tanto en memoria de trabajo como en velocidad de procesamiento (17). Estas alteraciones en lectura están relacionadas con la disfunción ejecutiva (24). Las alteraciones en la

velocidad de procesamiento, junto con los déficits en memoria de trabajo, son predictores del rendimiento en la fluidez de lectura oral (25).

## **FUNCIONES EJECUTIVAS**

### *Desarrollo normal de las funciones ejecutivas*

Los cambios cognitivos que se producen durante la infancia reflejan en gran medida el desarrollo de los procesos de control ejecutivo. Las funciones ejecutivas son procesos cognitivos “top-down” de orden superior, que permiten la organización compleja del comportamiento a través de un proceso de selección apropiado del objetivo, manteniéndolo a lo largo del tiempo (26). Lezak las define como “las capacidades mentales necesarias para la formulación de objetivos y la planificación de las estrategias idóneas para alcanzar dichos objetivos, optimizando el rendimiento” (27).

Representan capacidades cognitivas que se sitúan en el nivel supraordinado más elevado de la jerarquía cognitiva. Se vinculan anatómicamente con los circuitos cerebrales que conectan la corteza frontal con los ganglios de la base y el tálamo. Este circuito, al que podemos llamar “circuito ejecutivo”, une el córtex prefrontal con el estriado dorsal (fundamentalmente el núcleo caudado) mediante conexiones excitatorias recíprocas de regreso a las regiones corticales vía la sección dorsomedial del tálamo (28). Funcionalmente, el control ejecutivo se ha asociado comúnmente con el reclutamiento selectivo de regiones corticales prefrontales específicas. Se ha hipotetizado que estas regiones interactúan con áreas corticales posteriores, junto con regiones subcorticales, por ejemplo, el núcleo caudado o cuerpo estriado dorsal (29), posibilitando así configurar el procesamiento en aras a dirigir el comportamiento hacia la meta (10,30). Especial importancia adquieren en este sistema neuronal la corteza prefrontal dorsolateral (PFC) (31), la corteza fronto-medial superior, la corteza cingulada anterior dorsal (ACC) (32), la corteza frontal dorsal, y regiones del lóbulo parietal, como el lóbulo parietal inferior y surco intraparietal (33). Más recientemente se han implicado en el procesamiento cognitivo la corteza prefrontal anterior lateral (Área de Brodmann 10) (34,35) y las regiones en el límite de la ínsula anterior y el opérculo frontal (36,37), a veces también denominada corteza prefrontal ventrolateral. Los patrones de activación en las regiones de forma individual, así como la interacción entre las distintas áreas (conectividad funcional), parecen estar implicadas en el desarrollo normal del procesamiento

cognitivo (38). Estas regiones asimismo se conectan en un número pequeño de redes neuronales.

Desde el punto de vista neuropsicológico, existe un debate actual acerca de si las funciones ejecutivas constituyen un proceso unitario o más bien la acumulación de varios procesos de orden inferior. La literatura neuropsicológica considera que las funciones ejecutivas incluyen (39):

1. Planificación y ejecución de las secuencias de respuesta planeadas.
2. Autorregulación de la conducta en respuesta a las contingencias ambientales.
3. Memoria de trabajo.
4. Fluidez verbal y fluidez de diseño.
5. Segmentación espacio-temporal y organización de eventos.

No obstante, el conjunto de funciones que se agrupan bajo este rótulo está sujeto a debate, con la inclusión de nuevas funciones y la exclusión de algunas existentes en otras clasificaciones. Algunos autores muestran cómo las funciones ejecutivas son dependientes de otros procesos cognitivos menos complejos como son la atención, la percepción, la categorización y la memoria (40,41). Estas funciones cognitivas simples pueden modificar la habilidad para realizar tareas de funciones ejecutivas (26,40), por lo que resulta de gran importancia controlar estas habilidades neuropsicológicas básicas, así como el cociente intelectual para controlar las medidas de funcionamiento ejecutivo.

Asimismo, los aspectos del desarrollo también merecen su consideración. Desde la infancia hasta la edad adulta, el desarrollo de las funciones cognitivas se va reflejando en el comportamiento, pasando de ser menos reflexivo y en respuesta a estímulos, a ser más dirigido a objetivos, autogestionado y flexible (42). Esta maduración se produce en distintas etapas de progresión, en las que los diversos componentes y tipos de control se desarrollan a ritmos diferentes, comenzando en la infancia y extendiéndose hasta la adolescencia (43). El desarrollo atípico de estos sistemas ejecutivos en términos de actividad cerebral o conectividad se ha relacionado con el TDAH.

### *Alteración en funcionamiento ejecutivo en TDAH*

En el contexto neurobiológico se considera que el TDAH está causado, en gran medida, por un déficit dopaminérgico y noradrenérgico en los circuitos fronto-

estriatales, que afecta al funcionamiento ejecutivo en el rendimiento cognitivo (44). Aunque las alteraciones anatómo-funcionales van más allá de estos circuitos, extendiéndose a cortezas parietales posteriores, regiones límbicas y cerebelo (44), los déficits en el funcionamiento ejecutivo constituyen, tras el déficit de atención, el segundo grupo de alteración cognitiva más característico en el TDAH. El control ejecutivo se ha propuesto como disfunción nuclear del TDAH desde hace casi 100 años. Barkley (16), en su teoría explicativa del trastorno, sugirió que los síntomas del TDAH, tales como la inhibición comportamental atípica, eran causadas por déficits en la inhibición de respuesta, que a su vez ocasionaban alteraciones en cuatro funciones ejecutivas específicas. Otros autores han actualizado este modelo y lo han integrado en otras formas de control cognitivo y su relación con los sistemas neurales (45,46), si bien las alteraciones en la realización de tareas que implican procesamiento ejecutivo son un resultado obtenido de forma repetida en las publicaciones científicas.

Los factores del neurodesarrollo, como se ha comentado, van a ser cruciales, ya que los circuitos implicados en el funcionamiento ejecutivo se desarrollan a lo largo de la infancia y adolescencia, observándose un incremento en la especialización, mielinización y poda sináptica en su desarrollo (47). Este proceso madura en proporciones distintas en las diferentes áreas corticales y subcorticales, siendo las áreas más importantes para el control cognitivo, localizadas en la corteza prefrontal, las últimas en completar su especialización sináptica (48). Estas regiones y circuitos cerebrales son atípicos en los niños con TDAH (49). Los elementos más críticos de la disfunción ejecutiva en el TDAH, y que van a merecer mayor atención, son la inhibición y la memoria de trabajo.

La alteración en la inhibición es congruente con el modelo de Barkley. La inhibición se refiere a la habilidad para inhibir o suprimir una respuesta inapropiada o prepotente en un contexto determinado, a favor de una respuesta alternativa más adecuada, y se cree que esta función subyace en los circuitos fronto-estriatales y fronto-subtalámicos (29,50). Las regiones implicadas son el giro prefrontal inferior derecho y regiones subcorticales (29,51). Las alteraciones en la inhibición han sido frecuentemente encontradas en esta población (16,52,53). La inhibición se considera un prerrequisito para el autocontrol, la regulación emocional y la flexibilidad cognitiva. Esta función ejecutiva, junto con la selección de respuesta, es un factor clave en la

facilitación del comportamiento dirigido a una meta, y su relación con el TDAH resulta crucial. La inhibición, junto con la memoria de trabajo, depende de una función más comúnmente llamada control cognitivo, que se refiere a la habilidad de ejercer “control top-down”, con activación prefrontal junto a supresión de la actividad del córtex posterior o regiones subcorticales.

La memoria de trabajo representa el componente cognitivo más importante de la capacidad ejecutiva (54), y se considera crucial para la realización de todas las operaciones y conductas que se insertan bajo el dominio de las funciones ejecutivas (7,8). Se ha definido como la capacidad de mantener información de forma activa en la mente, la cual será utilizada para guiar una respuesta posterior (55,56). Existe abundante literatura que pone de manifiesto que la memoria de trabajo es deficitaria en niños con TDAH (16,53,57,58). Este constructo se ha utilizado en estudios de investigación neuropsicológicos en numerosas ocasiones, si bien existen multitud de artículos en relación a la memoria de trabajo verbal, no siendo así en cuanto a la memoria de trabajo no verbal, que ha sido en general menos estudiada. Las tareas que evalúan memoria de trabajo no verbal incluyen la recuperación retardada de memoria para objetos, y en especial para su localización. La memoria de trabajo no verbal suele subdividirse en memoria de trabajo visoespacial, que representa a la memoria de localización espacial de objetos o diseños, memoria de trabajo secuencial para la memoria de secuencias de eventos, y sentido del tiempo para la memoria de la duración del tiempo.

La investigación en memoria de trabajo visoespacial es escasa en niños con TDAH en comparación con los estudios en memoria de trabajo verbal. La mayoría de trabajos tienen muestras pequeñas y evidencian resultados contradictorios. Frazier et al. (59) llevaron a cabo un estudio de metanálisis (60) con seis publicaciones que utilizaban la Figura Compleja del Rey para valorar este constructo. No encontraron un tamaño del efecto significativo en las puntuaciones de la copia inmediata y demorada en el grupo TDAH versus control. Diversos estudios muestran dificultades en la organización de este tipo de tarea (61). Sin embargo, un trabajo más reciente (62) investiga la validez de este constructo como endofenotipo de TDAH. Evalúa un total de 110 pacientes con TDAH, 60 hermanos sanos y 109 controles, encontrando diferencias significativas en memoria de trabajo visoespacial entre los pacientes TDAH versus hermanos sanos y controles.

Estas diferencias no dependían de la carga de memoria, por lo que sugieren que se trata de un déficit ejecutivo más que de almacenamiento. Por otra parte, estudiaron la trayectoria de desarrollo de esta función en los distintos grupos, encontrando trayectorias de desarrollo paralelas, por lo que cuestionan este constructo como endofenotipo de TDAH. Otro metanálisis reciente (60) encuentra un tamaño del efecto moderado en déficit de memoria de trabajo verbal y visoespacial en adultos con TDAH, si bien objetiva la importante variabilidad metodológica hallada en los estudios, lo cual podría explicar que no se hubiesen encontrado resultados uniformes en trabajos previos. Otros autores (63) muestran las alteraciones en la memoria de trabajo visoespacial como frecuentes en TDAH subtipo combinado en la infancia, pero no en el subtipo inatento.

La habilidad de mantener en mente una secuencia de información constituye otro aspecto de la memoria de trabajo no verbal, llamada memoria de trabajo secuencial. Esta habilidad podría estar relacionada con la capacidad de imitar las secuencias de comportamientos complejos realizadas por otros y que son nuevas para el sujeto. La mayor parte de pruebas para estudiar este constructo utilizan tests que conllevan secuencias de movimientos de manos o dedos, por lo que es complejo diferenciar los problemas ejecutivos de los de coordinación motora. Otros estudios que utilizan pruebas como el Trail Making Test no encuentran tales déficits (59).

El sentido del tiempo es en parte una función de memoria de trabajo no verbal, aunque implica otros sistemas neuropsicológicos. Se trata de un concepto multidimensional que incluye dimensiones como la percepción temporal, temporalidad motora, estimación temporal, producción del tiempo, reproducción del tiempo, y uso de rutinas de tiempo y organización del tiempo en la vida real (64). La mayoría de estas dimensiones del sentido del tiempo están alteradas en el TDAH, lo cual es esperable, puesto que están mediadas en gran parte por el córtex prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo (55). Cualquier lesión que afecte al córtex prefrontal y a sus conexiones subcorticales con los ganglios basales puede afectar a la medida del tiempo (65).

Como se ha comentado, y al contrario que con la memoria de trabajo no verbal, existe abundante literatura de los déficits que esta población puede presentar en memoria de trabajo verbal. Típicamente, implica tareas que incluyen retención y repetición oral de span de

dígitos (en especial en sentido inverso), cálculo mental, como las series con adición o resta, y tareas de memoria que requieren la retención de material verbal a lo largo de intervalos de tiempo, tras los cuales se impone una tarea que demanda una organización o manipulación del material para posteriormente solicitar que se evoque el material de nuevo. Los niños y adolescentes con TDAH se han mostrado menos competentes que los niños control en tareas de cálculo mental. Frazier et al. (59) mostraron en un metaanálisis cómo los tamaños del efecto para los déficits en memoria de trabajo verbal medida por cálculo aritmético eran superiores a 0,70, estadísticamente significativos. Otros metaanálisis posteriores (17,66) encuentran tamaños del efectos elevados y moderados para memoria de trabajo visoespacial y verbal, respectivamente. Recientemente, Kasper et al. (67) llevaron a cabo un metaanálisis utilizando revisiones y metaanálisis previos, controlando diferentes variables para evitar la heterogeneidad en el tamaño del efecto que se observa en otros estudios. Los resultados que obtienen muestran tamaños del efecto elevados entre grupos tanto para el dominio de memoria de trabajo verbal como visoespacial. En la variabilidad en los tamaños del efecto encuentran como moderadores variables de la muestra (como cantidad de niñas en la muestra), y de las tareas (número de experimentos, tareas de evocación versus de reconocimiento y demanda de funcionamiento ejecutivo).

Además de los déficits en inhibición y memoria de trabajo, estos niños presentan dificultades en la capacidad para planificar y llevar a cabo un objetivo (53,68,69), cambiar de estrategias ante la demanda del medio o flexibilidad cognitiva (52,70,71), y en fluidez verbal (53,71). La capacidad para planificar, o planificación, se define como la determinación y organización de los pasos y elementos necesarios para llevar a cabo una acción o la consecución de una meta. La persona debe ser capaz de conceptualizar los posibles cambios desde las circunstancias presentes a los objetivos futuros, relacionándolos a su vez con la interacción que se establezca entre ella misma y las variables ambientales. El plan debe concebir en su estructura posibles alternativas, importancia de las mismas, realizar cambios, y el marco conceptual o estructura que dirija las acciones pertinentes para la consecución de la meta. Las áreas cerebrales relacionadas con esta función son el córtex prefrontal dorsolateral, área frontopolar y regiones bilaterales occipitoparietales (72). Las pruebas tradicionalmente utilizadas como medidas de planificación son la Torre

de Londres y la Torre de Hanoi (27). Así mismo, el One Touch Stockings of Cambridge (OTSC) es un subtest de la batería CANTAB, basado en la tarea de la Torre de Londres, que mide también planificación espacial y memoria de trabajo.

La Flexibilidad Cognitiva es la capacidad de cambiar el curso del pensamiento o la acción de acuerdo con las demandas de la situación (27). El sustrato neural que se asocia a esta función integra el giro cingulado izquierdo, el cual se activa durante las tareas de formación o cambio de categorías, y las áreas prefrontales dorsolaterales izquierdas, las cuales se activan durante el transcurso de toda la tarea, se den o no cambios de categorías (73). El Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) se usa habitualmente como indicador de las medidas de flexibilidad cognitiva (74). En términos generales, es bastante común encontrar que la población TDAH presenta, como promedio, dificultades en esta capacidad de flexibilidad cognitiva (52,70,71).

## **MODELOS EXPLICATIVOS EN TDAH**

### *Teoría de la disfunción ejecutiva*

Los modelos explicativos del TDAH describen este trastorno como un “trastorno de disregulación cognitiva” y un estado cognitivo-energético asociado con una alteración en el control cognitivo, es decir, en otras palabras, un “trastorno de disfunción ejecutiva” (3). Aunque es cierto que existen otros procesos no ejecutivos implicados (75), los modelos más acertados podrían ser denominados “modelos de fuerte disfunción ejecutiva”. Estos modelos entienden las relaciones cerebro-conducta en el TDAH como relaciones mediatizadas plenamente por déficits neuropsicológicos en las funciones ejecutivas. Uno de los modelos más influyentes ha sido el de Barkley (16). Este modelo sugiere que tras los déficits ejecutivos en TDAH subyace un déficit en inhibición de respuestas más temprano y específico. La inhibición de respuesta se refiere a la habilidad de inhibir respuestas prepotentes o dominantes a favor de una alternativa más apropiada. La inhibición, en el modelo de Barkley, se considera precondition necesaria para el desarrollo de competencias regulatorias y ejecutivas (16).

Una de las limitaciones de esta disfunción ejecutiva en el TDAH se produce en el contexto clínico. En el momento actual, no existe la suficiente especificidad en TDAH para poder integrarla en los criterios diagnósticos y que aporte un valor en la práctica clínica diaria (6).

Son necesarios más estudios que definan sus límites y su relevancia en el TDAH. Los déficits en funcionamiento ejecutivo en TDAH no son universales, y por ello no tienen por qué estar presentes en todos los casos de TDAH. La mayor parte de estudios de perfil cognitivo en TDAH presentan grandes diferencias en las variables utilizadas, y no suelen incluir un estudio de todas las funciones ejecutivas en la misma muestra, por lo que obtener un perfil neuropsicológico concluyente es bastante complicado con la literatura actual. A pesar de que los estudios estructurales muestran alteraciones volumétricas en CPF y ACC y los estudios funcionales muestran hipofrontalidad, sugiriendo alteraciones en el circuito ejecutivo, otras funciones más allá de las FE podrían estar alteradas. Asimismo, los estudios neuropsicológicos evidencian que no todos los pacientes con TDAH muestran disfunción ejecutiva, y es por ello que esta tiene limitaciones en su valor diagnóstico. De todos modos, los metaanálisis objetivan un tamaño del efecto moderado para el control inhibitorio y memoria de trabajo (60,76). Probablemente, el rendimiento pobre de los TDAH en tareas de funcionamiento ejecutivo constituya un epifenómeno de otros déficits más básicos, de forma que la habilidad de integrar múltiples funciones de bajo nivel sea el origen nuclear de los problemas en FE en TDAH, no siendo por ello posible identificar déficits a través de estudios de funciones independientes (6).

Si valoramos los distintos subtipos de TDAH, hay hallazgos que evidencian que el subtipo inatento está más predispuesto a presentar disfunción ejecutiva, si bien los efectos de tamaño de estos estudios son pequeños, y la clasificación de subtipos no permite en la actualidad identificar grupos con distintos patrones de funcionamiento ejecutivo (6). Otro trabajo con una muestra más amplia (77) lleva a cabo un estudio neuropsicológico de los cinco dominios de las funciones ejecutivas y los déficits en atención en la misma muestra, controlando las variables cociente intelectual y habilidades neuropsicológicas básicas que interfieren en el rendimiento ejecutivo. Muestra un perfil neuropsicológico homogéneo en funcionamiento ejecutivo en TDAH inatento y combinado en comparación con el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas, con la única excepción del rol de la inhibición de interferencia en la memoria de trabajo, la cual predice la ejecución en memoria de trabajo en el subtipo inatento.



*Teorías de la aversión a la demora de la recompensa*

Aunque la mayor parte del trabajo en TDAH se ha focalizado en las teorías de disfunción ejecutiva o “top-down”, las teorías “bottom-up”, que tuvieron su auge en los años 1970, han resurgido recientemente en la literatura. En ellas la motivación, la recompensa y la regulación emocional juegan un papel importante en el comportamiento dirigido a metas. El interés del papel de la disfunción motivacional en el TDAH surge por varios motivos. Uno de ellos se debe a la presencia frecuente de problemas emocionales, tales como dificultad en el manejo de la rabia o la frustración, alteraciones en el estado de ánimo y regulación del afecto, a pesar de que no constituyen síntomas nucleares. Por otra parte, es cierto que la disfunción ejecutiva no explica plenamente el trastorno. La necesidad de descubrir qué procesos median las causas del TDAH, sobre todo en aquellos niños con TDAH que no presentan déficits en FE, ha conducido a proponer esta disfunción de la motivación como disfunción candidata posible.

La hipótesis de “aversión a la demora de la recompensa” se refiere a un sistema motivacional donde se establece la preferencia de recompensas inmediatas sobre recompensas a largo plazo en el TDAH, como expresión de un estilo motivacional más amplio. Los circuitos que subyacen a esta función son circuitos segregados de los correspondientes al funcionamiento ejecutivo. Se trata de circuitos cerebrales de recompensa modulados por catecolaminas, fundamentalmente dopamina, que unen el estriado ventral (concretamente el núcleo accumbens) con regiones frontales (ACC y córtex orbitofrontal), con vías recíprocas desde el pálido ventral y estructuras relacionadas a través del tálamo. La amígdala está también implicada en este sistema, posiblemente jugando un papel importante en el significado motivacional de los incentivos (76). Este circuito se relaciona con la señalización de recompensas, codificación del valor de los incentivos, y la regulación de otros procesos comportamentales implicados en el mantenimiento de la respuesta bajo condiciones de recompensas futuras (76,78). Se ha hipotetizado que la expresión del retraso en la recompensa se da en forma de incremento en la actividad motora, inatención o frustración, fundamentalmente cuando la imposición del retraso en la recompensa no es esperada (6).

A pesar de que la aversión al retraso en recompensas parece estar asociada al TDAH, no sólo en términos

de preferencia de recompensas inmediatas frente a futuras aunque sean superiores, sino también como un estilo motivacional más amplio, esta disfunción está sólo presente, al igual que la disfunción ejecutiva, en un subgrupo de estos pacientes. Asimismo, no hay evidencias suficientes para establecer su especificidad en TDAH, con el consiguiente valor diagnóstico en este trastorno, ni tampoco para discriminar los subtipos (79). Sin duda, la aversión a la demora de la recompensa podría entenderse como la manifestación de problemas en la inhibición, es decir, de funcionamiento ejecutivo. Sin embargo, Solanto et al. (80), estudiando en un grupo de niños con TDAH funcionamiento ejecutivo (con una tarea de stop-signal) y aversión al retraso (choice delay task), no encontraron siempre una relación entre ambos. Hallaron que ambos déficits estaban asociados a TDAH, siguiendo el siguiente patrón: el 23% mostraron de forma exclusiva déficit en inhibición; 15% en aversión al retraso; 23% ambas características; y 39% ninguno de los dos déficits. En este sentido, Sonuga-Barke postuló que los problemas de control cognitivo podrían contribuir a los síntomas de inatención, y los problemas motivacionales a los síntomas de hiperactividad/impulsividad (6,81).

Al plantear los déficits en FE o en aversión a la demora de la recompensa como posibles marcadores con valor diagnóstico en TDAH, Biederman et al. (82) apuntan que, a pesar de que los niños con o sin disfunción ejecutiva pueden presentar el mismo nivel de síntomas de TDAH, aquellos que presentan disfunción ejecutiva muestran peores resultados académicos. En el caso de la aversión al retraso en la recompensa, aunque se encuentra asociado al TDAH, sólo un subgrupo pequeño de pacientes lo presenta. De este modo, ninguno de los dos déficits neuropsicológicos en el momento actual pueden mostrarse como marcadores diagnósticos de TDAH. Si bien este hecho no significa que carezcan de utilidad clínica, ya que pueden aportar información del grado de alteración o deterioro, evolución y respuesta al tratamiento.

*Modelos integrados*

Los modelos integrados de TDAH proponen una consideración conceptual de ambos modelos, “top-down o de control cognitivo” y “bottom-up o de regulación emocional”, como modelo explicativo de la complejidad de la presentación clínica del TDAH, lo cual es de gran utilidad para comprender las bases neurobiológicas de

la autorregulación (76,78). Mientras la anticipación a la recompensa está íntimamente relacionada con circuitos dopaminérgicos ascendentes, la mayoría de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento de la emoción y motivación incluyen el sistema límbico, formado por la amígdala, CPF, ACC, estriado ventral o núcleo accumbens e ínsula. La amígdala está vinculada con los comportamientos de evitación, mientras que el núcleo accumbens con los comportamientos de acercamiento. La corteza prefrontal proyecta hacia el núcleo accumbens y la amígdala, probablemente a través de la corteza cingulada anterior, favoreciendo una regulación de arriba a abajo (top-down) de los procesos emocionales (76,78). De este modo, la regulación emocional refleja la habilidad para cambiar o retrasar la respuesta emocional inicial con la finalidad de desarrollar un comportamiento más dirigido al objetivo. La autorregulación emocional está conectada íntimamente con la memoria de trabajo, y su disfunción podría estar más relacionada con los síntomas de inatención (78). La habilidad de suprimir una reacción emocional prepotente en aras a expresar una emoción o comportamiento socialmente más aceptado es también denominada inhibición emocional, y sus déficits estarían relacionados con los síntomas de hiperactividad e impulsividad (78).

Del mismo modo, se puede afirmar que los procesos emocionales están ligados a la motivación, la cual está implicada en los comportamientos de acercamiento y evitación cuando se experimenta una situación (76,78). La expectativa de recompensa se relaciona con comportamientos de acercamiento, mientras que las expectativas de no recompensa con los de evitación o retirada. Los individuos con TDAH presentan una tendencia a valorar de forma desproporcionada las recompensas inmediatas y son hipersensibles al retraso en la recompensa; así, suelen exhibir un comportamiento caracterizado por excesivo acercamiento. Del mismo modo, los pacientes con TDAH muestran un fallo en la evitación, continuando con los mismos comportamientos a pesar de las consecuencias negativas. También se ha observado cómo las personas con TDAH tienen a elegir recompensas más pequeñas pero inmediatas, cuando los controles prefieren escoger grandes recompensas a más largo plazo (83). En respuesta a las emociones negativas experimentadas en ambientes que retrasan las recompensas, los niños con TDAH se muestran impulsivos e hiperactivos (6). Conforme se prolonga el

tiempo para recibir la recompensa, éstas pierden su poder de refuerzo rápidamente en estos pacientes.

La dopamina juega un papel importante, al igual que en los circuitos ejecutivos, en la modulación de los circuitos de recompensa, que incluyen el núcleo accumbens del estriado ventral y la corteza cingulada anterior y regiones orbitofrontales (84). El circuito también incluye el área tegmental ventral y la amígdala. La vía dopaminérgica más relevante en el proceso de recompensa es la vía mesolímbica, que proyecta desde el área tegmental ventral al núcleo accumbens. El circuito de recompensa es importante en la facilitación del aprendizaje incentivado por recompensas, respuestas apropiadas al estímulo, y el desarrollo de comportamientos dirigidos a objetivos. La disfunción del núcleo accumbens, a través de lesiones selectivas, induce impulsividad en ratas, aunque las lesiones en la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal medial no producen alteraciones en las recompensas demoradas (85). Parece claro, por tanto, que el TDAH se caracterizaría por déficits neuropsicológicos de considerable importancia, que presumiblemente tienen una repercusión directa tanto en el rendimiento académico como en las relaciones sociales que mantienen estos pacientes.

## **HETEROGENEIDAD NEUROCOGNITIVA EN TDAH**

Como ya se ha comentado, la mayoría de estudios publicados sobre el funcionamiento ejecutivo en el TDAH difieren en múltiples variables, como el tamaño de la muestra, edad, comorbilidad, sexo, cociente intelectual, y funciones ejecutivas bajo estudio. Esto supone la aparición de heterogeneidad en los diferentes resultados, con dificultades en la comparación de los mismos, más aún sabiendo que son escasos los trabajos que investigan los cinco dominios de las funciones ejecutivas en la misma muestra, por lo que establecer conclusiones sobre el perfil cognitivo en el TDAH basándose en la literatura actual resulta complicado (53). Así, la heterogeneidad neurocognitiva encontrada en el funcionamiento ejecutivo de esta población dificulta su aplicación en la identificación de endofenotipos, fundamentalmente genéticos (86), por lo que el estudio del funcionamiento ejecutivo ha sido en ocasiones cuestionado en cuanto a su validez diagnóstica. Estudios recientes (67) evidencian cómo las variables de la muestra y de las pruebas utilizadas en los distintos estudios pueden actuar

como moduladores de esta heterogeneidad encontrada en el funcionamiento ejecutivo, y que controlándolas encuentran en su metaanálisis tamaños del efecto fuertes, por ejemplo en memoria de trabajo, de forma que la posibilidad de encontrar endofenotipos cognitivos no quedaría plenamente descartada, si bien son necesarios más estudios que homogenicen tamaños muestrales, sexo, complejidad de las pruebas y metodología utilizada.

### CONCLUSIONES

Aunque queda claro que hasta el momento ningún modelo cognitivo se ha constituido plenamente como modelo explicativo del TDAH, siendo la tendencia actual entender el TDAH desde modelos integrados, el estudio del funcionamiento ejecutivo sigue siendo de gran importancia. Algunas escalas de planificación y organización tienen el potencial de predecir las notas escolares más allá de los síntomas nucleares de TDAH (87), si bien los aspectos más importantes en cuanto a su utilidad se centran en la posibilidad de valorar los déficits específicos en cada niño con un trastorno tan heterogéneo como el TDAH, el impacto académico, que depende en gran parte de la presencia de una disfunción ejecutiva, y el estudio del efecto que los distintos fármacos tienen en la modulación del funcionamiento ejecutivo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Catalá-López F, Peiró S, Rídao M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 168.
2. A. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/ hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 490-9.
3. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJS. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1224-1230.
4. Crosbie J, Pérusse D, Barr CL, Schachar RJ. Validating psychiatric endophenotypes: inhibitory control and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 40-55.
5. Rapport MD, Alderson RM, Kofler MJ, Sarver DE, Bolden J, Sims V. Working memory deficits in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): The contribution of central executive and subsystem processes. *J Abnorm Child Psychol* 2008; 36: 825-837.
6. Sonuga-Barke EJS, Sergeant J a., Nigg J, Willcutt E. Executive Dysfunction and Delay Aversion in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Nosologic and Diagnostic Implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 367-384.
7. Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13468-13472.
8. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol* 2012; 63: 1-29.
9. Cowan N. Visual and auditory working memory capacity. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 77.
10. Posner MI. Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7398-7403.
11. Comoldi C, Barbieri A, Gaiani C, Zocchi S. Strategic memory deficits in attention deficit disorder with hyperactivity participants: The role of executive processes. *Dev Neuropsychol* 1999; 15: 53-71.
12. Ott DA, Lyman RD. Automatic and Effortful Memory in Children Exhibiting Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Child Psychol* 1993; 22: 420-427
13. Douglas VI, Benezra E. Supraspan verbal memory in attention deficit disorder with hyperactivity normal and reading-disabled boys. *J Abnorm Child Psychol* 1990; 18: 617-638.
14. Cahn DA, Marcotte AC. Rates of forgetting in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol* 1995; 1: 158-163.
15. Denckla MB. ADHD: Topic update. *Brain Dev* 2003; 25: 383-389.
16. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121: 65-94.
17. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1336-1346.

18. Chhabildas N, Pennington BF, Willcutt EG. A comparison of the neuropsychological profiles of the DSM-IV subtypes of ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29: 529-540.
19. Shanahan MA, Pennington BF, Yerys BE, et al. Processing speed deficits in attention deficit/hyperactivity disorder and reading disability. *J Abnorm Child Psychol* 2006; 34: 585-602.
20. Rucklidge JJ, Tannock R. Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *J Child Psychol Psychiatry* 2002; 43: 988-1003.
21. Cole WR, Mostofsky SH, Larson JCG, Denckla MB, Mahone EM. Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. *Neurology* 2008; 71: 1514-1520.
22. Mahone EM, Mostofsky SH, Lasker AG, Zee D, Denckla MB. Oculomotor Anomalies in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence for Deficits in Response Preparation and Inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 749-756.
23. Mostofsky SH, Simmonds DJ. Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. *J Cogn Neurosci* 2008; 20: 751-761.
24. Sesma HW, Mahone EM, Levine T, Eason SH, Cutting LE. The contribution of executive skills to reading comprehension. *Child Neuropsychol* 2009; 15: 232-246.
25. Jacobson LA, Ryan M, Martin RB, et al. Working memory influences processing speed and reading fluency in ADHD. *Child Neuropsychol* 2011; 17: 209-224.
26. Eslinger PJ. Conceptualizing, describing, and measuring components of executive function: A summary. In: *Attention, Memory, and Executive Function*; 1996: 367-395.
27. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological Assessment* (4th Ed.); 2004.
28. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; 53: 647-654.
29. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 170-177.
30. Posner MI. Attentional networks and consciousness. *Front Psychol* 2012; 3: 64.
31. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167-202.
32. RUSHWORTH M, WALTON M, KENNERLEY S, BANNERMAN D. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 410-417.
33. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 201-215.
34. Botvinick M, Braver T. Motivation and Cognitive Control: From Behavior to Neural Mechanism. *Annu Rev Psychol* 2014; 66: 83-113.
35. Paxton JL, Barch DM, Racine CA, Braver TS. Cognitive control, goal maintenance, and prefrontal function in healthy aging. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1010-1028.
36. Fair DA, Nigg JT, Iyer S, et al. Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data. *Front Syst Neurosci* 2013; 6: 80.
37. Nelson SM, Dosenbach NUF, Cohen AL, Wheeler ME, Schlaggar BL, Petersen SE. Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 669-680.
38. Bunge SA, Wright SB. Neurodevelopmental changes in working memory and cognitive control. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 243-250.
39. Daigneault S, Braün CM, Whitaker HA. An empirical test of two opposing theoretical models of prefrontal function. *Brain Cogn* 1992; 19: 48-71.
40. Scheres A, Oosterlaan J, Geurts H, et al. Executive functioning in boys with ADHD: Primarily an inhibition deficit? *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 569-594.
41. Geurts HM, Verté S, Oosterlaan J, Roeyers H, Sergeant J a. ADHD subtypes: Do they differ in their executive functioning profile? *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 457-477.
42. Stuss DT. Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn* 1992; 20: 8-23.
43. Klenberg L, Korkman M, Lahti-Nuutila P. Differential development of attention and

- executive functions in 3- to 12-year-old Finnish children. *Dev Neuropsychol* 2001; 20: 407-428.
44. Vaidya CJ, Stollstorff M. Cognitive neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: current status and working hypotheses. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14: 261-267.
45. Nigg JT. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1424-1435.
46. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 617-628.
47. Durston S, Mulder M, Casey BJ, Ziermans T, van Engeland H. Activation in Ventral Prefrontal Cortex is Sensitive to Genetic Vulnerability for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1062-1070.
48. Casey BJ, Durston S. From behavior to cognition to the brain and back: what have we learned from functional imaging studies of attention deficit hyperactivity disorder? *Am J Psychiatry* 2006; 163: 957-960.
49. Mennes M, Vega Potler N, Kelly C, Di Martino A, Castellanos FX, Milham MP. Resting State Functional Connectivity Correlates of Inhibitory Control in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry* 2012; 2: 83.
50. Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e55-e68.
51. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci* 2014; 18: 177-185.
52. Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 466-485.
53. Pasini A, Paloscia C, Alessandrelli R, Porfirio MC, Curatolo P. Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain Dev* 2007; 29: 400-408.
54. Goldman-Rakic PS. Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Prog Brain Res* 1990; 85: 325-335.
55. Fuster JM. Network memory. *Trends Neurosci* 1997; 20: 451-459.
56. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 477-485.
57. Barkley R a, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29: 541-556.
58. Kessler RC, Adler L a., Barkley R, et al. Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: Results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1442-1451.
59. Frazier TW, Demaree H a, Youngstrom E a. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2004; 18: 543-555.
60. Alderson RM, Kasper LJ, Hudec KL, Patros CHG. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and working memory in adults: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2013; 27: 287-302.
61. Seidman LJ, Biederman J, Faraone S V, et al. Effects of family history and comorbidity on the neuropsychological performance of children with ADHD: preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1015-1024.
62. van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Luman M, et al. Visuospatial working memory in ADHD patients, unaffected siblings, and healthy controls. *J Atten Disord* 2014; 18: 369-378.
63. Dovis S, Van der Oord S, Wiers RW, Prins PJM. ADHD Subtype Differences in Reinforcement Sensitivity and Visuospatial Working Memory. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2015; 44: 859-874.
64. Zakay D. The role of attention in children's time perception. *J Exp Child Psychol* 1992; 54: 355-371.
65. Mimura M, Kinsbourne M, O'Connor M. Time estimation by patients with frontal lesions and by Korsakoff amnesics. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 517-528.
66. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc*

- Psychiatry 2005; 44: 377-384.
67. Kasper LJ, Alderson RM, Hudec KL. Moderators of working memory deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2012; 32: 605-617.
  68. Weyandt LL. Executive function in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: introduction to the special issue. *Dev Neuropsychol* 2005; 27: 1-10.
  69. Aman CJ, Roberts RJ, Pennington BF. A neuropsychological examination of the underlying deficit in attention deficit hyperactivity disorder: frontal lobe versus right parietal lobe theories. *Dev Psychol* 1998; 34: 956-969.
  70. Carter CS, Krenner P, Chaderjian M, Northcutt C, Wolfe V. Abnormal processing of irrelevant information in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1995; 56: 59-70.
  71. Pineda D, Ardila A, Rosselli M. Neuropsychological and behavioral assessment of ADHD in seven- to twelve-year-old children: a discriminant analysis. *J Learn Disabil* 1999; 32: 159-173.
  72. Baker SC, Rogers RD, Owen AM, et al. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 1996; 34: 515-526.
  73. Capilla Gonzalez A, Etchepareborda MC, Fernandez Gonzalez S, et al. [The neurofunctional foundation of cognitive rigidity in attention deficit hyperactivity disorder: some preliminary findings]. *Rev Neurol* 2004; 38 Suppl 1: S145-S148.
  74. Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res* 2002; 130: 3-28.
  75. Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K. Neuropsychological functioning in stimulant-naive boys with hyperkinetic disorder. *Psychol Med* 2005; 35: 1109-1120.
  76. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 2005; 17: 785-806.
  77. Pasini A, Paloscia C, Alessandrelli R, Porfirio MC, Curatolo P. Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain Dev* 2007; 29: 400-408.
  78. Barkley RA. Advances in the diagnosis and subtyping of attention deficit hyperactivity disorder: what may lie ahead for DSM-V. *Rev Neurol* 2009; 48 Suppl 2: S101-S106.
  79. Antrop I, Stock P, Verté S, Wiersma JR, Baeyens D, Roeyers H. ADHD and delay aversion: the influence of non-temporal stimulation on choice for delayed rewards. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 1152-1158.
  80. Solanto M V, Abikoff H, Sonuga-Barke E, et al. The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29: 215-228.
  81. Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 2002; 130: 29-36.
  82. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72: 757-766.
  83. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant J. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: A review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 183-213.
  84. Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, et al. Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 594-602.
  85. Cardinal RN. Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science* 2001; 292: 2499-2501.
  86. Doyle A. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 67 (suppl 8): 21-26.