



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultad de Psicología y Educación

Memoria de Trabajo de Final de Grado

**Análisis comparativo del EEG de niños con Trastorno
por Déficit de Atención e Hiperactividad y niños
controles usando técnicas de análisis no lineal**

Miquel Ginard Puigserver

Grado de Psicología

Año académico 2015-16

DNI del alumno: 41570799R

Trabajo tutelado por Mateu Servera Barceló
Departamento de Psicología

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Palabras clave del trabajo:

EEG, TDAH, dimensión fractal, entropía, no lineal

Resumen

El objetivo de nuestro trabajo es comparar el EEG de niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y niños controles usando técnicas de análisis no lineal. La hipótesis parte de que, según la teoría de los sistemas dinámicos, los sistemas menos eficientes presentan menos complejidad que los sistemas más eficientes. Aunque el origen del TDAH no está claro, asumimos que su procesamiento de información es menos eficiente, al menos en los procesos atencionales. Se han evaluado 9 niños con TDAH y 9 controles con técnicas de EEG en estado de reposo. Se han comparado sus ratio theta/beta, su entropía multiescalar (MSE) y muestral (SampEn) y su dimensión fractal en los electrodos Fz y Cz. Los resultados han mostrado que el grupo clínico TDAH tiene una menor MSE, SampEn y dimensión fractal en comparación al grupo control, tanto en Cz como en Fz, siendo Fz más significativo. Entonces nuestras hipótesis se cumplen en los dos electrodos. Los datos en su conjunto son favorables a incrementar la investigación en el funcionamiento cerebral de los niños con TDAH con técnicas de análisis no lineal.

Palabras clave: EEG, TDAH, dimensión fractal, entropía, no lineal

Abstract

The aim of our study is to compare the EEG record in Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) versus a control group using technical non-linear analysis. The hypothesis, according to the dynamic systems theory, is that non efficient systems have less complexity than efficient systems. Although the origin of ADHD is still unclear, we accept that their processing of information is less efficient. Nine children with ADHD and nine controls have been evaluated with EEG technique in rest condition. Their ratio theta/beta, multiscale entropy and sample entropy, fractal dimension have been compared in Fz and Cz electrodes. Results have shown that the ADHD group has less MSE, sample entropy and fractal dimension in comparison with the control group in both electrodes, being Fz more significant than Cz. As a result, our hypothesis are confirmed in both electrodes. The

data are favourable to increase the investigation on brain function in children with ADHD with non linear technique.

Key words: EEG, ADHD, fractal dimension, entropy, non-linear

Índice

1. Introducción.....	5
2. Método.....	12
2.1. <i>Participantes</i>	
2.2. <i>Material</i>	
2.3. <i>Procedimiento</i>	
2.4. <i>Variables controladas y lugar de registro</i>	
2.5. <i>Análisis de resultados MATLAB y SPSS</i>	
3. Resultados.....	17
4. Discusión.....	22
5. Conclusión.....	24
6. Bibliografía	25
7. Anexos.....	32
– Anexo 1. Cara sonriente del registro electroencefalográfico	
– Anexo 2. Ejemplo de registro con artefactos	
– Anexo 3. Ejemplo de registro sin artefactos	
– Anexo 4. Imágenes de atractores de TDAH y control	

1. Introducción:

El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad es una alteración del neurodesarrollo que consiste en un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo. Hay tres áreas dominantes en el TDAH: La inatención, la hiperactividad y la impulsividad. El TDAH es uno de los trastornos más prevalentes en la población infantil. Según el DSM-5, su prevalencia es del 3-5% en niños (APA, 2014) y el 2,5% en adultos, afectando más a niños que a niñas con una relación 1:4 para hiperactivos y 2:1 para el subtipo inatento (Diez y Soutullo, 2007). Además provoca un déficit a nivel laboral, académico y social en la persona que padece el trastorno (APA, 2014; Diez y Soutullo, 2007; Nair, Ehimare, Beitman, Nair, y Lavin, 2006; Polanczyk y Jensen, 2008)

Este trastorno presenta altas comorbilidades con problemas de aprendizaje, depresión, ansiedad, trastorno disocial, trastorno negativista desafiante, trastorno bipolar (a veces es difícil distinguir la manía con la hiperactividad), problemas conductuales asociados a la hiperactividad. La enuresis nocturna y los trastornos por tics y síndrome de Tourette también son frecuentes (Sarason y Sarason, 2006; Vallejo-Nágera y López Ibor, 2015; Willcutt et al., 2010). Otros problemas asociados con el TDAH son el riesgo para el alcohol y otras drogas, problemas maritales, conducta antisocial, accidentes de coches y tempranas relaciones sexuales sin protección (Gómez et al., 2013; Malek, Amiri, Sadegfard, Abdi, y Amini, 2012).

El TDAH es más frecuente entre los familiares biológicos de primer grado de los individuos con TDAH. La heredabilidad del TDAH es considerable, del 76% (Diez y Soutullo, 2007). Aunque se han correlacionado genes específicos con el TDAH, estos no son factores causales necesarios ni suficientes (APA, 2014). La influencia de la genética en la aparición de un trastorno psiquiátrico no consiste exclusivamente en aportar una vulnerabilidad específica para dicho trastorno. También se ejerce a través del temperamento, que puede predisponer a padecer a ciertos trastornos, modulador de respuestas al estrés, o facilitador de experiencias de riesgo (Vallejo-Nágera y López Ibor, 2015).

En el estudio de Shaw usaron técnicas neuroanatómicas computacionales, comparando 223 niños con TDAH y 223 niños control con un desarrollo normal. Con este tamaño muestral se pudo definir la trayectoria de crecimiento cortical. Se vio que hubo una maduración equitativa en zonas sensoriales primarias, pero hubo un retraso madurativo en los niños diagnosticados de TDAH en las regiones prefrontales, en las que están implicadas los procesos cognitivos como la atención o la planificación motora (Shaw et al., 2007). Algunos estudios neurocognitivos han mostrado que la disfunción ejecutiva, como la falta de control inhibitorio, falta de planificación y la dificultad de seguir instrucciones, es el principal déficit neurocognitivo en niños con TDAH (Machinskaya, Semenova, Absatova, y Sugrobova, 2014).

Se ha visto que los factores ambientales explican del 20-30% la variabilidad fenotípica del TDAH, mientras que los factores genéticos explican del 70-80% de dicha variabilidad. Los estudios biológicos muestran que el TDAH es poligenético, están implicados genes que afectan a los receptores de dopamina D4 y D5, receptores de serotonina HTR1B, noradrenalina, transportadores de serotonina, proteínas asociadas al sinaptosoma, y recaptadores y transportadores de adrenalina (Cortese, 2012; Hoogman et al., 2013; Kollins, 2009; Ramos-quiroya, Ribasés-Haro, Cormand-Rifa, y Casas, 2007; Sánchez-mora et al., 2012). Éstas alteraciones genéticas afectan a zonas prefrontales produciendo alteraciones a las conexiones hacia el cuerpo estriado y el cerebelo (Brennan y Arnsten, 2008).

En los estudios de neuroimagen comparando TDAH y controles, se ha visto que los niños con TDAH tienen alteraciones en el córtex prefrontal, y sus conexiones hacia el cuerpo estriado y el cerebelo (Brennan y Arnsten, 2008; Vaidya y Stollstorff, 2008). Aquellos con un déficit en el circuito fronto-talámico tuvieron más dificultades en la programación de actividades, regulación y control (funciones ejecutivas), y funciones verbales (Machinskaya et al., 2014; Yunta, Palau, Salvadó, y Valls, 2006). Se ha visto que una lesión en el córtex prefrontal puede producir

distracción, olvidos, impulsividad, falta de planificación e hiperactividad.(Brennan y Arnsten, 2008).

En tareas de atención e inhibición, los estudios revelan que tienen disfunciones en la corteza fronto-estriado-parietal. La inhibición se relaciona con baja activación en el córtex prefrontal inferior derecho, área motora y giro cingulado, áreas estriado-talámicas del hemisferio derecho. Mientras que la atención se relaciona con baja activación en el córtex prefrontal dorsolateral derecho, áreas posterior de los ganglios bales, áreas talámicas, regiones parietales y áreas del cerebellum (Hart, Radua, Nakao, Mataix-Cols, y Rubia, 2013; Kollins, 2009; Schachar, 2014). Además se ha encontrado hipoactividad en regiones prefrontales en pacientes con TDAH, afectando al giro cingulado anterior, prefrontal dorsolateral, y córtex prefrontal anterior. También se ven afectadas las áreas de los ganglios basales, tálamo y porciones del córtex parietal. Los controles tienen mayor activación en áreas del córtex prefrontal ventral izquierdo y prefrontal dorsolateral, giro cingulado anterior, lóbulo parietal bilateral, tálamo derecho y giro occipital medial izquierdo, en comparación con los clínicos diagnosticados de TDAH (Cortese, 2012; Dickstein, Bannon, Castellanos, y Milham, 2006). Finalmente, se ha encontrado que los niños con TDAH tienen menor volumen y cantidad de materia gris en todo el cerebro en comparación a los niños controles. Además los niños con TDAH tienen más delgada la corteza del giro frontal inferior en la parte orbital de forma bilateral (Batty et al., 2010). Entonces los pacientes con trastorno de déficit de atención y/o hiperactividad presentan, en general, una hipoactivación cortical que puede estar en la base del problema, y que es lo que se pretende corregir con el uso de farmacología. Esta hipoactivación cortical podría mostrarse también en un funcionamiento general del cerebro, como sistema dinámico, más regular, menos complejo, más previsible.

EEG

La electroencefalografía es una técnica fisiológica no invasiva que registra la actividad cortical mediante electrodos en el cuero cabelludo (Redolar Ripoll, 2014). Las ondas cerebrales se dividen según su frecuencia: Delta 0-4Hz, Theta 4-8Hz, Alpha 8-12Hz, Beta 13-30Hz y Gamma mayor de 30Hz (Thompson y Thompson, 2003). Los electroencefalogramas (EEG) se registran en pacientes que se consideran con riesgo de padecer trastornos epilépticos y actividad cerebral anómala como con secuencia de tumores cerebrales. Elegir la ubicación de los electrodos puede ayudar a localizar la anomalía o cuantificar los resultados del examen EEG (Semrud-Clikeman y Ellison, 2011). El EEG es muy usado en neurología, pero en el diagnóstico neuropsicológico, al igual que sucede con las técnicas de neuroimagen anatómica, puede dar falsos negativos, especialmente en patologías que afectan a las funciones cognitivas o a la conducta emocional, pero preservando la estructura anatómica del cerebro (Portellano, 2013).

En el meta-análisis de Snyder y Hall muestra que en una muestra de 1498 personas con TDAH da como resultado que en la mayoría (29 de 32) de los estudios muestran que hay un incremento actividad de la onda theta y de la ratio theta/beta en pacientes con TDAH en comparación del grupo control, con un tamaño del efecto de $d'=3,08$. Se obtuvieron a partir del EEG porcentajes de sensibilidad y especificidad de 87% y 94% respectivamente (Snyder y Hall, 2006).

En el estudio de Ogim se vio que en el grupo clínico, la onda theta en el electro Cz correlacionó positivamente con la inatención, problemas ejecutivos y negativamente con la hiperactividad-impulsividad, pero la ratio theta/beta en la Cz pudo discriminar un 62% de clínico de controles, en comparación de 85% de precisión que puede discriminar los errores de omisión en un test go/no go. Pero si se observó una clara diferencia de la ratio theta/beta entre clínicos y controles (Geir Ogrim, Juri Kropotov, 2012). Otro estudio también se mostró que los TDAH inatentos tienen alta theta/beta y baja beta en comparación de los combinados y controles (Buyck y Wiersema, 2014; Ortiz Pérez y Moreno García, 2015).

A pesar de los resultados sobre la ratio theta/beta, no se recomienda que usar el análisis del EEG como herramienta para el diagnóstico, sino que tienen que complementar la entrevista clínica y demás elementos de la evaluación psicológica (González-castro, Paloma; Rodríguez, Celestino; López, Ángel; Cueli, Marisol; Álvarez, 2013; Lenartowicz y Loo, 2015). Además hay que mencionar heterogeneidad del trastorno puede provocar este trastorno puede ser la causa de que en algunos estudios, la ratio theta/beta no pueden discriminar bien entre clínicos y controles (Buyck y Wiersema, 2014).

Teoría de los Sistemas Dinámicos

La teoría del caos determinista dio lugar al desarrollo de métodos matemáticos que se han mostrado útiles en el estudio de la complejidad de las señales biológicas; los más recientes son la entropía, la fractalidad o el exponente de Lyapunov (Orellana, J. Naranjo; De la Cruz Torres, 2010; Sitges, Bornas, Llabrés, Noguera, y Montoya, 2010; Sohn et al., 2010).

Entropía

La entropía cuantifica la regularidad de un sistema, de forma que cuanto más regular es una serie, más predecible y menos compleja será por lo que su entropía será menor. Un valor bajo de entropía se corresponde con un sistema menos adaptativo. Ésta baja entropía puede observarse con el envejecimiento, la enfermedad o sistemas menos adaptativos. Por tanto, en cualquier serie temporal, que representa una variable de salida del sistema, la entropía es una medida de su incertidumbre (Orellana, J., De la Cruz Torres, 2010).

En 1991 Pincus introdujo la Entropía Aproximada (ApEn) como una medida que cuantifica la regularidad de una serie temporal como señales fisiológicas relativamente cortas (la longitud mínima estaría alrededor de los 100 datos), entendiendo que una serie es regular si existen patrones repetitivos en ella. La ApEn refleja la probabilidad de que patrones de observaciones ‘similares’ no

sean seguidos de otras observaciones ‘similares’. Una serie de tiempo que contenga muchos patrones repetitivos tendrá un valor pequeño de ApEn, mientras que a una serie más compleja (sin patrones repetitivos y por tanto poco regular y menos predecible) le corresponderá un valor mayor de ApEn (Bornas, Llabrés, Noguera, y López, 2006; Bornas, 2009; Kaplan, Suyama, Endo, Maegaki, y Nomura, 2008; Orellana, J. Naranjo; De la Cruz Torres, 2010; Pincus, 1991).

La entropía muestral (SampEn) fue introducida por Richmann y Moorman para corregir un sesgo que hay en la ApEn, que sugiere que los patrones son más repetitivos de los que son en realidad. Pero cuando se aplican estos cálculos a series de datos fisiológicos, en algunos casos se obtienen valores de entropía mayores en sistemas patológicos que en sistemas sanos. Pero esto no tiene sentido ya que un sistema menos eficiente es menos adaptativo, menos complejo, por tanto con menor entropía. Una razón podría ser que se han calculado estos datos en una única escala, sin tener en cuenta la estructura y organización de la serie en escalas superiores (Bornas, 2009; Orellana, J. Naranjo 2010; De la Cruz Torres, 2010; Richman y Moorman, 2000).

Para solventar este problema, Madalena Costa introdujo el análisis de la entropía multiescalar (MSE). Según Costa, la MSE es la técnica más robusta para comparar grupos patológicos y controles en series largas que otras técnicas para calcular la entropía. Dada una serie de tiempo discreta, construimos nuevas series cuyos términos son promedios de elementos consecutivos de la serie original, sin que haya solapamientos. Así, para una escala temporal igual a 1, tendremos la serie original, coincidiendo con el cálculo de la entropía muestral; para una escala 2 la nueva serie estará formada por el promedio de los elementos tomados de dos en dos, para la escala 3, se hace un media de los elementos cada tres en tres, y así con cada escala. Finalmente calculamos la SampEn para cada una de las nuevas series generadas. El método MSE usa la misma formulación estadística que la SampEn, luego al igual que con ella. Un dato de la MSE, es que los resultados pierden consistencia a medida que decrece el número de datos. (Orellana, J. Naranjo 2010, Bornas, Llabrés,

Noguera, y Vila, 2006; Gao, Jianbo; Hu, Jing; Liu, Feiyan; Cao, 2015; Costa, Goldberger, y Peng, 2002).

Dimensión Fractal

Una de los principales aspectos del caos determinístico es el concepto de geometría fractal. Las estructuras fractales están caracterizadas por la auto-similitud y por una dimensión física no entera, es decir, su dimensión es una fracción. Uno de los conceptos centrales de la geometría fractal es la propiedad de la auto-similitud, también conocido como la invariancia de la escala (Lopes y Betrouni, 2009). La invariancia de escala es una cualidad por la que un objeto aparece idéntico independientemente de la escala en se observe (Costa, 2005). Aunque los objetos fractales todos tienen auto-similitud, no todos los objetos con auto-similitud son figuras fractales (Cusenza, 2012). A pesar de los objetos fractales parezcan complejos, ellos surgen de simples reglas. Y al contrario de las formas Euclidianas, ellos representan más adecuadamente los fenómenos que se dan en la naturaleza. Es difícil encontrar un triángulo equilátero o cuadrado perfecto en la naturaleza, en cambio, las formas fractales si que se pueden encontrar en la naturaleza, como son los copos de nieve o la forma que tiene la costa británica. Al contrario que los objetos euclidianos, los objetos fractales no tienen una longitud determinada ya que tienen la invariancia escalar (Cusenza, 2012; Gao, Hu, y Tung, 2011). La propiedad fractal se ha encontrado en muchos sistemas biológicos sanos (Bornas, Llabrés, et al., 2006; Bornas, 2009).

El análisis no lineal (entropía y fractalidad) se ha usado en diferentes ámbitos como la anestesia y sueño (Kaplan et al., 2008; Liang et al., 2015; Liu, Chen, Fan, Abbod, y Shieh, 2015), envejecimiento (Smits et al., 2016), neurociencia (Ni, Cao, y Wang, 2013), cardiología (Pincus, 1991; Costa et al., 2002; Gao, Jianbo; Hu, Jing; Liu, Feiyan; Cao, 2015), fobia a volar (Bornas, Llabrés, et al., 2006), fobia a las serpientes (Bornas et al., 2010), enfermedad de Alzheimer (Smits et al., 2016), dolor crónico (Sitges et al., 2010) y TDAH (Ghassemi, Hassan, Tehrani-Doost, y

Abootalebi, 2012; Gómez et al., 2013; Ricardo, Yasumasa, Queiroz, Brauer, y Fujita, 2013; Sohn et al., 2010).

Nuestro objetivo de investigación se basa en saber si los registros electroencefalográficos de los niños clínicos con diagnóstico de TDAH tienen diferente complejidad (entropía y fractalidad) en comparación con los niños controles libres de diagnóstico.

Como ya hemos comentado anteriormente, un sistema menos eficiente tendrá una menor complejidad que un sistema más eficiente. Referente a la entropía, en los estudios de Ghassemi, Gómez y Ricardo muestran que hay diferencias significativas entre la complejidad del EEG entre sujetos clínicos con TDAH y controles, teniendo el grupo de TDAH menor entropía (Ghassemi et al., 2012; Gómez et al., 2013; Ricardo et al., 2013). Además, en el estudio de Buyck también muestra una menor entropía en pacientes con el diagnóstico con TDAH en comparación a los que tienen un desarrollo normativo (Buyck y Wiersema, 2014). En contraposición, Sohn encontró diferencias significativas entre TDAH y control en la entropía aproximada en la condición de tarea de atención, pero no en estado de reposo (Sohn et al., 2010).

Si consideramos al TDAH como un "sistema neuropsicológico" menos eficiente, entonces hipotetizamos que un grupo de personas que presenta esta condición presentará una menor fractalidad en el funcionamiento cerebral (medido a través del EEG) en comparación a un grupo control.

2. Método

2.1. Participantes

Los participantes en el presente estudio son 18 niños con edades comprendidas entre los 9,73 años y los 13,1 años. El grupo control estuvo formado por 9 niños de un colegio público de Palma. Se controló, mediante cuestionario a los padres y a los maestros, que los participantes no tuvieran ningún diagnóstico de trastorno de aprendizaje o de comportamiento, ni otra circunstancia

sociofamiliar que desaconsejase su asignación a este grupo. La media de edad fue de 10,39 años \pm 0,698 (entre 9,73 y 11,73 años).

El segundo grupo está compuesto por 6 niños y 3 niñas, de un total de 9 niños con un diagnóstico de TDAH llevado a cabo por persona facultativo del ámbito sanitario y reconocido oficialmente por la Conselleria de Educación. El grupo clínico tiene una media de 9,87 años \pm 1,536 (entre 11,73 y 13,1 de edad). La mayoría de niños tenía el diagnóstico TDAH combinado, pero en todo caso los análisis se hacen sin distinción de diagnóstico dado el escaso número de sujetos en cada grupo.

Tabla 1. Descripción de los participantes

	Grupo control (n=9)	Grupo TDAH (n=9)
Edad (m \pm DE)	10,39 \pm 0,698	9,87 \pm 1,536
Género		
Masculino	4	6
Femenino	5	3
DSM-5		
Combinado	-	5
Inatento	-	3
No especificado	-	1
Número de puntos EEG (m \pm DE)		
Registro original	71277,78 \pm 1905,766	70111,11 \pm 650,854
Registro filtrado	66065,44 \pm 2368,868	59685,00 \pm 4773,068
Ratio T/B (m \pm DE)		
Cz	4,60 \pm 1,825	22,4689 \pm 11,000
Fz	4,32 \pm 1,748	14,62 \pm 5,606

Nota: Ratio T/B = ratio theta/beta.

Este estudio se ha llevado a cabo en el marco de un convenio de colaboración entre la Universidad de les Illes Balears y la empresa Starlab^R en el cual ya se incorpora un consentimiento a los padres y el visto bueno del Comité de Ética de la Universidad de las Islas Baleares.

Los participantes del presente estudio provienen de un estudio más amplio en el que se comparó la potencia relativa de la ratio de las ondas theta y beta en un grupo de niños con TDAH y controles.

La selección de los participantes en este estudio se realizó del siguiente modo. Se aplicó un análisis de curva ROC a la ratio theta/beta con el objetivo de analizar la capacidad diagnóstica de esta

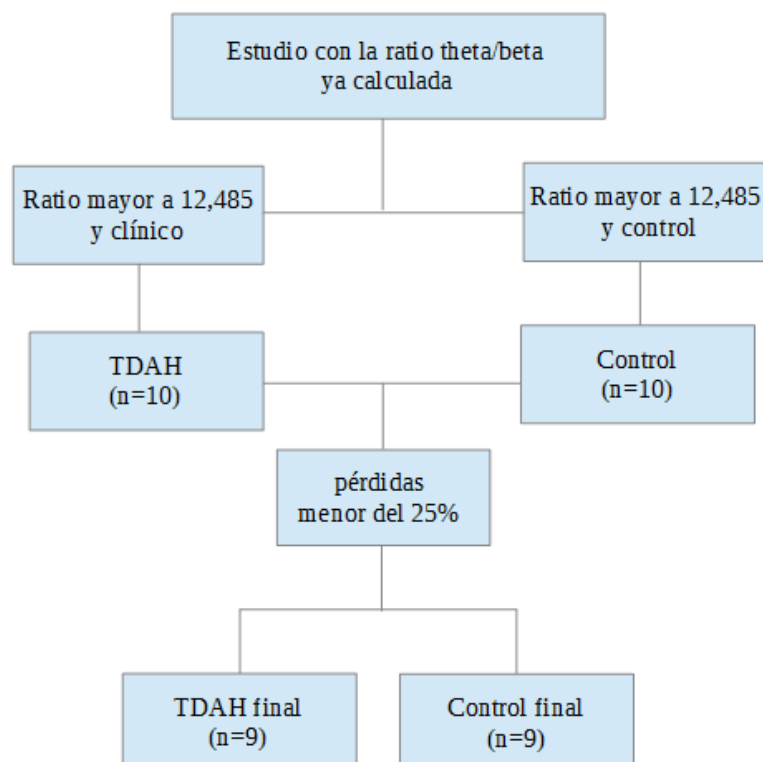
medida a partir de un punto de corte que equilibrará los valores de sensibilidad y especificidad. El punto elegido permitió un valor de sensibilidad y especificada alrededor del .70. A partir de este momento se seleccionaron los 10 EEG clínicos y los 10 controles más extremos (es decir, más claramente diferenciados en la ratio theta/beta). El objetivo era poder hacer las comparaciones no lineales con grupos de sujetos que ya, de entrada, parecía claro que podían diferir, como mínimo, en capacidad atencional funcional medida a través de estas ondas.

Los artefactos se cuantifican mediante el porcentaje de pérdidas del EEG. Al pasar por filtros y eliminando anomalías de los registros, vemos que ha decrecido el número de puntos. Si el porcentaje de pérdidas supera el 25%, el sujeto queda fuera del estudio ya que significa que es un mal registro. Para el análisis no lineal (entropía y dimensión fractal), en todos lo casos se han usado los primeros 53.000 puntos del EEG sin artefactos.

El porcentaje de pérdida se ha calculado:

$$\text{Porcentaje Pérdidas} = \left(1 - \frac{N^{\circ} \text{ de puntos Filtrados}}{N^{\circ} \text{ de puntos Original}}\right) \cdot 100$$

Proceso de selección de la muestra



2.2. Material

Para hacer los registros electroencefalográficos he usado el programa Enobio 8 con el aparato NECBOX una frecuencia de 500 Hz. Se han usado electrodos de gel con Ag/AgC, con una impedanciada 5 KOhm. En el registro del EEG se usaron ocho canales en la parte fronto-central del cráneo (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, Pz y Cz) mediante el sistema internacional 10-20, pero para el análisis de datos solo se usaron la actividad cerebral registrada en los electrodos Cz y Fz. En el análisis de los registros electroencefalográficos se han eliminado los segmentos con ruido, principalmente derivado del parpadeo, movimientos oculares detectados con los electrodos Fp1 y Fp2 y movimientos de la cabeza o cuerpo. El sistema internacional <<10-20>> es una forma estandarizada de colocación de los electrodos. Este sistema recibe su nombre del hecho de que las posiciones básicas para la ubicación de los electrodos distan entre si un 10 o un 20% de a medida total del cráneo, considerada a partir de los ejes sagital (desde el nasion o hendidura superior del hueso nasal, al inion o tomo de unión del cráneo con la espina dorsal y coronal (Ripoll, 2014).

Matlab

Para eliminar los artefactos de los registros electroencefalográficos Se usó el programa Matlab y la extensión EEGLAB. Se exportó el archivo en formato EDF del registro a la aplicación EEGLAB y se abrieron los 8 canales. Se localizaron los canales y acto seguido, se puso un pasa-bandas 1-45. Finalmente se eliminaron los artefactos de forma manual en el “schroll channel”. En el apartado de anexos hay ejemplos de artefactos y fragmento de un registro casi perfecto.

Para el análisis de la entropía y de la dimensión fractal se usó la aplicación de Matlab llamada GINAPS (<http://labcsd.uib.cat/ginaps>) creado por Xavier Bornas, Miquel Noguera y Georgina Palau. En esta fase de análisis de los resultados, se contó con la ayuda y supervisión del profesor Xavier Bornas. Las variables que se calculamos fueron la entropía multiescalar hasta una escala de 8, la entropía muestral de todo el EEG y la dimensión fractal de la señal biológica, mediante el

algoritmo de Katz en los electrodos Fz y Cz. Para el análisis de la entropía, se analizaron con los valores predeterminados, $d = 2$ y una $r = 0,20$ (representa el 20% de la desviación típica de los 53.000 puntos).

Análisis de datos

Hemos analizado las variables ratio theta/beta en los electrodos, entropía multiescalar, entropía muestral y dimensión fractal tanto en el electrodo Fz como en Cz. Se han hecho comparaciones de medias independientes t de Student entre clínicos-contróles, comparación no paramétrica U de Mann-Whiney en la variable entropía multiescalar en el electrodo Cz, t de Student en medidas repetidas entre los electrodos Fz y Cz, y correlación de Spearman en entre la ratio theta/beta y las medidas no lineales, mediante el paquete estadístico SPSS 22 para Windows. En todas las comparaciones de medias se ha calculado el tamaño del efecto mediante la d de Cohens con la corrección de Hedges para muestras reducidas.

2.3. Procedimiento

Se registró la actividad cerebral de las áreas fronto-centrales de los sujetos mediante un EEG con electrodos con gel conductor. No se empezó a registrar la actividad cerebral hasta que todos los electrodos estuvieron bien colocados y que en la pantalla del programa NIC tuvieran luz verde, indicador de que el registro va a ser de calidad. Todos los sujetos pasaron por solo una condición: la persona tenía que mirar durante 2 minutos una cara sonriendo (véase en Anexo 1) en una pantalla del ordenador.

2.4. Variables controladas y lugar de registro

Antes de empezar el registro se le dieron las mismas instrucciones a todos los participantes: los participantes tenían que permanecer relajados, moverse lo mínimo posible, mirando una cara

sonriente que aparecía en la pantalla del ordenador. El tiempo del registro fue de dos minutos. Además se les pidió que no tomaran medicación para el TDAH el día del registro. Para evitar interferencias, se alejaron los teléfonos móviles del EEG. La habitación en la que se ha efectuado el registro electroencefalográfico para el grupo clínico fue en una sala del edificio IUNICS de la Universidad de las Islas Baleares, controlando los sonidos de afuera y la luminosidad. Finalmente para la prueba, el sujeto tenía que estar bien sentado, con la espalda recta y evitar movimientos corporales durante el registro.

El registro del grupo control se llevó a cabo en el centro escolar mencionado anteriormente. Se hizo en un espacio habilitado, controlando las interferencias eléctricas y realizando diversas pruebas previas para asegurarnos que los registros tuviesen la suficiente calidad.

3. Resultados

Se han analizado tres medidas de complejidad: SampEn, MSE y Dimensión Fractal con el método de Katz, en los electrodos Cz y Fz. Además se han comparado con la ratio theta/beta.

Control vs TDAH

En la tabla 2 aparecen las comparaciones paramétricas mediante la t de Student de las medidas de entropía y dimensión fractal.

Tabla 2. Comparación de medias mediante la T-student entre clínicos y controles

	Clínico (n=9)		Control (n=9)		Estadístico t	Tamaño del efecto d
	Media	DE	Media	DE		
Año	9,8725	1,5364	10,3917	0,6985	0,923	0,41
EEG filtrat	59685,0	4773,068	66065,4	2368,868	3,592**	1,60
MSE Cz	0,6478	0,0540	0,7400	0,1102	2,254*	1,01
MSE Fz	0,6411	0,0513	0,7378	0,0836	2,955**	1,33
SampEn Cz	0,4161	0,0426	0,4928	0,0695	2,823*	1,27
SampEn Fz	0,4034	0,0458	0,4998	0,0719	3,391**	1,52
DF katz Cz	1,0724	0,0084	1,0970	0,0144	4,417**	1,98
DF katz Fz	1,0739	0,0076	1,0972	0,0127	4,733**	2,12

* $p < .05$, ** $p < .01$

Nota: Ratio T/B = Ratio theta/beta; MSE = Entropía multiescalar; SampEn = Entropía muestral; DF Katz = Dimensión fractal mediante algoritmo de Katz

Vemos que no hay diferencias significativas en la edad respecto a los dos grupos ($t(16) = 0,923$ $p = 0,37$ $d = 0,41$). Encontramos diferencias significativas en el número de puntos del EEG eliminados entre TDAH y controles ($t(11,7) = 3,59$ $p = 0,004$ $d = 1,6$), obteniendo el grupo de TDAH más artefactos, es decir, movimientos de cabeza, parpadeos, que el grupo control.

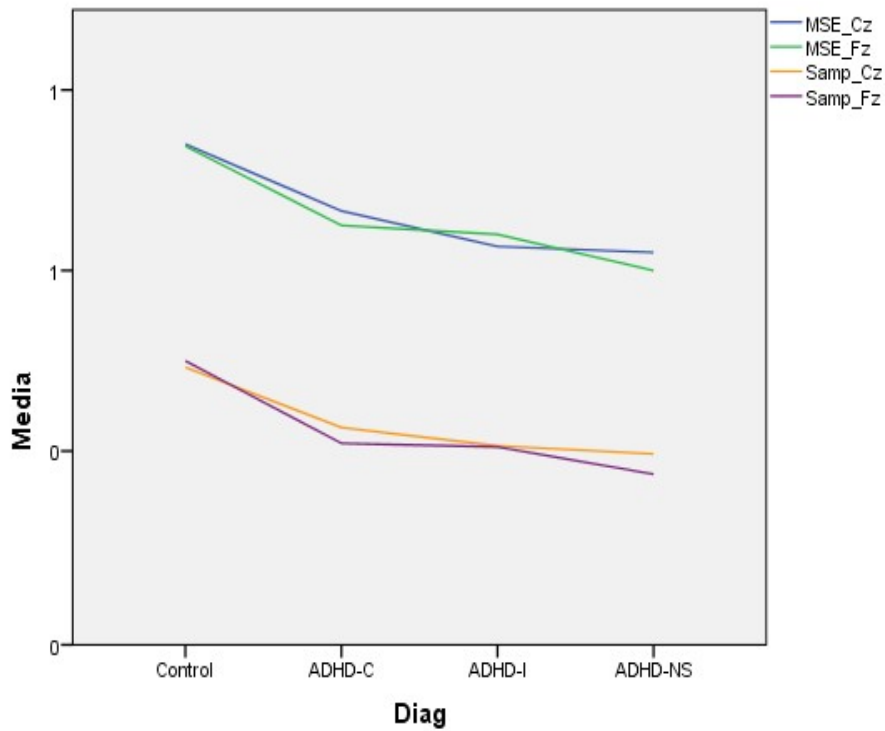
Los resultados muestran que existe una diferencia significativa entre la entropía multiescalar en el electrodo Fz en los grupos clínicos y controles con un tamaño del efecto grande ($t(16) = 2,955$ $p = 0,009$ $d = 1,33$), al igual que en electrodo Cz ($t(11,63) = 2,254$ $p = 0,044$ $d = 1,01$). También se encuentran diferencias significativas en la variable SampEn, tanto en el electrodo Fz ($t(16) = 3,391$ $p = 0,004$ $d = 1,52$) como en la Cz ($t(16) = 2,823$ $p = 0,012$ $d = 1,27$). Ambas variables se muestran muy significativas con un tamaño del efecto muy alto.

En la dimensión fractal con el algoritmo de Katz en el electrodo Fz, se ha visto que hay una menor dimensión fractal en los niños con TDAH que en los niños controles con un tamaño del efecto muy grande ($t(16) = 4,733$ $p = 0,000$ $d = 2,12$). También hay diferencias significativas en dimensión fractal en el electrodo Cz teniendo un tamaño del efecto grande ($t(12,86) = 4,417$ $p = 0,001$ $d = 1,98$).

Dado que hay pocos sujetos y algunas variables al analizar la normalidad estadística, algunas variables no cumplían con la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Entonces se han replicado las comparaciones de medias por la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Todos los resultados son congruentes con la prueba t-student (en entropía muestral Fz y Cz, entropía multiescalar en Fz y dimensión fractal Katz en Fz y Cz), excepto la comparación de medias entre controles y clínicos en la variable entropía multiescalar Cz, que resulta ser no significativa, a pesar de que no es significativo, su significación está cerca del 0,05 y su tamaño del efecto es muy grande ($z = 1,86$ $p = 0,063$ $d = 1,01$).

En el Gráfico 1 podemos observar que entre controles no hay diferencias entre las dos medidas de entropía, y además, los controles tienen un valor más alto en entropía en comparación a los niños con diagnóstico de TDAH.

Gráfico 1. Medidas de entropía en los cuatro grupos de TDAH



Nota: ADHD-C = TDAH combinado, ADHD-I = TDAH inatento, ADHD-NS = TDAH No especificado

Electrodos Cz vs Fz

En la tabla 3 aparecen las comparaciones paramétricas mediante la t de Student muestras relacionadas entre los electrodos Cz y Fz.

Tabla 3. Comparación de medias mediante la T-student entre Cz y Fz

	Electrodo Cz (n=9)		Electrodo Fz (n=9)		Estadístico	Tamaño del efecto
	Media	DE	Media	DE	<i>t</i>	<i>d</i>
SampEn Control	0,4928	0,0695	0,4998	0,0719	0,57	0,06
SampEn TDAH	0,4161	0,0426	0,4034	0,0458	2,23	0,06
MSE Control	0,7400	0,1102	0,7378	0,0836	0,11	0,1
MSE TDAH	0,6478	0,0540	0,6411	0,0513	0,58	0,09
DF katz Control	1,0970	0,0144	1,0972	0,0127	0,04	0,17
DF katz TDAH	1,0724	0,0084	1,0739	0,0076	0,92	0,17

* $p < .05$, ** $p < .01$

Nota: MSE = Entropía multiescalar; SampEn = Entropía muestral; DF Katz = Dimensión fractal mediante algoritmo de Katz

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre los electros Fz y Cz, ya sea en las variables de entropía muestral en TDAH ($t(8) = 2,233$ $p = 0,056$ $d = 0,06$) y entropía muestral control ($t(8) = 0,574$ $p = 0,58$ $d = 0,06$), la entropía multiescalar en TDAH ($t(8) = 0,583$ $p = 0,576$ $d = 0,09$) y MSE control ($t(8) = 0,108$ $p = 0,916$ $d = 0,1$), y la dimensión en fractal TDAH ($t(8) = 0,92$ $p = 0,383$ $d = 0,17$) y dimensión fractal control ($t(8) = 0,036$ $p = 0,900$ $d = 0,17$). Además, en todos los casos el tamaño del efecto es muy pequeño, siendo inferior a 0,2.

La tabla 4 muestra las correlaciones entre las diferentes variables no lineal (entropía multiescalar, entropía muestras y fractalidad en dos Fz y Cz) y la ratio theta/beta en ambos electros.

Tabla 4. Correlación de Pearson entre las medidas de entropía y dimensión fractal

	Ratio T/B Cz	Ratio T/B Fz	MSE Cz	MSE Fz	SampEn Cz	SampEn Fz	DF Katz Fz	DF katz Cz
Ratio T/B Cz	1							
Ratio T/B Fz	,836**	1						
MSE Cz	-,491*	-,482*	1					
MSE Fz	-,556*	-,646**	,866**	1				
Samp Cz	-,540*	-,610**	,737**	,801**	1			
Samp Fz	-,589*	-,690**	,820**	,796**	,923**	1		
DF katz Cz	-,757**	-,712**	,788**	,720**	,861**	,929**	1	
DF katz Fz	-,747**	-,816**	,738**	,778**	,913**	,933**	,957**	1

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Nota: MSE = Entropía multiescalar; SampEn = Entropía muestral; DF Katz = Dimensión fractal mediante algoritmo de Katz; Ratio T/B = Ratio theta/beta

En el análisis de correlaciones, vemos que hay una correlación muy significativa y negativa entre la ratio theta/beta en Fz y Cz con las tres medidas de complejidad tanto en Fz como en Cz.

En todas las comparaciones, hay una correlación más alta y significativa entre la entropía y la dimensión fractal en Fz con la ratio theta/beta en Fz, que la ratio theta/beta y las variables no lineales en electrodo Cz.

Además, si correlacionamos cada variable en los dos electrodos, vemos que hay una correlación alta, positiva y muy significativa. Las correlaciones más altas se dan entre ratio theta/beta Fz y dimensión fractal Fz ($r = -.816$ $p < 0,0001$) y la ratio theta/beta Cz y dimensión fractal Cz ($r = -.757$ $p = 0,0002$).

Para terminar, cuando hacíamos el análisis no lineal de los EEG, hemos encontrado una diferencia en la forma de los atractores entre TDAH y controles (Anexo 3). Vemos una diferencia en el atractor en el espacio de fases entre clínicos y controles. En el caso de los clínicos, el atractor es circular. En cambio, hemos encontrado un atractor de forma elíptica. Aunque haya tres clínicos que

sus atractores coinciden con los controles, en la mayoría de ellos tienen un atractor claramente diferenciado en ambos electrodos.

4. Discusión

El objetivo de nuestro estudio es averiguar si desde un punto de vista neurofisiológico, hay evidencias para diferenciar el TDAH y control en las zonas fronto-parietales mediante un análisis no lineal. Nuestros resultados se muestran congruentes con los estudios de Ghassemi et al., Gómez et al., y Ricardo.

Confirmando nuestra hipótesis no lineal, los niños con TDAH muestran una menor entropía multiescalar y entropía muestral en estado de reposo, en contraposición a los resultados de Sohn al no hallar diferencias significativas mediante la entropía aproximada (Sohn et al., 2010).

En referencia a la dimensión fractal, los niños con TDAH tienen una menor dimensión fractal que los niños controles. Esto significa que si aceptamos al TDAH como un sistema neuropsicológico presenta una menor complejidad que el sistema de funcionamiento cerebral de los niños controles.

A pesar de que no haya diferencias significativas entre los electrodos Fz y Cz de todas las variables, se ha visto que en el análisis no lineal hay una mayor significación entre las variables en el electrodo Fz que en electrodo Cz. Por tanto, el electrodo Fz detecta mejor las diferencias entre ambos grupos.

No ha habido diferencia en la media de edad entre los dos grupos, lo cual significa que son comparables. Por otra parte, sí ha habido diferencias estadísticamente significativas en el nivel de artefactos detectado en el grupo clínico, mayor que el del grupo control. Probablemente ello sea debido a la mayor dificultad para controlar la conducta motora de los niños TDAH mientras son evaluados con el EEG.

La tabla de correlaciones indica que hay una relación entre la entropía, sea muestral o multiescalar, con la dimensión fractal del electrodo Fz. Además también se observa un estrecho vínculo entre las

medidas de entropía y fractalidad y la ratio theta/beta en las dos localizaciones. Podemos decir que si un sistema tiene menor entropía, entonces también tendrá menor dimensión fractal y una mayor ratio theta/beta.

En definitiva, el presente trabajo tenía como principal objetivo analizar la entropía y la fractalidad en los registros EEG de niños con TDAH y controles, partiendo de la hipótesis de que los niños con TDAH presentarían una menor complejidad. Los resultados, en general, avalan la hipótesis especialmente en la localización Fz. Además hemos podido observar que una de las medidas más habituales en EEG para diferenciar a niños TDAH, la mayor potencia de onda en la ratio Theta/Beta, también se ha relacionado con una menor complejidad.

Una limitación del estudio es el bajo número de participantes, en total dieciocho, sin llegar a la muestra mínima significativa. En referencia a tamaño de los grupos, se necesitaría equilibrar el mismo número de participantes en los subtipos de TDAH (combinado, inatento y no especificado) para ver si hay diferencias entre la ratio theta/beta, entropía y fractalidad entre los tres grupos. Hay que destacar, hay tres tipos de TDAH en los cuales hay gran heterogeneidad del trastorno y al tener más personas del subtipo combinado, los resultados podrían verse influido. También hay que tener en cuenta que las comorbilidades del TDAH que pueden influenciar en los resultados. Aún así, todas las comparaciones de medias que han llevado a cabo han sido significativas y tienen un tamaño del efecto mayor a 1.

Otra limitación es la poca experiencia en análisis de electroencefalogramas y en análisis no lineal. Por ejemplo, en la eliminación de artefactos en el EEG, tanto de controles como clínicos, hay un componente subjetivo a la hora de poner filtros de forma manual mediante la aplicación EEGLab del programa informático Matlab^R. También hay un pequeño componente subjetivo a la hora de obtener el valor de la entropía multiescalar en la aplicación Ginaps de Matlab. Al obtener el valor de la MSE de una serie temporal, se tiene que inferir el centesimal.

Además las ratios theta/beta en la Fz y Cz fueron calculadas por la empresa StarLab, y las demás variables por el autor de trabajo. La empresa utiliza un método de tratar los registros electroencefalográficos y nosotros otro método distinto y al comparar las variables, los resultados pueden estar sesgados.

5. Conclusión

Aceptando la hipótesis que el TDAH es un sistema de funcionamiento cerebral menos eficiente, nuestros resultados apoyan la teoría de una menor complejidad, es decir una mayor predictibilidad frente al funcionamiento del grupo control. Partiendo de los análisis encontrados en este estudio, podemos afirmar que los niños con TDAH tienen menor entropía y dimensión fractal, y por lo tanto tienen menor complejidad que los niños controles. Vemos que el electrodo Fz es más sensible al análisis de complejidad que no el electrodo Cz. Estos resultados apoyan a la hipótesis biológica, en concreto a la teoría hipoactivación en la corteza estriada-tálamo-córtex y al núcleo septal-circuito del hipocampo. De este modo, el análisis no lineal, hasta cierto punto, se ha demostrado capaz de detectar los cambios de la dinámica cerebral y los procesos neuronales que subyacen al TDAH. Para futuros estudios, es necesario ampliar la muestra e igualar los grupos, para asegurarnos que las medidas de complejidad si son capaces de discriminar entre TDAH y controles. Los datos son favorables a incrementar la investigación en el funcionamiento cerebral de los niños con TDAH con técnicas de análisis no lineal. Sin embargo, hasta disponer de de más datos de investigación es precipitado aún proponer al EEG como marcador biológico del TDAH.

6. Bibliografía

APA. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*.

Batty, M. J., Liddle, E. B., Pitiot, A.. (2010). Cortical Gray Matter in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder : A Structural Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, 49(3), 229–238. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2009.11.008>

Bornas, X. (2009). *Psicopatología y caos*. Palma.

Bornas, X., Llabrés, J., Miquel, J., y Vila, I. (2006). Fear induced complexity loss in the electrocardiogram of flight phobics : A multiscale entropy analysis. *Biological Psychology*, 73(7), 272–279. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.05.004>

Bornas, X., Llabrés, J., Noguera, M., y López, A. (2006). Sample Entropy of ECG Time Series of Fearful Flyers Preliminary Results..pdf. *Nonlinear Dynamics, Psychology and Life Sciences*, 10(3), 301–318.

Bornas, X., Noguera, M., Tortella-Feliu, M., Llabrés, J., Montoya, P., Sitges, C., y Tur, I. (2010). Exposure induced changes in EEG phase synchrony and entropy: A snake phobia case report. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 10(1), 167–179.

Brennan, A. R., y Arnsten, A. F. T. (2008). Neuronal Mechanisms Underlying Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Influence of Arousal on Prefrontal Cortical Function. *NIH Public Access*, 1129, 236–245. <http://doi.org/10.1196/annals.1417.007.Neuronal>

Buyck, I., y Wiersema, J. R. (2014). Resting electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder : Developmental course and diagnostic value. *Psychiatry Research*, 216, 391–397. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.055>

- Cortese, S. (2012). The neurobiology and genetics of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(5), 422–433.
<http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.01.009>
- Costa, J. M. (2005). *Diccionario de química física*. Ediciones Díaz de Santos. Retrieved from https://books.google.com/books?id=9_7xnVy4GzsCypgis=1
- Costa, M., Goldberger, A. L., y Peng, C. (2002). Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Physical Review Letters*, 89(6), 6–9.
<http://doi.org/10.1103/PhysRevLett.89.068102>
- Cusenza, M. (2012). *Fractal Analysis of the Eeg*. Università degli Studi di Trieste.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X., y Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 10, 1051–1062. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x>
- Diego Redolar Ripoll. (2014). *Neurociencia Cognitiva. Panamericana*.
<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Diez, y Soutullo. (2007). *Manual de diagnóstico y tratamiento del TDAH*.
- Gao, Jianbo; Hu, Jing; Liu, Feiyan; Cao, Y. (2015). Multiscale entropy analysis of biological signals: a fundamental bi-scaling law. *Computational Neuroscience*, 9(June), 1–9.
<http://doi.org/10.3389/fncom.2015.00064>
- Gao, J., Hu, J., y Tung, W. (2011). Facilitating joint chaos and fractal analysis of biosignals through nonlinear adaptive filtering. *PloS One*, 6(9), e24331.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0024331>

- Geir Ogrim, Juri Kropotov, K. H. (2012). The QEEG theta/beta ratio in ADHD and normal controls: Sensitivity, specificity and behavioral correlates. *Psychiatry Research*, 198(3), 482–488. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.041>
- Ghassemi, F., Hassan, M., Tehrani-Doost, M., y Abootalebi, V. (2012). Using non-linear features of EEG for ADHD/normal participants' classification. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 32, 148–152. <http://doi.org/10.1016/j.sbspro.2012.01.024>
- Gómez, C., Poza, J., Fernández, A., Bachiller, A., Gómez, J., Hornero, R., y Member, S. (2013). Entropy Analysis of MEG Background Activity in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *35th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 5057–5060.
- González-castro, Paloma; Rodríguez, Celestino; López, Ángel; Cueli, Marisol; Álvarez, L. (2013). Attention Deficit Hyperactivity Disorder, differential diagnosis with blood oxygenation, beta/theta ratio, and attention measures. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 13(3), 101–109.
- Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., y Rubia, K. (2013). Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *American Medical Association*, 70(2), 185–198. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.277>
- Hoogman, M., Onnink, M., Cools, R., Aarts, E., Kan, C., Arias Vasquez, A., ... Franke, B. (2013). The dopamine transporter haplotype and reward-related striatal responses in adult ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 23(6), 469–478. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.05.011>
- Kaplan, D. T., Suyama, H., Endo, M., Maegaki, Y., y Nomura, T. (2008). Approximate Entropy in the Electroencephalogram During Wake and Sleep. *NIH Public Access Author*, 36(1), 21–24.

- Kollins, S. H. (2009). Genética, neurobiología y neurofarmacología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Revista de Toxicomanías*, 55(5), 19–28.
- Lenartowicz, A., y Loo, S. K. (2015). Use of EEG to Diagnose ADHD. *Current Psychiatry Reports*, 16(11), 498–517. <http://doi.org/10.1007/s11920-014-0498-0>.Use
- Liang, Z., Wang, Y., Sun, X., Li, D., Voss, L. J., y Sleight, J. W. (2015). EEG entropy measures in anesthesia. *Computational Neuroscience*, 9(16), 1–17. <http://doi.org/10.3389/fncom.2015.00016>
- Liu, Q., Chen, Y. F., Fan, S. Z., Abbod, M. F., y Shieh, J. S. (2015). EEG Signals Analysis Using Multiscale Entropy for Depth of Anesthesia Monitoring during Surgery through Artificial Neural Networks. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2015. <http://doi.org/10.1155/2015/232381>
- Lopes, R., y Betrouni, N. (2009). Fractal and multifractal analysis: a review. *Medical Image Analysis*, 13(4), 634–49. <http://doi.org/10.1016/j.media.2009.05.003>
- Machinskaya, R. I., Semenova, O. A., Absatova, K. A., y Sugrobova, G. A. (2014). Neurophysiological factors associated with cognitive deficits in children with ADHD symptoms: EEG and neuropsychological analysis. *Psychology y Neuroscience*, 7(4), 461–473. <http://doi.org/10.3922/j.psns.2014.4.05>
- Malek, A., Amiri, S., Sadegfard, M., Abdi, S., y Amini, S. (2012). Associated factors with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study. *Archives of Iranian Medicine*, 15(9), 560–3. <http://doi.org/012159/AIM.0010>
- Nair, J., Ehimare, U., Beitman, B. D., Nair, S. S., y Lavin, A. (2006). Clinical review: evidence-based diagnosis and treatment of ADHD in children. *Missouri Medicine*, 103(6), 617–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256270>

- Ni, L., Cao, J., y Wang, R. (2013). Time-Dependent Multivariate Multiscale Entropy Based Analysis on Brain Consciousness Diagnosis. *Advances in Brain Inspired Cognitive Systems. Springer*, 75–82.
- Orellana, J. Naranjo; De la Cruz Torres, B. (2010). La entropía y la irreversibilidad temporal multiescala en el análisis de sistemas complejos en fisiología humana. *Revista Andaluza de Medicina Del Deporte*, 3(1), 29–32.
- Ortiz Pérez, A., y Moreno García, I. (2015). Perfil electroencefalográfico de niños con TDAH. *Revista de Psicología Clínica Con Niños Y Adolescentes*, 2(2), 129–134. Retrieved from <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5150427&yinfo=resumen&idioma=ENG>
- Pincus, S. M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(6), 2297–2301. <http://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2297>
- Polanczyk, G., y Jensen, P. (2008). Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17(2), 245–60,. <http://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.006>
- Portellano, J. A. (2013). *Introducción a la neuropsicología. Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53). Madrid. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Ramos-quiroga, J., Ribasés-Haro, M., Cormand-Rifa, B., y Casas, M. (2007). Avances genéticos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista Neurología*, 44(Supl 3), 51–52.
- Ricardo, J., Yasumasa, D., Queiroz, M., Brauer, K., y Fujita, A. (2013). Measuring network 's entropy in ADHD : A new approach to investigate neuropsychiatric disorders. *NeuroImage*, 77, 44–51. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.035>

- Richman, J. S., y Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 278(6), H2039–49. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843903>
- Sánchez-mora, C., Ribasés, M., Mulas, F., Soutullo, C., Sans, A., Casas, M., y Ramos-quirola, J. A. (2012). Bases genéticas del trastorno por déficit de atención / hiperactividad. *Revista Neurología*, 55(10), 609–618.
- Sarason, I., y Sarason, B. (2006). *Psicopatología. Psicología anormal de la conducta inadaptada*.
- Schachar, R. (2014). Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Recent Updates and Future Prospects. *Current Developmental Disorders Reports*, 1(1), 41–49. <http://doi.org/10.1007/s40474-013-0004-0>
- Semrud-Clikeman, M., y Ellison, P. A. T. (2011). *Neuropsicología infantil* (2nd ed.). Madrid: Pearson.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., ... Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649–54. <http://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Sitges, C., Bornas, X., Llabrés, J., Noguera, M., y Montoya, P. (2010). Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients. *International Journal of Psychophysiology*, 77(2), 176–183. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.05.010>
- Smits, F. M., Porcaro, C., Cottone, C., Cancelli, A., Rossini, P. M., y Tecchio, F. (2016). Electroencephalographic Fractal Dimension in Healthy Ageing and Alzheimer's Disease. *PloS One*, 11(2), e0149587. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0149587>

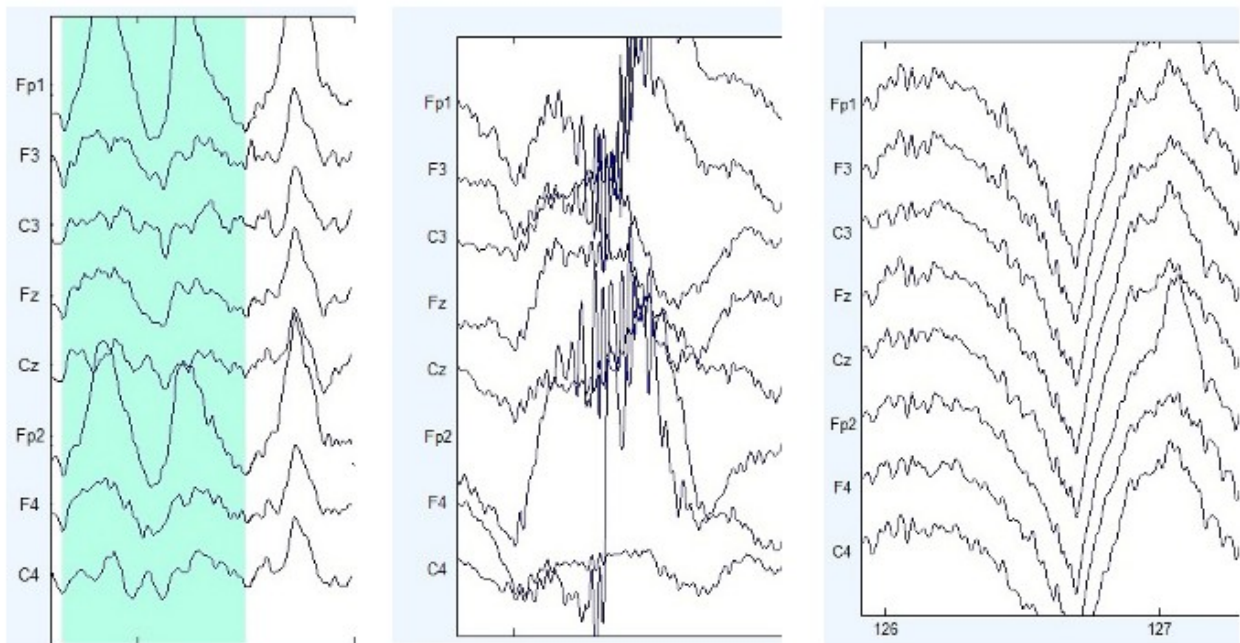
- Snyder, S. M., y Hall, J. R. (2006). A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(5), 440–55. <http://doi.org/10.1097/01.wnp.0000221363.12503.78>
- Sohn, H., Kim, I., Lee, W., Peterson, B. S., Hong, H., Chae, J., ... Jeong, J. (2010). Linear and non-linear EEG analysis of adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder during a cognitive task. *Clinical Neurophysiology*, 121(11), 1863–1870. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.007>
- Thompson, M. (2003). *The Neurofeedback Book: An Introduction to Basic Concepts in Applied Psychophysiology*. Retrieved from https://books.google.es/books/about/The_Neurofeedback_Book.html?id=wxxzAAAACAAJypgis=1
- Vaidya, C. J., y Stollstorff, M. (2008). Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Current Status and Working Hypotheses. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(4), 261–267. <http://doi.org/10.1002/ddrr.40>
- Vallejo-Nágera, J. A., y López Ibor, J. J. (2015). *Introducción a la psiquiatría* (8th ed.). [http://doi.org/FME/616.89 VAL int \(edición del 77\)](http://doi.org/FME/616.89 VAL int (edición del 77))
- Willcutt, E. G., Betjemann, R. S., Mcgrath, L. M., Chhabildas, N. A., Olson, R. K., Defries, J. C., y Pennington, B. F. (2010). Etiology and neuropsychology of comorbidity between RD and ADHD: The case for multiple-deficit models. *CORTEX*, 46(10), 1345–1361. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.06.009>
- Yunta, J., Palau, M., Salvadó, B., y Valls, A. (2006). Neurobiología del TDAH. *Acta Neurol Colomb*, 25–29. Retrieved from http://acnweb.org/acta/2006_22_2_184.pdf

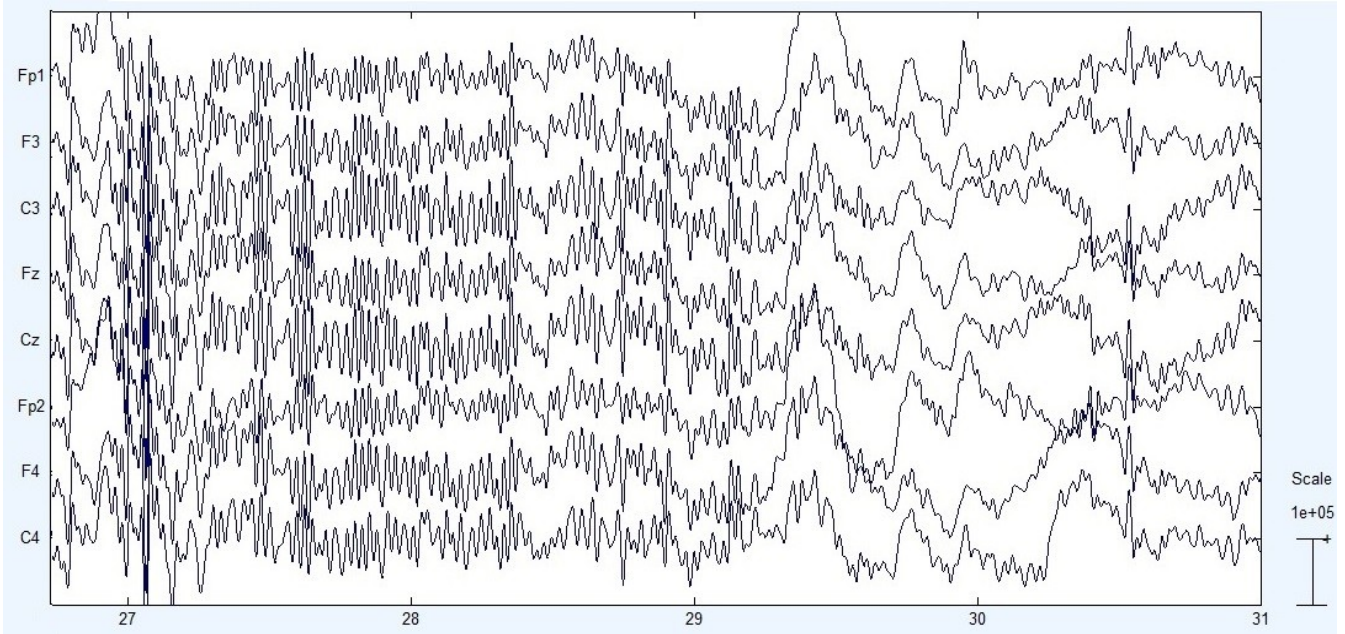
ANEXOS

Anexo 1. Cara sonriente del registro electroencefalográfico

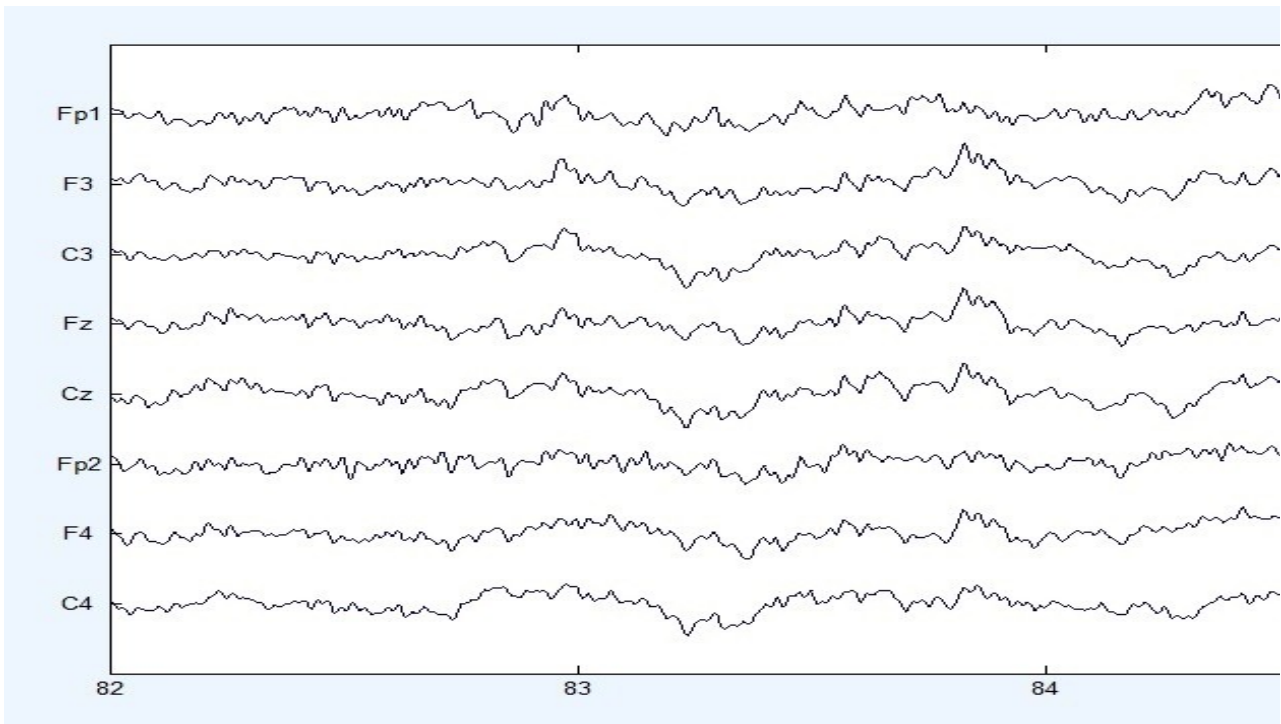


Anexos 2. Ejemplo de registro con artefactos

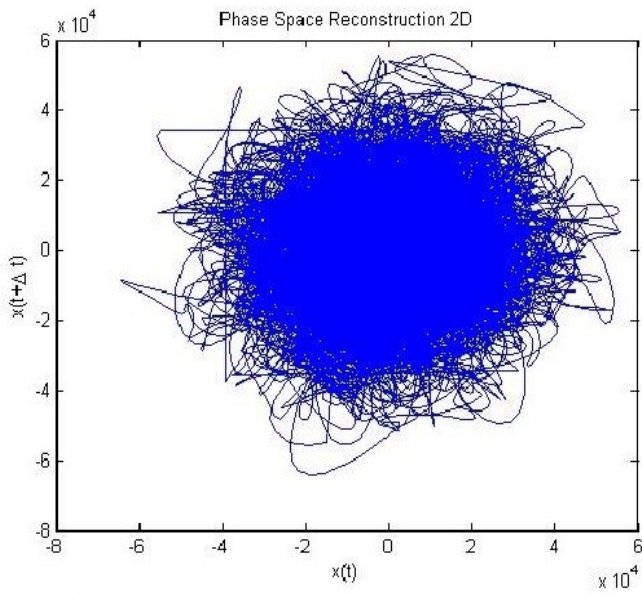




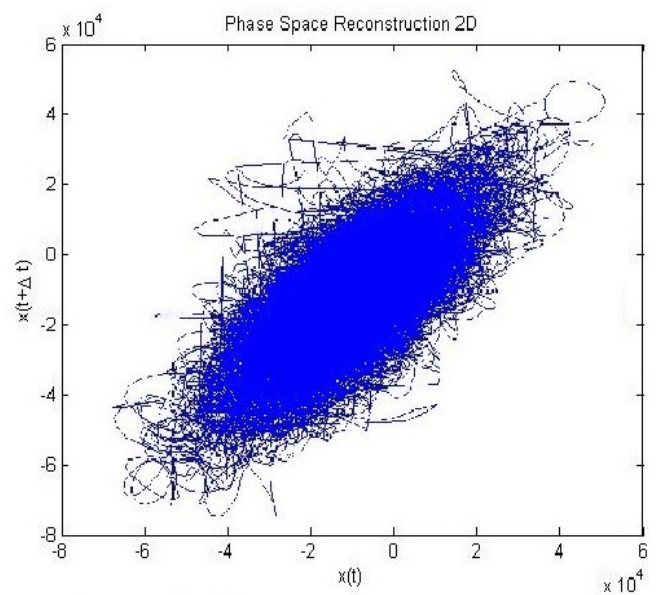
Anexo 3. Ejemplo de registro sin artefactos



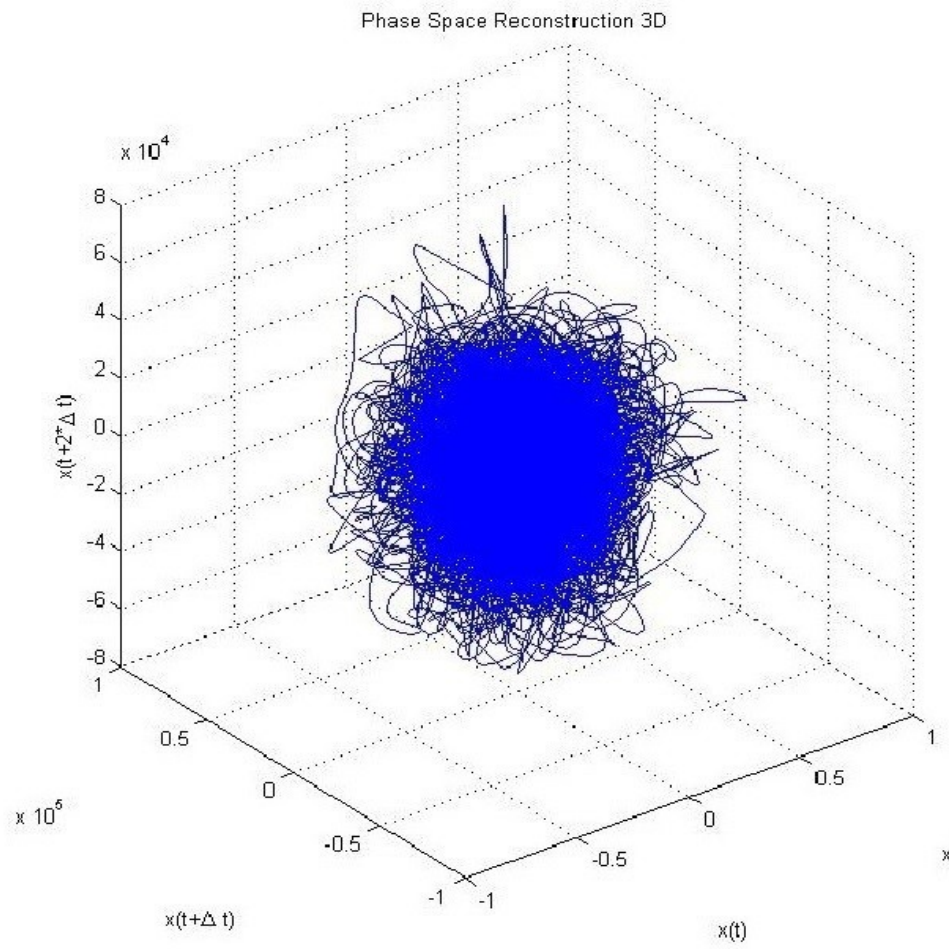
Anexo 4. Atractores TDAH y controles



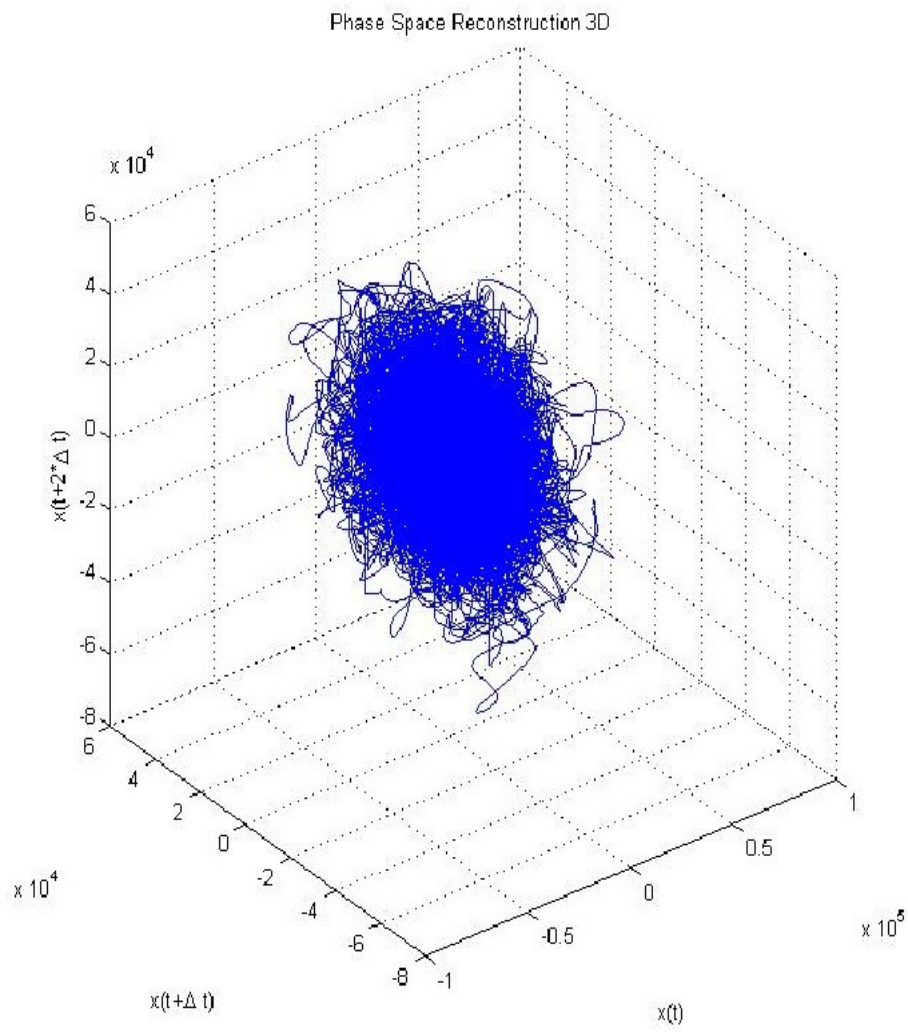
Representación del atractor en el espacio de fase de un clínico en Cz



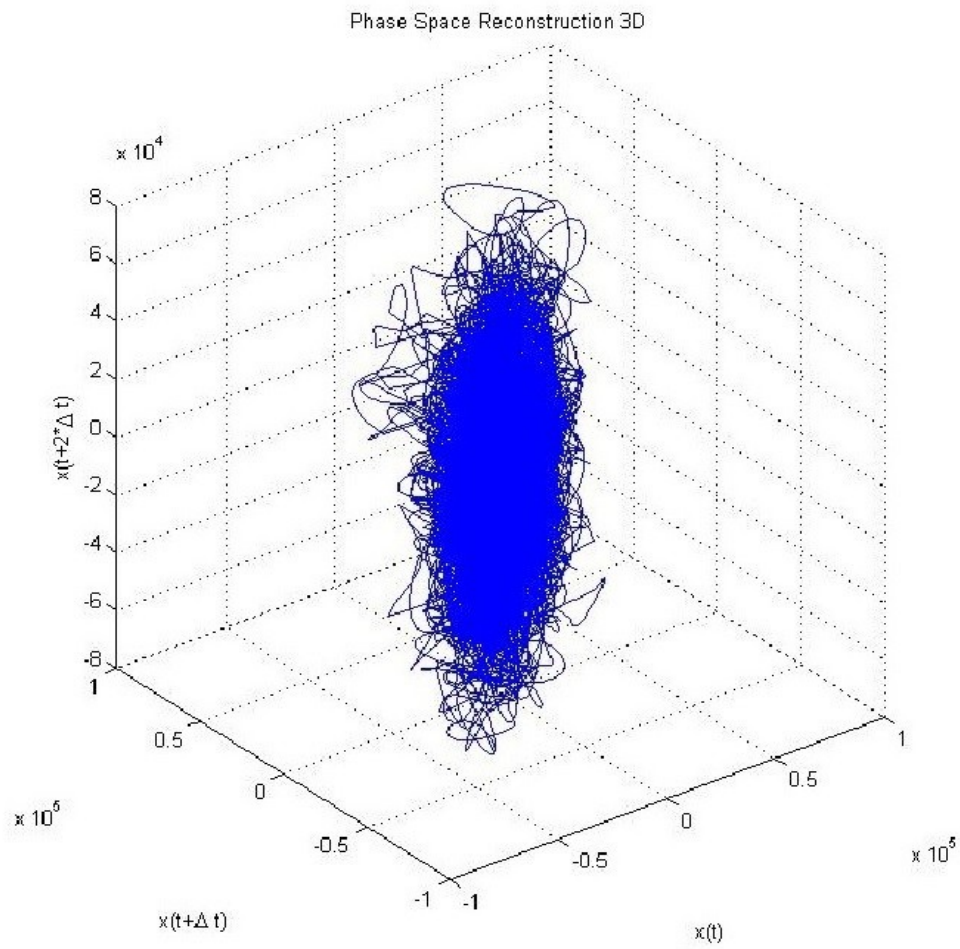
Representación del atractor en el espacio de fase de un control en Cz



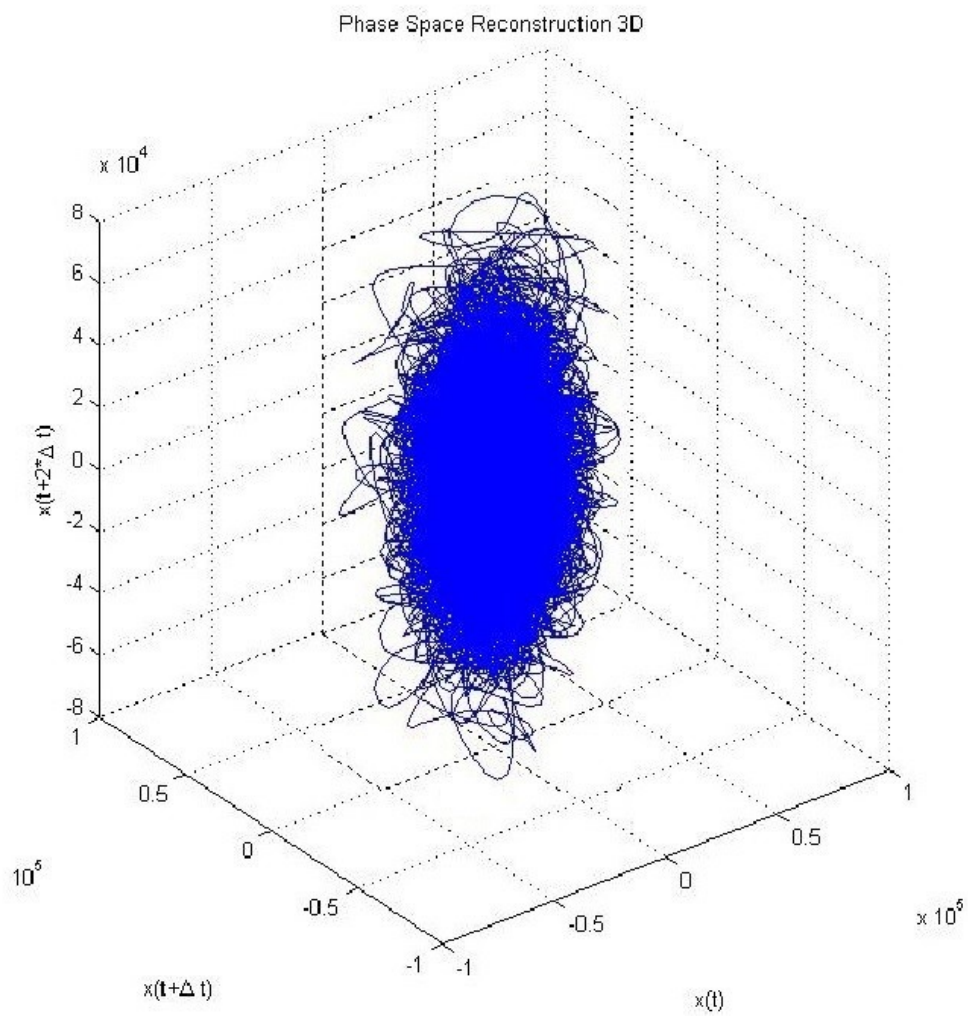
Representación del atractor en el espacio de fase de un clínico en Cz



Representación del atractor en el espacio de fases de un clínico en Fz



Representación del atractor en el espacio de fase de un control en Cz



Representación del atractor en el espacio de fase de un control en Fz