



**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 X	Sí No 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.....	14
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.....	19
4. Discusión.....	23
5. Conclusión.....	24
6. Bibliografía	26
7. Anexos.....	30
– 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 al sexo masculino 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 al TDAH son el riesgo de consumo de alcohol y otras drogas, problemas maritales, conducta antisocial, accidentes de tráfico 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. El porcentaje de TDAH atribuible a la genética es aproximadamente del 76% (Diez y Soutullo, 2007). De todos modos, y aunque se han propuesto genes específicos vinculados con el TDAH, no se consideran factores causales únicos (APA, 2014). La influencia de la genética viene modulada por otros factores de riesgo temperamentales, ambientales y estructurales (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 también 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).

En relación a los factores ambientales habitualmente se les atribuye entre un 20-30% la variabilidad fenotípica del TDAH, mientras, como hemos explicado antes, los factores genéticos explican aproximadamente el 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-Quiroga, Ribasés-Haro, Cormand- Rifa, y Casas, 2007; Sánchez-mora et al., 2012). Estas alteraciones genéticas afectan a zonas prefrontales produciendo alteraciones en 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 el programación de actividades, regulación y control (funciones ejecutivas) y en las 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 basales, 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 observado 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). Con todo lo comentado podemos afirmar que las personas con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad presentan, en general, una hipoactivación cortical, que se considera una de las bases del problema, y que es lo que se pretende corregir con el uso de farmacología. Esta hipoactivación cortical podría reflejarse también en un funcionamiento general del cerebro, entendido en términos de un “sistema dinámico”, más regular, menos complejo, más previsible.

La técnica de electroencefalografía

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 acostumbran a clasificar según su frecuencia en : Delta 0-4 Hz, Theta 4-8 Hz, Alpha 8-12 Hz,

Beta 13-30 Hz y Gamma mayor de 30 Hz (Thompson y Thompson, 2003). Los electroencefalogramas (EEG) se utilizan en múltiples patologías por parte de la neurología, pero también se utilizan en investigación y en pacientes “sin patología específica” para conocer e inferir el funcionamiento de la actividad cerebral. La elección de la ubicación de los electrodos es clave y depende de los objetivos de medida que tenga el clínico o el investigador (Semrud-Clikeman y Ellison, 2011). El EEG también es utilizado con cierta frecuencia en el diagnóstico neuropsicológico genérico, pero del mismo modo que es muy específico detectando patología, como por ejemplo, la epilepsia, en problemas difusos y genéricos (falta de atención, concentración, dificultades ejecutivas leves, etc.) donde la estructura anatómica está preservada, puede dar lugar a bastantes falsos negativos y a resultados controvertidos (Portellano, 2013). Uno de los campos en donde el EEG, como herramienta neuropsicológica, se ha querido aplicar de modo más sistemático es el TDAH, con la esperanza de que esta medida ayude a objetivar un diagnóstico muy dependiente de criterios clínicos y algo subjetivos.

En el metaanálisis de Snyder y Hall se revisan 32 estudios con EEG aplicado a un número total de 1.498 personas con TDAH. La principal conclusión es que en 29 de los estudios se observa de un modo u otro un incremento actividad de la onda theta y de la ratio theta/beta en pacientes con TDAH en comparación con los grupos control con tamaños del efecto grandes. Además se obtuvieron porcentajes de sensibilidad y especificidad del 87% y el 94% respectivamente (Snyder y Hall, 2006). No obstante, es verdad también que la metodología y la medida de los diferentes estudios no siempre es comparable o equiparable.

En otro trabajo, esta vez del grupo de Ogim, se observó que en el grupo de participantes con TDAH la onda theta en la posición Cz correlacionaba positivamente con medidas de inatención y de problemas ejecutivos y, en cambio, lo hacía negativamente con medidas de hiperactividad-impulsividad. La ratio theta/beta en Cz, sobre la cual difirieron significativamente clínicos y controles, pudo discriminar un 62% de participantes clínicos y controles, en comparación con el 85% de los errores de omisión en una tarea de *go/no go* (Geir Ogrim, Juri Kropotov, 2012). En

otros estudios también se ha constatado de modo más específico que son los TDAH inatentos quienes tienen la ratio theta/beta más alta frente a TDAH combinados y controles (Buyck y Wiersema, 2014; Ortiz Pérez y Moreno García, 2015).

En definitiva, a pesar de que algunos resultados, especialmente aquellos basados en la ratio theta/beta, son relativamente favorables al uso del EEG en la evaluación del TDAH, existen bastantes cuestiones relacionadas con diferencias en la forma de medida, en la definición de las ondas, en el aparataje utilizado y especialmente en la inconsistencia de los resultados que hacen que la técnica no pueda ser considerada única, ni definitiva, y en todo caso sólo complementaria de otros procedimientos más clínicos como entrevistas, escalas, etc. (González-castro, Paloma; Rodríguez, Celestino; López, Ángel; Cueli, Marisol; Álvarez, 2013; Lenartowicz y Loo, 2015). Existen múltiples razones por las cuáles los resultados basados en el EEG son inconsistentes, pero probablemente uno de los más importante es que los sistemas de detección de los sujetos que participan en los estudios son muy variados, y además el propio trastorno es muy heterogéneo con distintos subtipos, de distinta gravedad y comorbilidad (Buyck y Wiersema, 2014). Otra cuestión también interesante es qué medir en el EEG. Hasta ahora hemos visto que la práctica totalidad de los estudios se han centrado en la potencia relativa o absoluta de las ondas cerebrales, sin embargo, como ha ocurrido con otras múltiples medidas psicofisiológicas, la teoría de los sistemas dinámicos ha abierto las puertas a poder realizar otro tipo de medidas que nos pueden dar una visión muy diferente del problema.

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. Esta baja entropía puede observarse con el envejecimiento, en una enfermedad o en 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, por ejemplo, las 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 (2000) para corregir un sesgo observado en la medida de la ApEn, especialmente en las señales de series temporales de medidas fisiológicas, que provoca que los patrones puedan ser más repetitivos de los que en realidad son. Aunque la aportación es muy relevante, también hay que tener en cuenta que a veces la entropía muestral puede provocar que sistemas teóricamente “patológicos” frente a los sistemas “sanos”, muestren una menor entropía, lo cual contradice el principio de que los sistemas menos eficientes sean menos complejos. Una de las razones expuestas para que se dé este

caso es que los datos son calculados 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) (Costa, Goldberger, and Peng, 2002). Según los autores, la MSE es la técnica más robusta para comparar grupos patológicos y controles en series largas que utilicen especialmente señales fisiológicas. 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 una 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, sin embargo hay que tener presente 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 todos los objetos fractales presentan auto-similitud, no todos los objetos con auto-similitud son figuras fractales (Cusenza, 2012). Por otra parte, a pesar de que los objetos fractales parezcan complejos en

realidad surgen de simples reglas y, al de lo que ocurre con las formas euclidianas, representan más adecuadamente los fenómenos que se dan en la naturaleza. En otras palabras, es difícil encontrar un triángulo equilátero o cuadrado perfecto en la naturaleza, en cambio, las formas fractales sí que se hallan con facilidad, por ejemplo, en los copos de nieve o en la forma que tiene la costa británica. Al contrario que los objetos euclidianos, los objetos fractales no tienen una longitud determinada ya que presentan la invariancia escalar (Cusenza, 2012; Gao, Hu, y Tung, 2011). Sin embargo, a nuestros efectos, lo más interesante es que 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 el sueño (Kaplan et al., 2008; Liang et al., 2015; Liu, Chen, Fan, Abbod, y Shieh, 2015), el envejecimiento (Smits et al., 2016), neurociencia (Ni, Cao, y Wang, 2013), la cardiología (Pincus, 1991; Costa et al., 2002; Gao, Jianbo; Hu, Jing; Liu, Feiyan; Cao, 2015), la fobia a volar (Bornas, Llabrés, et al., 2006), la fobia a las serpientes (Bornas et al., 2010), la enfermedad de Alzheimer (Smits et al., 2016), el dolor crónico (Sitges et al., 2010) e incluso, aunque de modo menos frecuente, en el TDAH (Ghassemi, Hassan, Tehrani-Doost, y Abootalebi, 2012; Gómez et al., 2013; Ricardo, Yasumasa, Queiroz, Brauer, y Fujita, 2013; Sohn et al., 2010).

Nuestro principal objetivo de investigación es determinar 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. La hipótesis de partida es que los niños con TDAH tienen una forma de procesamiento de la información menos eficiente, y que ello será detectable mediante el análisis de la entropía y la fractalidad de sus registros de EEG.

Hasta el momento existen muy pocos estudios que hayan analizado las diferencias en entropía entre personas con TDAH y controles, pero en los datos publicados se observan resultados favorables a la hipótesis de menor entropía en los grupos de personas con TDAH (Buyck y

Wiersema, 2014; Ghassemi et al., 2012; Gómez et al., 2013; Ricardo et al., 2013), si bien con algunas condiciones. Por ejemplo, Sohn sólo 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).

En cualquier caso la consideración de que las personas con TDAH pueden tener un sistema “menos eficiente” de procesamiento de la información y que ello pueda ser medido a través del registro encefalográfico y de técnicas de análisis no lineal es una línea de investigación novedosa e incipiente con buenos resultados iniciales, que anima a su desarrollo. Y en esa línea se inserta el presente trabajo.

2. Método

2.1. Participantes

Los participantes en el presente estudio son 18 niños con edades comprendidas entre los 9,73 y los 13,1 años, la mitad de ellos pertenecientes a un grupo control y la otra a un grupo clínico con diagnóstico en TDAH. El grupo control estuvo formado por 4 niños y 5 niñas 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 0,70 (entre 9,73 y 11,73 años).

El grupo clínico estuvo formado por 6 niños y 3 niñas con un diagnóstico de TDAH reconocido oficialmente por las autoridades sanitarias y educativas. Su media de edad fue de 9,87 años \pm 1,54. Aunque había niños con distinto subtipo de TDAH, dado que la muestra es muy pequeña, los análisis se hacen de modo global.

En la tabla 1 aparecen las características de los grupos control y clínico.

Tabla 1. Medidas descriptivas de los participante.

	Grupo control (N = 9)	Grupo TDAH (N = 9)
Edad (M \pm DE)	10,39 \pm 0,698	9,87 \pm 1,536
Sexo		
Varón	4	6
Niña	5	3
Diagnóstico		
Combinado		5
Inatento		3
No especificado		1
Nº de puntos EEG (M \pm DE)		
Registro original	71.277,78 \pm 1.905,766	70.111,11 \pm 650,854
Registro filtrado	66.065,44 \pm 2.368,868	59.685,00 \pm 4.773,068
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. Por consiguiente, 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.

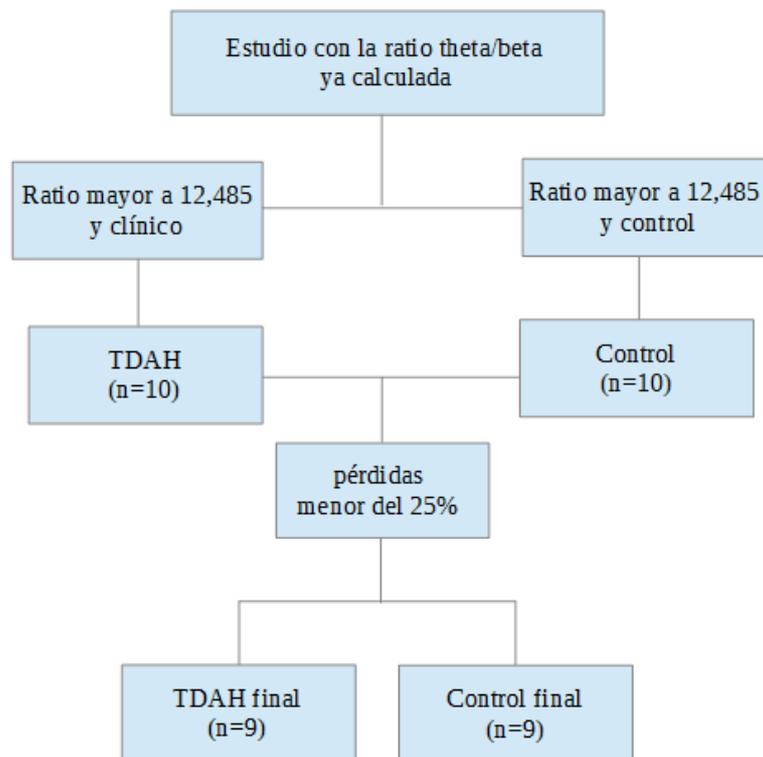
Los artefactos se cuantificaron mediante el porcentaje de pérdidas del EEG. Superar el 25% de pérdida de puntos (obviamente en todos los casos al limpiar los registros se producía una pérdida) fue definido como el punto de corte para descartar un registro. Para el análisis no lineal (entropía y dimensión fractal), en todos los casos se han usado los primeros 53.000 puntos del EEG sin artefactos.

El porcentaje de pérdida se ha calculado del siguiente modo:

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

En el siguiente gráfico se resume el procedimiento de selección de los participantes y su distribución.

Gráfico 1. Proceso de selección de la muestra



2.2. Material

Para hacer los registros electroencefalográficos se ha utilizado un aparato Enobio 8 a una frecuencia de registro de 500 Hz. Se han utilizado 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 (Ripoll, 2014) pero para el análisis de datos solo se ha utilizado 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 (Fp1 y Fp2) y los movimientos musculares.

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. Se obtuvieron 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. Para el análisis de la entropía, se analizaron con los valores predeterminados, $d = 2$ y una $r = 0,20$ (es decir, representa el 20% de la desviación típica de los 53.000 puntos).

Análisis de datos

Hemos analizado, tanto en Fz como en Cz, las variables ratio theta/beta (la potencia de onda), la entropía multiescalar, la entropía muestral y la dimensión fractal. Se han hecho comparación de medias independientes t de Student entre clínicos-controles, 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 Cohen 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. Se controló antes y durante el registro que la señal tuviera la máxima calidad. Todos los participantes pasaron por solo una condición: los niños tenía que mirar durante 2 minutos una cara sonriendo (véase en Anexo 1) en una pantalla del ordenador. Por tanto, se trataba de una condición de registro EEG con “ojos abiertos”.

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 la cara sonriente que aparecía en la pantalla del ordenador. El tiempo del registró fue de dos minutos, con 10 segundos pre y post registros no tomados en consideración. Además, si era el caso, se solicitó a los padres que no dispensasen la medicación para el TDAH 24 horas antes del registro. Los registros del grupo clínico se llevaron a cabo en las dependencias del Instituto Universitario de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el campus de la UIB. El registro del grupo control se llevó a cabo en el centro escolar habilitando un espacio para ello. Antes de registrar se llevaron a cabo diversas pruebas pilotos para comprobar la idoneidad del lugar y evitar cualquier tipo de interferencia con la señal eléctrica.

3. Resultados

Se han analizado tres medidas de complejidad: la SampEn, la MSE y la Dimensión Fractal con el método de Katz. Además se han tenido en cuenta la ratio theta/beta.

Análisis del grupo TDAH vs Control

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)		<i>t</i>	<i>d</i>
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>		
Edad	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

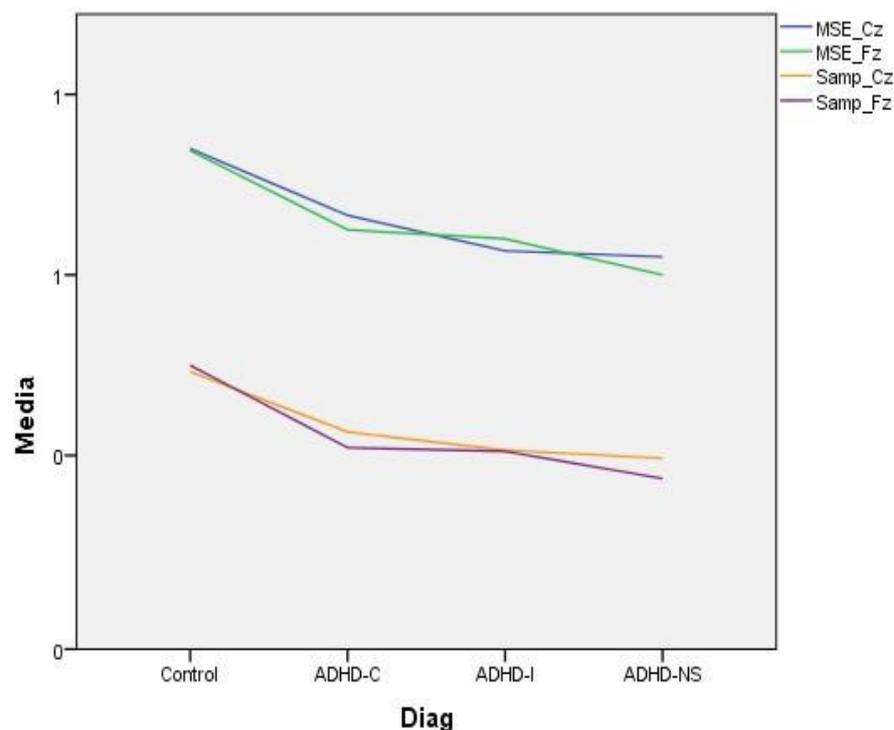
En la tabla 2 los resultados indican que no hay diferencias significativas en relación a la edad. En cambio encontramos diferencias estadísticamente significativas y con tamaños del efecto grandes o muy grandes en todas las demás medidas: en el número de puntos filtrados en el EEG (hay más eliminados en el grupo TDAH, probablemente por mayores movimientos musculares y parpadeos dados sus características conductuales); en la entropía multiescalar (más evidente en el electrodo Fz); en la variable muestral (de nuevo más evidente en Fz); y, finalmente, en la dimensión fractal (también de nuevo con cierta superioridad de Fz)

Dado que las muestras son reducidas y que algunas variables no cumplieron con el criterio de normalidad, se han replicado las comparaciones de medias por la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Todos los resultados son congruente con la vía paramétrica mostrada en la tabla

2, excepto la comparación de medias entre controles y clínicos en la variable entropía multiescalar Cz, que no resultó significativa por poco y, sin embargo, hay que recordar que el tamaño del efecto de las diferencias es muy grande ($z = 1,86$ $p = 0,063$ $d = 1,01$).

En el Gráfico 2 se resume una observación interesante de los resultados: no hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos localizaciones cerebrales (Cz y Fz) en ninguna de las medidas de entropía y en ninguno de los grupos (tanto controles, como los tres clínicos). Sin embargo, es evidente, como ya vimos en la tabla 2, que los niños clínicos (con independencia de su diagnóstico en TDAH) presentan valores en entropía significativamente más bajos que los controles.

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

Análisis comparativo de los electrodos Cz vs Fz.

En la tabla 3 aparecen las comparaciones paramétricas mediante la t de Student de muestras

relacionadas entre los electrodos Cz y Fz.

Tabla 3. Comparación los resultados en las localizaciones Cz y Fz.

	Cz (n=9)		Fz (n=9)		<i>t</i>	<i>d</i>
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>		
SampEn						
Control	0,4928	0,0695	0,4998	0,0719	0,57	0,06
TDAH	0,4161	0,0426	0,4034	0,0458	2,23	0,06
MSE						
Control	0,74	0,1102	0,7378	0,0836	0,11	0,1
TDAH	0,6478	0,054	0,6411	0,0513	0,58	0,09
DF Katz						
Control	1,097	0,0144	1,0972	0,0127	0,04	0,17
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 en ninguna variable y en ningún grupo.

Finalmente, 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 la tabla 4 observamos que hay correlaciones significativas, elevadas y siempre negativas entre la ratio theta/beta y las tres medidas de complejidad, tanto en en Fz como en Cz. Por tanto, a mayor ratio theta/beta menor complejidad (tanto en las medidas de entropía como de fractalidad).

Para terminar, queremos destacar también que durante la realización del análisis no lineal de los EEG hemos encontrado una diferencia en la forma de los atractores entre TDAH y controles (Anexo 4). Lo que se observa es una diferencia en el atractor en el espacio de fases entre clínicos y controles. En el caso de los clínicos, con excepción de tres casos, el atractor es circular. En cambio, hemos encontrado un atractor de forma elíptica en el caso de los controles.

4. Discusión

El objetivo de nuestro estudio era averiguar si desde un punto de vista neurofisiológico, hay evidencias para diferenciar niños con TDAH y controles mediante un análisis no lineal de la señal electroencefalográfica. Nuestros resultados se muestran congruentes con los estudios previos revisados en la introducción de este trabajo, de modo que se confirma la hipótesis de partida, en el sentido que el grupo de niños con diagnóstico en TDAH muestra una menor entropía (multiescalar y muestral) que el grupo control. Además en nuestro caso hemos encontrado estas diferencias con los ojos abiertos, y en estado de reposo, un dato que se contrapone a los resultados de Sohn, el cual sólo encontró estas diferencias cuando los participantes realizaban tareas cognitivas (Sohn et al., 2010).

Los datos también han sido favorables a la hipótesis planteada en el caso de la dimensión fractal: los niños con TDAH tienen una menor dimensión que los niños controles. En principio de nuevo este dato es indicativo de una menor complejidad en el funcionamiento neurofisiológico de los niños con TDAH, lo cual nos permite asumir la idea de que dicha menor complejidad refleja una forma menos eficiente de procesamiento de la información que, como ha sido habitual en la larga investigación sobre el trastorno, puede ser el reflejo de más problemas de aprendizaje, de rendimiento académico y de funcionamiento neuropsicológico en general.

También es muy destacable que las correlaciones entre la ratio theta/beta (la medida tradicional el EEG de los niños con TDAH basada en la potencia de onda) y las medidas de entropía y fractalidad hayan ido en la dirección esperada: es decir, a mayor ratio (lo cual es indicativo de más problemas de atención y concentración) menor complejidad (lo cual es indicativo de menor eficiencia). Por tanto, se abre una puerta en la futura investigación para comparar qué medida, si la ratio theta/beta, o las no lineales pueden ser más útiles para diferenciar niños con TDAH de controles, o incluso en qué casos ambas medidas se complementan o pueden diferenciar a subgrupos.

Nuestras diferencias han sido visibles tanto en la localización Fz como en Cz, sin embargo la

tendencia es que el electrodo Fz detecte mejor las diferencias entre ambos grupos, al menos con un tamaño del efecto mayor.

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.

Las principales limitaciones del presente trabajo son: una muestra excesivamente reducida, y además elegida en relación a sus diferencias iniciales en la ratio theta/beta. El hecho de no haber utilizado un protocolo estandarizado para el filtraje de los registros (lo cual, por otro lado, es verdad que puede conferir mayor fiabilidad al estudio al haberse hecho manualmente en todos los casos, sin embargo ello ha sido posible por ser registros cortos y con muestra pequeña). Y, finalmente, el no disponer de muestra suficiente para cada uno de los subgrupos del diagnóstico en TDAH.

5. Conclusión

Aceptando la hipótesis que el TDAH es un sistema de procesamiento de la información 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 sí son capaces de discriminar entre TDAH y controles.

Por consiguiente, los datos son favorables a incrementar la investigación en EEG y en medidas no lineales para mejorar el diagnóstico de niños con TDAH, sin embargo todavía es precipitado asumir que a través del EEG se puede establecer un marcador biológico del trastorno.

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>
- Ripoll, D. R. (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&info=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-quirola, 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=wxxzAAAACAAJ&pgis=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>

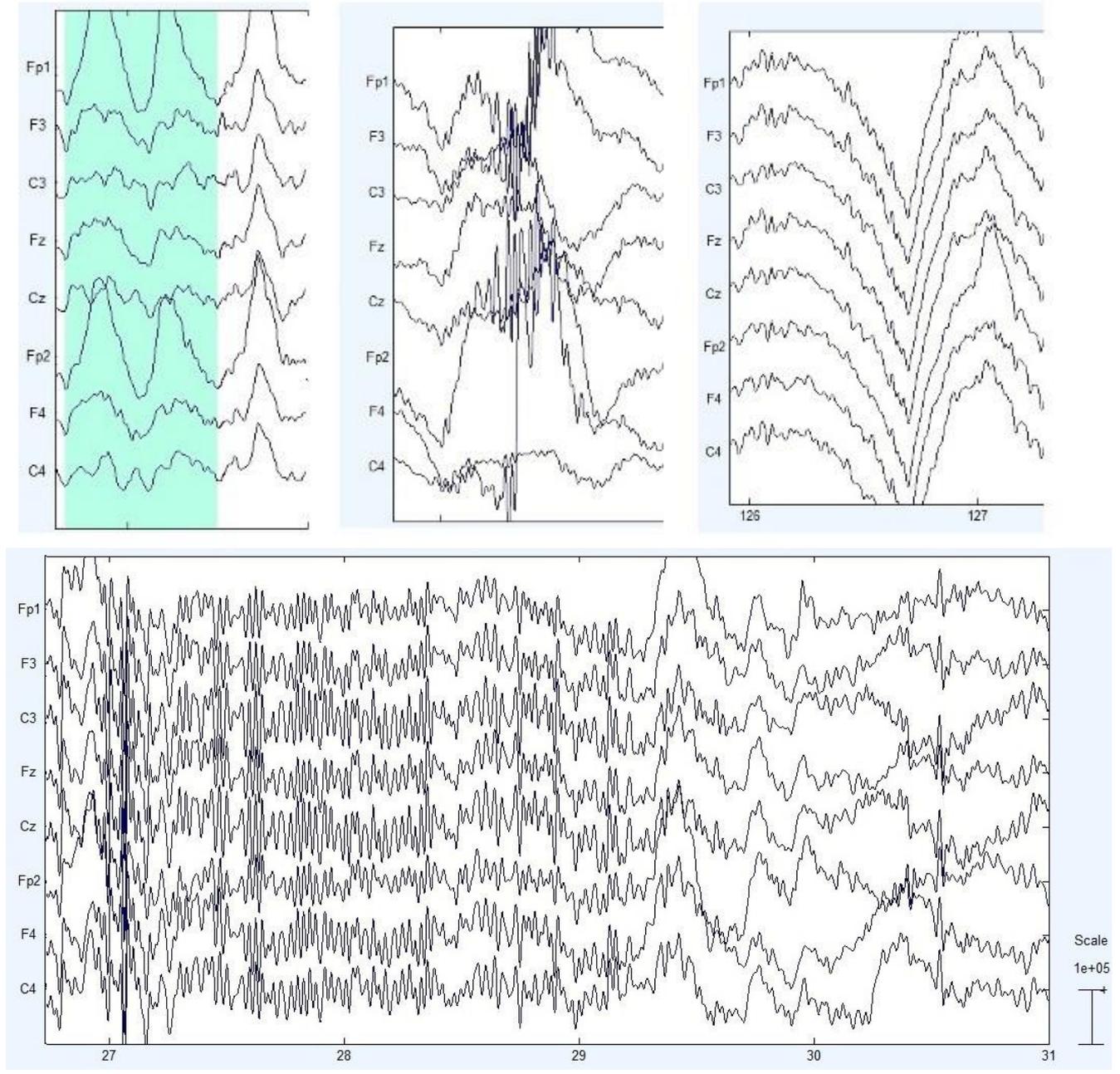
- Vallejo-Nágera, J. A., y López Ibor, J. J. (2015). *Introducción a la psiquiatría* (8th ed.). <http://doi.org/FME/616.89> VAL int (edición del 77)
- Willcutt, E. G., Betjemann, R. S., Mcgrath, L. M., Chhabildas, N. A., Olson, R. K., Defries, J. C., y Pennington, B. F. (2010). Etiology and neuropsychology 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

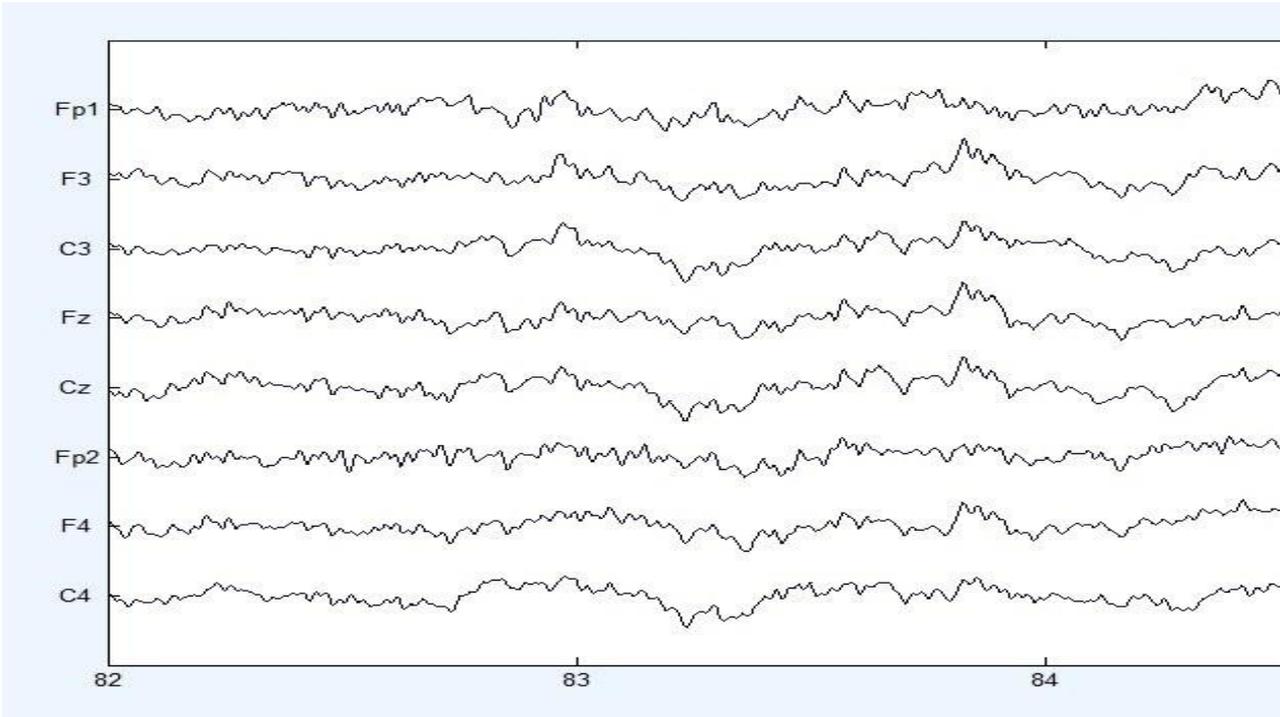
Anexo 1. Cara sonriente del registro electroencefalográfico



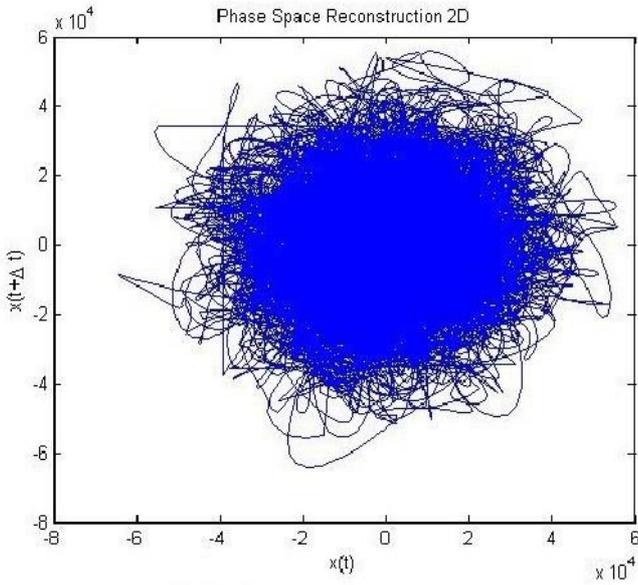
Anexos 2. Ejemplo de registro con artefactos



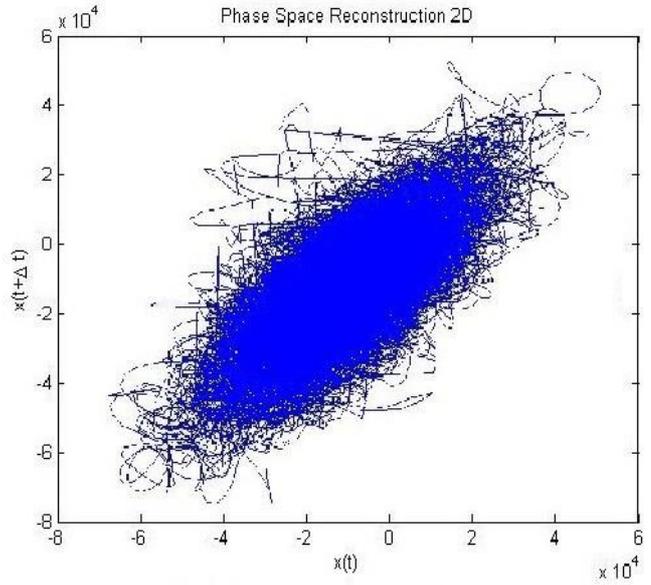
Anexo 3. Ejemplo de registro sin artefactos



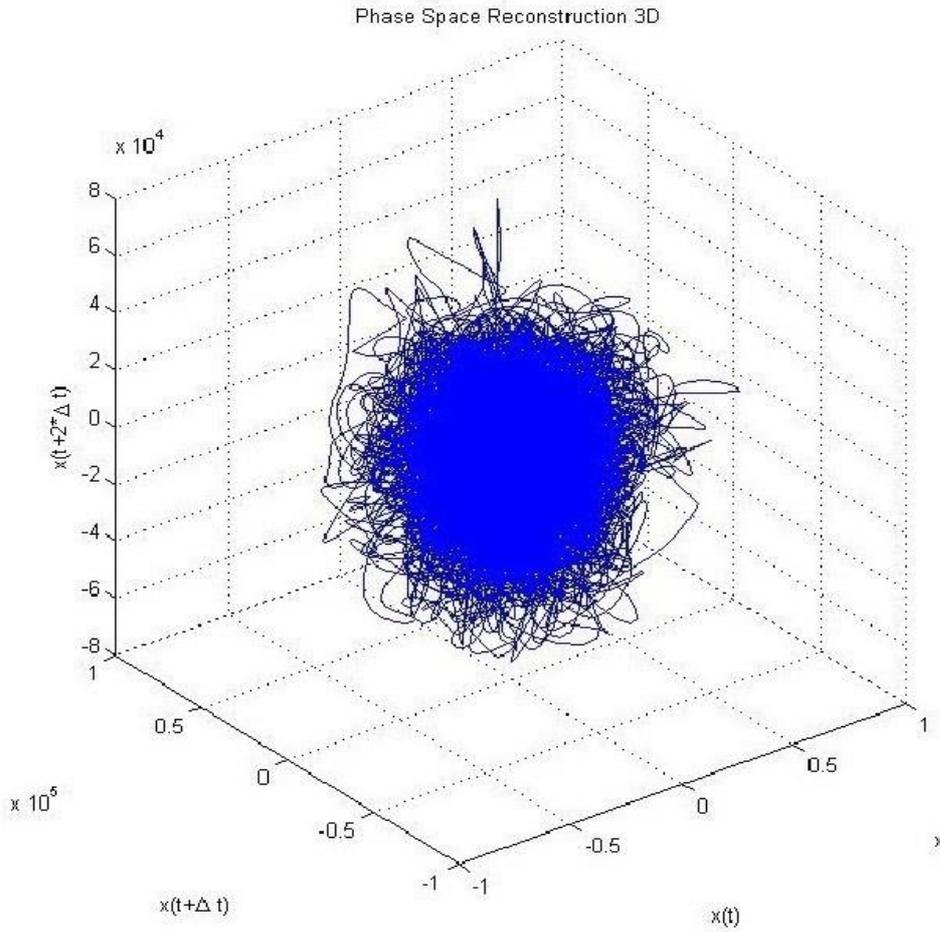
Anexo 4. Atractores TDAH y controles



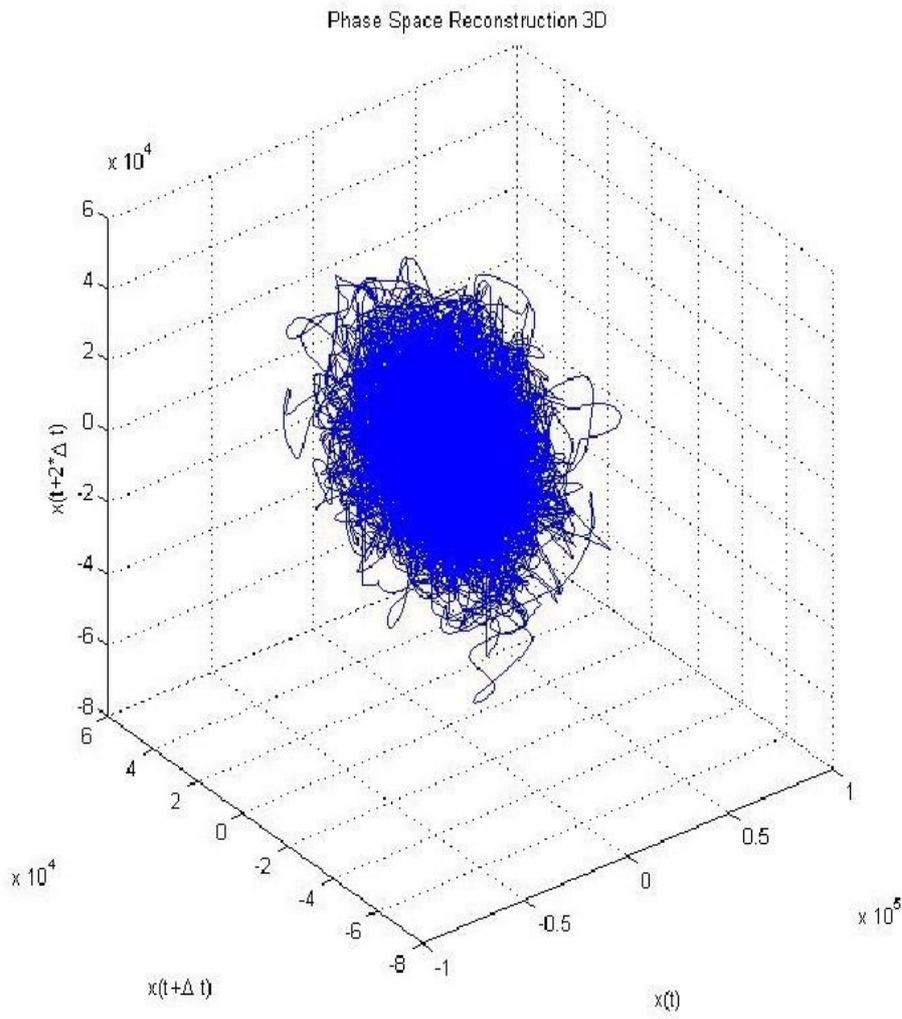
Representación del atractor en el espacio de fase de un clínico en Cz



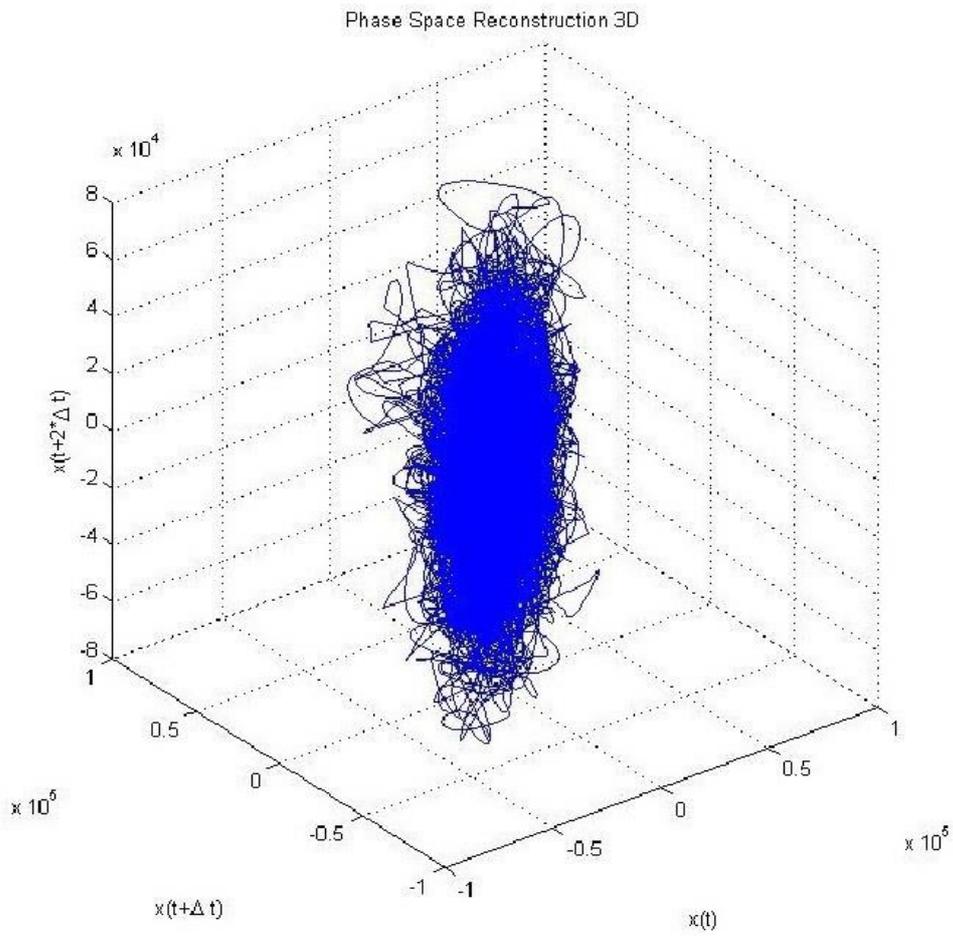
Representación del atractor en el espacio de fase de un control en Cz



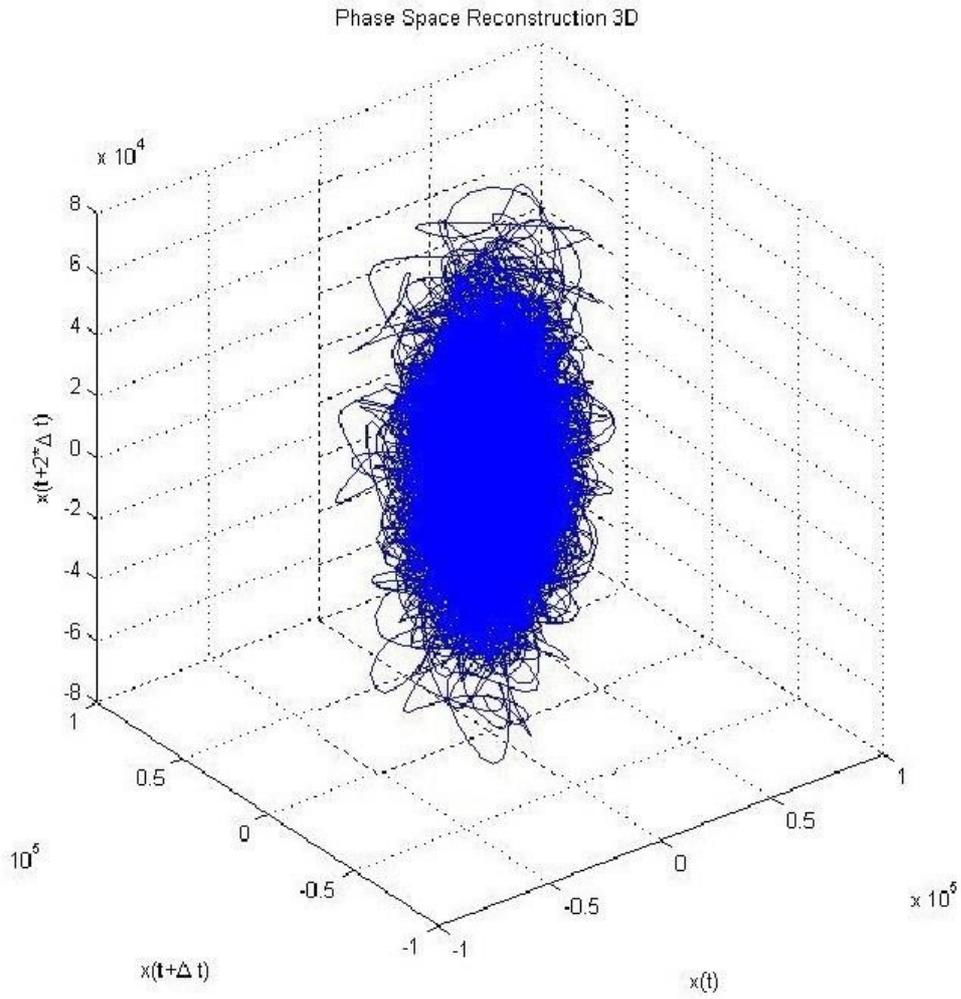
Representación del atractor en el espacio de fase de un clínico en Cz



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