

Descifrando el TDAH: qué es, algunas de sus causas principales y opciones de tratamiento

Decoding ADHD: what it is, some of its main causes, and treatment options

Wendy Verónica Herrera Morales^a, Luis Núñez Jaramillo^b

Abstract:

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a condition frequently reported in children, although it is also present in adults. Media and social networks often address ADHD, however, they seldom speak about its physiological causes or the different therapeutic approaches available to reduce its symptoms. In this review we gather information from scientific sources, addressing in simple words the main causes of this disorder, as well as its main pharmacological and non-pharmacological treatments. While this review is not exhaustive on these aspects, it does allow to address the challenge that a disorder with such diversity in etiology and treatment represents. The studies addressed herein were performed mainly in children, given that there are more studies in this period of life, although some studies in adults with ADHD are also mentioned. Derived from this analysis, we address a more recent approach for ADHD which considers the high diversity existing among ADHD patients, going through some of the current research efforts to generate personalized treatments for ADHD patients, in order to attain a better effect for each individual case.

Keywords:

ADHD, neurophysiological correlates, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment, treatment personalization

Resumen:

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una condición que se ha reportado con frecuencia en niños, aunque también está presente en adultos. A nivel mediático y de redes sociales se habla mucho del TDAH, pero no es común que se hable sobre sus causas a nivel fisiológico, o los diferentes tratamientos que existen para disminuir sus síntomas. En esta revisión de divulgación reunimos información basada en fuentes científicas, abordando de manera asequible las principales causas de este trastorno, así como sus principales tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Si bien no es una revisión exhaustiva, si respecto a estos temas, sí nos permite plantear el reto que implica un trastorno con tal diversidad de posibles causas y tratamientos. Los estudios que analizamos fueron realizados principalmente en niños, ya que hay más información en este rango de edad, pero también se mencionan algunos estudios en adolescentes y adultos. Derivado de este análisis, hablamos también de uno de los enfoques más recientes para el abordaje del TDAH, tomando como base la diversidad que hay entre los pacientes con esta condición, y revisando algunos de los esfuerzos que se están realizando actualmente por grupos de investigación con el objetivo de personalizar el tratamiento de los pacientes, buscando que sea el más efectivo en cada caso.

Palabras Clave:

TDAH, bases neurofisiológicas, tratamiento farmacológico, tratamiento no farmacológico, personalización del tratamiento

Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo, es decir, las causas de este pueden encontrarse en algún punto del

desarrollo del sistema nervioso central, abarcando desde el desarrollo embrionario hasta los primeros años de vida. Esta condición está caracterizada por 3 síntomas principales: inatención, impulsividad e hiperactividad, que son evaluados clínicamente para establecer un diagnóstico con base en instrumentos como el DSM-5.

^a Universidad Autónoma de Quintana Roo | Laboratorio de Neurofisiología | Chetumal-Quintana Roo | México, <https://orcid.org/0000-0002-0274-6899>, Email: wendyhm@uqroo.edu.mx

^b Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma de Quintana Roo | Laboratorio de Neurofisiología | Chetumal-Quintana Roo | México, <https://orcid.org/0000-0002-7744-078X>, Email: lnunez@uqroo.edu.mx.edu.mx



Existen diferentes estudios sobre la incidencia de esta condición, pero en general se reporta entre 5.9 y 7.1 % en niños, y entre 1.2 y 7.3 % en adultos (Núñez-Jaramillo et al., 2021).

El TDAH ha cobrado una creciente visibilidad en las escuelas, medios de comunicación, internet y redes sociales. Sin embargo, más allá de los síntomas característicos de este trastorno, poco se habla acerca de sus causas, tratamientos y lo que experimentan los pacientes como resultado de los mismos.

Por lo tanto, el objetivo principal de este artículo de divulgación es generar una mejor comprensión acerca de estos temas, basándonos en evidencia científica sólida, pero en una forma asequible para lectores de otras áreas.

¿Qué causa el TDAH?

Esta pregunta es algo complicada de responder, pero iremos por partes. Al ser un “trastorno del neurodesarrollo”, implica que la causa inicial de los síntomas es una alteración en alguno de los procesos que tienen lugar durante la formación del sistema nervioso central. El sistema nervioso central tiene millones de neuronas, además de otros tipos de células (glía) que son también importantes para el funcionamiento adecuado del cerebro. Durante el neurodesarrollo existen varios procesos que tienen que llevarse a cabo para que las neuronas se conecten entre sí en la forma adecuada, entre ellos tenemos, por ejemplo, el guiado axonal (permite que el axón de una neurona se dirija hacia el sitio donde hará contacto, formando una sinapsis), la espinogénesis (formación de espinas en las dendritas, donde los axones pueden hacer contacto) y la sinaptogénesis (formación de nuevas sinapsis), entre otros. En los trastornos del neurodesarrollo, estos procesos se ven afectados, llevando a un funcionamiento distinto en el sistema nervioso central, que puede manifestarse de diferentes formas o con diferentes síntomas que han sido clasificados en entidades específicas, tales como el TDAH o el autismo (Homberg et al., 2016).

Pero, ¿qué provoca este cambio en el neurodesarrollo en el caso de las personas con TDAH? Existen una gran cantidad de factores que se han visto asociados al riesgo de presentar TDAH. A grandes rasgos, podemos clasificarlos en factores genéticos y factores ambientales. En esta revisión abordaremos algunos de los principales factores en ambos rubros.

Factores genéticos asociados al TDAH

Las funciones en nuestras células y, en general, de nuestro cuerpo, están reguladas por maquinaria que la misma célula fabrica, y cuyo instructivo de fabricación

(genes) se encuentra dentro del núcleo, en el ADN. Como cualquier instructivo, si lo que está redactado no es comprensible o da un mensaje equivocado, el producto que fabricaremos no será tan funcional como debe de ser, o definitivamente no funcionará, lo que puede dar lugar a enfermedades con componente 100 % genético, como la hemofilia o la anemia falciforme.

En el caso del TDAH, la influencia genética es más sutil. Es muy común que los genes tengan diferentes “variantes” o polimorfismos, que están presentes en un cierto porcentaje de la población. Esto quiere decir que son instructivos que tienen variaciones muy pequeñas entre sí, pero que el producto es funcional. Se ha reportado la existencia de polimorfismos para genes que codifican proteínas como el transportador de dopamina, o diferentes receptores para dopamina, o el factor derivado de cerebro (BDNF), entre otras. Al hacer estudios acerca de la presencia de algunos de estos polimorfismos en personas con o sin TDAH se ha encontrado que hay algunos que están presentes con mayor frecuencia en personas con TDAH que en personas sin TDAH. Esto ocurre con variantes de diferentes genes que codifican para elementos esenciales en el desarrollo del sistema nervioso central y para la comunicación entre las neuronas (Demontis et al., 2019; Martínez-Morga et al., 2018). Aunque se ha encontrado una asociación entre la presencia de ciertos polimorfismos genéticos y los síntomas de TDAH, es importante señalar que no determinan su aparición, ni tampoco están presentes sólo en personas que tienen TDAH. Simplemente son un factor de riesgo que incrementa la probabilidad de presentar esta condición.

Factores ambientales asociados al TDAH

Los factores ambientales hacen referencia a todas las influencias externas que pueden representar un factor de riesgo para el desarrollo del TDAH.

Uno de los primeros factores ambientales son las condiciones a las que está expuesto un bebé durante su desarrollo en el útero, así como alrededor del momento del nacimiento. En este sentido, entre los factores perinatales que incrementan el riesgo de presentar TDAH se encuentran la diabetes pre-gestacional y gestacional (Ornoy et al., 2021), el parto prematuro (Aylward, 2005), y la falta de oxígeno al nacer (Giannopoulou et al., 2018). Asimismo, una nutrición deficiente durante el embarazo, por ejemplo con bajo consumo de ácidos grasos omega 3 (Gharami et al., 2015), es otro factor asociado al riesgo de presentar TDAH.

La exposición a metales pesados es otro factor frecuentemente asociado al desarrollo del TDAH. Diferentes estudios han encontrado una asociación entre

los niveles de mercurio, plomo y manganeso, entre otros, y los síntomas de TDAH (Barry et al., 2020; Bhang et al., 2013; Li et al., 2020; Schullehner et al., 2020). Sin embargo, en este caso se trata también de un factor de riesgo que incrementa la probabilidad de desarrollar este trastorno.

Como se puede observar con base en lo arriba descrito, no hay una causa específica que origine el TDAH en todas las personas que presentan esta condición. Todos los factores mencionados son “factores de riesgo”, que incrementan la probabilidad de presentar este trastorno, pero ninguno de ellos es una causa directa e ineludible. De hecho, los síntomas de TDAH en diferentes personas pueden estar originados por factores muy distintos, aunque los síntomas que manifiesten sean muy similares.

Características de la actividad cerebral asociadas al TDAH

Cuando una persona es diagnosticada con TDAH es debido a la presencia de ciertos síntomas, mismos que se derivan de particularidades en la actividad cerebral, originadas durante el desarrollo del sistema nervioso central. Con el objetivo de comprender mejor esta condición, diversos estudios se han enfocado en determinar las diferencias que hay en la actividad cerebral entre una persona con TDAH y una persona sin TDAH.

Se han hecho diferentes estudios en pacientes con TDAH, tanto de imagen, como de actividad eléctrica cerebral (por electroencefalografía cuantitativa). Por ejemplo, en lo que respecta a los estudios de imagen, un estudio realizado en niños con TDAH encontró una reducción en el grosor de la corteza frontal (en ambos hemisferios), así como en la corteza cingulada derecha (Qiu et al., 2011). Otro estudio realizado en adolescentes varones con TDAH encontró un volumen menor de materia gris en la corteza cingulada anterior izquierda, y bilateralmente en la corteza occipital, el hipocampo, la amígdala y el cerebelo (Bonath et al., 2018). Uno de los principales retos con los estudios de imagen es que generalmente incluyen un número pequeño de sujetos. En este sentido, un estudio que analizó un número mayor de sujetos con TDAH, y que estudió tanto niños como adolescentes, encontró una reducción en la superficie en las regiones frontal, cingulada y temporal en los niños, siendo este efecto más pronunciado conforme la edad era menor (4 a 9 años). Este estudio encontró también una reducción en el grosor de la corteza en el giro fusiforme y en el lóbulo temporal, siendo más prominente en niños de 9 a 11 años. Este estudio no encontró cambios en adolescentes con TDAH, por lo que tenemos un efecto importante de la edad entre los participantes en este estudio (Hoogman et al., 2019).

Cabe señalar que, si bien todas las estructuras en las que se han encontrado cambios en personas con TDAH están

relacionadas con las funciones que se ven afectadas en estos pacientes, los resultados varían un poco entre estudios. Adicionalmente, la edad de los sujetos parece ser un factor importante en lo que respecta a los correlatos encontrados.

Otro enfoque ampliamente utilizado es el análisis de la actividad cerebral mediante electroencefalografía cuantitativa. En el área clínica este estudio es conocido como mapeo cerebral, aunque la principal diferencia entre el área clínica y el área científica es que, en términos generales, lo que se analiza en las publicaciones científicas son los valores numéricos de la actividad cerebral cuantificada, mismos que se someten a pruebas estadísticas para determinar cuáles cambios pueden estar realmente asociados a los síntomas, mientras que en la práctica clínica se realiza principalmente un análisis visual de las diferencias en la actividad cerebral en pacientes individuales a través del estudio del mapa de la actividad cerebral. Mediante la electroencefalografía cuantitativa, diferentes estudios han encontrado cambios como un incremento en la actividad theta frontal. También se reporta con frecuencia, aunque no siempre se replica, un incremento en el cociente theta/beta (Loo & Makeig, 2012). Este incremento en el cociente theta/beta se describe como uno de los principales cambios que se han encontrado en niños con TDAH (Delgado-Mejía et al., 2014), lo que coincide con otros estudios que muestran que este cociente se ve elevado en varias condiciones asociadas a déficit cognitivo, por lo que se ha sugerido como un marcador de capacidad de procesamiento cognitivo (Clarke et al., 2019). Sin embargo, en este caso también se han reportado estudios en los que han buscado este incremento en el cociente theta/beta en pacientes con TDAH sin encontrarlo (Loo & Makeig, 2012), mientras que otros autores consideran que no es un buen parámetro para el diagnóstico ya que, entre otras cosas, también se ve afectado por la edad (Arns et al., 2013).

Tratamientos farmacológicos para el TDAH

Una de las opciones terapéuticas más comunes que se indican para pacientes con TDAH es el uso de fármacos. Los tratamientos más comunes pueden clasificarse en dos grupos: estimulantes (como el metilfenidato) y no estimulantes (como la atomoxetina). Los estimulantes generan una mayor disponibilidad del neurotransmisor dopamina, y en algunos casos también de noradrenalina, en el cerebro. En el caso de la atomoxetina, que es el fármaco no estimulante usado con más frecuencia, incrementa la disponibilidad de noradrenalina. En términos generales, ambos tipos de fármacos se han reportado como seguros y con un nivel de eficiencia

razonable para disminuir los síntomas del TDAH (Brown et al., 2018; Cerrillo-Urbina et al., 2018).

Estos fármacos pueden ser recetados únicamente por especialistas, como es el caso de psiquiatras o neurólogos, y hay una razón para esto. Por una parte, en el caso de los estimulantes hay un cierto riesgo de desarrollar dependencia, lo que aparentemente no ocurre con los no estimulantes. Por otra parte, ambos tipos de fármacos pueden tener efectos colaterales, cuya presencia e intensidad varían entre diferentes sujetos. Entre los efectos adversos que pueden presentar los pacientes tratados con estos fármacos se encuentran decremento en el apetito, náusea, dolor de cabeza, insomnio, nasofaringitis, mareos, dolor abdominal, irritabilidad y somnolencia. El porcentaje de pacientes que presentan estos efectos adversos varían dependiendo del tipo de efecto, así como de si el tratamiento es estimulante o no estimulante (Cerrillo-Urbina et al., 2018). La selección del tipo de fármaco, así como la determinación de la dosis adecuada para cada paciente, son procesos que deben de llevarse a cabo de forma meticulosa.

Otro reto con el uso de fármacos es que hay un porcentaje de las personas con síntomas de TDAH en los que el uso de estimulantes o no estimulantes (Arns et al., 2018; Chiarenza et al., 2016; Ogrim & Kropotov, 2019; Spencer et al., 1996) no conducen a un decremento en la presencia de los síntomas.

Tratamientos no farmacológicos para el TDAH

Además del uso de fármacos, hay otras estrategias de tratamiento que también pueden ayudar a disminuir los síntomas del TDAH, ya sea al usarse en conjunto con los fármacos, o de forma completamente independiente.

Entre los principales tratamientos no farmacológicos cuyo efecto se ha estudiado se encuentran la terapia cognitivo conductual, el mindfulness y la neuro-retroalimentación (neurofeedback).

La terapia cognitivo conductual está enfocada en ayudar al paciente a modificar acciones y comportamientos, y es utilizada en una gran variedad de circunstancias. Diferentes estudios indican que puede ser útil para disminuir los síntomas del TDAH, ya sea por sí sola, o en conjunto con el uso de fármacos (Lambez et al., 2020; Nimmo-Smith et al., 2020; Pan et al., 2019).

Las técnicas para entrenar la atención, como el “mindfulness”, también han sido estudiadas como estrategia para disminuir los síntomas del TDAH. El mindfulness es una técnica que busca mantener la atención en el presente, lo que requiere buscar mantener una atención sostenida, convirtiéndola en una herramienta con mucho potencial para reducir la inatención en pacientes con TDAH. Se ha estudiado su efecto tanto en

niños como en adultos con TDAH. Con base en los resultados encontrados hasta ahora, la práctica del mindfulness ayuda a reducir los síntomas de inatención en adultos, mientras que en niños los resultados aún no son concluyentes, ya que algunos estudios encuentran mejorías y otros no (Lee et al., 2017; Muratori et al., 2020; Santonastaso et al., 2020).

El neurofeedback es una técnica que busca “entrenar” la actividad cerebral a través de un condicionamiento operante, buscando generar cambios que repercutan en una disminución de los síntomas. La técnica tiene varias ventajas potenciales, una de las principales es que el cambio en la actividad cerebral se genera “desde adentro”, es decir, es el cerebro el que se modifica a sí mismo, por lo que no tiene efectos adversos y los cambios generados tienden a mantenerse a largo plazo (Ros et al., 2014; Ros et al., 2010; Ros et al., 2013; Van Doren et al., 2017). Se han realizado muchos estudios analizando el efecto del neurofeedback sobre los síntomas del TDAH, pero los resultados han sido muy variados, algunos concluyendo que tiene un buen efecto por sí mismo, otros sólo observan efecto positivo cuando se usa en conjunto con fármacos, mientras que otros no encuentran ninguna mejoría con el uso de esta técnica (Bussalb et al., 2019; Cortese et al., 2016; Dobrakowski & Lebecka, 2020; Enriquez-Geppert et al., 2019; Janssen et al., 2020; Mohagheghi et al., 2017; Neurofeedback Collaborative, 2020; Schonenberg et al., 2017; Van Doren et al., 2019). El entrenamiento con neurofeedback es muy sencillo de implementar, básicamente se registra la actividad eléctrica cerebral en el sitio cuya actividad se busca modificar. Cuando la actividad se acerca a la que se busca, el equipo emite una retroalimentación que puede ser visual o auditiva, de forma que la persona pueda identificarlo y busque llevar su actividad cerebral al mismo estado en el que recibió la retroalimentación. Por lo tanto, un aspecto fundamental para implementar un protocolo de neurofeedback funcional es determinar precisamente cuál es el punto de partida en la actividad cerebral y cuál es el cambio que se busca, es decir, el objetivo. La mayoría de los estudios que analizan el efecto del neurofeedback utilizan protocolos estandarizados que son aplicados a los participantes, lo que podría ser una de las causas por las cuales los resultados son tan diversos ya que, como hemos revisado, la actividad cerebral basal asociada a los síntomas del TDAH puede ser diferente entre una persona y otra. Tomando esto en consideración, hay algunos estudios que implementan protocolos personalizados de TDAH, basados en la actividad eléctrica cerebral de cada uno de los participantes. Si bien hay pocos estudios publicados con este enfoque, los resultados obtenidos son muy positivos (Arns et al., 2012; Krepel et al., 2020), por lo que representa un área de investigación que podría

resultar en una opción muy viable para el tratamiento de esta condición.

Nuevos enfoques para el abordaje del TDAH

Dado que las causas del TDAH pueden ser muy variadas, no es de sorprender que las características de actividad cerebral cambien entre diferentes grupos de personas con síntomas de esta condición. Asimismo, esto puede explicar por qué no todas las personas responden de la misma forma a tratamientos similares, ya sea farmacológicos o no farmacológicos, ya que las diferencias en actividad cerebral subyacentes a los síntomas pueden ser diferentes en cada persona, aunque los síntomas sean muy similares.

Por este motivo, las investigaciones en el área se están enfocando cada vez más hacia la personalización del tratamiento a emplear, lo que requiere en primera instancia un conocimiento más profundo de los cambios en la actividad cerebral que subyacen los síntomas en cada persona.

Se han hecho diferentes estudios con este enfoque, intentando una sub-clasificación de los pacientes con TDAH, más allá de la perspectiva basada en síntomas, que pueda dar más información acerca de qué está ocurriendo en cada caso y, por lo tanto, genere información que pueda ser utilizada para seleccionar el tratamiento que sea más benéfico.

Uno de los enfoques que se han estudiado hasta ahora para clasificar a las personas con síntomas de TDAH es el estudio de la actividad eléctrica cerebral a través de la electroencefalografía cuantitativa. Analizando la actividad cerebral de diferentes personas con síntomas de TDAH (Bong & Kim, 2021; Ji et al., 2022).

Otro enfoque ha buscado caracterizar a las personas con síntomas de TDAH con base tanto en la actividad eléctrica cerebral, como en el desempeño cognitivo. Esto debido a que es mucho más sencillo hacer pruebas de desempeño en memoria o atención, que realizar estudios de electroencefalografía cuantitativa, siendo también más asequible económicamente. De este modo, una vez que se tenga bien caracterizado el desempeño cognitivo en suficientes pruebas, y con qué tipo de manifestación en la actividad cerebral está asociada, el perfil neuropsicológico podría ser utilizado como punto de partida para guiar al clínico en la selección del tratamiento más adecuado para un paciente. Un estudio publicado recientemente encontró dos subpoblaciones en la muestra estudiada de personas con síntomas de TDAH, presentando cada grupo diferente desempeño en una prueba de memoria, y también diferentes correlatos en la actividad eléctrica cerebral (Herrera-Morales et al., 2023). Este enfoque aún requiere muchos estudios, con más pruebas cognitivas y con más participantes, antes de poder ser llevado a la práctica.

En lo que respecta a la selección de un tratamiento personalizado, se han realizado diferentes estudios buscando herramientas para seleccionar de forma más eficiente el fármaco y dosis que pueda ser más útil para cada paciente. Dos de los más estudiados son la farmacogenómica y la caracterización de los pacientes por medio de electroencefalografía cuantitativa (Herrera-Morales et al., 2022).

La farmacogenómica es una estrategia en la cual se caracteriza primero la presencia de ciertas formas específicas de algunos genes en los pacientes. Entre los genes estudiados se pone énfasis en los que tienen que ver con los mecanismos de transmisión sináptica que se han reportado son relevantes en las personas con TDAH, así como en enzimas importantes para el funcionamiento de los fármacos que se utilizan para el tratamiento de este trastorno. Con esa información se selecciona el fármaco y dosis que tenga más probabilidad de lograr un efecto positivo en los pacientes, con la menor presencia posible de efectos adversos. Si bien hay algunos reportes prometedores que han encontrado un efecto positivo aplicando esta estrategia para la selección del fármaco a utilizar, (Patel et al., 2020; Tan-Kam et al., 2013), esta estrategia presenta varios retos para poder implementarse a gran escala, tales como el costo de los análisis genéticos, así como la cantidad de genes que podrían estar influyendo en la respuesta que tienen los pacientes a los fármacos utilizados (Elsayed et al., 2020; Smith et al., 2015).

Por otra parte, se han hecho estudios de análisis cuantitativo de la actividad eléctrica cerebral en pacientes con TDAH que responden o que no responden adecuadamente a diferentes tratamientos farmacológicos. Usando estos estudios como referencia, una estrategia es analizar la actividad eléctrica cerebral de los pacientes y, dependiendo de los resultados de este análisis, elegir el tratamiento para el que tienen más posibilidades de responder positivamente. (Aldemir et al., 2018; Arns et al., 2018; Leuchter et al., 2014; Ogrim & Kropotov, 2019)

Para ambas estrategias hay estudios que muestran resultados prometedores, aunque, nuevamente, aún no se ha logrado una generalización lo suficientemente amplia como para proponer protocolos estandarizados para su aplicación cotidiana en el área clínica.

Conclusiones

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo cuyo origen puede ser distinto en diferentes personas, lo que también se ve reflejado en cierta variación en los correlatos neurofisiológicos de esta condición en diferentes personas con síntomas similares.

En concordancia con lo anterior, si bien hay varias opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento, no hay un esquema de tratamiento “universal” que funcione óptimamente para todos los pacientes.

Entre las opciones de tratamiento hay tanto alternativas farmacológicas como no farmacológicas, que pueden ayudar a reducir los síntomas en los pacientes con TDAH. El reto para la selección adecuada del tratamiento sigue siendo la gran variabilidad que existe entre las personas con esta condición, lo que ha llevado a la búsqueda de estrategias que permitan diseñar un tratamiento personalizado que funcione de forma óptima para cada paciente.

Muchas de estas estrategias aún son objeto de investigación, y se requieren aún más estudios para establecer las bases que permitan su uso generalizado en el ámbito clínico. Por ejemplo, el neurofeedback es una estrategia terapéutica que ha sido ampliamente estudiada, obteniendo resultados muy variables entre un estudio y otro, por lo que por el momento no hay una conclusión contundente respecto a su eficacia. Sin embargo, los resultados hasta ahora publicados con estas estrategias presentan un panorama prometedor en el mediano plazo.

Referencias

- Aldemir, R., Demirci, E., Bayram, A. K., Canpolat, M., Ozmen, S., Per, H., & Tokmakci, M. (2018). Evaluation of Two Types of Drug Treatment with QEEG in Children with ADHD. *Translational Neuroscience*, 9, 106-116. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2018-0017>
- Arns, M., Conners, C. K., & Kraemer, H. C. (2013). A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*, 17(5), 374-383. <https://doi.org/108705471246007>
- Arns, M., Drinkenburg, W., & Leon Kenemans, J. (2012). The effects of QEEG-informed neurofeedback in ADHD: an open-label pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(3), 171-180. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9191-4>
- Arns, M., Vollebregt, M. A., Palmer, D., Spooner, C., Gordon, E., Kohn, M.,...Buitelaar, J. K. (2018). Electroencephalographic biomarkers as predictors of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 28(8), 881-891. [https://doi.org/S0924-977X\(18\)30148-2](https://doi.org/S0924-977X(18)30148-2)
- Aylward, G. P. (2005). Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 26(6), 427-440. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344661>
- Barry, M. J., Almotawah, F., Pani, S. C., & Ingle, N. A. (2020). A Comparison of Salivary Mercury Levels in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder When Compared to Age-matched Controls: A Case-control Observational Study. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 21(2), 129-132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381815>
- Bhang, S. Y., Cho, S. C., Kim, J. W., Hong, Y. C., Shin, M. S., Yoo, H. J.,...Kim, B. N. (2013). Relationship between blood manganese levels and children's attention, cognition, behavior, and academic performance--a nationwide cross-sectional study. *Environmental Research*, 126, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.05.006>
- Bonath, B., Tegelbeckers, J., Wilke, M., Flechtner, H. H., & Krauel, K. (2018). Regional Gray Matter Volume Differences Between Adolescents With ADHD and Typically Developing Controls: Further Evidence for Anterior Cingulate Involvement. *J Atten Disord*, 22(7), 627-638. <https://doi.org/10.1177/1087054715619682>
- Bong, S. H., & Kim, J. W. (2021). The Role of Quantitative Electroencephalogram in the Diagnosis and Subgrouping of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Sa Chongsyon Chongsin Uihak*, 32(3), 85-92. <https://doi.org/10.5765/jkacap.210010>
- Brown, K. A., Samuel, S., & Patel, D. R. (2018). Pharmacologic management of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a review for practitioners. *Transl Pediatr*, 7(1), 36-47. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.08.02>
- Bussalb, A., Congedo, M., Barthelemy, Q., Ojeda, D., Acquaviva, E., Delorme, R., & Mayaud, L. (2019). Clinical and Experimental Factors Influencing the Efficacy of Neurofeedback in ADHD: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*, 10, 35. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00035>
- Cerrillo-Urbina, A. J., Garcia-Hermoso, A., Pardo-Guijarro, M. J., Sanchez-Lopez, M., Santos-Gomez, J. L., & Martinez-Vizcaino, V. (2018). The Effects of Long-Acting Stimulant and Nonstimulant Medications in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 28(8), 494-507. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0151>
- Chiarenza, G. A., Chabot, R., Isenhart, R., Montaldi, L., Chiarenza, M. P., Torto, M. G., & Prichep, L. S. (2016). The quantified EEG characteristics of responders and non-responders to long-term treatment with atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorders. *International Journal of Psychophysiology*, 104, 44-52. [https://doi.org/S0167-8760\(16\)30046-0](https://doi.org/S0167-8760(16)30046-0)
- Clarke, A. R., Barry, R. J., Karamacoska, D., & Johnstone, S. J. (2019). The EEG Theta/Beta Ratio: A marker of Arousal or Cognitive Processing Capacity? *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 44(2), 123-129. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-09428-6>
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Holtmann, M., Aggensteiner, P., Daley, D.,...European, A. G. G. (2016). Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(6), 444-455. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.03.007>
- Delgado-Mejía, I. D., Palencia-Avendano, M. L., Mogollón-Rincon, C., & Etchepareborda, M. C. (2014). [Theta/beta ratio (NEBA) in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder]. *Revista de Neurología*, 58 Suppl 1, S57-63. <https://doi.org/rn2014013>
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E.,...Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63-75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Dobrakowski, P., & Lebecka, G. (2020). Individualized Neurofeedback Training May Help Achieve Long-Term Improvement of Working Memory in Children With ADHD. *Clinical EEG and Neuroscience*, 51(2), 94-101. <https://doi.org/10.1177/1550059419879020>

- Elsayed, N. A., Yamamoto, K. M., & Froehlich, T. E. (2020). Genetic Influence on Efficacy of Pharmacotherapy for Pediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Overview and Current Status of Research. *CNS Drugs*, 34(4), 389-414. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00702-y>
- Enriquez-Geppert, S., Smit, D., Pimenta, M. G., & Arns, M. (2019). Neurofeedback as a Treatment Intervention in ADHD: Current Evidence and Practice. *Curr Psychiatry Rep*, 21(6), 46. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1021-4>
- Gharami, K., Das, M., & Das, S. (2015). Essential role of docosahexaenoic acid towards development of a smarter brain. *Neurochemistry International*, 89, 51-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.08.014>
- Giannopoulou, I., Pagida, M. A., Brian, D. D., & Panayotacopoulos, M. T. (2018). Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones (Athens)*, 17(1), 25-32. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0007-7>
- Herrera-Morales, W. V., Ramirez-Lugo, L., Cauich-Kumul, R., Murillo-Rodriguez, E., & Nunez-Jaramillo, L. (2022). Personalization of Pharmacological Treatments for ADHD: Why it is Advisable and Possible Options to Achieve it. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(15), 1236-1249. <https://doi.org/10.2174/1568026622666220509155413>
- Herrera-Morales, W. V., Reyes-Lopez, J. V., Tuz-Castellanos, K. N., Ortega-Abud, D., Ramirez-Lugo, L., Santiago-Rodriguez, E., & Nunez-Jaramillo, L. (2023). Variations in Theta/Beta Ratio and Cognitive Performance in Subpopulations of Subjects with ADHD Symptoms: Towards Neuropsychological Profiling for Patient Subgrouping. *J Pers Med*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/jpm13091361>
- Homberg, J. R., Kyzar, E. J., Nguyen, M., Norton, W. H., Pittman, J., Poudel, M. K.,...Kalueff, A. V. (2016). Understanding autism and other neurodevelopmental disorders through experimental translational neurobehavioral models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 65, 292-312. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.013>
- Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M. P.,...Franke, B. (2019). Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *American Journal of Psychiatry*, 176(7), 531-542. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>
- Janssen, T. W. P., Gelade, K., Bink, M., van Mourik, R., Twisk, J. W. R., Maras, A., & Oosterlaan, J. (2020). Long-term effects of theta/beta neurofeedback on EEG power spectra in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 131(6), 1332-1341. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.020>
- Ji, Y., Choi, T. Y., Lee, J., Yoon, S., Won, G. H., Jeong, H.,...Kim, J. W. (2022). Characteristics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Subtypes in Children Classified Using Quantitative Electroencephalography. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 2725-2736. <https://doi.org/10.2147/NDT.S386774>
- Krepel, N., Egtberts, T., Sack, A. T., Heinrich, H., Ryan, M., & Arns, M. (2020). A multicenter effectiveness trial of QEEG-informed neurofeedback in ADHD: Replication and treatment prediction. *Neuroimage Clin*, 28, 102399. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102399>
- Lambez, B., Harwood-Gross, A., Golumbic, E. Z., & Rassovsky, Y. (2020). Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 120, 40-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.007>
- Lee, C. S. C., Ma, M. T., Ho, H. Y., Tsang, K. K., Zheng, Y. Y., & Wu, Z. Y. (2017). The Effectiveness of Mindfulness-Based Intervention in Attention on Individuals with ADHD: A Systematic Review. *Hong Kong J Occup Ther*, 30(1), 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.hkjot.2017.05.001>
- Leuchter, A. F., McGough, J. J., Korb, A. S., Hunter, A. M., Glaser, P. E., Deldar, A.,...Cook, I. A. (2014). Neurophysiologic predictors of response to atomoxetine in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot project. *Journal of Psychiatric Research*, 54, 11-18. [https://doi.org/S0022-3956\(14\)00082-X](https://doi.org/S0022-3956(14)00082-X)
- Li, Y., Cha, C., Lv, X., Liu, J., He, J., Pang, Q.,...Fan, R. (2020). Association between 10 urinary heavy metal exposure and attention deficit hyperactivity disorder for children. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(25), 31233-31242. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09421-9>
- Loo, S. K., & Makeig, S. (2012). Clinical utility of EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder: a research update. *Neurotherapeutics*, 9(3), 569-587. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0131-z>
- Martinez-Morga, M., Quesada-Rico, M. P., Bueno, C., & Martinez, S. (2018). [Neurobiological bases of autistic spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: neural differentiation and synaptogenesis]. *Revista de Neurología*, 66(S01), S97-S102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29516460>
- Mohagheghi, A., Amiri, S., Moghaddasi Bonab, N., Chalabianloo, G., Noorazar, S. G., Tabatabaei, S. M., & Farhang, S. (2017). A Randomized Trial of Comparing the Efficacy of Two Neurofeedback Protocols for Treatment of Clinical and Cognitive Symptoms of ADHD: Theta Suppression/Beta Enhancement and Theta Suppression/Alpha Enhancement. *Biomed Res Int*, 2017, 3513281. <https://doi.org/10.1155/2017/3513281>
- Muratori, P., Conversano, C., Levantini, V., Masi, G., Milone, A., Villani, S.,...Gemignani, A. (2020). Exploring the Efficacy of a Mindfulness Program for Boys With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder. *J Atten Disord*, 1087054720915256. <https://doi.org/10.1177/1087054720915256>
- Neurofeedback Collaborative, G. (2020). Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial of Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With 13-Month Follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.07.906>
- Nimmo-Smith, V., Merwood, A., Hank, D., Brandling, J., Greenwood, R., Skinner, L.,...Rai, D. (2020). Non-pharmacological interventions for adult ADHD: a systematic review. *Psychological Medicine*, 50(4), 529-541. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000069>
- Núñez-Jaramillo, L., Herrera-Solis, A., & Herrera-Morales, W. V. (2021). ADHD: Reviewing the Causes and Evaluating Solutions. *J Pers Med*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/jpm11030166>
- Ogrim, G., & Kropotov, J. D. (2019). Predicting Clinical Gains and Side Effects of Stimulant Medication in Pediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder by Combining Measures From qEEG and ERPs in a Cued GO/Nogo Task. *Clinical EEG and Neuroscience*, 50(1), 34-43. <https://doi.org/10.1177/1550059418782328>

- Ornoy, A., Becker, M., Weinstein-Fudim, L., & Ergaz, Z. (2021). Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6). <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>
- Pan, M. R., Huang, F., Zhao, M. J., Wang, Y. F., Wang, Y. F., & Qian, Q. J. (2019). A comparison of efficacy between cognitive behavioral therapy (CBT) and CBT combined with medication in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatry Research*, 279, 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.040>
- Patel, J. N., Mueller, M. K., Guffey, W. J., & Stegman, J. (2020). Drug Prescribing and Outcomes After Pharmacogenomic Testing in a Developmental and Behavioral Health Pediatric Clinic. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 41(1), 65-70. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000746>
- Qiu, M. G., Ye, Z., Li, Q. Y., Liu, G. J., Xie, B., & Wang, J. (2011). Changes of brain structure and function in ADHD children. *Brain Topography*, 24(3-4), 243-252. <https://doi.org/10.1007/s10548-010-0168-4>
- Ros, T., B, J. B., Lanius, R. A., & Vuilleumier, P. (2014). Tuning pathological brain oscillations with neurofeedback: a systems neuroscience framework. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1008. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01008>
- Ros, T., Munneke, M. A., Ruge, D., Gruzelier, J. H., & Rothwell, J. C. (2010). Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. *European Journal of Neuroscience*, 31(4), 770-778. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07100.x>
- Ros, T., Theberge, J., Frewen, P. A., Kluetsch, R., Densmore, M., Calhoun, V. D., & Lanius, R. A. (2013). Mind over chatter: plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback. *Neuroimage*, 65, 324-335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.046>
- Santonastaso, O., Zaccari, V., Crescentini, C., Fabbro, F., Capurso, V., Vicari, S., & Menghini, D. (2020). Clinical Application of Mindfulness-Oriented Meditation: A Preliminary Study in Children with ADHD. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(18). <https://doi.org/10.3390/ijerph17186916>
- Schonenberg, M., Wiedemann, E., Schneidt, A., Scheeff, J., Logemann, A., Keune, P. M., & Hautzinger, M. (2017). Neurofeedback, sham neurofeedback, and cognitive-behavioural group therapy in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a triple-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 4(9), 673-684. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30291-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30291-2)
- Schullehner, J., Thygesen, M., Kristiansen, S. M., Hansen, B., Pedersen, C. B., & Dalsgaard, S. (2020). Exposure to Manganese in Drinking Water during Childhood and Association with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 128(9), 97004. <https://doi.org/10.1289/EHP6391>
- Smith, T., Sharp, S., Manzardo, A. M., & Butler, M. G. (2015). Pharmacogenetics informed decision making in adolescent psychiatric treatment: a clinical case report. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(3), 4416-4428. <https://doi.org/10.3390/ijms16034416>
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D., & Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(4), 409-432. [https://doi.org/10.1016/S0890-8567\(09\)63512-7](https://doi.org/10.1016/S0890-8567(09)63512-7)
- Tan-Kam, T., Suthisisang, C., Pavasuthipaisit, C., Limsila, P., Puangpetch, A., & Sukasem, C. (2013). Importance of pharmacogenetics in the treatment of children with attention deficit hyperactive disorder: a case report. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 6, 3-7. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S36782>
- Van Doren, J., Arns, M., Heinrich, H., Vollebregt, M. A., Strehl, U., & S, K. L. (2019). Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 28(3), 293-305. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1121-4>
- Van Doren, J., Heinrich, H., Bezold, M., Reuter, N., Kratz, O., Horndasch, S.,...Studer, P. (2017). Theta/beta neurofeedback in children with ADHD: Feasibility of a short-term setting and plasticity effects. *International Journal of Psychophysiology*, 112, 80-88. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.11.004>