

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO



**“PATRONES OSCILATORIOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE  
MEMORIA ESPACIAL DEPENDIENTE DE HIPOCAMPO EN  
NIÑOS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN  
CON HIPERACTIVIDAD”.**

**Marcos Eduardo Ernesto Domic Siede**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN  
NEUROCIENCIAS.

**Prof. Dr. José Luis Valdés**

Director de tesis

**Prof. Dr. Tomás Ossandón Valdés**

**Prof. Dr. Francisco Aboitiz**

Co-directores de tesis

**Prof. Dra. Jimena Sierralta**

**Presidente Comité Magister en Neurociencias**

2017

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO**

**INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER**

**Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la(el) candidata(o)**

**MARCOS EDUARDO ERNESTO DOMIC SIEDE**

**ha sido aprobado por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Neurociencias en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 16 de junio de 2017.**

**Prof. Dr. José Luis Valdés**  
Director de Tesis  
Universidad de Chile

**Prof. Dr. Tomás Ossandón**  
Co-director de Tesis  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Prof. Dr. Francisco Aboitiz**  
Co-director de Tesis  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**COMISION INFORMANTE DE TESIS**

**Prof. Dr. Daniel Rojas Líbano**

**Prof. Dr. José Ignacio Egaña**

**Prof. Dr. Pablo Gaspar Ramos**  
Presidente Comisión

*A mi familia, en especial a Gloria,  
por darme apoyo y amor, tanto durante este trabajo, como también toda mi vida.*

## AGRADECIMIENTOS

La construcción de este trabajo no hubiera sido posible sin los valiosos aportes y contribuciones de varias personas. En primer lugar, quisiera agradecer a mi profesor y director de tesis Dr. José Luis Valdés, quien me recibió como alumno y guió enormemente cada paso de mi trabajo e hizo posible que se hiciera esta investigación. A mi profesor y co-director de tesis Dr. Tomás Ossandón, cuya guía, apoyo constante, sus aportes en la metodología y análisis de datos fueron fundamentales. A mi profesor y co-director de tesis Dr. Francisco Aboitiz, quien amablemente me recibió en su laboratorio de Neurociencia Cognitiva de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

No puedo dejar de agradecer y mencionar al equipo del Dr. Francisco Aboitiz: especialmente a la BQ. Patricia Opazo, quien me apoyó en cada adquisición de señal de EEG, y la Dra. Ximena Carrasco, a cargo de las evaluaciones diagnósticas de los pacientes.

Al Dr. Enzo Brunetti y a mi compañero de magister MV. Rodrigo Häfelin, quienes me enseñaron lo fundamental en el uso del paradigma conductual y todo lo necesario para realizar un registro de EEG. Al Dr. Eugenio Rodríguez, quien amablemente me facilitó sus *scripts* de análisis de Fourier.

A mis compañeros del Laboratorio de Memoria, Aprendizaje y Neuromodulación del Dr. José Luis Valdés, y compañeros del programa de Magister en Neurociencias, quienes en reiteradas oportunidades escucharon mis resultados y aportaron con sus discusiones. A mis compañeros del Laboratorio *Neurodynamics of Cognition* del Dr. Tomás Ossandón, especialmente a mis compañeros Daniela Santander y Gabriel Wainstein.

Finalmente, a mis compañeros y amigos del programa de Doctorado en Neurociencias de la Pontificia Universidad Católica de Chile, quienes amablemente me ayudaron a programar y elaborar *scripts* aplicados a mi paradigma: Ismael Palacios, Bruno Marcenaro y Andrea Sánchez.

## ÍNDICE

## PÁGINA

1. RESUMEN .....	7
2. ABSTRACT .....	8
4. INTRODUCCIÓN .....	9
5. ETIOLOGÍA DEL ADHD .....	9
5.1. <i>Factores genéticos</i> .....	9
5.2. <i>La hipótesis dopaminérgica</i> .....	10
5.3. <i>Factores ambientales</i> .....	13
6. MEMORIA, HIPOCAMPO Y ELECTROFISIOLOGÍA .....	15
6.1. <i>Electroencefalografía de superficie</i> .....	17
7. HIPÓTESIS .....	21
8. OBJETIVOS .....	22
9. MATERIALES Y MÉTODOS .....	22
9.1. <i>Sujetos</i> .....	22
9.1.1. Criterios de exclusión .....	23
9.1.2. Número de sujetos .....	23
9.1.3. Dimensión ética .....	24
9.2. <i>Procedimiento</i> .....	24
9.2.1. Tarea conductual: <i>Virtual Navigation Morris Water Maze</i> .....	24
9.2.2. Registro electroencefalográfico .....	28
9.2.3. Registro de movimientos oculares: <i>Eye-Tracker</i> .....	28
9.2.4. Procesamiento de los datos .....	31
10. RESULTADOS .....	33
10.1. <i>Análisis conductuales</i> .....	33

10.1.1. Distribución de los datos .....	33
10.1.2. Tiempo de latencia en encontrar la plataforma .....	34
10.1.3. Precisión de respuestas .....	37
10.1.4. Tiempo cumplido en cuadrante objetivo .....	39
10.1.5. Longitud del recorrido .....	42
10.1.6. <i>Heading Error</i> .....	44
10.1.7. Factor de movimiento .....	46
10.2. <i>Análisis del espectro de frecuencias</i> .....	49
10.3. <i>Correlaciones: poder de la frecuencia theta y rendimiento conductual</i> ....	53
11. DISCUSIÓN .....	56
12. BIBLIOGRAFÍA .....	65
13. ANEXOS .....	81

## RESUMEN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) es uno de los más frecuentes trastornos del neurodesarrollo. Se caracteriza por un patrón persistente de desatención, hiperactividad y/o impulsividad.

Distintas investigaciones han dado cuenta de que personas con ADHD muestran un déficit en funciones ejecutivas asociadas a corteza frontal, cuyo adecuado rendimiento depende de conexiones con distintas regiones y estructuras cerebrales. Las investigaciones que buscan conocer el rendimiento mnésico en ADHD han mostrado resultados inconsistentes, y específicamente no se ha estudiado la memoria espacial dependiente de hipocampo en personas con ADHD.

El objetivo de esta investigación es conocer si existe una alteración en el rendimiento de memoria espacial dependiente de hipocampo y de los rasgos electrofisiológicos asociados en niños con ADHD. Se utilizó como medida de memoria espacial el laberinto virtual *Morris Water Maze* (MWM), acoplado a un sistema de registro electroencefalográfico (EEG). Los datos fueron obtenidos de 28 niños y niñas (entre 9 y 12 años de edad), con y sin ADHD.

Se encontró que niños con ADHD presentan un rendimiento atípico en la tarea de memoria espacial, y en patrones oscilatorios de EEG. Específicamente, no progresan en el rendimiento a lo largo de la tarea en los distintos parámetros de aprendizaje en comparación a niños controles sanos. Además, muestran una disminución de la potencia de la banda de frecuencia theta (~ 4–8 Hz), y el poder de esta banda no correlaciona con su rendimiento conductual.

Existe una extensa evidencia del rol de las oscilaciones theta en navegación, memoria espacial y rendimiento en parámetros de la tarea de MWM, con la función del hipocampo. Por lo tanto, argumentamos que estos resultados apuntan al hipocampo como una estructura altamente involucrada en la condición de ADHD.

## **ABSTRACT**

Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders. It is characterized by a persistent pattern of inattention, hyperactivity and / or impulsivity.

Typical early findings in ADHD have reported executive function deficits associated with the frontal cortex, where performance depends on the proper connections between frontal cortex and other brain regions. However, memory performance in ADHD patients has shown inconsistent results. Furthermore, the hippocampus-dependent spatial memory in ADHD patients has not been studied yet. Moreover, it is known that theta oscillations from hippocampus have a critical role in spatial memory and navigation.

The primary goal of this research is to determine the Electroencephalogram (EEG) features related to navigation period in ADHD patients during a virtual spatial learning memory task, which is based on Morris Water Maze task (MWM), and to compare the behavioral performance between healthy controls and ADHD patients. The data were obtained from 28 children between 9 to 12 years old.

We found that ADHD patients have an atypical EEG oscillatory patterns and performance in spatial memory task. Specifically, they show a decrease in the power of the frequency band theta (~ 4-8 Hz) during navigation, their theta power does not correlate with performance and they do not exhibit a learning progress properly compared to healthy controls children.

There is extensive evidence of the role of theta oscillations in navigation, spatial memory and performance parameters in MWM task, with hippocampus function. Thus, we argued that both decreases in theta band and learning progress deficits suggested to the point the hippocampus as a structure highly involved in ADHD condition.



## **INTRODUCCIÓN**

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) es uno de los más frecuentes trastornos del neurodesarrollo, cuyos índices de prevalencia están entre el 7 y el 17% de los niños en edad escolar (Barkley, 2006), persiste en la adultez en aproximadamente el 65% de los casos, estando además asociado a un alto impacto clínico, psicosocial y económico (Faraone, Biederman & Mick, 2006).

El ADHD se caracteriza por un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad o impulsividad manifestados en al menos dos contextos y se ha establecido la existencia de tres subtipos (inatento, hiperactivo-impulsivo y combinado) (*American Psychiatric Association*, 2013). Este trastorno es altamente heredable, y se presenta con mayor frecuencia en hombres, en una proporción 4:1 (Carrasco, 2009; Carrasco et al, 2006). Sin embargo, en Chile la proporción es equivalente entre género (de la Barra et al, 2013).

El diagnóstico del ADHD es clínico y presenta una alta comorbilidad, lo que hace difícil determinarlo y esto además dificulta el inicio temprano del tratamiento, lo que se traduce en problemas para todos los implicados (colegio, familia, pacientes, clínicos). La intervención temprana podría prevenir problemas de rendimiento escolar y proteger de fracaso académico que pudiese repercutir en la autoestima. La intervención temprana, basada en un diagnóstico adecuado, genera mejor rendimiento académico, mejores habilidades sociales y mayor autoestima, constituyéndose en factores protectores de conductas disruptivas, adicciones, depresión, etc. No se han determinado marcadores biológicos para el diagnóstico (Urzúa et al, 2009).

## **ETIOLOGÍA DEL ADHD**

### **Factores Genéticos**

En la actualidad, la etiología del ADHD permanece poco clara. Los factores

genéticos han sido ampliamente estudiados, encontrándose evidencia de seis genes implicados en la transmisión sináptica y el metabolismo de los neurotransmisores de dopamina, adrenalina y serotonina. De los genes estudiados, dos variantes de los alelos más asociados a ADHD forman parte del sistema dopaminérgico: 7R y 10R, los cuales codifican para el receptor tipo 4 y al transportador tipo 1 de dopamina. Sin embargo, no ha sido posible identificar todos los genes que explicarían la alta heredabilidad del ADHD (entre un 60 a 75% de los casos) (Henríquez, 2009; Waldman & Gizer, 2006; Faraone et al, 2005), siendo el tener un padre con ADHD el factor de riesgo que mejor predice la manifestación del trastorno (Faraone et al, 2005).

Además de la evidencia genética, existen otros estudios que apoyan la hipótesis dopaminérgica del ADHD, la cual consiste en un déficit en los mecanismos de señalización dopaminérgica principalmente en circuitos fronto-estriatales (Aboitiz, 2014).

### **La hipótesis dopaminérgica**

La Dopamina (DA) es un neuromodulador que se origina en grupos de neuronas del mesencéfalo (área tegmental ventral, sustancia nigra y en el diencefalo), proyectando a distintas regiones del cerebro por medio de distintas vías (Tzschentke, 2001) y está implicada en distintas conductas y aspectos cognitivos, como la conducta orientada a metas, que consiste en realizar una conducta orientada a obtener una recompensa (Aboitiz, 2009).

Existen cuatro vías dopaminérgicas principales: La vía tuberoinfundibular, la vía nigrostriatal, la vía mesocortical y la vía mesolímbica.

La vía tuberoinfundibular consiste de un grupo de neuronas DA en el núcleo arcuato del hipotálamo que proyecta hacia la región infundibular, controlando la secreción de prolactina desde la glándula pituitaria anterior (Weiner & Ganong, 1978).

La vía nigrostriatal está conformada por neuronas cuyos cuerpos celulares se originan en la sustancia nigra y terminan en el estriado dorsal. Esta área está implicada en el control del movimiento: de su iniciación y de selección del programa motor requerido para realizar determinado movimiento, y su degeneración ha sido asociada a la enfermedad de Parkinson (Barbeau, 1962; Aboitiz, 2009).

La vía mesocortical proyecta desde el área tegmental ventral (VTA) hacia los lóbulos frontales, en particular la corteza prefrontal. Por último, la vía mesolímbica que también nace desde el VTA, inerva el estriado ventral (núcleo accumbens), la amígdala y el hipocampo. Esta vía está implicada en la recompensa y placer, y en reforzar la memoria a largo plazo (Shohamy & Adcock, 2010). En el núcleo accumbens, hay otro elemento fundamental que es la motivación. La motivación dirige la conducta y direcciona los programas motores. La elaboración de estrategias, relacionadas con funciones ejecutivas, como planificar, corregir errores, evaluar, mantener el objetivo en la memoria de trabajo, todo esto depende de la corteza prefrontal y su función dopaminérgica (Aboitiz & Montiel, 2001). Diversos estudios muestran una afectación en la conducta orientada a metas y en el control cognitivo en ADHD (Sagvolden et al, 2005; Sagvolden et al, 1998; Slaats-Willemse et al, 2003).

Un grupo de evidencia que apoya la hipótesis dopaminérgica dice relación con los resultados positivos de los fármacos de elección para el tratamiento del ADHD. Estos actúan potenciando el sistema dopaminérgico, por ejemplo, el metilfenidato inhibe la recaptación de monoaminas (DA, Epinefrina y Norepinefrina) y se propone que estarían produciendo que exista una mayor cantidad de estos neurotransmisores en el espacio sináptico, por lo tanto, pueden actuar por más tiempo en los receptores postsinápticos (Aboitiz, Castellanos & Carrasco, 2010; Clark et al, 1987; Volkow et al, 2004). Además, estudios que han utilizado tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), determinaron que pacientes con ADHD presentan un aumento de la densidad del transportador de DA en el cuerpo estriado y una menor disponibilidad de receptores D2 y D3 (Krause et al, 2000; Krause, 2008; Volkow et al, 2007; Spencer et al, 2005).

El cuerpo estriado se conecta al lóbulo frontal mediante el tálamo, y el metilfenidato aumenta los niveles de dopamina principalmente en el estriado, generando mayor activación en la corteza frontal. Esto facilita el rendimiento de las funciones ejecutivas aumentando la focalización atencional, reduciendo la impulsividad e hiperactividad, aumenta la capacidad de concretar tareas, atenuando de esta manera la sintomatología del ADHD (Carrasco, 2009).

La hipótesis dopaminérgica plantea que los síntomas del ADHD se deben a un desbalance en las dos formas de actividad dopaminérgica que existe en el cerebro: Una es la liberación fásica, que es muy breve pero muy intensa de disparo frente a un estímulo determinado (Grace et al, 2007). Esta actividad ocurre con estímulos específicos, muy novedosos, que representan un refuerzo o recompensa determinada (Aboitiz, 2009). Esta forma de actividad produce principalmente una inhibición generalizada en la corteza a excepción de algunos circuitos neuronales que se ven potenciados y que están implicados en las conductas relacionadas con el estímulo específico. La otra es la liberación tónica, que genera una liberación sostenida de dopamina, estando asociada a conductas de actualización del contexto, produciendo un estado de activación general donde existen múltiples focos de atención en el entorno (Aboitiz, 2009). Por lo tanto, el estado atencional funcionaría en alternancia entre estos dos tipos de actividad dopaminérgica (Grace et al, 2007; Seamans & Yang, 2004; Aboitiz, 2009).

Por lo tanto, si existe una activación fásica, se desencadenará una conducta de orientación hacia el estímulo saliente, pero si esta liberación dopaminérgica es excesiva, se producirán conductas perseverantes e impulsivas (Aboitiz, 2009). Si existe una liberación tónica, se favorecería la percepción de múltiples estímulos, para tener información contextual en el que aparece un estímulo y se da una respuesta conductual, y si existe una sobreactivación tónica, se produciría distracción y se perdería el objetivo (Aboitiz, 2009).

El desbalance se daría principalmente en circuitos fronto-estriatales, cerebelo y amígdala, que explican los síntomas nucleares del ADHD (Castellanos, 2001; Aboitiz, 2009; Aboitiz, 2014), puesto que estas estructuras están implicadas en las funciones ejecutivas (corteza frontal y cuerpo estriado) y procesamiento emocional (en especial la amígdala y sus conexiones hacia la corteza orbito frontal). La DA aumenta cuando una persona ejecuta una tarea, y aumenta aún más si la persona está motivada en ejecutarla.

Sin embargo, la hipótesis dopaminérgica no propone que el desbalance en sus mecanismos sea la causa primaria del ADHD, por lo tanto, ésta alteración podría ser una consecuencia del compromiso en otros sistemas de neurotransmisión (Aboitiz, 2009; Aboitiz & Castellanos, 2011).

Respecto de la vía dopaminérgica mesolímbica, específicamente la que conecta desde VTA hacia el hipocampo, hallazgos emergentes han propuesto un rol directo de la DA en la formación de memorias episódicas recompensantes y novedosas en el hipocampo, debido a la interacción de esta estructura con el cerebro medio y así poder guiar la toma de decisiones en el futuro (Shohamy & Adcock, 2010).

## **Factores ambientales**

También se han propuesto otros factores que podrían contribuir a que un sujeto presente ADHD, por ejemplo: La exposición al alcohol y al tabaco durante el embarazo; bajo peso al nacer; y la adversidad psicosocial son factores de riesgo independientes para el ADHD (Biederman et al 1995a; Mick et al 2002).

Las complicaciones del embarazo (como la toxemia, eclampsia, pobre estado de salud de la madre, edad de la madre, posmadurez fetal, duración de la labor de parto, sufrimiento fetal y hemorragia anteparto) parecen predisponer la aparición de ADHD (Sprich-Buckminster et al, 1993).

Los ganglios basales, desde el punto de vista metabólico, son una de las estructuras del sistema nervioso central más activas durante el desarrollo en el embarazo, lo que aumenta su sensibilidad al daño por hipoxia. La mayoría de las complicaciones del embarazo mencionadas se asocian con hipoxia. Además, en modelos animales, se ha mostrado que una disfuncionalidad de los ganglios basales altera el funcionamiento del sistema dopaminérgico (Biederman, 2005; Boksa & El-Khodor, 2003).

El tabaquismo materno es un factor de riesgo para el ADHD y esto podría deberse a la implicación de los receptores nicotínicos en la modulación de la actividad dopaminérgica y su disrupción podría estar involucrada en la patofisiología del ADHD. El tabaquismo materno como factor de riesgo es apoyado por estudios en modelos animales, donde se da una correlación positiva entre exposición crónica a la ingesta de nicotina materna durante el embarazo (Richardson & Day, 1994; Van De Kamp & Collins, 1994). También, varios estudios documentan que el tabaquismo materno durante el embarazo es un factor independiente de riesgo para ADHD (Biederman et al, 1995b; Mick et al, 2002). Por ejemplo, Schmitz et al, en un estudio longitudinal, observó que el riesgo aumentó en un 60% en hijos de madres que fumaron durante el embarazo (2006).

Respecto de los factores psicosociales, los estudios de Biederman et al, muestran la importancia de las variables de la familia-entorno adverso, como factores de riesgo para el ADHD. Por ejemplo, el conflicto familiar crónico, disminución de la cohesión familiar y la presencia de psicopatología de los padres, en especial de la madre, eran factores con mayor presencia en familias con ADHD en comparación a las familias del grupo control (Biederman et al, 1995a; Biederman et al, 1995b). Sin embargo, estos factores tienden a ser predictores del funcionamiento adaptativo y de la salud emocional de los niños en general, más que predictores específicos del ADHD, por lo tanto, podrían considerarse como desencadenantes inespecíficos de una predisposición subyacente o como modificadores del curso del trastorno (Biederman, 2005).

Por lo tanto, la evidencia apunta a que probablemente, para que una persona presente ADHD, deba tener varios genes comprometidos, más factores ambientales y psicosociales que contribuyan, lo que constituye un cuadro poligénico y multifactorial (Henríquez, 2009).

## **MEMORIA, HIPOCAMPO Y ELECTROFISIOLOGÍA**

Se ha planteado que los sujetos con ADHD presentan un rendimiento cognitivo deficitario, principalmente en funciones ejecutivas (Willcutt et al, 2005) asociado a una disfunción de los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos en circuitos fronto-estriatales (Himelstein, 2000). Algunas de las funciones ejecutivas que se han descrito en sujetos con ADHD y que se han visto comprometidas, es en planificación (Weyandt & Willis, 1994), control inhibitorio de la respuesta tanto a nivel cognitivo como motor (Pliszka, 2006; Rubia et al, 2009), flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo (Capdevila, 2005).

Las funciones ejecutivas y supervisoras de las conductas dirigidas a meta no sólo requieren de la corteza frontal para su rendimiento, sino también de otras estructuras cerebrales (Denckla, 1996) y han sido definidas, desde la perspectiva del modelo jerárquico del funcionamiento frontal (Stuss, 1992), como un segundo nivel de procesamiento. La corteza frontal estaría a cargo de sintetizar la información a fin de planificar conductas dirigidas a meta, cuyo correcto funcionamiento depende del adecuado establecimiento de conexiones corticocorticales y corticosubcorticales (Romine & Reynolds, 2004). Por lo tanto, se podría esperar que los sujetos con ADHD presenten un rendimiento deficitario en tareas que clásicamente no se han descrito como dependientes de la corteza frontal y de las funciones ejecutivas, como por ejemplo la memoria espacial dependiente de hipocampo.

Como soporte de estos planteamientos, se ha visto, aunque con resultados inconsistentes, algunos déficits en memoria episódica en sujetos con ADHD, que

evidencian dificultades en las estrategias de codificación y evocación en tareas de memoria. Estas mismas dificultades se observan, aunque con mayor consistencia, en lesionados frontales (Baldo & Shimamura, 2002). Por ejemplo, se ha descrito un bajo rendimiento en tareas de recuerdo libre, memoria verbal dependientes de organización y repetición. Sin embargo, también se ha descrito que no existen diferencias significativas entre niños con ADHD versus controles en memoria verbal y visual. Niños con ADHD muestran mayor dificultad en aprendizaje en etapas tempranas de adquisición, pero su curva de aprendizaje tiende a normalizarse con el entrenamiento (García, Estévez & Junqué, 2001; Ott & Lyman, 1993; Douglas & Benezra, 1990; Cahn & Marcotte, 1995; Martín et al, 2008; Barnett, Maruff & Vance, 2005). Por lo tanto, se podría aseverar que las funciones ejecutivas y los sistemas de memoria (dependientes de corteza frontal e hipocampo fundamentalmente) se influyen de forma recíproca, tanto en el contexto de normalidad como en condiciones de disfuncionalidad (Narbona & Crespo, 2005).

Una de las estructuras más importantes en aprendizaje y memoria episódica, y en particular memoria espacial, es el hipocampo. El hipocampo constituye el sustrato anatómico y fisiológico implicado en la orientación y codificación espacial de un sujeto, puesto que forma una suerte de mapa cognitivo (Tolman, 1948; O'keefe & Nadel, 1978; Khamassi & Humphries, 2012; Bohbot et al, 2012).

El hipocampo humano, mediante estudios con resonancia magnética funcional (fMRI), ha mostrado una activación significativa cuando los sujetos realizan tareas de navegación espacial (Mandal, Akolkar & Tripathi, 2012) y además se ha visto, que el hipocampo y alrededores de la corteza parahipocampal exhiben oscilaciones de potencial de campo local en la banda de frecuencia de ~ 4–8 Hz durante la navegación espacial, lo que se conoce como el ritmo theta, así como también en roedores, medidas con Electroencefalografía intracortical (iEEG), durante la ejecución de tareas de exploración espacial (Ekstrom et al, 2005).

Se ha propuesto que las oscilaciones en la banda theta, es un mecanismo crítico



para que se produzca la plasticidad sináptica y, por lo tanto, ocurra un aprendizaje, por lo que estaría fundamentalmente implicada en codificación mnésica (Buzsaki, 2005). Además, se ha descrito que la actividad theta hipocampal predice el rendimiento en memoria espacial, registrada tanto como potencial de campo local o magnetoencefalografía (MEG) (Laczó et al, 2012; Cornwell et al, 2008). Por otra parte, se ha visto que sujetos con lesiones hipocampales han mostrado afectación de la memoria espacial en una tarea de virtual *Morris Water Maze* como la utilizada en este estudio (Astur et al, 2002; Goodrich et al, 2009).

La actividad theta hipocampal que emerge en la ejecución de tareas de navegación espacial, se correlaciona con la actividad theta de la neocorteza durante estas tareas medidas en registros de iEEG (Ekstrom et al, 2005; Patel et al, 2012).

### **Electroencefalografía de superficie**

La localización de fuentes generadoras de las oscilaciones adquiridas por medio del Electroencefalograma de superficie, hace referencia que a partir del potencial registrado sobre la superficie del cuero cabelludo se puede establecer el origen cerebral de ese potencial por medio de la solución del llamado problema inverso. Para esto, existen modelos biofísicos y algoritmos matemáticos, como el análisis de fuentes (Nowak et al, 2008).

De observarse una disminución o aumento del poder en la banda de frecuencia theta durante la ejecución de tareas de navegación espacial, no se podría establecer que la fuente de origen de esa oscilación es hipocampal, y mediante un análisis de fuentes, sólo se podría estimar si la fuente de origen de la oscilación proviene de estructuras profundas (Luck, 2005; Nowak et al, 2008).

Desde un punto de vista fisiológico, se ha establecido que el poder del EEG refleja el número de neuronas que descargan en sincronía. Se tiende a asumir que el poder del EEG también es una medida que refleja la capacidad o el rendimiento del

procesamiento cortical de la información.

Durante una tarea cognitiva, la desincronización del poder alfa superior (10 a 12 Hz) correlaciona positivamente con rendimiento cognitivo en general, y en memoria semántica en particular. Lo opuesto sucede para la banda theta, donde el grado de sincronización en esta banda de frecuencia se relaciona con un buen rendimiento, con memoria episódica verbal y tareas de reconocimiento (en memoria episódica verbal también se ha visto diferencias significativas en el poder absoluto en banda theta). Para ambas bandas de frecuencia, se han considerado cambios tónicos en poder del EEG asociados a diferencias de edad y cambios físicos o relacionados a eventos (durante tareas cognitivas) (Klimesch, 1999a).

En esta investigación se hipotetizó un aumento de poder en la banda theta durante la navegación espacial en el vMWM, ya que en otras investigaciones se ha visto que en determinados sitios de electrodos (frontales, temporales y centrales principalmente) el poder theta correlaciona con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas que miden memoria episódica (Kahana et al., 2001; Klimesch, 1999a; Onton et al., 2005; Rose et al., 2006; Von Stein & Sarnthein, 2000).

Análisis de coherencia han mostrado una coherencia de largo alcance en la banda theta entre electrodos prefrontal y posteriores durante el intervalo de retención de información verbal y visuoespacial en la memoria de trabajo, pero no durante una tarea perceptual control (Sarnthein et al., 1998). En tareas de memoria episódica a largo plazo, el poder en theta y sincronía en esta banda, ha mostrado incremento durante la codificación de memoria y durante el reconocimiento de ítems estudiados previamente (Klimesch et al., 1996; Weiss & Rappelsberger, 2000; Klimesch et al., 2006).

Se ha establecido que, en pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico, una disminución del poder theta en tareas cognitivas relacionadas con memoria episódica, podrían reflejar una alteración de la generación de oscilaciones

theta en regiones frontales, lóbulos temporales mediales, o una transmisión alterada entre regiones frontales y temporales, sobre la base de análisis de fuentes y comparación con estudios de neuroimágenes que sugieren estas posibilidades. Sin embargo, no se puede aún resolver esto a la luz de los datos actuales, pero los hallazgos en la presente investigación arrojan evidencia interesante para futuras investigaciones que combinen distintos métodos, técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen (Cummins, Broughton & Finnigan, 2008).

En el estudio de Snider et al, se encontró que la banda de frecuencia theta cortical durante exploración libre, codifica información espacial y predice la adquisición de memoria durante la exploración libre (2013). En el estudio de White et al, adultos sanos fueron instruidos a navegar a distintos lugares en una ciudad virtual, y se identificaron 2 fuentes de componentes corticales, mediante la técnica *blind source separation* (BSS) y *standardized low resolution electromagnetic tomography* (sLORETA), que contenían actividad gamma desde lóbulo parietal derecho, y actividad theta desde lóbulo temporal medial derecho. Los autores proponen que esta dinámica oscilatoria sugiere un rol en integrar información allocéntrica y egocéntrica visuoespacial requerida para una navegación exitosa (2012).

Por lo tanto, si existe un compromiso hipocampal o de redes neocorticales, que se refleje en un rendimiento deficitario en una prueba de memoria espacial dependiente de hipocampo en niños con ADHD, se podría esperar que exista una disminución del poder en la banda de frecuencia theta. Sin embargo, al no existir publicaciones a la fecha que muestren el patrón oscilatorio mediante EEG de superficie asociado a tareas de navegación y memoria espacial en niños y niños con ADHD, este estudio contempla la inclusión de un grupo control que permitirá conocer los aumentos y/o disminuciones del poder de distintas bandas de frecuencia y compararlas con las que se observen en el grupo experimental (niños con ADHD).

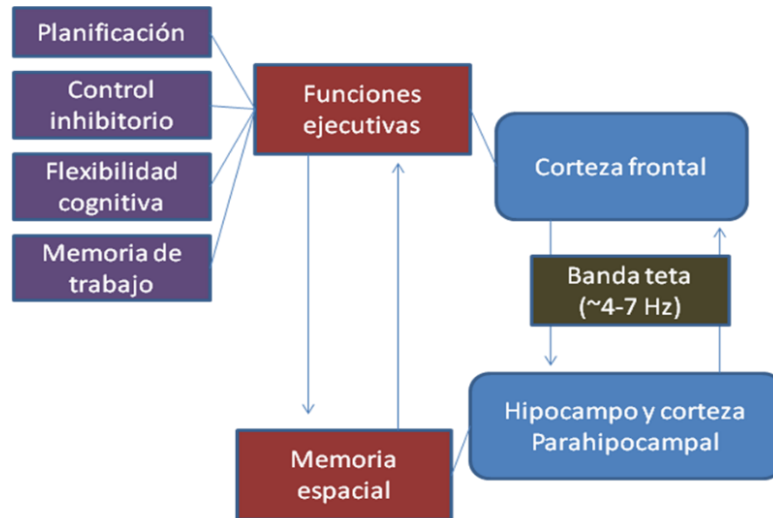
Por otra parte, las oscilaciones theta han sido asociadas a otros fenómenos cognitivos también, tales como atención y control cognitivo (Kahana et al., 2001;

Klimesch, 1999a), memoria de trabajo verbal y visuoespacial, especialmente (Gevins et al., 1997). Por lo tanto, se podría pensar que los hallazgos reflejarían déficits relacionados con fenómenos distintos a memoria espacial. Para controlar esto, por una parte, los criterios de inclusión para el grupo control y experimental contemplan medidas cognitivas en otros dominios distintos a memoria y atención. Por otra parte, la prueba vMWM ha mostrado una gran evidencia de ser dependiente de hipocampo (Astur et al, 2002; Goodrich, 2010). Para evaluar esto, los hallazgos conductuales son de gran relevancia, ya que permitirán arrojar luces con respecto a la interpretación de las oscilaciones detectadas en el EEG, y de la hipótesis planteada en este trabajo.

Sin embargo, independiente de si los hallazgos conductuales den cuenta de dificultades asociadas a funciones ejecutivas o específicas de la memoria espacial, en EEG de superficie podría verse un patrón oscilatorio atípico en esta banda de frecuencia que deberá ser considerada a la luz de los resultados.

En síntesis, sujetos con ADHD han presentado un rendimiento deficitario en funciones ejecutivas relacionadas a corteza frontal, cuya funcionalidad depende de conexiones con distintas áreas y estructuras cerebrales. Los estudios realizados en funciones mnésicas en sujetos con ADHD han mostrado resultados inconsistentes, y no se ha estudiado la memoria espacial dependiente de hipocampo. Se conoce que la actividad theta emerge durante procesos de aprendizaje tanto desde hipocampo, como algunas regiones de la neocorteza mientras sujetos realizan tareas de navegación espacial (iEEG y MEG), pero no se han estudiado las características electrofisiológicas en ADHD asociadas al rendimiento en tareas de navegación espacial (**Fig. 1**), y de encontrarse un rendimiento alterado en la navegación espacial, o bien patrones oscilatorios electrofisiológicos característicos en este grupo, podrían aportar con evidencia relevante, para constituirse como marcadores que contribuyan a un diagnóstico más preciso y que oriente en líneas terapéuticas.

Es el objetivo de este trabajo, por tanto, identificar rasgos electrofisiológicos en niños con ADHD asociados a navegación espacial, y conocer el rendimiento en aprendizaje espacial dependiente de hipocampo.



**Figura 1.** Representación esquemática de áreas cerebrales y funciones cognitivas implicadas y relacionadas en el contexto de sujetos con ADHD realizando una tarea de navegación espacial.

Se utilizó como medida de memoria espacial el laberinto virtual *Morris Water Maze* (vMWM), una tarea con una alta validez y apoyo empírico en investigaciones con animales, sujetos sanos, y poblaciones clínicas, por lo que se esperaría validar su uso para el estudio de aprendizaje espacial específicamente en sujetos con ADHD, contribuyendo con información relevante para un posible uso futuro de *screening* en clínica, luego de mayores investigaciones con este instrumento. Además, se espera aportar al campo de las neurociencias con información relevante respecto de cómo es el rendimiento en memoria espacial en sujetos con una condición de ADHD y su correlato electrofisiológico.

## HIPÓTESIS

Los niños con ADHD presentan una disfunción de los circuitos hipocampales y parahipocampales que conectan anatómicamente y funcionalmente con la corteza frontal, que conlleva a un bajo desempeño en tareas de memoria, aprendizaje y navegación

espacial dependiente de hipocampo, y que a su vez se evidencian mediante patrones oscilatorios atípicos de EEG de superficie, expresados en una disminución de la potencia de la banda de frecuencia theta (~ 4–8 Hz) en diversos sitios de electrodos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar un correlato entre el rendimiento en la tarea de navegación espacial y el registro electroencefalográfico (patrón de actividad oscilatoria) en niños con ADHD y controles sanos.

### **Objetivos Específicos**

Determinar si existen diferencias conductuales en el rendimiento en una tarea de navegación espacial en niños con ADHD y niños controles.

Determinar si existen diferencias a nivel del electroencefalograma de niños con ADHD y niños controles registrados durante una tarea de navegación espacial (determinando bandas de frecuencia, aumentos y/o disminuciones de poder).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Sujetos**

Se implementó un sistema de registro electroencefalográfico acoplado a una tarea de navegación espacial virtual a dos grupos de sujetos:

Grupo 1: 14 Niños con diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad subtipo combinado (5 niñas), entre 9 y 12 años (edad: *mean* = 10.4286, STD = 1.08941, SEM = 0.291157), evaluados por el equipo del Departamento de

Neurología del Hospital de Niños Luis Calvo Mackenna de la Universidad de Chile.

Grupo 2: 14 Niños controles sanos (7 niñas), entre 10 y 12 años (edad: *mean* = 10.7143, *STD* = 0.61125, *SEM* = 0.163363), voluntarios que participan de investigaciones realizadas en el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los niños con ADHD fueron seleccionados de acuerdo a:

- a) Diagnóstico de ADHD realizado por una neuróloga pediátrica con experiencia en la atención a pacientes adolescentes con este trastorno.
- b) Puntuación en escalas de valoración conductual de ADHD para padres, y profesor, corregidas por un profesional con experiencia en atención a pacientes con ADHD.
- c) Diagnóstico cognitivo-intelectual compatible con ADHD, siendo dicho diagnóstico realizado por una neuropsicóloga con experiencia en el área.

El diagnóstico de ADHD fue realizado y corroborado mediante la entrevista clínica por neuróloga, basando su entrevista en los criterios diagnósticos del DSM-V (American Psychiatric Association, 2013). La aplicación del test de Conners (Conners, 1989; Farré & Narbona, 1997), tanto la forma para padres y para profesores, fueron revisadas y corregidas por una psicóloga. El grupo de niños cumplían con los criterios diagnósticos DSM-V, así como también reunían los criterios de puntuación de acuerdo a las normas de corrección de las escalas para padres y profesores.

La evaluación cognitiva-intelectual se realizó fundamentalmente con el apoyo de la administración de la escala de inteligencia para niños de Wechsler: WISC III, estandarización chilena (Ramírez & Rosas, 2007).

Los niños controles sanos fueron sometidos al mismo proceso de evaluación:

entrevista clínica por neuróloga, evaluación psicológica cognitiva-intelectual, administración de escalas de Conners, y así se les aplicó criterio de exclusión/inclusión.

### **Criterios de exclusión**

#### **Grupo A (niños con ADHD):**

- Evidencia de alteraciones psiquiátricas.
- Alteraciones cognitivas globales o incompatibles con ADHD.
- Condiciones médicas severas, que limiten su capacidad de participar en los procedimientos del estudio (por ejemplo: anemia, diabetes descompensada, hipertensión severa, etc.).
- Ausencia de consentimiento informado.

#### **Grupo B (controles sanos):**

- Compromiso cognitivo o psiquiátrico, ya sea evidente o con sospechas.
- Condiciones médicas severas.
- Ausencia de consentimiento informado.

### **Número de sujetos.**

Se consideró un tamaño de muestra de 14 sujetos experimentales y 14 controles sanos, mediante un muestreo no probabilístico ( $n = 28$ , edad total  $mean = 10.5714$ ,  $STD = 0.878912$ ,  $SEM = 0.166099$ ), que ingresaron como voluntarios a participar en investigaciones del Laboratorio de Neurociencia Cognitiva de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

### **Dimensión ética**



Los participantes de la investigación, así como también sus padres o responsables, fueron informados de las características y objetivos de la investigación, quedando esta acción respaldada mediante la firma de un documento escrito de consentimiento informado. El proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (código de protocolo N° 119-2014) y de la Pontificia Universidad Católica de Chile (código de protocolo N° 14-353).

## **Procedimiento**

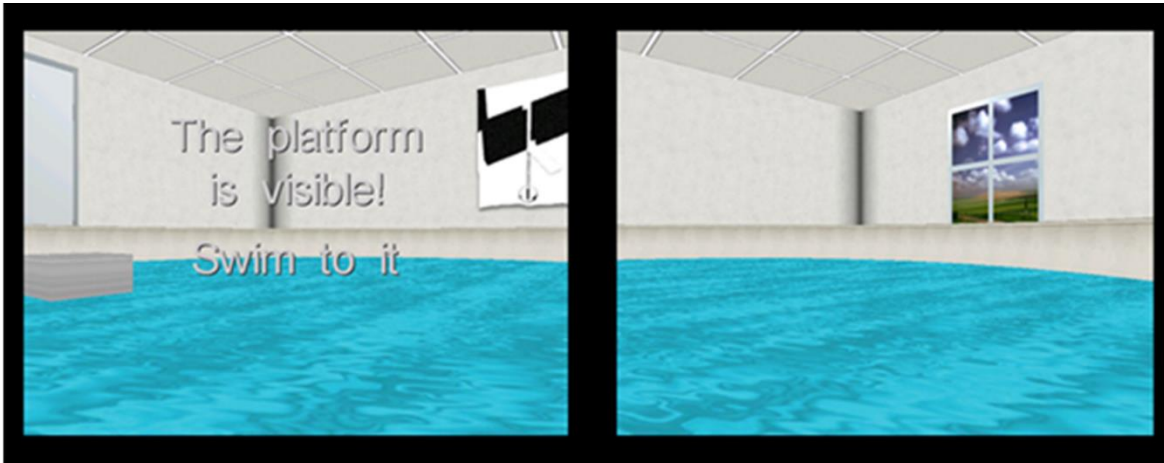
### **Tarea conductual. *Virtual Navigation Morris Water Maze.***

A fines de conocer el rendimiento en memoria espacial de los niños con ADHD y controles, los sujetos fueron sometidos a la realización de la tarea del laberinto de agua virtual *Morris Water Maze* (vMWM) de *Neuroinvestigation Inc*®, el cual es un programa que permite la navegación espacial en un ambiente virtual (Hamilton et al, 2009), y que se encuentra basado en el laberinto de agua de Morris (*Morris Water Maze: MWM*) (Morris, 1984).

El MWM es una prueba de aprendizaje espacial para roedores, ampliamente usada en neurociencias, que consiste en una piscina de agua circular que contiene una plataforma sumergida y escondida (no visible) que debe ser localizada para escapar del laberinto. Para aprender la ubicación de la plataforma, el animal debe orientarse con claves distales espaciales presentes en el ambiente y que se encuentran fuera de la piscina. Es posible controlar variables como la cantidad de plataformas, cantidad y tipo de claves espaciales, orientación y distancia de inicio del animal con respecto a la ubicación de la plataforma, etc. El aprendizaje y la memoria espacial son evaluados mediante la repetición de varios bloques de ensayos y se determina por el rendimiento que muestra el animal medido por diferentes parámetros como el tiempo de latencia de localización de la plataforma, longitud de la distancia recorrida desde el punto de inicio hasta la plataforma, el patrón de recorrido, el porcentaje de tiempo que el animal mantiene en cada cuadrante, la velocidad, etc. (Morris, 1984; Devan, 2002; Vicens,

Redolat & Carrasco, 2003).

La versión virtual del MWM (**fig. 2**), consiste en un mapa visual de la piscina que simula el ambiente de la versión original, y es proyectada en una pantalla de computador, donde el sujeto puede navegar en primera persona a través de los botones de un *gamepad*.



**Figura 2. Ambiente virtual del Morris Water Maze.** Capturas del ambiente de la tarea de memoria espacial presentada a los participantes. En las piscinas se observan las claves visuales distales con objetos concretos (ejemplo: una ventana). La plataforma se encuentra sumergida por 1 minuto (derecha) y después, si el participante no pudo encontrarla, se vuelve visible (izquierda).

El objetivo es localizar la plataforma invisible en 5 bloques de 4 ensayos de un minuto cada uno, usando su relación espacial tanto con la posición de partida y 2 claves distales de orientación, que son objetos concretos (una puerta y una repisa) o figuras abstractas (2 cuadros con formas y colores distintos). El programa permite almacenar archivos digitales que contienen información respecto del tiempo de latencia de hallazgo en segundos, la tasa de respuestas correctas, latencia de tiempo utilizado para realizar el primer movimiento, porcentaje de tiempo que se permanece en cada cuadrante (NE, NO, SE, SO), la longitud del trayecto recorrido, y la desviación angular.

Existe una amplia evidencia de que el rendimiento en aprendizaje y memoria espacial en esta tarea es altamente dependiente de la indemnidad y actividad normal del hipocampo, así como también de su interacción con la neocorteza (Astur et al, 2002; Goodrich, 2010).

Se realizará la tarea de exploración en 3 condiciones:

Condición 1 Plataforma oculta: El sujeto debe navegar para encontrar la plataforma escondida en la piscina que se encuentra dentro de una habitación con imágenes en sus paredes. El sujeto debe avanzar presionando la flecha o la palanca hacia delante del *gamepad*, y girar con los botones de la flecha que indican hacia la izquierda y hacia la derecha o con la palanca. Se dan 60 segundos para que encuentre la plataforma

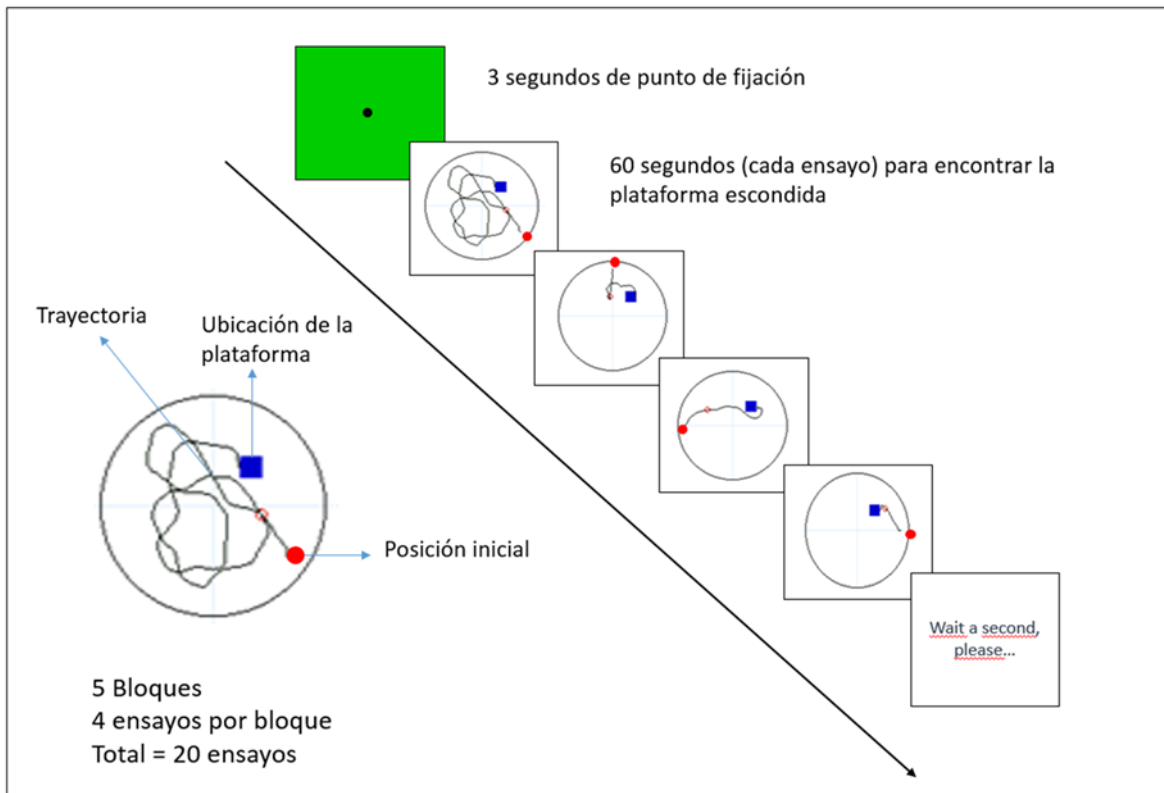


Figura 3. Esquema condición experimental. Primero, aparece un punto de fijación por tres segundos. Después el ensayo comienza. El sujeto aparece en un punto de inicio distinto en cada ensayo (punto rojo). Cada ensayo cuenta con 60 segundos para navegar y realizar una exploración espacial del ambiente (trayectoria) y encontrar la plataforma escondida sumergida bajo el agua (cuadrado azul). El agua es opaca, por lo tanto, la plataforma es invisible para el sujeto y está siempre en el mismo lugar. El sujeto es instruido a aprender, guiándose por claves visuales distales, la ubicación de la plataforma. Se espera que el sujeto mejore su rendimiento en varios parámetros cuantitativos de aprendizaje, tales como la latencia para encontrar la plataforma, longitud recorrida, etc. La tarea cuenta con 5 bloques con 4 ensayos.

oculta, y son 5 bloques con 4 ensayos cada uno. El sujeto aparecerá en distintas posiciones en cada ensayo, pero la plataforma siempre estará en la misma posición (fig. 3).

Condición 2 Plataforma visible: El sujeto navegará en una piscina que se encuentra en una habitación diferente a la anterior (claves visuales distintas). En esta condición, hay

2 plataformas que aparecen visibles y una de ellas es la correcta. El sujeto debe explorar inicialmente y descubrir cuál es la plataforma correcta para que a lo largo de los ensayos logre recordar cuál es la plataforma correcta en 5 bloques con 4 ensayos cada uno, a modo de control y descartar déficit de carácter sensorial que pudiesen enmascarar efectos de memoria.

Entrenamiento: Previo a las condiciones 1 y 2, el sujeto realizará un bloque de 4 ensayos que simula la primera condición, pero con claves distales diferentes, a fin de familiarizarse con el objetivo de la tarea y los procedimientos que debe realizar para lograrla.

El vMWM será proyectado en un monitor View Sonic P815 de 21", ubicado a 57 cm de distancia del sujeto.

### **Registro Electroencefalográfico**

De forma simultánea, mientras los sujetos navegan en las tareas del vMWM, se realizará el registro de la actividad electroencefalográfica de cada uno de los participantes (**fig. 4**). Para esto, en primer lugar, se realizó la colocación de electrodos bajo el sistema 10/20, de 34+6 canales de un modelo Neuroscan® amplificador Nuamps 40-channels, que consiste en 34 electrodos de EEG para el cuero cabelludo, y 6 electrodos externos, 4 para medir la actividad electro-oculográfica (vertical y horizontal) y 2 para mastoides, que se ubican de acuerdo a referencias anatómicas. Los electrodos se encuentran posicionados en una gorra elástica (**fig. 5**). La referencia fue monopolar al promedio de mastoides. Previo y durante el registro, se cuidó que la impedancia de contacto electrodo – piel, sea menor a 10 k $\Omega$  (idealmente 5 k $\Omega$ ). Antes de la conversión digital de la señal analógica, primero se filtró entre 0.5 (DC real) y 300 Hz durante la adquisición, y muestreada a 1000 Hz, con una precisión de conversión digital de 22 bits.

### **Registro de Movimientos oculares. *Eye-Tracker*.**



Figura 6. Cámara angulada montada en el escritorio frente al sujeto.

Los movimientos oculares serán registrados con un videooculógrafo (*Eye-Tracker. ET*) modelo EyeLink 1000® mediante registro remoto con la cabeza del participante apoyada en una mentonera y un descanso de frente. El objetivo del registro de los movimientos oculares para efectos de esta investigación, fue para mejorar la posterior remoción de artefactos, tanto durante la inspección visual (ya que de esta manera es

posible observar en el registro de EEG los momentos de ocurrencias de fijaciones, sacadas y parpadeos) y así facilitar la detección de ruido provocado por los movimientos oculares, mediante el uso del *plugin* EYE\_EEG® (Dimigen et al., 2011) para EEGLAB® (Delorme & Makeig, 2004). Este *plugin* permite identificar automáticamente componentes independientes (posterior a un análisis de componentes independientes: ICA) que covarían con el movimiento ocular eléctricamente independiente, usando el criterio de razón de la varianza propuesto por Plöchl et al. (2012).



Figura 4. Registro electroencefalográfico acoplado a un sistema de registro de movimientos oculares *Eye-Tracker* y una tarea de memoria espacial virtual tipo *Morris Water Maze*.

La cámara (**fig. 6**) se fija en el escritorio bajo la pantalla del computador y se orienta hacia los ojos del sujeto para la adquisición de datos de alta precisión, basándose en la reflexión de luz de la retina y la córnea, el sistema registra los movimientos oculares a 500 Hz como tasa de muestreo.

El sistema requiere de un proceso de calibración y validación, donde previamente se debe ajustar el ángulo de la cámara y el enfoque, entre otros, (**fig. 7**) a fin de que la calibración y validación se realice mediante la fijación de la mirada del sujeto sobre distintos puntos sucesivos que aparecen de forma distribuida en la pantalla, y que se va ajustando previo a cada ensayo del vMWM.

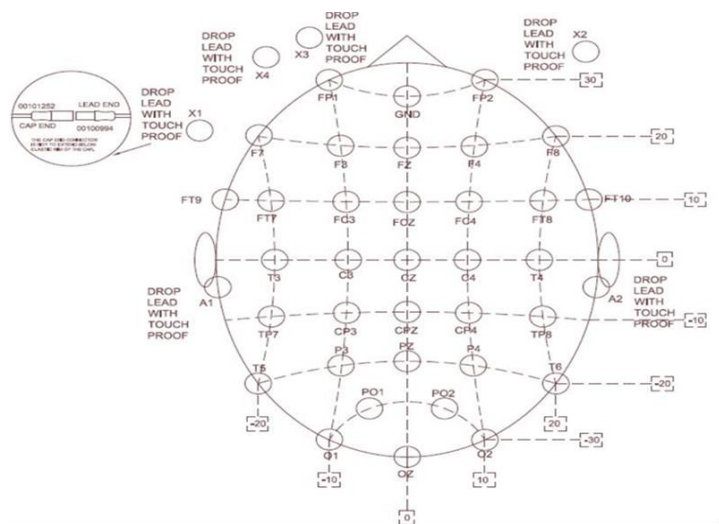


Figura 5. Sistema 10/20. Representación de la posición de los electrodos.



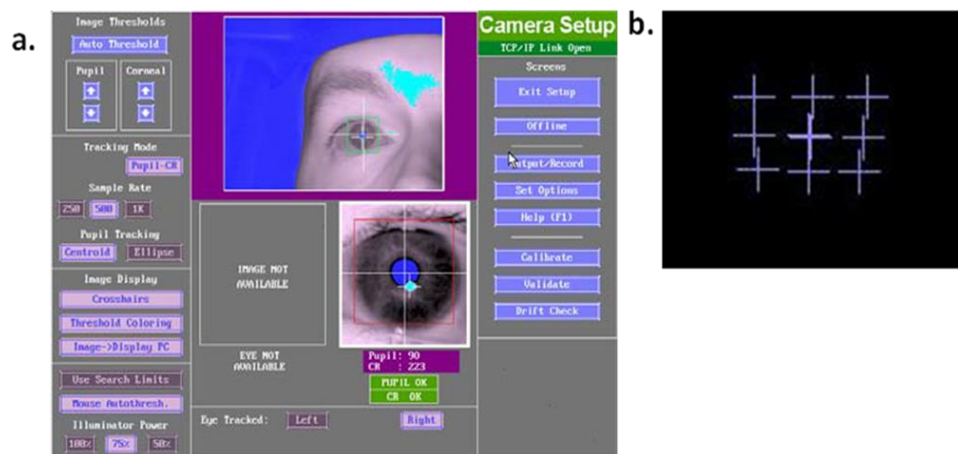


Figura 7. Configuración del *Eye-Tracker*. a. Configuración de la cámara (umbral pupilar y reflejo corneal). b. Calibración y validación.

## Procesamiento de los datos

Se llevó a cabo el pre-procesamiento de los datos, mediante la planificación de un protocolo con determinadas etapas, teniendo como finalidad depurar lo más posible la señal de los artefactos o ruido que se encuentre en el registro, mejorando la relación señal-ruido (los artefactos más comunes son la corriente alterna del ambiente en 50 Hz: AC ambiental; la señal electromiográfica: como los movimientos oculares, movimiento mandibular, etc.).

En primer lugar, se sincronizaron los datos de los movimientos oculares pesquisados con el *Eye-Tracker*, con el registro de la señal EEG, permitiendo ver en el registro, la ocurrencia de eventos de fijaciones, sacadas y parpadeos, y así mejorar la calidad de la inspección visual. Posteriormente, a la señal de EEG se le aplicó un filtro básico pasa banda alto de 0.1 Hz, y luego un pasa banda bajo de 70 Hz.

Luego, se realizó un análisis de componentes independientes (ICA). El ICA usa la estructura correlacional de los datos para definir un componente. Diferentes puntos en el tiempo son agrupados como parte de un componente que varía de forma

correlacional. Usa relaciones lineales y no lineales para definir componentes. El ICA fue utilizado como filtro, con la finalidad de identificar y eliminar componentes artefactuales (movimientos oculares, ruidos electromiográficos: EMG, AC ambiental). Los datos del ET fueron utilizados para el rechazo de componentes artefactuales de forma semiautomatizada, mediante una ecuación se define un umbral de la razón de la varianza entre sacadas y fijaciones, y todo componente que sobrepase ese umbral es candidato a ser eliminado por ruido, usando de esta manera el criterio de varianza de Plöchl et al. (2012) que permite identificar componentes que varían junto con los movimientos oculares. Luego, el ICA mostró la representación topográfica de los componentes y posterior a esto se analizó cada componente, uno por uno para mantenerlos o rechazarlos de acuerdo a tres criterios: representación topográfica del componente, distribución de la actividad a lo largo de los ensayos, características espectrales del componente.

El siguiente paso, consistió en determinar las épocas, las cuales corresponden al periodo de registro de EEG que se va a analizar. Se seleccionó como línea base el primer segundo previo al inicio de la tarea y los 4 segundos posteriores correspondientes a la navegación, orientación y búsqueda visuoespacial de la plataforma escondida (correspondientes al período mínimo de navegación realizada por un sujeto en un ensayo). Luego, se observó la señal extendida, la señal promediada y la distribución topográfica de voltaje a distintas latencias, a fin de identificar e interpolar la señal de canales contaminados.

Se realizó una transformada de Fourier en ventanas cortas (*Fast Fourier Transform*). Esta descomposición de la señal en tiempo frecuencia consideró una ventana pre-estímulo de 1 segundos (línea base) y 4 segundos post-estímulo, para el rango de frecuencias entre 1 y 40 Hz, con una longitud de ventana de análisis de 250 ms., que avanza a pasos de 5 ms. Las cartas Tiempo-Frecuencia del espectro de poder fueron normalizadas a la línea base (-1 segundo a -100 milisegundos pre-estímulo, antes del 0, es decir al inicio de la tarea, a fin de no incluir comparaciones entre actividad de expectación previa al estímulo con el período de navegación). Además,



se removió la línea base, lo que implica la sustracción del promedio de la línea base dividida por la desviación estándar.

Posteriormente, se realizaron las comparaciones estadísticas del promedio de las cartas Tiempo-Frecuencia de ambos grupos para cada electrodo individual, mediante un test de permutaciones, que compara ambas cartas, de todas las maneras posibles, de manera que, si hay una diferencia real entre los grupos, esta debe ser mayor a las partes mezcladas al azar, considerando un valor de  $P < 0.05$ . Adicionalmente, se realizaron comparaciones del promedio del poder de theta mediante test no paramétricos.

Finalmente, se realizaron análisis de correlaciones, mediante el coeficiente de correlación de Spearman, entre el poder de la banda de frecuencia theta y los siguientes parámetros conductuales: el factor de movimiento, el tiempo de latencia en encontrar la plataforma, la distancia recorrida, *heading error* y el porcentaje de tiempo transcurrido en el cuadrante objetivo.

## **RESULTADOS**

### **Análisis conductuales**

La condición plataforma visible fue considerada como una condición control para descartar déficits visuales o psicomotrices que podrían interferir. Para esta condición control, todos los sujetos lograron realizarla adecuadamente. Sin embargo, para los análisis tanto conductuales como electrofisiológicos, se consideró únicamente la condición plataforma escondida, cuyos resultados conductuales se exponen a continuación.

#### Distribución de los datos:

Se realizaron pruebas de normalidad para los promedios totales para cada grupo, a fin

de conocer si la distribución de la muestra fue normal o no, y así determinar el uso de un estadístico paramétrico y/o no-paramétrico a realizar. El test de normalidad administrado fue la prueba D'Agostino & Pearson ómnibus. El parámetro conductual que no pasó el test de normalidad fue la tasa de respuestas correctas para el grupo ADHD ( $K2 = 8.589$ ,  $P = 0.0136^*$ ). Los demás parámetros mostraron una distribución normal (Latencias de tiempo: Controles,  $K2 = 2.588$ ,  $P = 0.2742$ ; ADHD,  $K2 = 1.515$ ,  $P = 0.4688$ . Tasa de respuestas correctas: Controles,  $K2 = 0.6397$ ,  $P = 0.7263$ . Porcentaje de tiempo en cuadrante objetivo: Controles,  $K2 = 1.232$ ,  $P = 0.5401$ ; ADHD,  $K2 = 1.118$ ,  $P = 0.5717$ . Longitud del recorrido: Controles,  $K2 = 1.643$ ,  $P = 0.4398$ ; ADHD,  $K2 = 2.175$ ,  $P = 0.3370$ . Heading error: Controles,  $K2 = 1.624$ ,  $P = 0.4441$ ; ADHD,  $K2 = 5.539$ ,  $P = 0.0627$ . Factor de movimiento: Controles,  $K2 = 0.0866$ ,  $P = 0.9576$ ; ADHD,  $K2 = 1.914$ ,  $P = 0.3841$ ).

#### Tiempo de latencia en encontrar la plataforma:

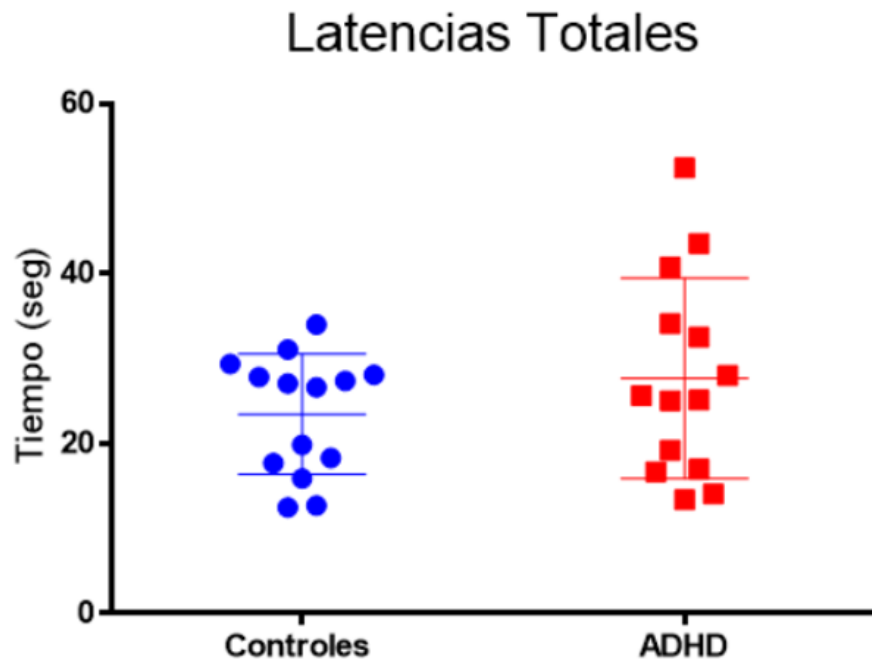
Se encontró que no existen diferencias significativas entre niños controles y niños con ADHD en la latencia de tiempo requerida para encontrar la plataforma expresada en segundos (tiempo de latencia: controles:  $mean = 23.4689$ ,  $STD = 7.06142$ ,  $SEM = 1.88724$ ; ADHD =  $27.7025$ ,  $STD = 11.8081$ ,  $SEM = 3.15584$ ; U Mann-Whitney test,  $P = 0.5339$ , **ver fig. 8**).

Para observar si la latencia depende del grupo (control y ADHD) y/o de los bloques, se realizó un ANOVA de dos vías que muestra que los bloques son una fuente de variación, mostrando diferencias significativas, pero no así para el factor grupo (ANOVA de dos vías; bloques: % de variación =  $10.55$ ,  $P = 0.0039^{**}$ ; grupo: % de variación =  $2.539$ ,  $P = 0.0503$ ).

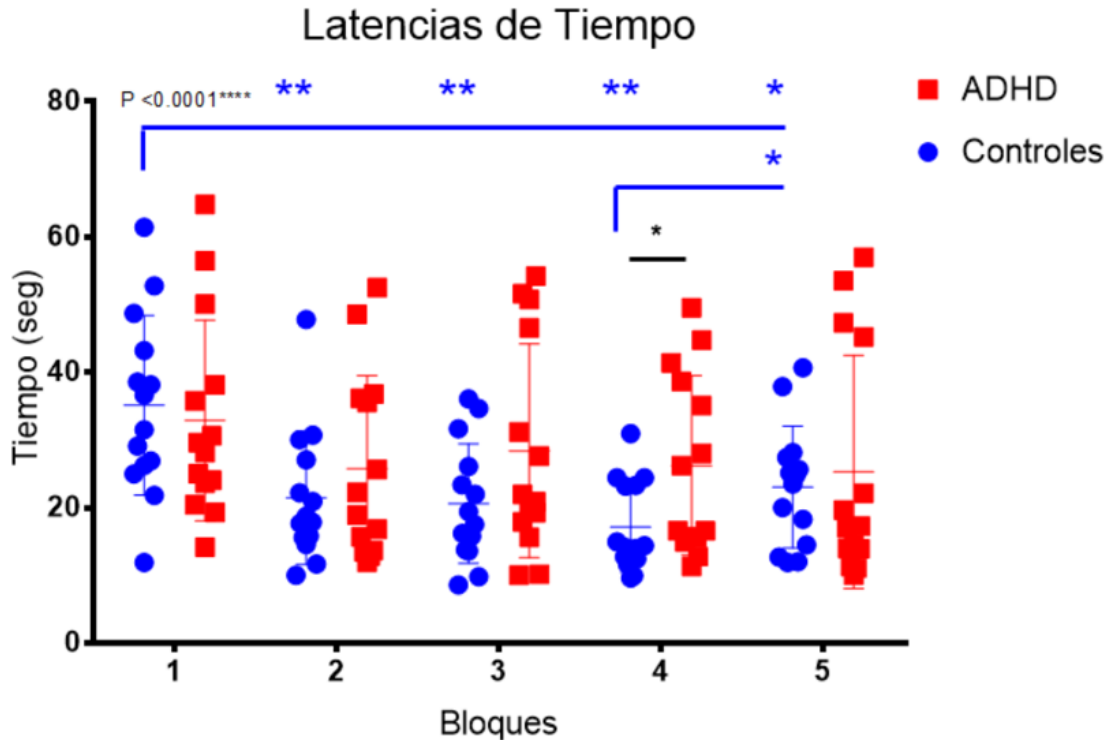
Las pruebas de comparación múltiple, mediante el test de Sidak, no mostraron diferencias entre bloques de cada grupo. Sin embargo, el test U Mann-Whitney aplicado a cada bloque para comparar los grupos muestra diferencias significativas sólo en el bloque 4 (prueba U Mann-Whitney; bloque 1,  $P = 0.4616$ ; bloque 2,  $P =$

0.5339; bloque 3,  $P = 0.2430$ ; bloque 4,  $P = 0.0240^*$ ; bloque 5,  $P = 0.5639$ ; ver fig. 9; Anexo, Tabla 1).

A fin de determinar las diferencias intra-sujetos para todos los bloques para evaluar el efecto de aprendizaje, se realizó un ANOVA de una vía con medidas repetidas, con la corrección del índice Geisser-Greenhouse  $\epsilon$ , para el grupo control y ADHD.



**Figura 8. Latencias de tiempo.** Se muestran los tiempos de reacción, es decir, el tiempo requerido para encontrar la plataforma para el grupo control y el grupo ADHD a lo largo de todos los ensayos (controles:  $mean = 23.4689$ ,  $STD = 7.06142$ ,  $SEM = 1.88724$ ; ADHD:  $mean = 27.7025$ ;  $STD = 11.8081$ ,  $SEM = 3.15584$ ) Las barras representan la desviación estándar y la línea horizontal el promedio. Cada punto es un sujeto. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos (prueba U Mann-Whitney,  $P = 0.3248$ ).



**Figura 9. Latencias por bloques.** Se muestran los tiempos requeridos para encontrar la plataforma del grupo control y del grupo ADHD, para cada bloque de ensayos. No se observan diferencias significativas para el factor grupo, pero sí para el factor bloque (ANOVA de dos vías; bloques: % de variación = 10.55,  $P = 0.0039^{**}$ ; grupo: % de variación = 2.539,  $P = 0.0503$ ). Las barras representan la desviación estándar y la línea horizontal el promedio. Cada punto es un sujeto. Análisis *post hoc* no muestran diferencias para los bloques. Sin embargo, prueba U Mann Whitney muestra diferencias significativas en el bloque 4 ( $P = 0.0240^*$ ). Análisis intra-sujeto muestra diferencias significativas para el grupo control (ANOVA 1 vía medidas repetidas,  $P < 0.0001^{****}$ ). Los asteriscos azules representan las diferencias significativas de cada uno de los bloques del grupo control contra el bloque 1 ( $P$  ajustado del test de Tukey, bloques: 1vs2,  $P = 0.0041^{**}$ ; 1vs3,  $P = 0.0054^{**}$ ; 1vs4,  $P = 0.0017^{**}$ ; 1vs5,  $P = 0.0159^*$ ) y entre el bloque 4 y 5 ( $P = 0.0082^*$ ).

Para el grupo control, se rechaza la hipótesis nula de que existe igualdad de medias, por lo que se concluye que la latencia de tiempo es diferente a lo largo de los 5 bloques ( $F_{2.769\ 36.00} = 11.63$ ;  $P < 0.0001^{****}$ ;  $\epsilon = 0.6923$ ).

Los análisis *post hoc* mediante el test de Tukey muestra que controles presentan diferencias significativas en todos los bloques en sus comparaciones contra el bloque 1, y entre el bloque 4 y 5 (ver Anexo, Tabla 2) reflejando que los tiempos de latencia son distintos para cada grupo y que varían a lo largo de cada bloque, puesto que el tiempo de latencia va disminuyendo a medida que los sujetos van aprendiendo dónde se encuentra la plataforma.

Para el grupo ADHD, se acepta la hipótesis nula de igualdad de medias, esto

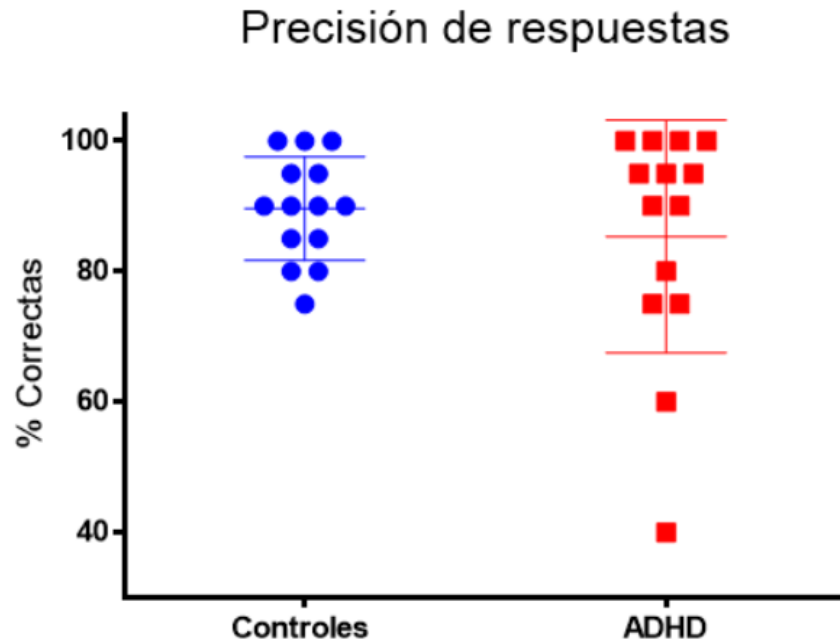
reflejaría que no hay diferencias a lo largo de los bloques ( $F_{2.138\ 27.80} = 1.254$ ;  $P = 0.3029$ ;  $\epsilon = 0.5346$ ). Asimismo, el test de Tukey muestra que niños con ADHD no presentan diferencias significativas entre ninguno de los bloques (**ver Anexo, Tabla 3**). Estos resultados indican que los sujetos controles presentan una mejora en el tiempo que requieren para completar la tarea a lo largo de los bloques de aprendizaje para la variable latencia, mientras que el grupo ADHD no.

#### Precisión de respuestas:

Para medir la precisión de las respuestas, se analizó la tasa de respuestas correctas expresada en porcentajes (tasa de respuestas correctas: controles, mean = 89.6429, STD = 7.95765, SEM = 2.12677; ADHD, mean = 85.3571, STD = 17.8093, SEM = 4.75973), esto corresponde a si el sujeto encontró o no la plataforma escondida antes de transcurrir 1 minuto en todos los ensayos. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuestas correctas entre grupo control y ADHD (prueba U Mann-Whitney,  $P = 0.9793$ , **ver fig. 10**).

Para conocer si la precisión de las respuestas depende del grupo (control y ADHD) y/o de los bloques, se realizó un ANOVA de dos vías. Este análisis muestra que sólo el factor bloque es una fuente de variación, mostrando diferencias significativas (grupo: % de variación = 1.131,  $P = 0.1833$ ; bloques: % de variación = 11.98,  $P = 0.0013^{**}$ ). Este parámetro muestra que la tasa de respuestas cambia entre bloques, ya que la tasa de respuestas mejora progresivamente. Sin embargo, las comparaciones múltiples del ANOVA de 2 vías, mediante el test de Sidak, muestra que no hay diferencias significativas entre los grupos (**ver Anexo, Tabla 4**).

Las pruebas U Mann-Whitney adicionales no muestran diferencias significativas para cada bloque entre grupos (bloque 1,  $P = 0.1496$ ; bloque 2,  $P = 0.7714$ ; bloque 3,  $P = 0.2527$ ; bloque 4,  $P = 0.0667$ ; bloque 5 =  $0.2614$ ; **ver fig. 11**).

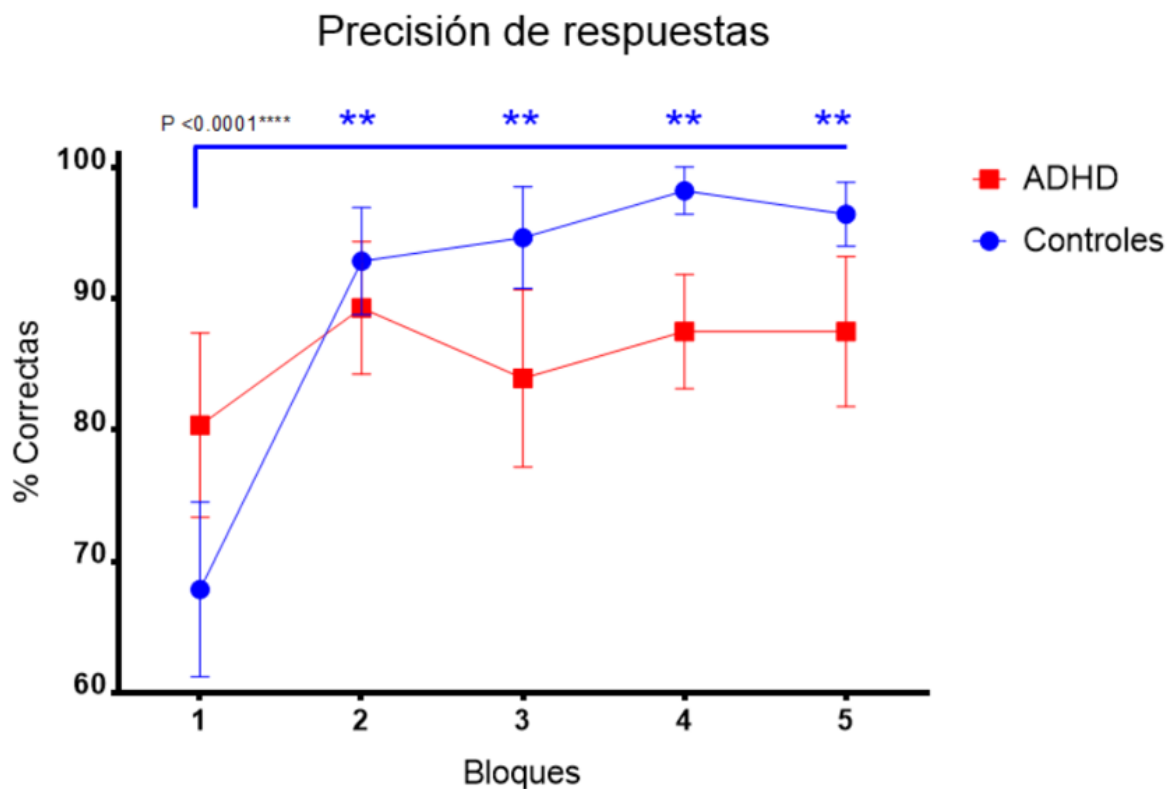


**Figura 10. Precisión de respuestas.** Se muestra la tasa de respuestas correctas en porcentaje promedio para ambos grupos (controles,  $mean = 89.6429$ ,  $STD = 7.95765$ ,  $SEM = 2.12677$ ; ADHD,  $mean = 85.3571$ ,  $STD = 17.8093$ ,  $SEM = 4.75973$ ) esto corresponde a si el sujeto encontró o no la plataforma escondida antes de transcurrir 1 minuto en todos los ensayos. Las barras representan la desviación estándar y la línea horizontal el promedio. Cada punto es un sujeto. No se observan diferencias significativas (prueba U Mann-Whitney,  $P = 0.9793$ ).

Para conocer las diferencias intra-sujetos para todos los bloques por efecto del aprendizaje, se realizó un ANOVA de una vía con medidas repetidas, con la corrección del índice Geisser-Greenhouse  $\epsilon$ , para el grupo control y ADHD.

Para el grupo control, se rechaza la hipótesis nula de que existe igualdad de medias, por lo que se concluye que la tasa de respuestas correctas es diferente a lo largo de los 5 bloques ( $F_{2.758 \ 35.86} = 10.22$ ;  $P < 0.0001^{****}$ ;  $\epsilon = 0.6896$ ) para este grupo. Análisis *post hoc* mediante el test de Tukey confirma estas diferencias para cada uno de los bloques comparados contra el bloque 1 (**ver Anexo, Tabla 5**).

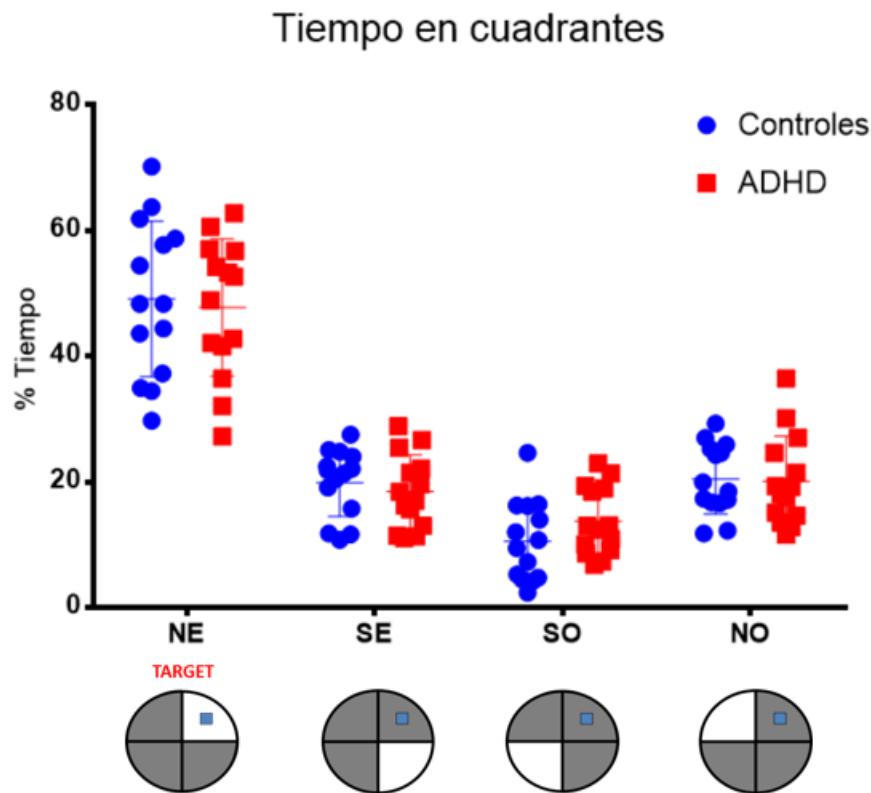
Para el grupo ADHD, se acepta la hipótesis nula de igualdad de medias, esto reflejaría que no hay diferencias a lo largo de los bloques ( $F_{2,019} 26,25 = 0.9028$ ;  $P = 0.4185$ ;  $\epsilon = 0.5047$ ). El test de Tukey muestra que niños con ADHD no presentan diferencias significativas entre los bloques (**ver Anexo, Tabla 6**). Estos resultados muestran que los niños controles mejoran significativamente su rendimiento, aumentando en los bloques su tasa de respuestas correctas, a diferencia de niños con ADHD quienes no muestran una mejora progresiva en su desempeño.



**Figura 11. Precisión por bloques.** Se muestra la tasa de respuestas correctas en porcentaje promedio para ambos grupos y para cada bloque, esto corresponde a si el sujeto encontró o no la plataforma escondida antes de transcurrir 1 minuto en todos los ensayos de cada bloque. Las barras representan el error estándar de la media. Cada punto es el promedio de un grupo en un determinado bloque. No se observan diferencias significativas entre grupos (grupo: % de variación = 1.131,  $P = 0.1833$ ). Existen diferencias significativas para el factor bloque (bloques: % de variación = 11.98,  $P = 0.0013^{**}$ ). Análisis intra-sujeto muestra diferencias significativas para el grupo control (ANOVA 1 vía medidas repetidas,  $P < 0.0001^{****}$ ). Los asteriscos azules representan las diferencias significativas de cada uno de los bloques del grupo control contra el bloque 1 ( $P$  ajustado del test de Tukey, bloques: 1vs2,  $P = 0.0068^{**}$ ; 1vs3,  $P = 0.0056^{**}$ ; 1vs4;  $P = 0.0061^{**}$ ; 1vs5,  $P = 0.0082^{**}$ ).

Tiempo cumplido en cuadrante objetivo:

Se evaluó el porcentaje de tiempo cumplido en cada cuadrante de la piscina virtual a lo largo de todos los ensayos. Se encontró que los niños con ADHD no muestran diferencias significativas en comparación a controles en relación al tiempo que ocupan en el cuadrante objetivo buscando la plataforma escondida (Cuadrante *Target*: controles,  $mean = 47.11$ ,  $STD = 12.41$ ,  $SEM = 3.317$ ; ADHD,  $mean = 47.74$ ,  $STD = 10.90$ ,  $SEM = 2.914$ ; pruebas U Mann-Whitney test para cada cuadrante; Cuadrante *Target* NE,  $P = 0.6913$ ; SE,  $P = 0.4762$ ; SO,  $P = 0.1485$ ; NO,  $P = 0.8276$ ; ver fig. 12).



**Figura 12. Tiempo cumplido en cuadrante objetivo.** Se muestra el porcentaje de tiempo promedio cumplido para los 4 cuadrantes de la piscina virtual en todos los ensayos para cada grupo. Abajo, cada círculo representa la piscina virtual, el cuadrado azul representa la ubicación de la plataforma, y el color blanco representa cada cuadrante. Las barras representan la desviación estándar y la línea horizontal el promedio. No existen diferencias significativas entre los grupos para el tiempo en el cuadrante objetivo (NE), para el cuadrante sureste (SE), el suroeste (SO), ni el Noroeste (NO) (pruebas U Mann-Whitney, NE,  $P = 0.6913$ ; SE,  $P = 0.4762$ ; SO,  $P = 0.1485$ ; NO,  $P = 0.8276$ ).

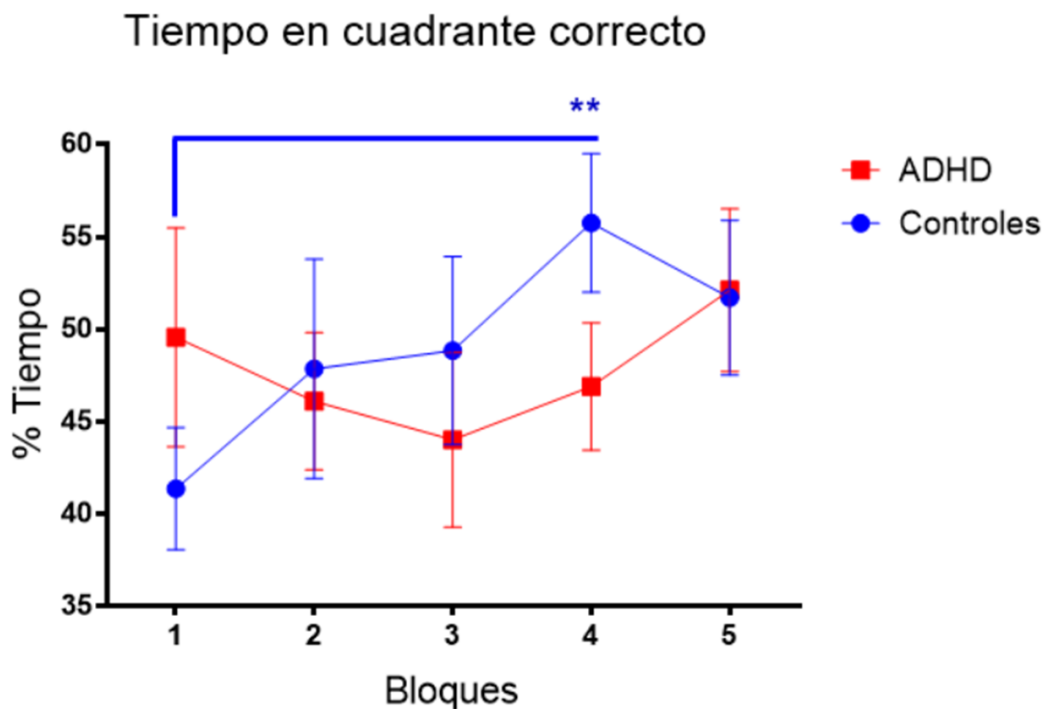
Se realizó un ANOVA de dos vías a fin de establecer si el porcentaje de tiempo transcurrido en el cuadrante objetivo a través de los bloques depende del grupo (control y ADHD) y/o de los bloques. Se encontró que los bloques y los grupos no



constituyen una fuente de variación (bloque: % de variación = 2.495,  $P = 0.4909$ ; grupo: % de variación = 0.1656,  $P = 0.6339$ ).

Las múltiples comparaciones del ANOVA de 2 vías, mediante el test de Sidak, tampoco muestra diferencias significativas entre bloques de los distintos grupos. Asimismo, mediante las pruebas U Mann-Whitney tampoco presentan diferencias significativas entre grupos, para cada bloque (**ver fig. 13, Anexo, Tabla 7**).

Para conocer las diferencias intra-sujetos para todos los bloques por efecto del aprendizaje, se realizó un ANOVA de una vía con medidas repetidas, con la corrección del índice Geisser-Greenhouse  $\epsilon$ , para el grupo control y ADHD.



**Figura 13. Tiempo cumplido en cuadrante objetivo.** Se muestra el porcentaje de tiempo promedio cumplido en el cuadrante correcto (NE) de la piscina virtual, para cada bloque y para cada grupo. Es decir, el porcentaje de tiempo que los sujetos se encuentran dentro del cuadrante donde está ubicada la plataforma. Las barras representan el error estándar del promedio. Cada punto es el promedio de un grupo en un determinado bloque. No se encontraron diferencias significativas (ANOVA 2 vías, bloque: % de variación = 2.495,  $P = 0.4909$ ; grupo: % de variación = 0.1656,  $P = 0.6339$ ). Análisis intra-sujeto muestra que no existen diferencias significativas. El test de Tukey muestra diferencias sólo entre bloque 1 y 4 de controles ( $P$  ajustado = 0.0094\*\*).

Para ambos grupos (control y ADHD), se acepta la hipótesis nula de que existe

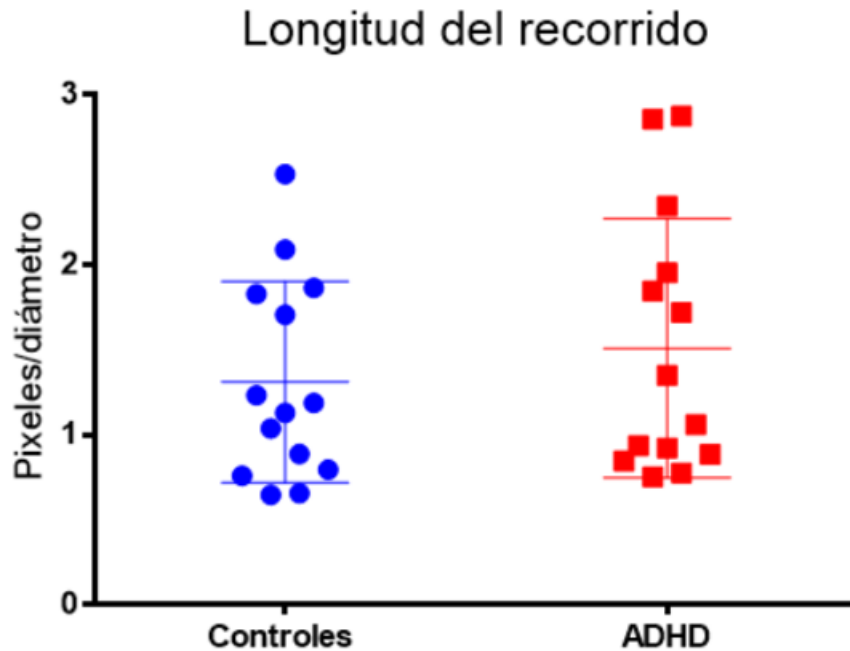
igualdad de medias, por lo que se concluye que el porcentaje de tiempo cumplido en el cuadrante objetivo no difiere a lo largo de los 5 bloques (controles:  $F_{2.587\ 33.63} = 2.317$ ,  $P = 0.1013$ ,  $\epsilon = 0.6467$ ; ADHD:  $F_{2.633\ 34.23} = 0.6639$ ;  $P = 0.5611$ ;  $\epsilon = 0.6583$ ). Sin embargo, los análisis *post hoc* mediante el test de Tukey muestra que controles presenta diferencias significativas en el bloque 1 contra el bloque 4, y el grupo ADHD no presenta ninguna diferencia significativa entre bloques (**ver Anexo, Tabla 8 y Tabla 9**). Por lo tanto, para esta variable, ninguno de los grupos mejora significativamente su desempeño a lo largo de los bloques.

#### Longitud del recorrido:

La longitud del recorrido fue expresada como una razón de los pixeles atravesados en relación al diámetro de la piscina (controles,  $mean = 1.310$ ,  $STD = 0.5936$ ,  $SEM = 0.1587$ ; ADHD,  $mean = 1.508$ ,  $STD = 0.7633$ ,  $SEM = 0.2040$ ), y se observa que la longitud promedio del recorrido total no presenta diferencias significativas (prueba U Mann-Whitney test,  $P = 0.5339$ , **ver fig. 14**).

Para determinar si la longitud del recorrido depende del grupo (control y ADHD) y/o de los bloques, se realizó un ANOVA de dos vías. Se encontró que sólo los bloques constituyen una fuente de variación (bloque: % de variación = 10.80,  $P = 0.0037^{**}$ ), pero no los grupos (grupo: % de variación = 1.106,  $P = 0.1975$ ). Sin embargo, el test de Sidak muestra que no hay diferencias entre los bloques del grupo control contra los bloques del grupo ADHD. Las pruebas U Mann-Whitney muestran diferencias significativas para el bloque 4 (bloque 1,  $P = 0.3697$ ; bloque 2,  $P = 0.3715$ ; bloque 3,  $P = 0.2249$ ; bloque 4,  $P = 0.0496^*$ ; bloque 5 = 0.9914; **ver fig. 15; Anexo, Tabla 10**).

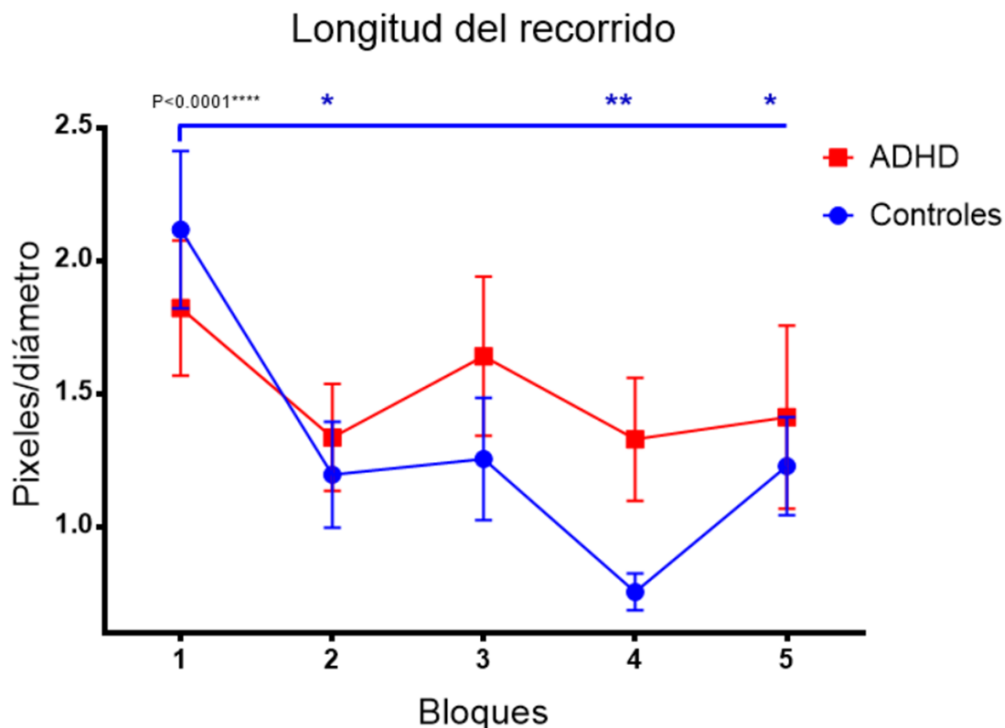
Para observar las diferencias intra-sujetos para todos los bloques por efecto del aprendizaje por la práctica, se realizó un ANOVA de una vía con medidas repetidas, con la corrección del índice Geisser - Greenhouse épsilon, para el grupo control y ADHD.



**Figura 14. Longitud del recorrido.** Se compara la longitud del recorrido promedio total entre ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas (controles, mean = 1.310; STD = 0.5936; SEM = 0.1587; ADHD, mean = 1.508, STD = 0.7633, SEM = 0.2040; prueba U Mann-Whitney, P = 0.5339).

Para el grupo control se rechaza la hipótesis nula de que existe igualdad de medias, por lo que la longitud del recorrido difiere a lo largo de los 5 bloques ( $F_{2.793\ 36.31} = 10.66$ ;  $P = <0.0001^{****}$ ; épsilon = 0.6982). Los análisis *post hoc* mediante el test de Tukey muestra que los controles presentan diferencias significativas en los bloques 2, 4 y 5 comparados con el bloque 1 (ver Anexo, Tabla 11). En cambio, para el grupo ADHD, se acepta la hipótesis nula de que existe igualdad de medias, por lo que la longitud del recorrido es semejante a lo largo de los 5 bloques ( $F_{1.794\ 23.32} = 1.187$ ;  $P = 0.3184$ ; épsilon = 0.4485). Los análisis *post hoc* mediante el test de Tukey muestran que el grupo ADHD no presenta diferencias significativas entre bloques (ver Anexo, Tabla 12). Para esta variable, los niños controles muestran una mejora del rendimiento,

disminuyendo la distancia recorrida en el laberinto de agua, a diferencia de los niños con ADHD.

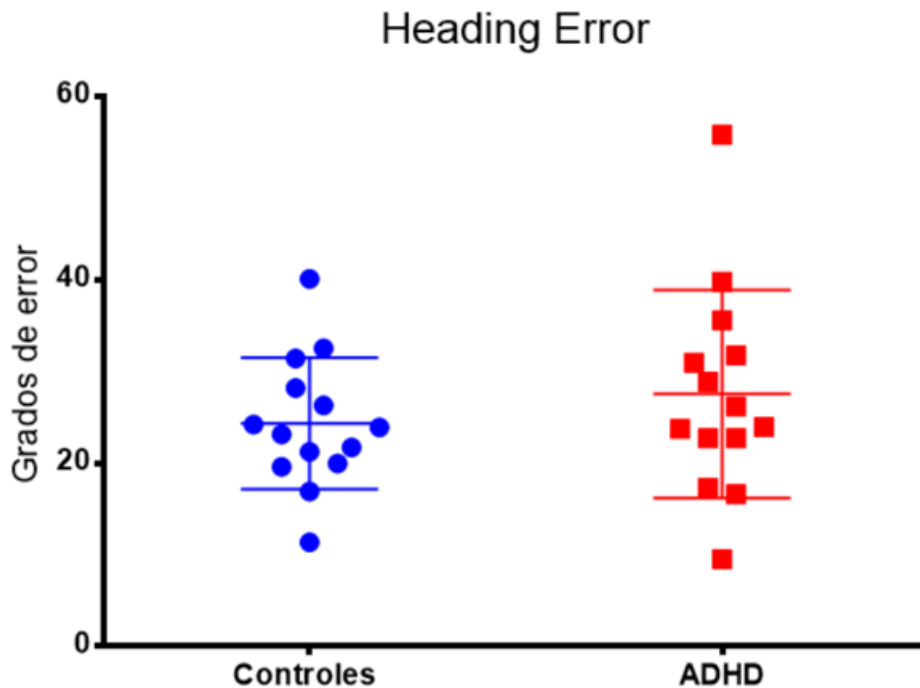


**Figura 15. Longitud del recorrido por bloques.** Se muestra la longitud promedio del recorrido por cada bloque de ensayos y para cada grupo. Cada punto es el promedio de un grupo en un determinado bloque. Las barras representan el error estándar del promedio. El factor bloque es una fuente de variación (ANOVA 2 vías, bloque: % de variación = 10.80,  $P = 0.0037^{**}$ ; grupo: % de variación = 1.106,  $P = 0.1975$ ). No se encontraron diferencias significativas en los test de comparaciones múltiples. Análisis intra-sujeto muestra diferencias significativas para el grupo control (ANOVA 1 vía medidas repetidas,  $P < 0.0001^{****}$ ). Los asteriscos azules representan las diferencias significativas del bloque 1 contra el 2, 4 y 5, del (P ajustado del test de Tukey, bloques: 1vs2,  $P = 0.0178^*$ ; 1vs4,  $P = 0.0027^{**}$ , 1vs5,  $P = 0.0173^*$

### Heading error:

*Heading error*, es medida como la desviación angular desde una trayectoria directa desde el punto de inicio hasta el centro de la plataforma escondida, y se calcula cuando la distancia del sujeto es mayor al 25% del diámetro de la piscina desde el punto de inicio. Si el sujeto encuentra la plataforma antes de cumplir el criterio, entonces se utiliza el último punto previo a subirse a la plataforma para calcular el *heading error* (controles,  $mean = 24.3096$ ,  $STD = 7.16233$ ,  $SEM = 1.91421$ ; ADHD,  $mean = 27.5223$ ;  $STD = 11.3346$ ;  $SEM = 3.02931$ ). No se observan diferencias significativas entre

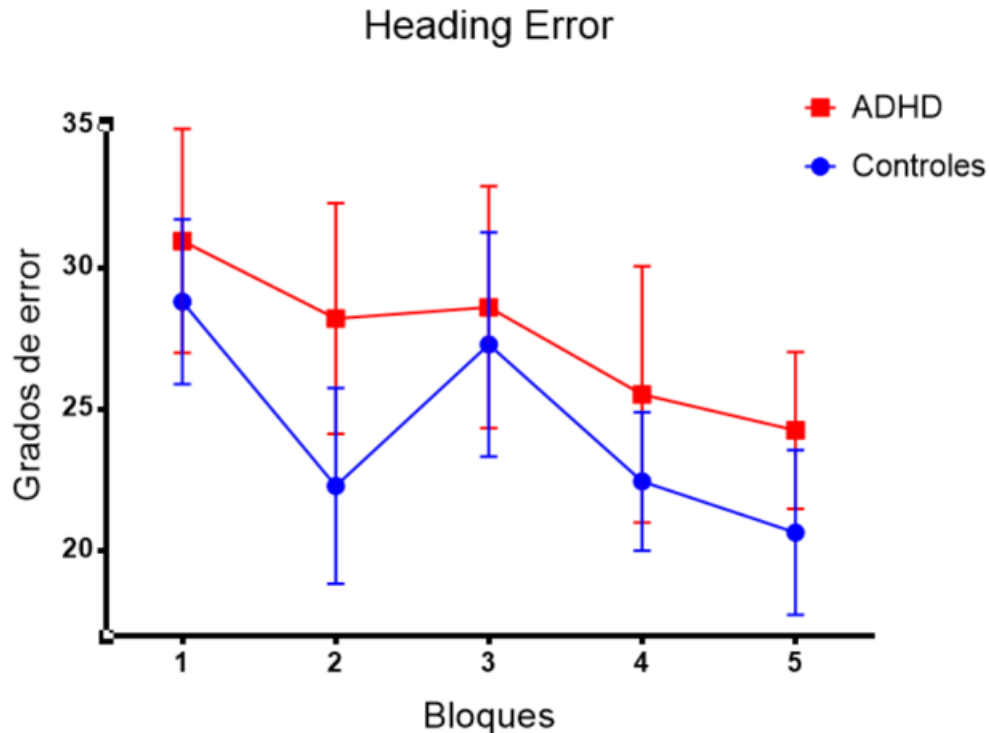
grupos (prueba U Mann-Whitney,  $P = 0.5046$ ; ver fig. 16).



**Figura 16. Heading error.** Se compara la desviación angular promedio desde una trayectoria directa desde el punto de inicio hasta el centro de la plataforma escondida. Cada punto es un sujeto. Las barras representan la desviación estándar y la línea horizontal, el promedio. No se encontraron diferencias significativas (prueba Mann-Whitney,  $P = 0.5046$ ).

Mediante el análisis de ANOVA de 2 vías, se encontró ni los factores grupo ni bloques constituyen una fuente de variación (ANOVA 2 vías, bloque: % de variación = 4.032,  $P = 0.2404$ ; grupo: % de variación = 1.448,  $P = 0.1598$ ). Las pruebas de comparaciones múltiples y prueba de U Mann-Whitney no muestran diferencias significativas (pruebas U Mann-Whitney, bloque 1,  $P = 0.8276$ ; bloque 2,  $P = 0.3963$ ; bloque 3,  $P = 0.7585$ ; bloque 4,  $P = 0.8980$ ; bloque 5,  $P = 0.2430$ ; ver fig. 17; Anexo, Tabla 13).

Para observar las diferencias intra-sujetos para todos los bloques por efecto del aprendizaje, se realizó un ANOVA de una vía con medidas repetidas, con la corrección del índice Geisser-Greenhouse  $\epsilon$ , para el grupo control y ADHD.



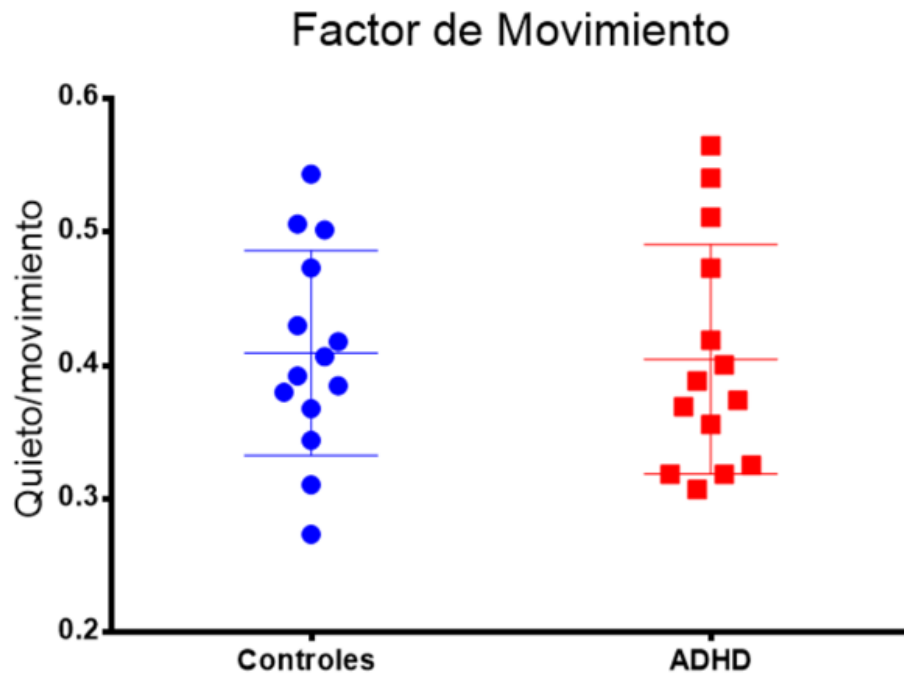
**Figura 17. Heading error por bloques.** Se muestra la desviación angular promedio por cada bloque de ensayos y para cada grupo. Cada punto es el promedio de los sujetos de un grupo para un determinado bloque. No se encontraron diferencias significativas (ANOVA de dos vías, bloque: % de variación = 4.032;  $P = 0.2404$ ; grupo: % de variación = 1.448,  $P = 0.1598$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la evolución del aprendizaje, para ninguno de los 2 grupos (ANOVA 1 vía de medidas repetidas, controles:  $P = 0.2130$ ; ADHD:  $P = 0.4699$ ).

Tanto para el grupo control como para el grupo ADHD, se acepta la hipótesis nula de que existe igualdad de medias, por lo que se concluye que la desviación angular es semejante a lo largo de los 5 bloques para ambos grupos (controles:  $F_{3,252} 42,28 = 1.550$ ;  $P = 0.2130$ ;  $\epsilon = 0.8130$ ; ADHD:  $F_{2,969} 38,60 = 0.8583$ ;  $P = 0.4699$ ;  $\epsilon = 0.7423$ ). Los análisis *post hoc* mediante el test de Tukey muestran que controles y ADHD no presentan diferencias significativas entre bloques (**ver Anexo, Tabla 14 y Tabla 15**). Por lo tanto, ambos grupos no muestran diferencias en el progreso del rendimiento a lo largo de los bloques.

#### Factor de movimiento:

Debido a la alta relación existente mostrada en diversas evidencias científicas,

donde se ha visto que theta está altamente relacionada a movimiento, se construyó un factor de movimiento basado en los momentos en que los sujetos se encontraban desplazándose en la piscina virtual y cuando se encontraban quietos. Cuando se movían, se le asignó el valor 1, y cuando no, el valor 0 (controles,  $mean = 0.4093$ ,  $STD = 0.07655$ ,  $SEM = 0.02046$ ; ADHD,  $mean = 0.4046$ ,  $STD = 0.08572$ ,  $SEM = 0.02291$ ). No se encontraron diferencias significativas entre grupos (U Mann-Whitney test,  $P = 0.7251$ , ver fig. 18).

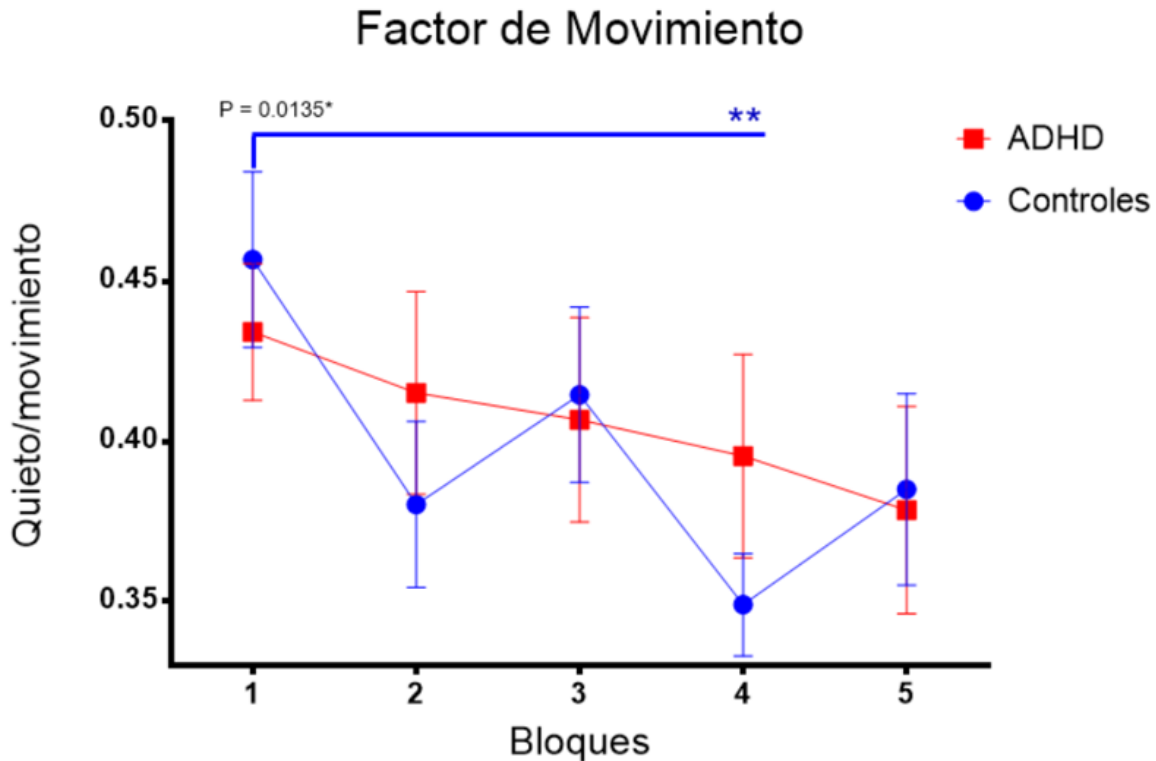


**Figura 18. Factor de movimiento.** A partir de los momentos en que los sujetos se encontraban quietos o desplazándose, se construyó un factor que representa 0 (cuando no se movían) y 1 cuando se están moviendo. Cada punto es un sujeto. Las barras representan la desviación estándar y la línea horizontal es el promedio. Se compara el factor de movimiento, es decir, el promedio de cuánto se mueven o no, los sujetos durante la tarea. No se observan diferencias significativas (prueba U Mann-Whitney,  $P = 0.7251$ ).

Mediante el análisis de ANOVA de 2 vías, se encontró que ninguno de ambos factores grupo y bloques, constituyen una fuente de variación (ANOVA 2 vías, bloque: % de variación = 5.923,  $P = 0.0863$ ; grupo: % de variación = 0.1776,  $P = 0.6178$ ).

Las pruebas de comparaciones múltiples (Sidak) y pruebas U Mann-Whitney no

muestran diferencias significativas entre bloques (bloque 1,  $P = 0.5639$ ; bloque 2,  $P = 0.4221$ ; bloque 3,  $P = 0.7929$ ; bloque 4,  $P = 0.2620$ ; bloque 5,  $P = 0.6913$ ; ver fig. 19; Anexo, Tabla 16).



**Figura 19. Factor de movimiento por bloques.** Se muestra el factor de movimiento promedio por cada bloque de ensayos por cada bloque de ensayos y para cada grupo. Cada punto es el promedio de sujetos de un grupo en un determinado bloque. Las barras representan el error estándar de la media. No se encontraron diferencias significativas (ANOVA de dos vías, bloque: % de variación = 5.923,  $P = 0.0863$ ; grupo: % de variación = 0.1776,  $P = 0.6178$ ). El progreso de aprendizaje mostró diferencias significativas sólo para el grupo control (ANOVA de 1 vía de medidas repetidas,  $P = 0.0135^*$ ). Las diferencias se encuentran entre el bloque 1 contra el 5 (test de tukey,  $P$  ajustado = 0.0046\*\*).

Para observar las diferencias en movimiento intra-sujetos para todos los bloques, se realizó un test de ANOVA de 1 vía con la corrección del índice Geisser-Greenhouse épsilon, con un test de Tukey de comparaciones múltiples, tanto para el grupo control, como para el grupo ADHD.

El grupo control muestra diferencias en el factor de movimiento a través de los 5 bloques ( $F_{2.843\ 36.96} = 4.158$ ;  $P = 0.0136^*$ , épsilon = 0.7107). Las diferencias, de acuerdo a los análisis *post hoc* (test de Tukey), se encuentran en los bloques 1 y 4. Para el grupo ADHD, tampoco se encontraron diferencias significativas, mostrando



semejanzas en el movimiento a través de los 5 bloques ( $F_{2,286} 29.72 = 0.8359$ ;  $P = 0.4573$ ,  $\epsilon = 0.5714$ ). El test de Tukey tampoco arrojó diferencias entre los bloques (**ver Anexo, Tabla 17 y Tabla 18**).

A continuación, se presenta un cuadro resumen de los resultados conductuales promedio para cada grupo y su significancia.

### Cuadro resumen resultados conductuales

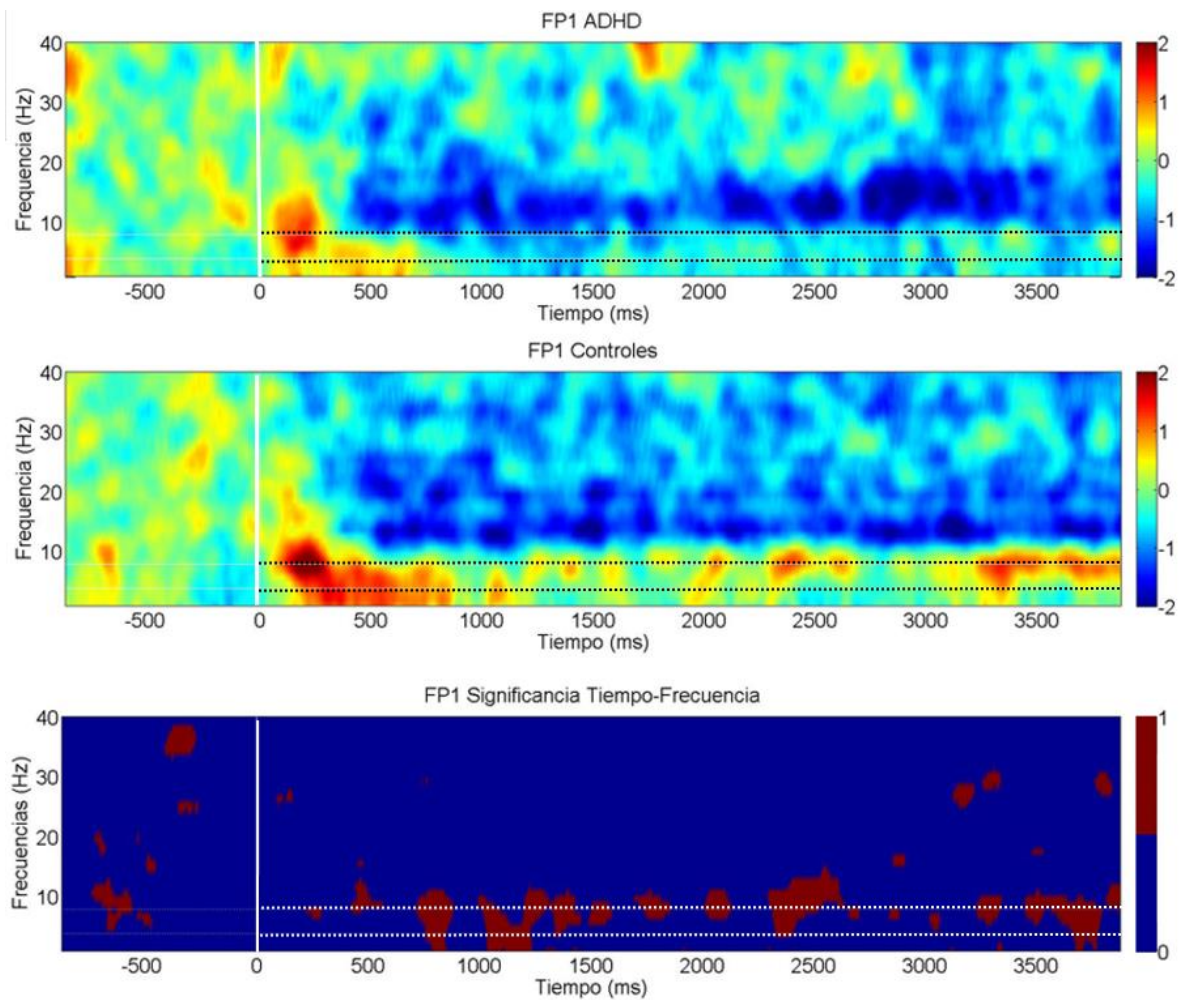
Parámetro conductual	Controles	ADHD	Valor de P	Anova-1-vía de medidas repetidas a lo largo de los bloques	
				Controles	ADHD
Latencia de tiempo (seg)	23.4689	27.7025	$P = 0.3248$	$P < 0.0001^{****}$	$P = 0.3029$
Precisión (%)	89.6429	85.3571	$P = 0.9793$	$P < 0.0001^{****}$	$P = 0.4185$
Tiempo en cuadrante (%)	47.11	47.74	$P = 0.6913$	$P = 0.1013$	$P = 0.5611$
Longitud del recorrido	1.310	1.508	$P = 0.5339$	$P < 0.0001^{****}$	$P = 0.3184$
<i>Heading Error</i> (grados)	24.3096	27.5223	$P = 0.5046$	$P = 0.2130$	$P = 0.4699$
Factor de Movimiento	0.4093	0.4046	$P = 0.7251$	$P = 0.0136^*$	$P = 0.4573$

**Tabla resultados conductuales.** Este cuadro resume los principales resultados encontrados en los parámetros conductuales. Se encontró que, al comparar las variables entre grupos, no se observan diferencias significativas. Sin embargo, al evaluar la evolución de las variables conductuales a lo largo del aprendizaje por bloque, se observa que los sujetos controles mejoran su rendimiento en 4 parámetros: Latencia, tasa de respuestas correctas, longitud del recorrido y en el factor de movimiento, a diferencia del grupo ADHD que no mejora en ninguno de estos parámetros.

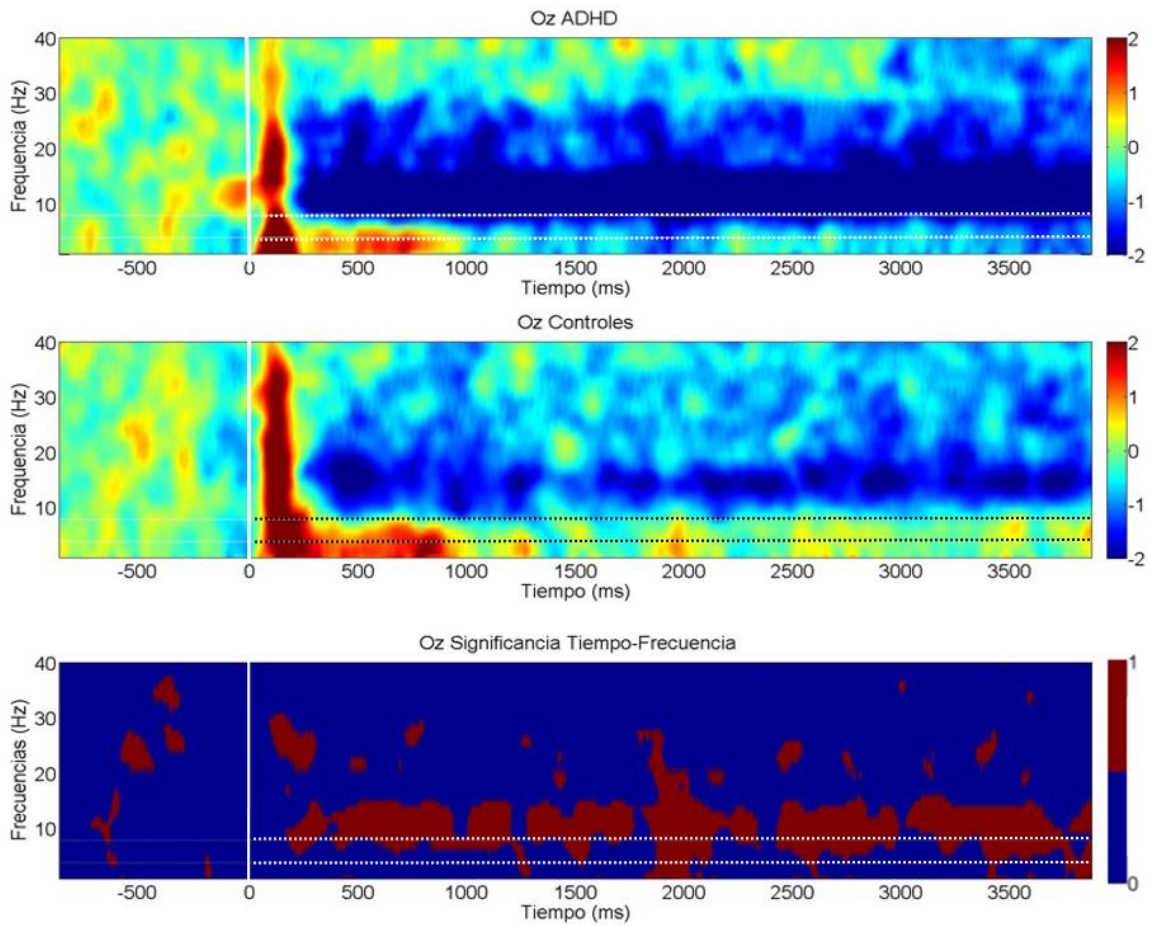
### Análisis del espectro de frecuencias.

Se realizó una descomposición tiempo-frecuencia, mediante la transformación de Fourier por ventanas cortas, en la época de 1 segundo previo al inicio de la tarea, y los 4 segundos posteriores. Posteriormente, se observa la actividad oscilatoria por electrodo y se grafica el espectrograma de frecuencias por electrodo normalizado a Z-Score en cartas tiempo-frecuencia (**ver fig.21**). Además, se representa el mapa





**Figura 21. Espectrograma de frecuencias.** Se grafican las cartas tiempo-frecuencia del electrodo Fp1, para el grupo control y el grupo ADHD, promedio de todos los ensayos, durante 1 segundo previo y 4 segundos posteriores a la navegación espacial. Se observa un aumento de poder en la banda de frecuencia theta para el grupo control en comparación a niños con ADHD. Bajo las cartas tiempo-frecuencia, se encuentran cartas que muestran los puntos en el tiempo (en rojo) en el que se observan diferencias significativas mediante el test de permutaciones ( $P < 0.05$ ). El 0 marca el inicio de la tarea y las líneas blancas y negras horizontales indican dónde se encuentra el rango de frecuencia entre 4 y 8 Hz.



**Figura 22. Espectrograma de frecuencias.** Se grafican las cartas tiempo-frecuencia del electrodo Oz, para el grupo control y el grupo ADHD, promedio de todos los ensayos, durante 1 segundo previo y 4 segundos posteriores a la navegación espacial. Se observa un aumento de poder en la banda de frecuencia theta para el grupo control y una fuerte disminución en alpha, para el grupo ADHD en comparación a su contraparte respectiva. Bajo las cartas tiempo-frecuencia, se encuentran cartas que muestran los puntos en el tiempo (en rojo) en el que se observan diferencias significativas mediante el test de permutaciones ( $P < 0.05$ ). El 0 marca el inicio de la tarea y las líneas blancas y negras horizontales indican dónde se encuentra el rango de frecuencia entre 4 y 8 Hz.

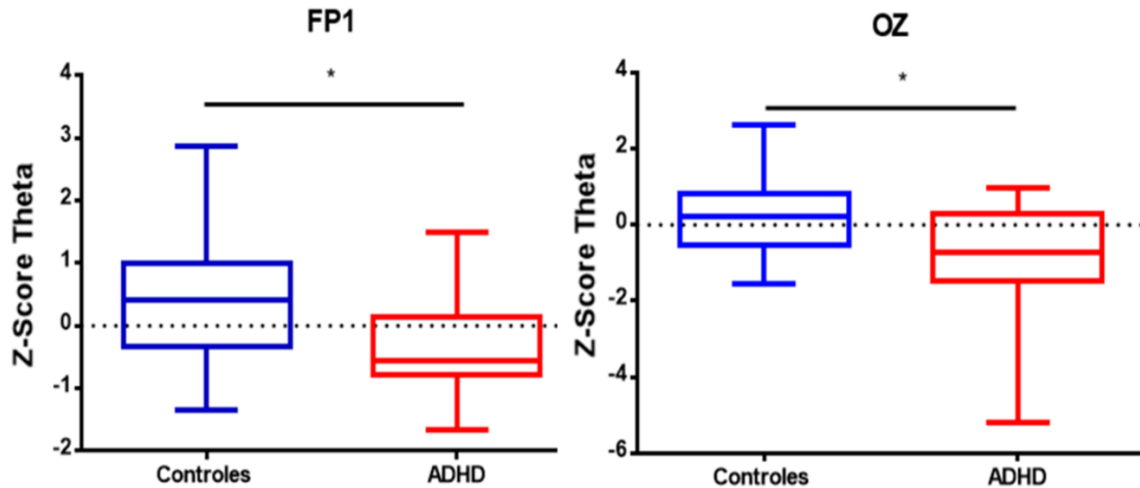


Figura 23. Theta Z-score del electrodo Fp1 y Oz. Se muestra las puntuaciones normalizadas del poder de la banda de frecuencia theta perteneciente al electrodo Fp1 y al electrodo Oz durante los primeros 4 segundos de navegación. Controles presentan un mayor contenido de frecuencia theta que el grupo ADHD para estos electrodos (FP1: controles, mean = 0.4115, STD = 1.078, SEM = 0.2882; ADHD, mean = -0.3703, STD = 0.8153; SEM = 0.2179, test U Mann Whitney, P = 0.0309\*; OZ: controles, mean = 0.2183, STD = 1.014, SEM = 0.2711; ADHD, mean = -0.8405, STD = 1.561, SEM = 0.4171; test U Mann Whitney, P = 0.0393\*).

### Correlaciones: poder de la frecuencia theta y rendimiento conductual.

Debido a que se busca conocer una relación entre las características electrofisiológicas y la memoria espacial, se realizaron análisis de correlaciones entre la variable actividad theta (poder normalizado) promedio por sujeto y los parámetros conductuales promedio por sujeto (latencia de tiempo, distancia recorrida, *heading error*, tiempo transcurrido en cuadrante objetivo y el factor de movimiento), mediante el test de correlaciones de Spearman para todos los electrodos del grupo control y el grupo ADHD.

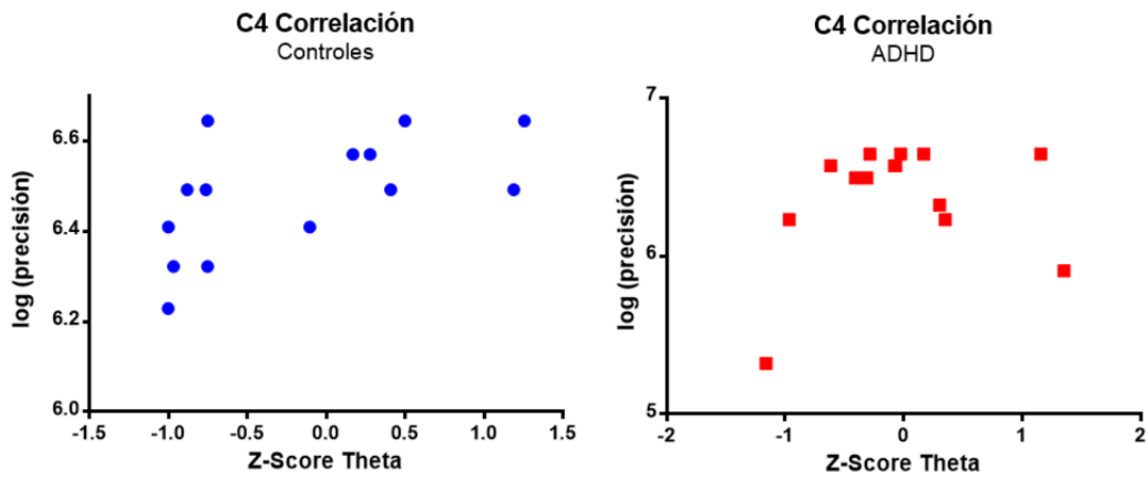
A continuación, se muestra un cuadro resumen de las correlaciones de Spearman positivas y negativas significativas que se encontraron para el grupo control, y 1 figura representativa para cada uno de los siguientes parámetros conductuales: precisión (respuestas correctas), longitud del recorrido, y factor de movimiento que están en la tabla (**ver fig. 24, 25 y 26**).

### Cuadro de correlaciones significativas

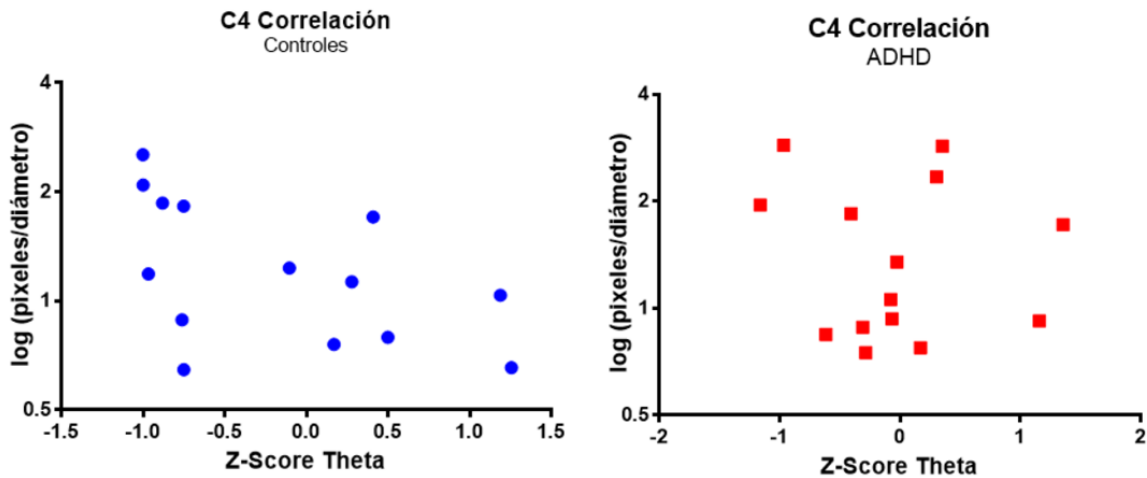
Parámetro conductual	Electrodo	Coefficiente de correlación de Spearman	Valor de P
Tiempo (seg)	TP7	$\rho = 0.6000$	$P = 0.0261^*$
	CP3	$\rho = 0.5385$	$P = 0.0500^*$
Precisión (%)	C4	$\rho = 0.7034$	$P = 0.0064^{**}$
	CPZ	$\rho = 0.6631$	$P = 0.0117^*$
	CP4	$\rho = 0.6451$	$P = 0.0149^*$
	PZ	$\rho = 0.5376$	$P = 0.0499^*$
Tiempo en cuadrante (%)	C4	$\rho = 0.6088$	$P = 0.0236^*$
	CP4	$\rho = 0.6440$	$P = 0.0153^*$
	PZ	$\rho = 0.5780$	$P = 0.0333^*$
	P4	$\rho = 0.5912$	$P = 0.0288^*$
Longitud del recorrido	C4	$\rho = -0.6352$	$P = 0.0171^*$
<i>Heading Error</i> (grados)	F8	$\rho = -0.5824$	$P = 0.0318^*$
	C4	$\rho = -0.6264$	$P = 0.0191^*$
Factor de Movimiento	F8	$\rho = -0.7538$	$P = 0.0027^{**}$
	FT7	$\rho = -0.5956$	$P = 0.0274^*$
	FT8	$\rho = -0.5604$	$P = 0.0401^*$
	CZ	$\rho = -0.7055$	$P = 0.0063^{**}$
	C4	$\rho = -0.6440$	$P = 0.0153^*$
	CPZ	$\rho = -0.6527$	$P = 0.0136^*$
	PZ	$\rho = -0.5780$	$P = 0.0333^*$
	O1	$\rho = -0.5516$	$P = 0.0438^*$
	O2	$\rho = -0.6264$	$P = 0.0191^*$
	PO2	$\rho = -0.6220$	$P = 0.0201^*$



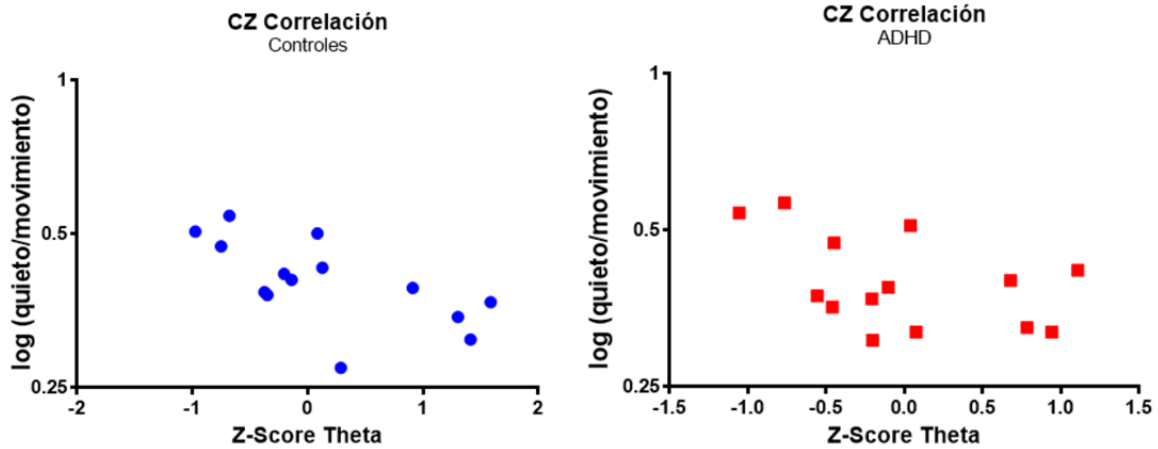
El grupo ADHD mostró una correlación sólo para el poder theta del electrodo CPZ y la precisión de respuestas ( $\rho = 0.5795$ ,  $P = 0.0327^*$ ).



**Figura 24. Correlaciones electrodo C4 y Precisión (respuestas correctas).** Se muestran las correlaciones de Spearman para el poder theta normalizado y respuestas correctas (plataforma encontrada antes de 1 minuto), para controles (izquierda) y ADHD (derecha). Se observa una correlación positiva para el grupo control ( $\rho = 0.7034$ ,  $P = 0.0064^{**}$ ) y ninguna correlación para el grupo ADHD ( $\rho = 0.1835$ ,  $P = 0.5266$ ). El parámetro conductual se representa en escala log 2, formato número log.



**Figura 25. Correlaciones electrodo C4 y longitud del recorrido.** Se muestran las correlaciones de Spearman para el poder theta normalizado y longitud del recorrido, para controles (izquierda) y ADHD (derecha). Se observa una correlación negativa para el grupo control ( $\rho = -0,6352$ ;  $P = 0,0171^*$ ) y ninguna correlación para el grupo ADHD ( $\rho = -0,02418$ ,  $P = 0,9396$ ). El parámetro conductual se representa en escala log 2, formato número antilog.



**Figura 26. Correlaciones electrodo CZ y Factor de Movimiento.** Se muestran las correlaciones de Spearman para el poder theta normalizado y el factor de movimiento, para controles (izquierda) y ADHD (derecha). Se observa una correlación negativa para el grupo control ( $\rho = -0.7055$ ;  $P = 0.0063^{**}$ ) y ninguna correlación para el grupo ADHD ( $\rho = -0.4004$ ,  $P = 0.1535$ ). El parámetro conductual se representa en escala log 2, formato número antilog.

En general, el poder de la banda theta de electrodos centrales, centro-parietales y parietales del grupo control mostraron consistentemente correlacionar con varios parámetros conductuales de rendimiento en la tarea de memoria espacial (CP4, C4, CPZ, PZ), mientras que el poder de esta banda en electrodos frontales, fronto-temporales y occipitales mostraron correlaciones más específicas, sólo al factor de movimiento, y F8 sólo al parámetro de desviación angular. Si bien, la mayoría de las correlaciones muestran una asociación entre a mayor poder de la banda de frecuencia theta, hay un mejor rendimiento, lo contrario aconteció para los electrodos TP7 y CP3, para el parámetro latencia de tiempo.

## DISCUSIÓN

Los niños con ADHD presentan principalmente una dificultad en funciones ejecutivas, especialmente en la capacidad de regular la conducta orientada a una meta de largo o mediano plazo, que requiere la planificación o secuenciación de conductas, e inhibir conductas (control inhibitorio) que buscan recompensas inmediatas. También con frecuencia se observan dificultades en la memoria de trabajo, especialmente la visuoespacial, y la atención focalizada (Aboitiz, 2009).

De acuerdo a las investigaciones realizadas, los niños con ADHD, presentan



una alteración o un desbalance en la vía dopaminérgica fronto-estriatal, cerebelo y amígdala, asociadas a control cognitivo y procesamiento emocional (Castellanos, 2001; Aboitiz, 2009), que explican los síntomas cardinales de este trastorno. Se sabe que el rendimiento en funciones ejecutivas depende de la corteza frontal y una adecuada conexión corticocortical y corticosubcortical, y que estas funciones ejecutivas inciden en el rendimiento de distintas funciones cognitivas. Por ejemplo, como existen conexiones dopaminérgicas hacia el hipocampo que podrían estar comprometidas y conllevar a dificultades asociadas a memoria espacial dependiente de hipocampo, entonces se planteó que podría observarse un rendimiento deficitario en memoria espacial, puesto que esta vía está implicada en el reforzamiento de la memoria (Shohamy & Adcock, 2010).

Entonces, la hipótesis en esta investigación plantea que niños con ADHD presentan alteraciones de la función de redes neuronales, que podrían comprender regiones del giro parahipocampal, y del hipocampo, que se expresan en una afectación de la memoria y aprendizaje espacial y en patrones oscilatorios atípicos donde existan diferencias con controles. Si bien, no se encontraron diferencias significativas en los marcadores canónicos de alteración en memoria espacial, tanto en los grandes promedios, en cada bloque de cada uno de los parámetros conductuales, los resultados conductuales analizados desde el punto de vista del aprendizaje, apoyan esta hipótesis. Los diversos parámetros de la navegación y de la memoria espacial cuando fueron medidos como grandes promedios no evidenciaron afectación en niños con ADHD, puesto que logran realizar la tarea en tiempos similares a controles, presentan una adecuada tasa de respuestas correctas, la distancia que recorren para llegar a la plataforma no muestra diferencias significativas, así como también muestran resultados normales en la desviación angular, el tiempo que transcurren buscando la plataforma en el cuadrante correcto, y la cantidad de movimiento o desplazamiento que realizan dentro del *maze*. Todo esto cuando son medidos en grandes promedios y también en varias comparaciones de un mismo bloque entre grupos. Sin embargo, se observa una importante diferencia a lo largo del proceso de aprendizaje, en la cual 4 de los parámetros conductuales que mejoran significativamente a lo largo de los

bloques en los niños controles, no mejoran o no progresan en los niños con ADHD, sugiriendo una clara diferencia en el procesamiento de la información y en la adquisición del aprendizaje entre ambos grupos. Cuando se analizan los grandes promedios, se pierde el valor informativo de estas diferencias que se evidencian al analizar el progreso del aprendizaje. Esto es consistente con investigaciones que han mostrado la relevancia del hipocampo para el proceso de aprendizaje espacial (Allison et al, 2016; Ramos, 2009; Zhu et al, 2015; Clark, Broadbent & Squire, 2008, Epp, Chow, & Galea, 2013).

En otras palabras, los sujetos controles, lograron mejorar progresivamente en todas las medidas de los parámetros conductuales de forma significativa (a excepción del tiempo transcurrido en el cuadrante correcto, y en la desviación angular), dando cuenta de un adecuado aprendizaje y memoria espacial. En cambio, los niños con ADHD no progresan significativamente a lo largo de los bloques en ninguno de los parámetros conductuales de memoria espacial medidos en esta investigación.

Estos hallazgos dan cuenta de apropiadas funciones de navegación espacial en niños con ADHD, lo que les permite solucionar y cumplir con la demanda de la tarea, pero con un compromiso en la memoria espacial, puesto que el diseño experimental en bloques de una tarea de memoria exige la mejora de la calidad del desempeño a lo largo de las repeticiones. Típicamente, el rendimiento deficitario que presentan los niños con ADHD en tareas cognitivas se le suele adjudicar a sus documentados déficits en funciones ejecutivas dependientes de corteza prefrontal y su compromiso en los sistemas motivacionales (Barkeley, 2006), sin embargo, el desempeño en el *Morris Water Maze* depende primordialmente del hipocampo (Terry, 2009), y no exige una alta demanda de funciones ejecutivas. Existe una amplia evidencia que apoya esto, por ejemplo, ratas con daño en la corteza prefrontal logran rendir adecuadamente en tareas de memoria e integración espacial, a diferencia de ratas que presentan lesiones en hipocampo (Sapiurka, Squire & Clark, 2016). Por tanto, el *Morris Water Maze* virtual es una tarea simple y que se refleja en el buen rendimiento en general de los parámetros conductuales de medida.

Otras investigaciones han encontrado evidencias de la existencia de un compromiso atencional específico en niños con ADHD, bajo paradigmas experimentales que buscan distinguir entre atención orientada al espacio versus atención orientada al objeto. La atención orientada al espacio se refiere a la capacidad de atender a un lugar particular en el espacio, entre otros lugares posibles y la atención orientada al objeto se refiere a la atención a un objeto sin considerar su ubicación, o bien postergando la localización a un plano secundario. Niños con ADHD se guían mejor mediante claves de orientación basada en objetos, que mediante el uso de claves espaciales (López et al, 2006). Esta dificultad en la atención orientada al espacio podría explicarse también por una disfuncionalidad del hipocampo. Para verificar esto, se requiere el uso de este paradigma con técnicas de mejor resolución espacial, como lo es la fMRI. Por lo tanto, las dificultades expresadas en obtener un aprendizaje efectivo a lo largo de los bloques podrían explicarse por dificultades en aprendizaje espacial dependiente de hipocampo.

En cuanto a los resultados de la señal del EEG, se encontraron diferencias en la actividad oscilatoria de la banda de frecuencia theta la cual en la literatura ha mostrado, con distintas técnicas y aproximaciones, tener un rol fundamental en las conductas propias de la navegación y aprendizaje espacial (Laczó et al, 2012; Cornwell et al, 2008; Astur et al, 2002; Goodrich et al, 2009; Ekstrom et al, 2005; Patel et al, 2012). En esta investigación se encontró que, durante la navegación, tanto niños controles sanos como niños con ADHD muestran un aumento de poder en 4-8 Hz, pero que es mayor para controles en electrodos FP1 y OZ, y el aumento del poder en la frecuencia theta, en electrodos centro-parietales fundamentalmente, de los niños del grupo control, correlacionan positivamente con la tasa de respuestas correctas y el porcentaje de tiempo en el cuadrante correcto, es decir, al tener un buen rendimiento o al pasar más tiempo cerca de la plataforma, aparecen mayores valores de poder theta. Sin embargo, contrario a lo esperado y al patrón general de correlaciones del grupo control, se encontró una correlación positiva entre tiempo y poder theta en electrodos TP7 y CP3, contrario a lo encontrado en otras investigaciones (White et al,

2012; Cornwell et al, 2008).

Por otra parte, también se encontraron correlaciones negativas en otros 3 parámetros conductuales: cuando la longitud del recorrido, la desviación angular y el factor de movimiento es menor, hay mayores valores de poder theta para los electrodos frontales, centro-parietales y occipitales, lo que sugiere que esta sea una dinámica cerebral requerida para un adecuado aprendizaje espacial.

La banda theta observada en el electrodo CPZ de niños con ADHD y cuyo aumento se correlaciona con su rendimiento en tasa de respuestas correctas, podría reflejar la contribución que realiza esta banda de frecuencia para la adecuada resolución de esta tarea, pero que no es suficiente para mejorar la calidad del progreso del aprendizaje.

Diversas investigaciones han dado cuenta de la existencia de una correlación negativa entre poder theta y parámetros conductuales como distancia recorrida, latencia de tiempo y una correlación positiva con velocidad/desplazamiento (White et al, 2012; Cornwell et al, 2008; Baker et al., 2015). En esta investigación, contrariamente a lo esperado en el parámetro factor de movimiento, se encontró una correlación negativa, es decir, cuando los niños controles se movían menos durante un trial, tenían menor actividad en la banda de frecuencia theta. Esto puede deberse a que las correlaciones no son exactamente equivalentes a lo descrito previamente porque la relación entre theta y movimiento es con respecto a la velocidad y no a una razón de movimiento como en esta investigación, donde, además, desplazarse menos en la mayoría de las ocasiones podría implicar mejor rendimiento (menor longitud recorrida, mejor latencia de tiempo, etc.) y por lo tanto un aumento de la banda theta.

La extensa evidencia en neuroimagen y electrofisiología apunta a que este paradigma es demandante principalmente de hipocampo. Considerando esto, junto a los parámetros conductuales y electrofisiológicos obtenidos, sostenemos que los resultados en conjunto y considerando la evidencia disponible expuesta en el marco

teórico, sugieren fuertemente una disfunción hipocampal.

Por tanto, este trabajo aporta con antecedentes que permiten una mejor comprensión del ADHD en relación a sus características electrofisiológicas vinculadas a la tarea de navegación y memoria espacial, y el rendimiento *per se* en esta tarea, abriendo además nuevas preguntas científicas pendientes de resolver a partir de este trabajo. Por ejemplo, si distintas oscilaciones emergen durante el aprendizaje de la tarea (primeros ensayos) en relación a las oscilaciones que emergen cuando se evoca la información espacial aprendida (últimos ensayos).

Respecto de futuras consideraciones para investigaciones que usen el paradigma Morris Water Maze virtual, dice relación con las condiciones controles que se pueden utilizar. Esta investigación contempló el análisis de la condición experimental (plataforma invisible), pero existen distintos tipos de condiciones controles que pueden ser de utilidad para futuras investigaciones. Por ejemplo, las oscilaciones que se observan en esta investigación, si bien están asociadas a la resolución de la tarea de navegación y memoria espacial, el diseño experimental no separa el componente de navegación con el componente de memoria espacial, aunque no existen oscilaciones theta diferentes, sí se conocen aumentos de poder en esta banda para condición de memoria espacial en contraste a navegación. Esto es posible de resolver en investigaciones que usen un diseño experimental que considere condiciones control con determinadas características, por ejemplo, el uso de una condición que considere sólo la navegación en una piscina virtual con las mismas características, pero sin ningún objetivo determinado, como la propuesta en Cornwell et al (2008). Otra alternativa es utilizar sólo una plataforma visible para tener una condición exclusiva de navegación. También es posible usar la condición control de una sola plataforma visible, o plataformas escondidas de ubicación aleatoria para cada ensayo. También sería interesante una condición tipo Cincinnati *water maze*, o bien, quitar las claves espaciales y forzar a los sujetos a encontrar la plataforma escondida utilizando únicamente su sistema de navegación interna (Arias, Méndez & Arias, 2014). Esto podría contribuir a complementar los datos que aquí presentamos.

Alternativamente, analizar los movimientos oculares realizados durante la tarea sería interesante para distinguir un proceso cognitivo. Por ejemplo, es posible establecer ventanas de tiempo en el EEG, relacionadas a los eventos de fijaciones realizados durante la navegación y orientación visuoespacial pesquisados con ET, ya que, de acuerdo a la conducta ocular, son los períodos de fijación y al inicio de sacadas eventos muy relevantes durante esta tarea, donde los sujetos se encuentran extrayendo información visuoespacial y cuando se produce integración sensoriomotora respectivamente (Ito et al, 2011; Ito, Maldonado & Grün, 2013), requerida para realizar correctamente la tarea. Luego, realizar análisis de las oscilaciones asociadas a estos eventos, podrían dar mayor información sobre de las oscilaciones inducidas.

Si bien, en esta investigación no se profundizó en las dinámicas de otras bandas de frecuencias, es importante mencionar las diferencias observadas en la banda de frecuencia alpha (9-12 Hz) entre los grupos, donde para el grupo ADHD se observa una disminución del poder en esta banda, de manera que es más pronunciada en sitios de electrodos posteriores. Investigaciones anteriores han mostrado que la supresión de información sensorial irrelevante a la tarea, a fin de mantener información relevante para cumplirla, es crítica para obtener un buen rendimiento en tareas de memoria de trabajo (Rutman et al, 2010; Vogel, McCullough, & Machizawa, 2005), y las oscilaciones cerebrales juegan un rol importante en este contexto, por ejemplo, para ubicar o recordar objetos en el espacio (Medendorp et al., 2007; Roux & Uhlhaas, 2013). Se ha documentado que incrementos en el poder de oscilaciones en la banda de frecuencia alpha (9-12 Hz) sobre electrodos de regiones posteriores está asociada a mantenimiento de información en memoria de trabajo y atención selectiva, lo que reflejaría la supresión de información sensorial de entrada a fin de que no interfiera con la información relevante mantenida en memoria de trabajo, en otras palabras, incrementos en el poder de alpha posterior juega un rol para el control inhibitorio de la información (Blacker et al, 2016; Jensen, Gelfand, Kounios, & Lisman, 2002; Klimesch et al, 1999b; Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007; Jokisch & Jensen, 2007; Kelly et

al, 2006; Klimesch et al., 2007; Rihs, Michel, & Thut, 2007; Sauseng et al., 2009 ; van Dijk et al, 2010). Por otra parte, una disminución de poder en estos electrodos reflejaría la liberación gradual de inhibición asociada con la emergencia de activación distribuida (Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007).

En adultos con ADHD, en una tarea visual *delayed-match-to-sample*, se vio que, durante la fase de mantenimiento, los pacientes con ADHD exhiben un menor poder de alpha posterior (Liu et al, 2016), siendo estos resultados consistentes con la liberación de inhibición y sensibilidad a distractores (Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007). En niños con ADHD, en un estudio conjunto entre EEG y fMRI durante una tarea de memoria de trabajo tipo Stenberg (Stenberg, 1966), para la fase de codificación, se vio una relación más débil entre el alpha y la actividad occipital que controles, pero una fuerte relación con la conectividad fronto-parieto-occipital (Lenartowicz et al, 2016). Estos autores interpretan que sus resultados son consistentes con varios estudios que han reportado un acoplamiento tanto poder a poder, así como también de acoplamiento de fase, de la actividad alpha posterior y de la actividad theta frontal, durante tareas que demandan control cognitivo (Mazaheri et al, 2010; van Driel, Ridderinkhof & Cohen, 2012; Cohen et al, 2012; Cohen 2011), por tanto, la relación entre alpha posterior con la conectividad fronto-parieto-occipital, en niños con ADHD, reflejaría una respuesta compensatoria del sistema atencional, *top-down*, que modula la actividad de la corteza occipital en niños con ADHD (Lenartowicz et al, 2016). Sin embargo, también existe un estudio de Lenartowicz et al (2014), en el que niños con ADHD, mostraron una disminución atenuada de la banda alpha durante la codificación en una tarea de memoria de trabajo. Incremento en el poder de alpha durante el periodo de mantención correlacionó con alpha durante la codificación, esto fue interpretado como un esfuerzo de compensación.

Por lo tanto, durante la navegación espacial y con el objetivo de aprender, recordar y encontrar la ubicación espacial de un objeto, en este caso, la plataforma escondida en el MWM virtual, los niños con ADHD podrían presentar dificultades para suprimir la información espacial irrelevante para mantener el objetivo, o bien

desinhibiendo el control de la entrada y procesamiento de información irrelevante para completar la tarea, lo que les impediría aprender apropiadamente y mostrar una curva de aprendizaje con progreso significativo, pudiendo ser entonces las oscilaciones theta/alpha un mecanismo relevante para el aprendizaje en memoria espacial. Se sugiere fuertemente profundizar los análisis asociados a las dinámicas oscilatorias de esta banda de frecuencia.

Respecto de las implicaciones a partir de los resultados de este estudio, dicen relación con la validación del uso de laberinto de agua virtual para investigar aspectos del aprendizaje espacial en pacientes con ADHD, y en el futuro poder contar con mayores herramientas de tamizaje o *screening* para el diagnóstico en clínica, y también para el ámbito terapéutico, puesto que se sabe que el entrenamiento en navegación espacial mejora el rendimiento y protege al hipocampo de su declive relacionado con la edad en términos de volumen medido por tensor de difusión (Lövdén et al, 2012), pero además es posible incluir el trabajo de aspectos relacionados con el control cognitivo y autorregulación (atención focalizada, memoria de trabajo, planificación, etc.), por lo que pacientes con ADHD podrían beneficiarse de un trabajo de estimulación cognitiva mediante tareas de memoria espacial.

Para vincular esta tarea con consideraciones clínicas, se sugiere fuertemente realizar análisis predictivos o de correlación, utilizando los puntajes del cálculo de la pendiente de la curva de aprendizaje de los parámetros conductuales (precisión, tiempo, distancia recorrida) y aplicar un test de regresión lineal con los puntajes en escalas conductuales como el test de conners y/o pruebas cognitivas atencionales o de funciones ejecutivas usadas con frecuencia en el protocolo de evaluación clínica diagnóstica del ADHD.

Todo esto, muestra que este estudio podría abrir varias líneas de investigación que busquen investigar y explicar de forma más exhaustiva los mecanismos neurales que subyacen al aprendizaje y memoria espacial en relación al hipocampo y su conectividad funcional en sujetos con ADHD por medio de otras técnicas con mejor



resolución espacial, por ejemplo fMRI, o en otras etapas evolutivas dadas las características diferentes que se dan a través del desarrollo, abarcando de esta manera con estudios similares pero dirigidos a población adulta.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Aboitiz F (2009). La hipótesis dopaminérgica del TDAH. In Aboitiz, F, Carrasco X (Eds.). *Déficit Atencional e Hiperactividad: Fronteras y Desafíos* (pp. 71-84). Santiago, Chile: Ediciones UC.

Aboitiz F (2009). Dynamics of a neuromodulator: I. The role of dopaminergic signaling in goal-directed behavior. In Aboitiz, F. and Cosmelli, D. (Eds.). *Attention to Goal-Directed Behavior. Neurodynamical, methodological and clinical trends.* (pp. 187-204). Berlin: Springer.

Aboitiz F (2009). "Dynamics of a neuromodulator: II. Dopaminergic balance and cognition". In Aboitiz F, Cosmelli D. (Eds.). *Attention to Goal-Directed Behavior. Neurodynamical, methodological and clinical trends.*" (pp. 205-227). Berlin: Springer.

Aboitiz F, Carrasco X, Castellanos FX (2010). Attention-deficit and disruptive behavior disorders". In Stolerman, I. (Ed.) "Encyclopedia of Psychopharmacology" (pp. 164-169). London: Springer.

Aboitiz F, Castellanos FX (2011). ADHD, catecholamines and the default mode of brain function. A reassessment of the dopaminergic hypothesis of ADHD. In Evans S, Hoza B (Eds.) *Attention Deficit Disorder Vol. 2* (pp. 2-13). Kingston, NJ: Civic Research Institute.

Aboitiz F, Montiel J (2001). Anatomy of 'mesencephalic' dopaminergic cell groups in the central nervous system. In: Segura, J. (Ed.) Role of Reactive Catecholamine Species in Neurodegeneration and Apoptosis of Dopaminergic Neurons (pp. 1-19). New York: FP Graham.

Aboitiz F, Ossandón T, Zamorano F, Palma B, Carrasco X (2014). Irrelevant stimulus processing in ADHD: catecholamine dynamics and attentional networks. *Front Psychol.* 26(183): 1-15.

Allison SL, Fagan A, Morris JC, Head D (2016). Spatial Navigation in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 52(1): 77–90.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th. Ed.)*. Washington, EE. UU: American Psychiatric Publishing.

Arias N, Méndez M, Ariasa L (2014). Brain networks underlying navigation in the Cincinnati water maze with external and internal cues. *Neuroscience Letters.* 576, 68–72.

Astur RS, Taylor LB, Mamelak AN, Philpott L, Sutherland RJ (2014). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res,* 132:77– 84.

Baker PM, Oh SE, Kidder KS, Mizumori SJ (2015). "Ongoing behavioral state information signaled in the lateral habenula guides choice flexibility in freely moving rats". *Frontiers in Behavioral Neuroscience,* 295 (9):1-22.

Baldo JV, Shimamura AP (2002). Frontal lobes and memory. In Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA. (Eds.) *The handbook of memory disorders*" (pp.363-378). London: John Wiley & Sons.

Barbeau A (1962). The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypothesis. *Can Med Assoc J.* 87:802-7.

Barkley RA. (2006). *Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment* (3rd. Ed.). New York, EE. UU: Guilford Press.

Barnett R, Maruff P, Vance A (2005). An investigation of visuospatial memory impairment in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), combined type. *Psychological Medicine.* 35:1433–1443.

Biederman J (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biological Psychiatry.* 57 (11): 1215–1220.

Biederman J, Milberger S, Faraone S, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon S, Warburton R, Reed E (1995a). Family-environment risk factors for attention deficit hyperactivity disorder: A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry.* 52:464–470.

Biederman J, Milberger S, Faraone S, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon S, Warbuton R, Reed E, Davis S (1995b). Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1495–1503.

Blacker J, Ikkai A, Lakshmanan A, Ewen J, Courtney S (2016). The role of alpha oscillations in deriving and maintaining spatial relations in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 16: 888–901.

Bohbot V, McKenzie S, Konishi K, Fouquet C, Kurdi V, Schachar R, Boivin M, Robaey P (2012). Virtual navigation strategies from childhood to senescence: evidence for changes across the lifespan. *Front Ag Neurosci.* 4(28): 1-10.

Boksa P, El-Khodor B (2003). Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 27:91-101.

Buzsaki G (2005). Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, 15:827– 840.

Cahn DA, Marcotte AC (1995). Rates of forgetting in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol.* 1(2):158-163.

Capdevila C, Artigas J, Ramírez A, López M, Real J, Obiols JE (2005). Fenotipo neuropsicológico del trastorno de déficit atencional/hiperactividad: ¿existen diferencias entre los subtipos? *Rev Neurol.* 40(1):17-23.

Carrasco X (2009). Visión Básico-clínica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. In Aboitiz F, Carrasco X (Eds.). *Déficit Atencional de Hiperactividad: Fronteras y Desafíos* (pp. 17-44). Santiago, Chile: Ediciones UC.

Carrasco X, Rothhammer P, Henríquez H, Aboitiz F, Rothhammer F (2006). Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high-risk factor for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Chilean Families. *American Journal of Medical Genetics*, 141:51-54.

Castellanos F (2001). Neural substrates of attention-deficit hyperactivity disorder. *Adv Neurol*, 85:197–206.

Clark CR, Geffen GM, Geffen LB (1987). Catecholamines and attention. I: Animal and clinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 11, 341-352.

Clark RE, Broadbent N, Squire LR (2008). The Hippocampus and Spatial Memory: Findings with a Novel Modification of the Water Maze. *J Neurosci.* 27(25): 6647–6654.

Cornwell B, Johnson L, Holroyd T, Carver F, Grillon C (2008). Human hippocampal and parahippocampal theta during goal-directed spatial navigation predicts performance on a virtual Morris water maze. *The Journal of Neuroscience*, 28(23):5983–5990.

Cohen MX (2011). Error-related medial frontal theta activity predicts cingulate-related structural connectivity. *Neuroimage* 55:1373–1383.

Cohen MX, Bour L, Mantione M, Figeo M, Vink M, Tijssen MA, van Rootselaar AF, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D (2012). Top-down-directed synchrony from medial frontal cortex to nucleus accumbens during reward anticipation. *Hum Brain Mapp* 33:246–252.

Cummins T, Broughton M, Finnigan S (2008). Theta oscillations are affected by amnesic mild cognitive impairment and cognitive load. *Int J Psychophysiol*, 70: 75–81.

De la Barra FE, Vicente B, Saldivia S, Melipillan M (2013). Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *Atten Defic Hyperact Disord*. 5(1): 1-8.

Deans P, O’Laughlin L, Brubaker B, Gay N, Krug D (2010). Use of Eye Movement Tracking in the Differential Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Reading Disability. *Psychology*. 1:238-246.

Delorme A, Makeig S (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics. *Journal of Neuroscience Methods*. 134: 9-21.

Denckla MB (1996). A theory and model of executive function: a neuropsychological perspective. In Lyon GR, Krasnegor NA. (Eds.). *Attention, memory and executive function* (pp. 263-278). Baltimore: Paul H. Brookes.

Devan BD, Petri HL, Mishkin M, Stouffer EM, Bowker JL, Yin P, Buffalari DM, Olds JL (2002). A room with a view and a polarizing cue: Individual differences in the stimulus control of place navigation and passive latent learning in the water maze. *Neurobiology of Learning and Memory*. 78(1):79-99.

Dimigen O, Sommer W, Hohlfeld A, Jacobs A, Kliegl R (2011). Coregistration of eye movements and EEG in natural reading: Analyses & Review. *Journal of Experimental Psychology: General*. 140 (4):552-572.

Douglas VI, Benezra E (1990). Supraspan verbal memory in attention déficit hyperactivity disorder with hyperactivity normal and reading-disabled boys. *J Abnorm Child Psychol*. 18:617-638.

Ekstrom A, Caplan J, Ho E, Shattuck K, Fried I, Kahana M (2005). Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus*. 15: 881–889.

Epp JR, Chow C, Galea L (2013). Hippocampus-dependent learning influences hippocampal neurogenesis. *Front. Neurosci*. 7(57):1-9.

Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 36:159-165.

Faraone S, Perlis R, Doyle A, Smoller J, Goralnick J, Holmgren M, Sklar P (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 57(11):1313-1323.

Garcia C, Estévez A, Junqué C (2001). Perfil de memoria en el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Anuario de Psicología*. 32 (4):35-46.

Gevins A, Smith M, McEvoy L, Yu D (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex*. 7:374–385.

Goodrich N, Livingstone S, Ronald A, Skelton W, Hopkins R (2010). Spatial Deficits in a Virtual Water Maze in Amnesic Participants with Hippocampal Damage. *Hippocampus*. 4(20): 481-491.

Grace A, Floresco S, Goto Y, Lodge D (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci*. 30(5):220–227.

Hamilton D, Johnson T, Redhead E, Verney S (2009). Control of rodent and human spatial navigation by room and apparatus cues. *Behav Process*. 81:154–169.

Henríquez M. (2009). Por qué decimos que el TDAH es un desorden hereditario. In Aboitiz F, Carrasco X (Eds.). *Déficit Atencional e Hiperactividad: Fronteras y Desafíos* (pp. 58-69). Santiago, Chile: Ediciones UC.

Himelstein J, Schulz KP, Newcorn JH, Halperin JM (2000). The neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Front Biosci*. 5: 461-478.

Ito J, Maldonado P, Grün S (2013). Cross-frequency interaction of the eye-movement related LFP signals in V1 of freely viewing monkeys. *Front Syst Neurosci*. 7:1-11.

Ito J, Maldonado P, Singer W, Grün S (2011). Saccade-related modulations of neuronal excitability support synchrony of visually elicited spikes. *Cereb Cortex*. 11:2482-2497.

Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman JE (2002). Oscillations in the alpha band (9–12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cerebral Cortex*. 12(8): 877–882.

Jokisch D, Jensen O (2007). Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. *Journal of Neuroscience*, 27(12), 3244–3251.

Kahana MJ, Seelig D, Madsen JR (2001). Theta returns. *Curr Opin Neurobiol.* 11:739–744.

Kelly SP, Lalor EC, Reilly RB, Foxe JJ (2006). Increases in alpha oscillatory power reflect an active retinotopic mechanism for distracter suppression during sustained visuospatial attention. *Journal of Neurophysiology.* 95(6): 3844–3851.

Khamassi M, Humphries M (2012). Integrating cortico-limbic-basal ganglia architectures for learning model-based and model-free navigation strategies. *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* 6(79): 1-19.

Klimesch W (1999a). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Res Rev.* 29: 169–195.

Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T (1996). Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *NeuroReport.* 7:1235–1240.

Klimesch W, Doppelmayr M, Schwaiger J, Auinger P, Winkler T (1999b). 'Paradoxical' alpha synchronization in a memory task. *Cognitive Brain Research,* 7(4): 493–501.

Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber W, Brozinsky CJ, Kroll NE, Yonelinas AP, Doppelmayr M (2006). Oscillatory EEG correlates of episodic trace decay. *Cereb Cortex* 16:280–290.

Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews.* 53(1), 63–88.



Krause J (2008). SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Reviews in Neurotherapy*. 8:611-625.

Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*, 285, 107-110.

Laczó J, Andel R, Vyhnaek M, Vlcek K, Magerova H, Varjassyova A, Nedelska Z, Gazova I, Bojar M, Sheardova K, Hort J (2012). From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Dis*. 10:153–157.

Lenartowicz A, Delorme A, Walshaw P, Cho A, Bilder R, McGough J, McCracken J, Makeig S, Loo S (2014). Electroencephalography Correlates of Spatial Working Memory Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Vigilance, Encoding, and Maintenance. *The Journal of Neuroscience*. 34(4):1171–1182.

Lenartowicz A, Lu S, Rodriguez C, Lau E, Walshaw P, McCracken J, Mark S, Cohen M, Loo S (2016). Alpha desynchronization and frontoparietal connectivity during spatial working memory encoding deficits in ADHD: A simultaneous EEG-fMRI study. *Neuroimage: Clinical*. 11: 210-223.

López V, López J, Ortega R, Kreither J, Carrasco X, Rothhammer P, Rosas R, Aboitiz F (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Clinical Neurophysiology*. 117: 2540–2548.

Lövdén M, Schaefer S, Noack H, Bodammer N, Kühn S, Heinze H, Düzel E, Bäckman L, Lindenberger U (2012). Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. *Neurobiology of Aging*. 620(33): 9–22.

Luck S (2005). An introduction to event-related potentials and their neural origins. In Luck. An introduction to the event-related potential technique (pp. 1-50). Cambridge: The MIT Press.

Mazaheri A, Coffey-Corina S, Mangun GR, Bekker EM, Berry AS, Corbett BA (2010). Functional disconnection of frontal cortex and visual cortex in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 67:617–623.

Martín R, González PA, Izquierdo M, Hernández S, Alonso M, Quintero I, Rubio B (2008). Evaluación neuropsicológica de la memoria en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*. 47 (5), 225-230.

Medendorp WP, Kramer GF, Jensen O, Oostenveld R, Schoffelen JM, Fries P (2007). Oscillatory activity in human parietal and occipital cortex shows hemispheric lateralization and memory effects in a delayed double-step saccade task. *Cerebral Cortex*. 17(10), 2364–2374.

Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer M, Faraone S (2002). Impact of low birth weight on attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*, 23, 6–22.

Morris R (1984). Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 11:47-60.

Mandal P, Akolkar H, Tripathi M (2012). Mapping of Hippocampal pH and Neurochemicals from in vivo Multi-Voxel 31P Study in Healthy Normal Young Male/Female, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 31:75–86.

Narbona J, Crespo N (2005). Trastornos de memoria y de atención en disfunciones cerebrales del niño. *Rev Neurol*. 40(1):33-36.

Nowak R, Escera C, Corral M, Barceló F (2007). Electroencefalografía y potenciales evocados. In Maestú F, Ríos M, Cabestrero R. (Eds.). Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos (pp. 155-171). Barcelona, España: Elsevier Masson.

O'Keefe J, Nadel L (1978). The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Clarendon Press.

Onton J, Delorme A, Makeig S (2005). Frontal midline EEG dynamics during working memory. *NeuroImage*. 27:341–356.

Ott DA, Lyman RD (1993). Automatic and effortful memory in children exhibiting attention-deficit hyperactivity disorders. *J Clin Child Psychol*. 22:420-427.

Patel J, Fujisawa S, Berényi A, Royer S, Buzsa G (2012). Traveling theta waves along the entire septotemporal axis of the hippocampus. *Neuron*. 75:410–417.

Pliszka SR, Glahn DC, Semrud-Clikeman M, Franklin C, Pérez IR, Xiong J, Liotti M (2006). Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry*. 163:1052-1060.

Plöchl M, Ossandon JP, König P (2012). Combining EEG and eye tracking: identification, characterization, and correction of eye movement artifacts in electroencephalographic data. *Frontiers in Human Neuroscience*. 278(6):1-23.

Ramos J (2009). Remote spatial memory and the hippocampus: Effect of early and extensive training in the radial maze. *Learn. Mem*. 16: 554-563.

Richardson G, Day N (1994). Detrimental effects of prenatal cocaine exposure: Illusion or reality? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 33:28–34.

Rihs TA, Michel CM, Thut G (2007). Mechanisms of selective inhibition in visual spatial attention are indexed by alpha-band EEG synchronization. *European Journal of Neuroscience*. 25(2): 603–610.

Rose SE, McMahon KL, Janke AL, O'Dowd B, de Zubicaray G, Strudwick MW, Chalk JB (2006). Diffusion indices on magnetic resonance imaging and neuropsychological performance in amnesic mild cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 77:1122–1128.

Romine CB, Reynolds CR (2004). Sequential memory: a developmental perspective on its relation to frontal lobe functioning. *Neuropsychol Rev*. 14(1):43-64.

Roux F, Uhlhaas PJ (2013). Working memory and neural oscillations: Alpha-gamma versus theta-gamma codes for distinct WM information? *Trends in Cognitive Sciences*.

Rutman A, Clapp WC, Chadick JZ, Gazzaley A (2010). Early top-down control of visual processing predicts working memory performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1224–1234.

Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E (2009). Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 364(1525):1919-1931.

Sapiurka M, Squire L, Clark RE (2016). Distinct Roles of Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex in Spatial and Nonspatial Memory. *Hippocampus*. 26:1515–1524.

Sarnthein J, Petsche H, Rappelsberger P, Shaw G, von Stein A (1998). Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95:7092–7096.

Sagvolden T, Aase H, Zeiner P, Berger DF (1998). Altered reinforcement mechanisms in attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res.* 94: 61-71.

Sagvolden T, Johansen E, Aase H, Russell VA (2005). A dynamic developmental theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci.* 28(3):397-419.

Sauseng P, Klimesch W, Heise KF, Gruber WR, Holz E, Karim AA, Hummel FC. Brain oscillatory substrates of visual short-term memory capacity. *Current Biology.* 19(21): 1846-1852.

Schmitz M, Denardin D, Silva T, Pianca T, Hutz M, Faraone S, Rohde L (2006). Smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 45(11):1338-1345.

Seamans J, Yang C (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol.* 74(1):1-58.

Shohamy D, Adcock A (2010). Dopamine and adaptive memory. *Trends in Cognitive Sciences.* 10(14):464-472.

Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, de Sonnevile L, van der Meulen E, Buitelaar J (2003). Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 42: 1242-1248.

Snider J, Plank M, Lynch G, Halgren E, Poizner H (2013). Human Cortical during Free Exploration Encodes Space and Predicts Subsequent Memory. *The Journal of Neuroscience.* 33(38):15056 –15068.

Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Faraone SV, Dougherty DD, Bonab AA, Fischman AJ (2005). In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biological Psychiatry*, 57, 1293-1300.

Sprich-Buckminster S, Biederman J, Milberger S, Faraone S, Lehman B (1993). Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 32:1032–1037.

Sternberg S (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*. 153: 652-654.

Stuss DT (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn*. 20:8-23.

Terry A. (2009). Spatial Navigation (Water Maze) Tasks. In Buccafusco J. (Ed.). *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* (2nd edition). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; Chapter 13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5217/>.

Tolman EC (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev*. 55:189–208.

Tzschentke TM (2001). Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol*. 63:241-320.

Urzúa A, Domic M, Ramos M, Cerda A, Quiroz J (2010). Psychometric properties of three rating scales for Attention-Deficit Hyperactivity disorder in Chilean students. *Rev Panam Salud Pública*. 27(3):157–67.

Van De Kamp J, Collins A (1994). Prenatal nicotine alters nicotinic receptor development in the mouse brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 47:889–900.

Van Dijk H, Van derWerf J, Mazaheri A, Medendorp WP, Jensen O (2010). Modulations in oscillatory activity with amplitude asymmetry can produce cognitively relevant event-related responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107(2): 900–905.

Van Driel J, Ridderinkhof KR, Cohen MX (2012). Not all errors are alike: Theta and alpha EEG dynamics relate to differences in error processing dynamics. *J Neurosci*. 32:16795–16806.

Vicens P, Redolat R, Carrasco M (2003). Aprendizaje espacial y laberinto de agua: metodología y aplicaciones. *Psicothema*. 15(4), 539-544.

Vogel EK, McCullough AW, Machizawa MG (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*, 438(24), 500–503.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Wong C, Vaska P, Zhu W, Swanson JM (2004). Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry*, 161: 1173-1180.

Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Telang F, Solanto M, Fowler JS, Logan J, Ma Y, Schulz K, Pradhan K, Wong C, Swanson JM (2007). Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64(8):932-940.

Von Stein A, Sarnthein J (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha theta synchronization. *Int. J. Psychophysiol*. 38:301–313.

Waldman I, Gizer I (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*. 26:396-432.

Weiner RI, Ganong W (1978). Role of brain mono amines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol Rev.* 58 (4):905-76.

Weiss S, Rappelsberger P (2000). Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Cogn Brain Res.* 9:299–312.

Weyandt LL, Willis WG (1994). Executive functions in school-aged children: potential efficacy of tasks in discriminating clinical groups. *Dev Neuropsychol*, 10:27-38.

Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry.* 57:1336-1346.

White D, Congedo M, Ciorciari J, Silberstein R (2012). Brain Oscillatory Activity during Spatial Navigation: Theta and Gamma Activity Link Medial Temporal and Parietal Regions. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 24(3):686–697.

Zhu D, Li C, Swanson A, Villalba R, Guo J, Zhang Z, Matheny S, Murakami T, Stephenson J, Daniel S, Fukata M, Hall R, Olson J, Neigh G, Smith Y, Rainnie D, Van Meir E (2015). BAI1 regulates spatial learning and synaptic plasticity in the hippocampus. *The Journal of Clinical Investigation.* 125(4): 1497-1508.



## ANEXOS

**Tabla 1. Tiempo de Latencia: Comparaciones múltiples entre bloques de cada grupo (ADHD y control)**

Sidak's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
ADHD - Controls					
Block 1	-2,264	-14,76 to 10,23	No	ns	0,9937
Block 2	4,305	-8,187 to 16,80	No	ns	0,9013
Block 3	7,789	-4,703 to 20,28	No	ns	0,4305
Block 4	9,087	-3,404 to 21,58	No	ns	0,2666
Block 5	2,251	-10,24 to 14,74	No	ns	0,9939

**Tabla 2. Tiempo de Latencia: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo control**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
C1 vs. C2	13,66	4,220 to 23,09	Yes	**	0,0041
C1 vs. C3	14,53	4,119 to 24,94	Yes	**	0,0054
C1 vs. C4	17,99	6,755 to 29,23	Yes	**	0,0017
C1 vs. C5	12,10	2,047 to 22,14	Yes	*	0,0159
C2 vs. C3	0,8713	-7,525 to 9,267	No	ns	0,9972
C2 vs. C4	4,334	-5,226 to 13,89	No	ns	0,6223
C2 vs. C5	-1,562	-11,20 to 8,076	No	ns	0,9848
C3 vs. C4	3,462	-3,478 to 10,40	No	ns	0,5390
C3 vs. C5	-2,434	-9,904 to 5,037	No	ns	0,8392
C4 vs. C5	-5,896	-10,36 to -1,433	Yes	**	0,0082

**Tabla 3. Tiempo de Latencia: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo ADHD**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
P1 vs. P3	4,476	-6,402 to 15,35	No	ns	0,6984
P1 vs. P4	6,639	-4,589 to 17,87	No	ns	0,3826
P1 vs. P5	7,580	-9,510 to 24,67	No	ns	0,6402
P2 vs. P3	-2,613	-8,439 to 3,213	No	ns	0,6312
P2 vs. P4	-0,4490	-9,385 to 8,487	No	ns	0,9998
P2 vs. P5	0,4919	-16,13 to 17,12	No	ns	> 0,9999
P3 vs. P4	2,164	-8,156 to 12,48	No	ns	0,9616
P3 vs. P5	3,105	-13,65 to 19,86	No	ns	0,9753
P4 vs. P5	0,9409	-11,59 to 13,47	No	ns	0,9992

**Tabla 4. Precisión: Comparaciones múltiples entre bloques de cada grupo (ADHD y control)**

Sidak's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
ADHD - Controls					
Block 1	12,50	-6,174 to 31,17	No	ns	0,3528
Block 2	-3,571	-22,25 to 15,10	No	ns	0,9920
Block 3	-10,71	-29,39 to 7,960	No	ns	0,5217
Block 4	-10,71	-29,39 to 7,960	No	ns	0,5217
Block 5	-8,929	-27,60 to 9,745	No	ns	0,7016

**Tabla 5. Precisión: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo control**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
C1 vs. C2	-25,00	-43,45 to -6,548	Yes	**	0,0068
C1 vs. C3	-26,79	-46,07 to -7,497	Yes	**	0,0056
C1 vs. C4	-30,36	-52,47 to -8,248	Yes	**	0,0061
C1 vs. C5	-28,57	-50,18 to -6,963	Yes	**	0,0082
C2 vs. C3	-1,786	-21,07 to 17,50	No	ns	0,9982
C2 vs. C4	-5,357	-20,07 to 9,355	No	ns	0,7799
C2 vs. C5	-3,571	-19,78 to 12,63	No	ns	0,9543
C3 vs. C4	-3,571	-17,52 to 10,38	No	ns	0,9241
C3 vs. C5	-1,786	-17,14 to 13,57	No	ns	0,9957
C4 vs. C5	1,786	-8,200 to 11,77	No	ns	0,9782

**Tabla 6. Precisión: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo ADHD**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
P1 vs. P2	-8,929	-22,25 to 4,395	No	ns	0,2728
P1 vs. P3	-3,571	-19,78 to 12,63	No	ns	0,9543
P1 vs. P4	-7,143	-22,42 to 8,136	No	ns	0,5962
P1 vs. P5	-7,143	-32,48 to 18,20	No	ns	0,8965
P2 vs. P3	5,357	-3,601 to 14,32	No	ns	0,3723
P2 vs. P4	1,786	-8,200 to 11,77	No	ns	0,9782
P2 vs. P5	1,786	-17,50 to 21,07	No	ns	0,9982
P3 vs. P4	-3,571	-17,52 to 10,38	No	ns	0,9241
P3 vs. P5	-3,571	-26,70 to 19,56	No	ns	0,9873
P4 vs. P5	0,0	-14,29 to 14,29	No	ns	> 0,9999

**Tabla 7. Tiempo cumplido en cuadrante objetivo: Comparaciones múltiples entre bloques de cada grupo (ADHD y control)**

Sidak's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
ADHD - Controls					
1	8,190	-8,536 to 24,92	No	ns	0,6806
2	-1,760	-18,49 to 14,97	No	ns	0,9995
3	-4,830	-21,56 to 11,90	No	ns	0,9510
4	-8,860	-25,59 to 7,866	No	ns	0,6054
5	0,4100	-16,32 to 17,14	No	ns	> 0,9999

**Tabla 8. Tiempo cumplido en cuadrante objetivo: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo control**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
C1 vs. C2	-6,488	-22,26 to 9,286	No	ns	0,6986
C1 vs. C3	-7,473	-18,53 to 3,580	No	ns	0,2654
C1 vs. C4	-14,38	-25,46 to -3,292	Yes	**	0,0094
C1 vs. C5	-10,33	-24,98 to 4,316	No	ns	0,2318
C2 vs. C3	-0,9852	-14,26 to 12,29	No	ns	0,9992
C2 vs. C4	-7,889	-29,38 to 13,60	No	ns	0,7751
C2 vs. C5	-3,845	-24,15 to 16,46	No	ns	0,9732
C3 vs. C4	-6,904	-21,45 to 7,641	No	ns	0,5831
C3 vs. C5	-2,860	-17,24 to 11,52	No	ns	0,9681
C4 vs. C5	4,044	-10,99 to 19,08	No	ns	0,9110

**Tabla 9. Tiempo cumplido en cuadrante objetivo: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo ADHD**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
P1 vs. P2	3,468	-9,384 to 16,32	No	ns	0,9100
P1 vs. P3	5,555	-17,69 to 28,80	No	ns	0,9397
P1 vs. P4	2,669	-17,19 to 22,53	No	ns	0,9925
P1 vs. P5	-2,551	-23,63 to 18,53	No	ns	0,9950
P2 vs. P3	2,087	-15,31 to 19,49	No	ns	0,9951
P2 vs. P4	-0,7990	-14,78 to 13,18	No	ns	0,9997
P2 vs. P5	-6,018	-17,55 to 5,510	No	ns	0,4977
P3 vs. P4	-2,886	-16,96 to 11,18	No	ns	0,9644
P3 vs. P5	-8,106	-25,52 to 9,311	No	ns	0,6001
P4 vs. P5	-5,219	-22,40 to 11,96	No	ns	0,8694

**Tabla 10. Longitud del recorrido: Comparaciones múltiples entre bloques de cada grupo (ADHD y control)**

Sidak's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
ADHD - Controls					
Block 1	-0,2940	-1,185 to 0,5965	No	ns	0,9162
Block 2	0,1400	-0,7505 to 1,031	No	ns	0,9968
Block 3	0,3860	-0,5045 to 1,277	No	ns	0,7790
Block 4	0,5735	-0,3170 to 1,464	No	ns	0,3949
Block 5	0,1840	-0,7065 to 1,075	No	ns	0,9886

**Tabla 11. Longitud del recorrido: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo control**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
1C vs. 2C	0,9198	0,1432 to 1,696	Yes	*	0,0178
1C vs. 3C	0,8604	-0,02747 to 1,748	No	ns	0,0593
1C vs. 4C	1,360	0,4658 to 2,255	Yes	**	0,0027
1C vs. 5C	0,8873	0,1412 to 1,633	Yes	*	0,0173
2C vs. 3C	-0,05946	-0,6681 to 0,5492	No	ns	0,9978
2C vs. 4C	0,4404	-0,1372 to 1,018	No	ns	0,1760
2C vs. 5C	-0,03250	-0,5149 to 0,4499	No	ns	0,9995
3C vs. 4C	0,4998	-0,08152 to 1,081	No	ns	0,1069
3C vs. 5C	0,02696	-0,4988 to 0,5527	No	ns	0,9998
4C vs. 5C	-0,4729	-0,9775 to 0,03178	No	ns	0,0707

**Tabla 12. Longitud del recorrido: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo ADHD**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
1P vs. 2P	0,4864	-0,1070 to 1,080	No	ns	0,1317
1P vs. 3P	0,1809	-0,6944 to 1,056	No	ns	0,9635
1P vs. 4P	0,4927	-0,3952 to 1,381	No	ns	0,4413
1P vs. 5P	0,4096	-0,9250 to 1,744	No	ns	0,8653
2P vs. 3P	-0,3055	-0,7733 to 0,1623	No	ns	0,2943
2P vs. 4P	0,006250	-0,5284 to 0,5409	No	ns	> 0,9999
2P vs. 5P	-0,07679	-1,172 to 1,019	No	ns	0,9994
3P vs. 4P	0,3118	-0,4123 to 1,036	No	ns	0,6638
3P vs. 5P	0,2288	-0,9998 to 1,457	No	ns	0,9748
4P vs. 5P	-0,08304	-0,7074 to 0,5413	No	ns	0,9928

**Tabla 13. Heading Error: Comparaciones múltiples entre bloques de cada grupo (ADHD y control)**

Sidak's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
ADHD - Controls					
1	2,150	-11,09 to 15,39	No	ns	0,9963
2	5,910	-7,334 to 19,15	No	ns	0,7576
3	1,320	-11,92 to 14,56	No	ns	0,9996
4	3,070	-10,17 to 16,31	No	ns	0,9809
5	3,610	-9,634 to 16,85	No	ns	0,9615

**Tabla 14. Heading Error: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo control**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
1C vs. 2C	6,505	-6,252 to 19,26	No	ns	0,5192
1C vs. 3C	1,510	-10,52 to 13,54	No	ns	0,9942
1C vs. 4C	6,341	-7,661 to 20,34	No	ns	0,6231
1C vs. 5C	8,154	-1,941 to 18,25	No	ns	0,1401
2C vs. 3C	-4,995	-20,15 to 10,16	No	ns	0,8337
2C vs. 4C	-0,1636	-12,31 to 11,98	No	ns	> 0,9999
2C vs. 5C	1,650	-7,605 to 10,90	No	ns	0,9785
3C vs. 4C	4,831	-9,770 to 19,43	No	ns	0,8317
3C vs. 5C	6,644	-6,930 to 20,22	No	ns	0,5560
4C vs. 5C	1,813	-9,661 to 13,29	No	ns	0,9862

**Tabla 15. Heading Error: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo ADHD**

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
1P vs. 2P	2,739	-10,41 to 15,88	No	ns	0,9624
1P vs. 3P	2,341	-11,46 to 16,15	No	ns	0,9821
1P vs. 4P	5,421	-9,830 to 20,67	No	ns	0,7939
1P vs. 5P	6,690	-5,165 to 18,55	No	ns	0,4256
2P vs. 3P	-0,3978	-16,48 to 15,68	No	ns	> 0,9999
2P vs. 4P	2,682	-10,18 to 15,55	No	ns	0,9623
2P vs. 5P	3,951	-8,594 to 16,50	No	ns	0,8545
3P vs. 4P	3,080	-7,574 to 13,73	No	ns	0,8880
3P vs. 5P	4,349	-4,948 to 13,65	No	ns	0,5957
4P vs. 5P	1,269	-8,751 to 11,29	No	ns	0,9940

**Tabla 16. Factor de Movimiento: Comparaciones múltiples entre bloques de cada grupo (ADHD y control)**

Sidak's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
ADHD - Controls					
1	-0,0226	-0,1259 to 0,08066	No	ns	0,9852
2	0,03480	-0,06846 to 0,1381	No	ns	0,9093
3	-0,007800	-0,1111 to 0,09546	No	ns	> 0,9999
4	0,04640	-0,05686 to 0,1497	No	ns	0,7523
5	-0,006500	-0,1098 to 0,09676	No	ns	> 0,9999

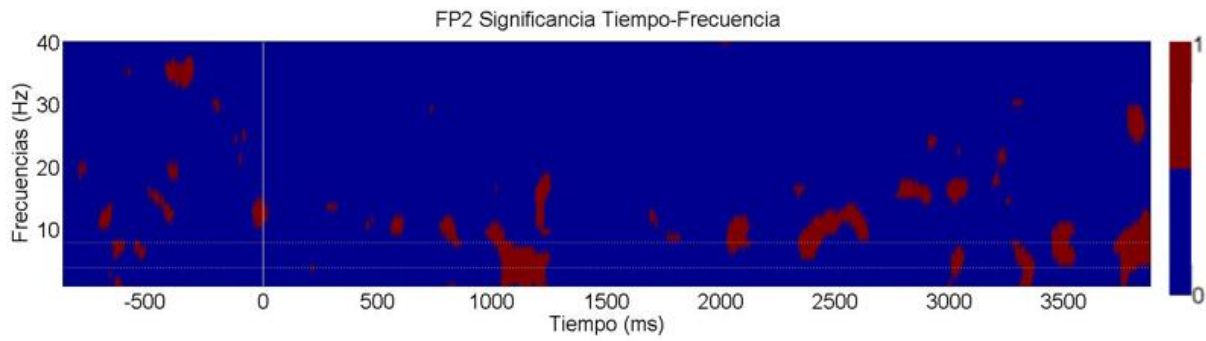
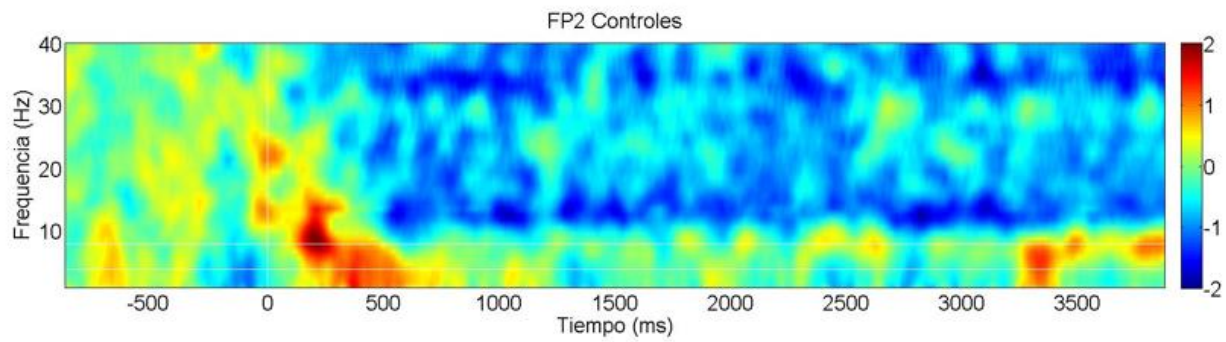
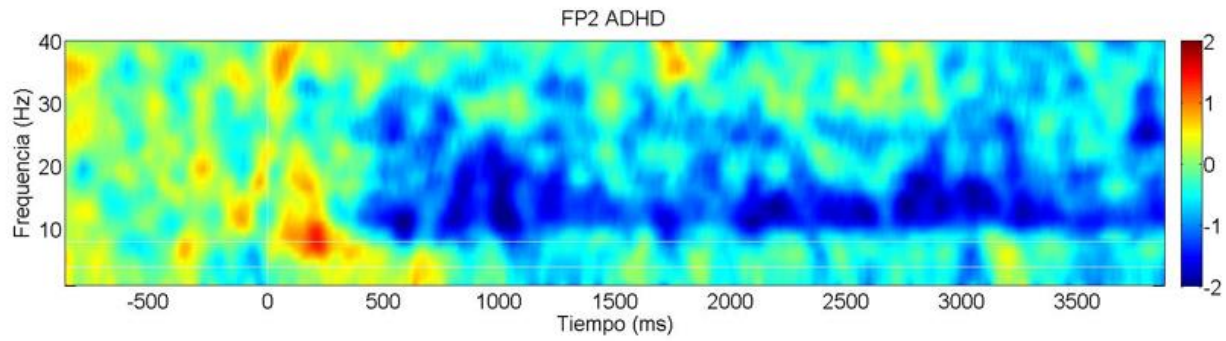
**Tabla 17. Factor de Movimiento: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo control**

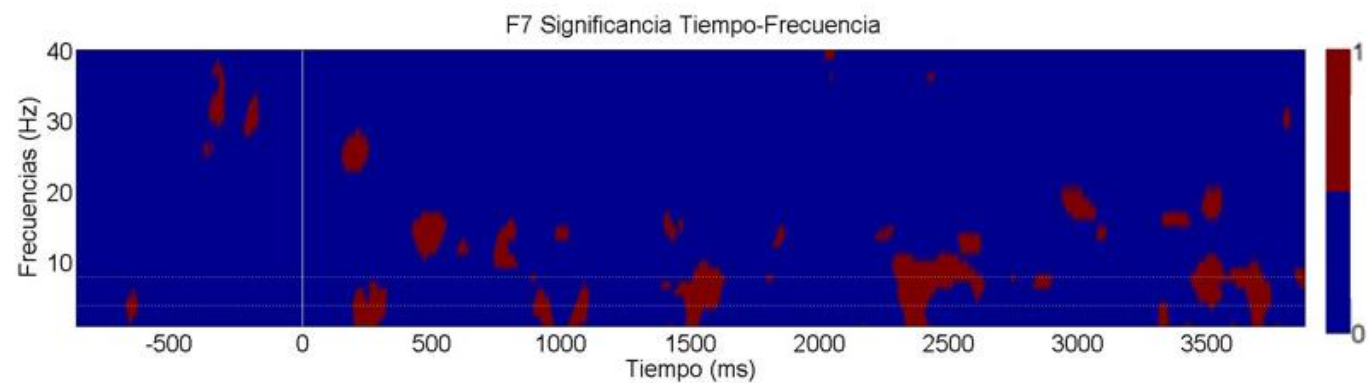
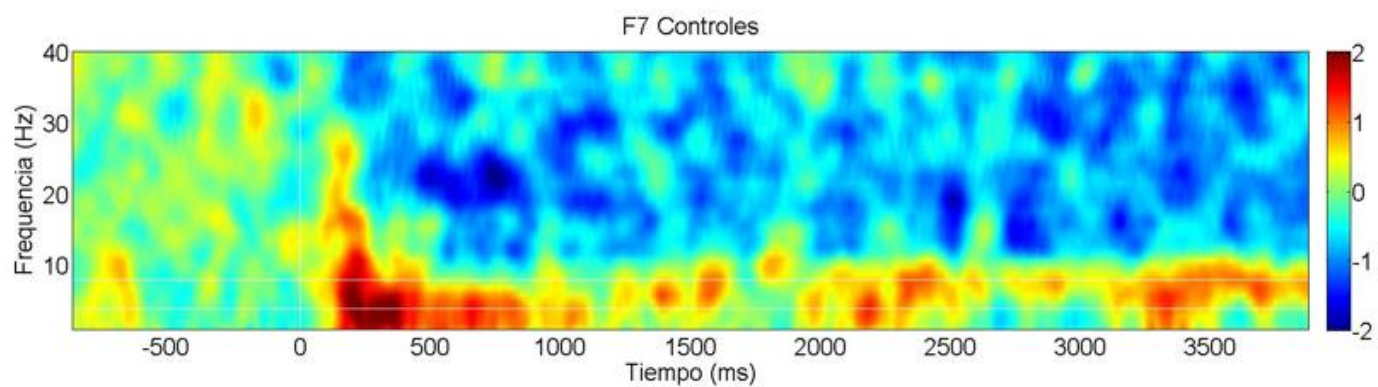
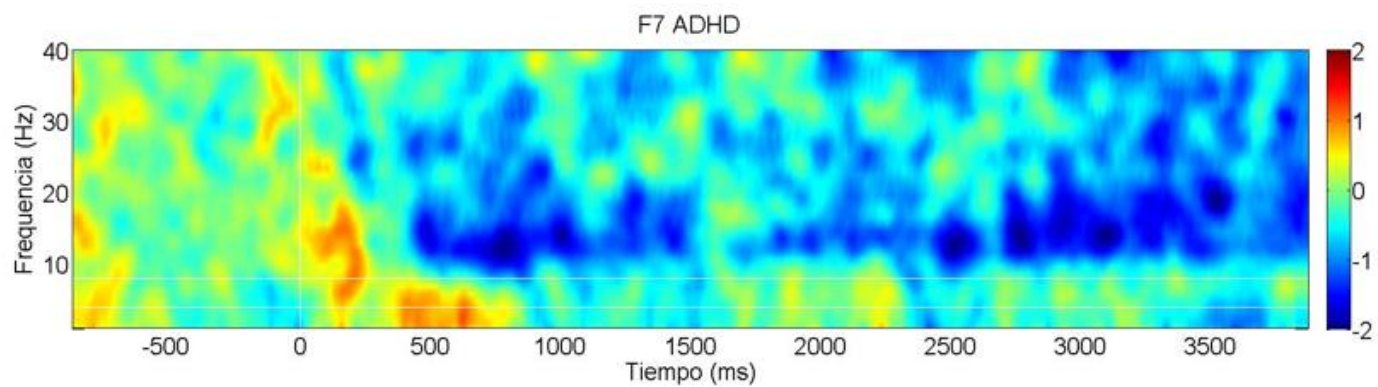
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
1C vs. 2C	0,07646	-0,007271 to 0,1602	No	ns	0,0804
1C vs. 3C	0,04224	-0,07096 to 0,1554	No	ns	0,7649
1C vs. 4C	0,1077	0,03214 to 0,1833	Yes	**	0,0046
1C vs. 5C	0,07176	-0,02154 to 0,1651	No	ns	0,1702
2C vs. 3C	-0,03422	-0,1128 to 0,04438	No	ns	0,6552
2C vs. 4C	0,03129	-0,05534 to 0,1179	No	ns	0,7847
2C vs. 5C	-0,004693	-0,05563 to 0,04624	No	ns	0,9982
3C vs. 4C	0,06551	-0,02990 to 0,1609	No	ns	0,2530
3C vs. 5C	0,02952	-0,06218 to 0,1212	No	ns	0,8447
4C vs. 5C	-0,03598	-0,1394 to 0,06747	No	ns	0,8060

**Tabla 18. Factor de Movimiento: Comparaciones múltiples entre bloques para el grupo ADHD**

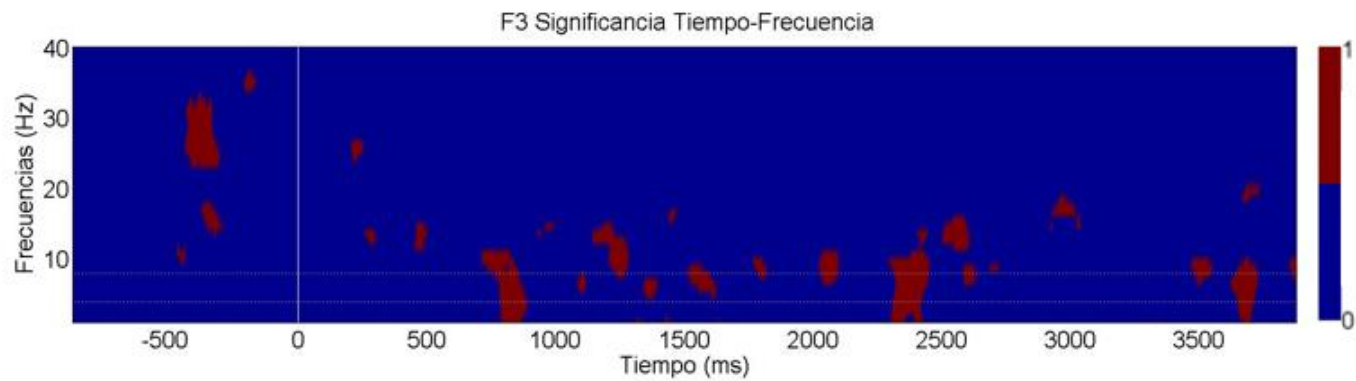
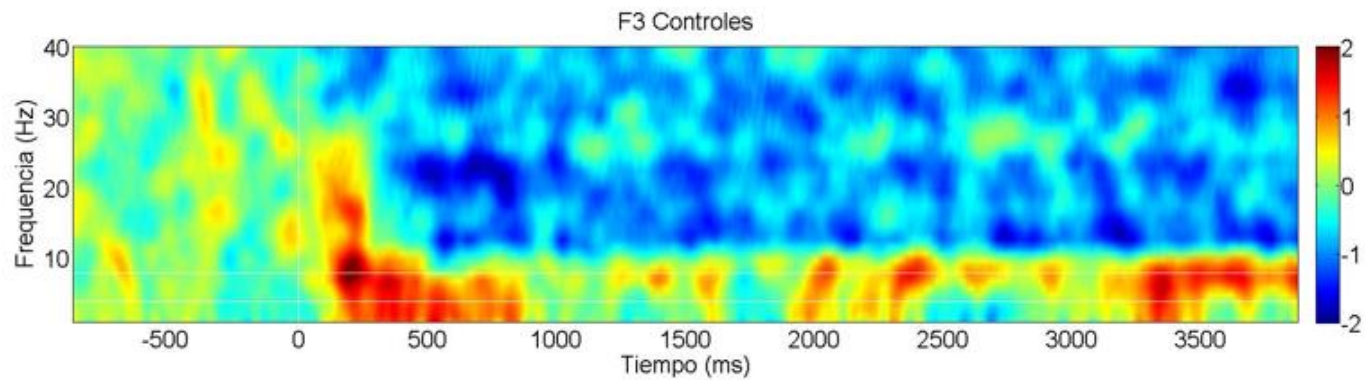
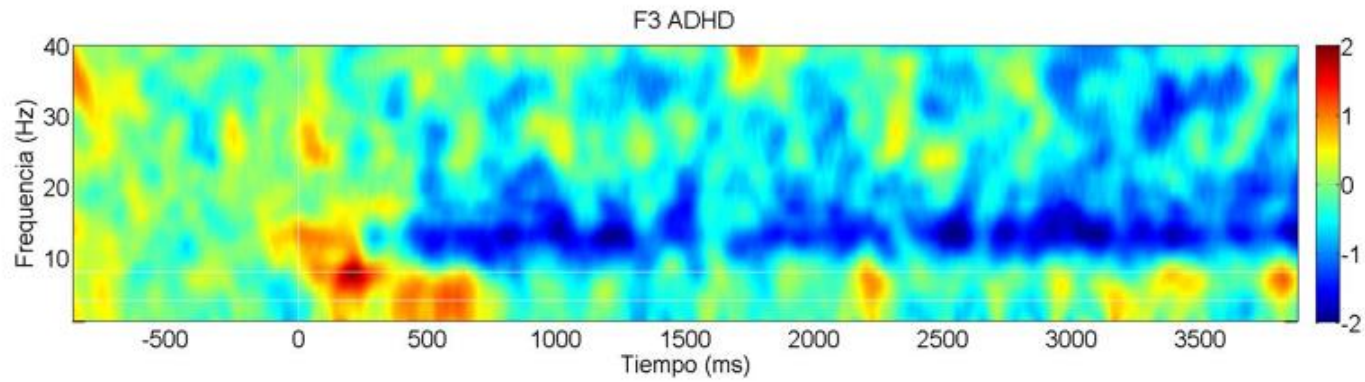
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
1P vs. 2P	0,01899	-0,04292 to 0,08091	No	ns	0,8655
1P vs. 3P	0,02738	-0,05478 to 0,1095	No	ns	0,8282
1P vs. 4P	0,03868	-0,05438 to 0,1317	No	ns	0,6909
1P vs. 5P	0,05558	-0,06176 to 0,1729	No	ns	0,5849
2P vs. 3P	0,008387	-0,09065 to 0,1074	No	ns	0,9987
2P vs. 4P	0,01968	-0,08929 to 0,1287	No	ns	0,9774
2P vs. 5P	0,03659	-0,1127 to 0,1859	No	ns	0,9344
3P vs. 4P	0,01130	-0,06570 to 0,08829	No	ns	0,9895
3P vs. 5P	0,02820	-0,08300 to 0,1394	No	ns	0,9265
4P vs. 5P	0,01690	-0,07194 to 0,1057	No	ns	0,9728

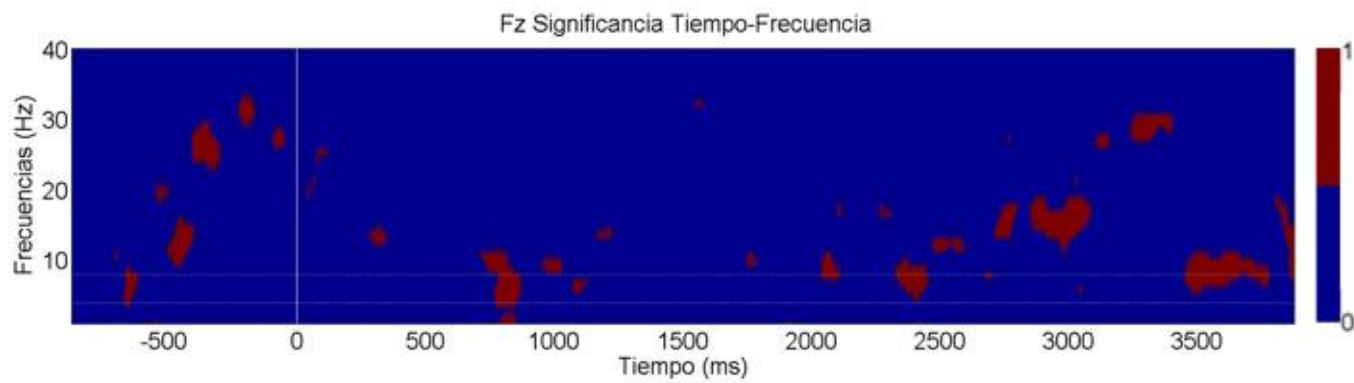
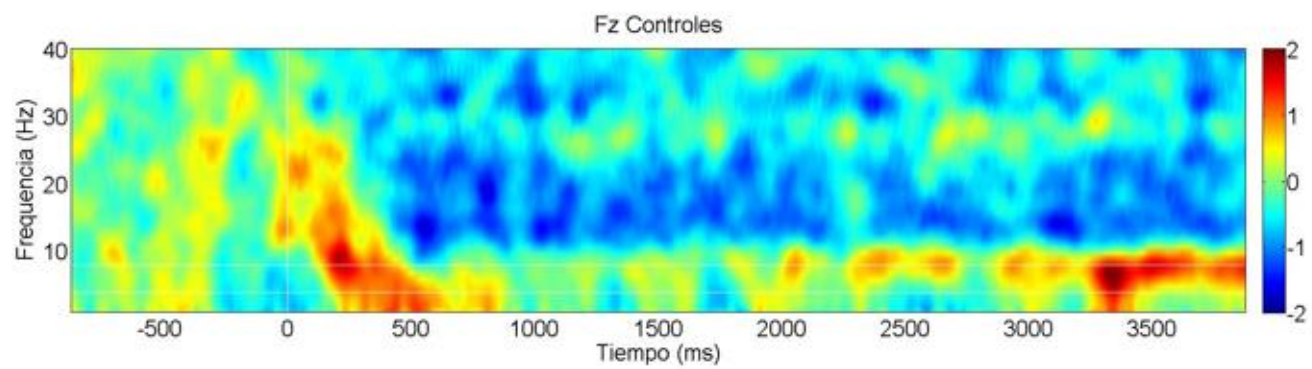
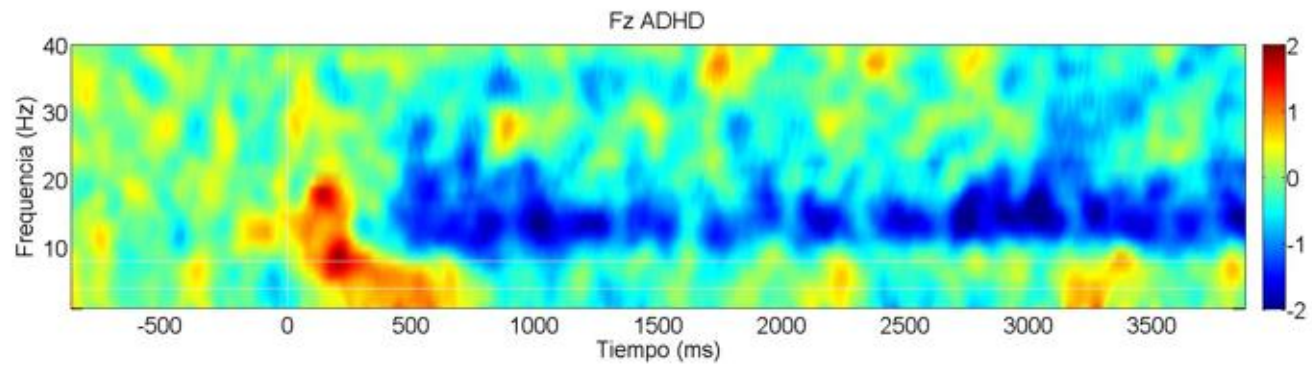
## CARTAS TIEMPO-FRECUENCIA

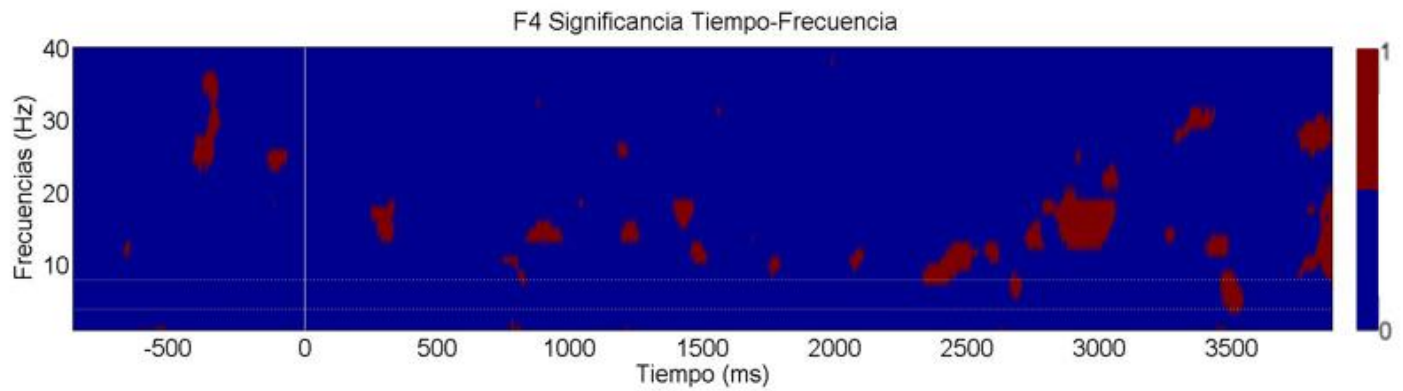
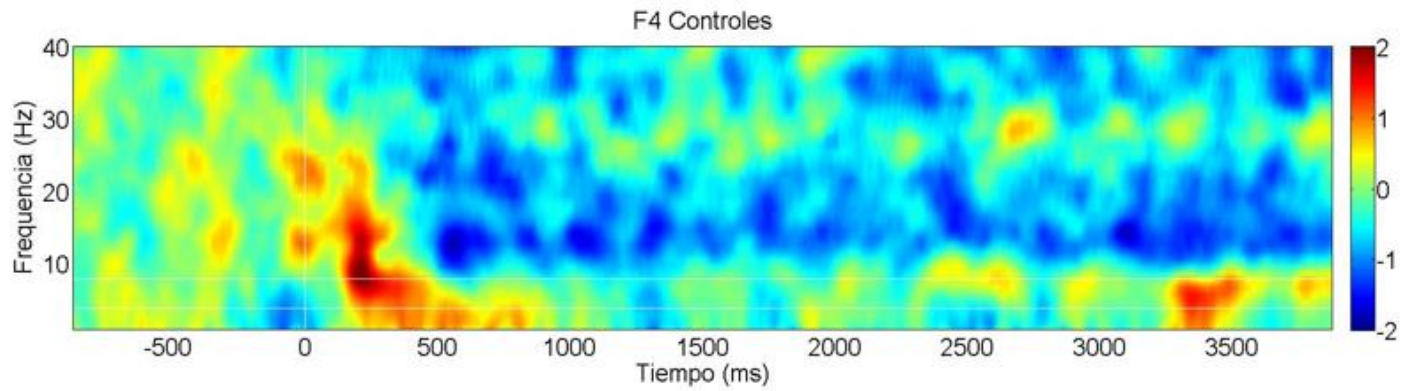
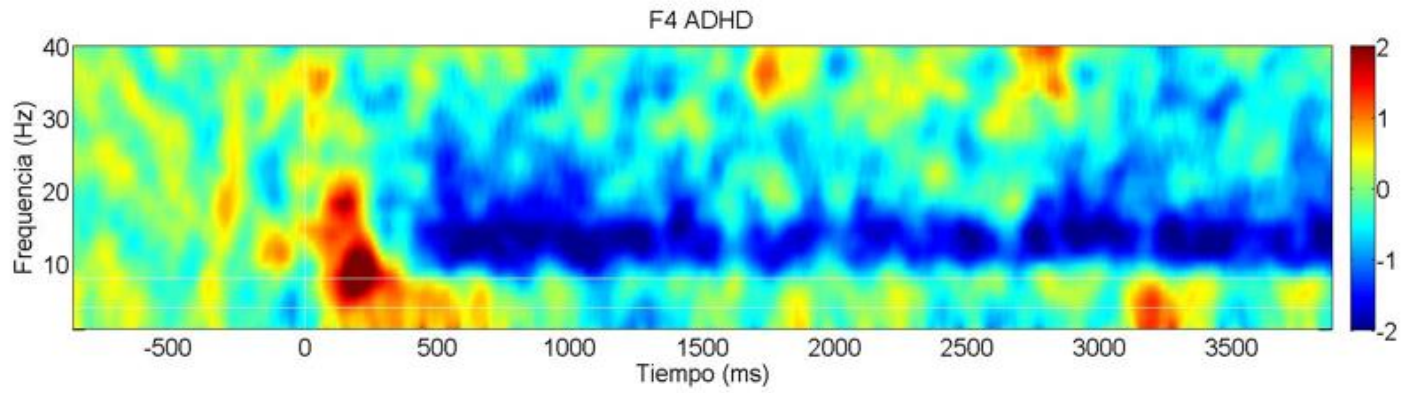




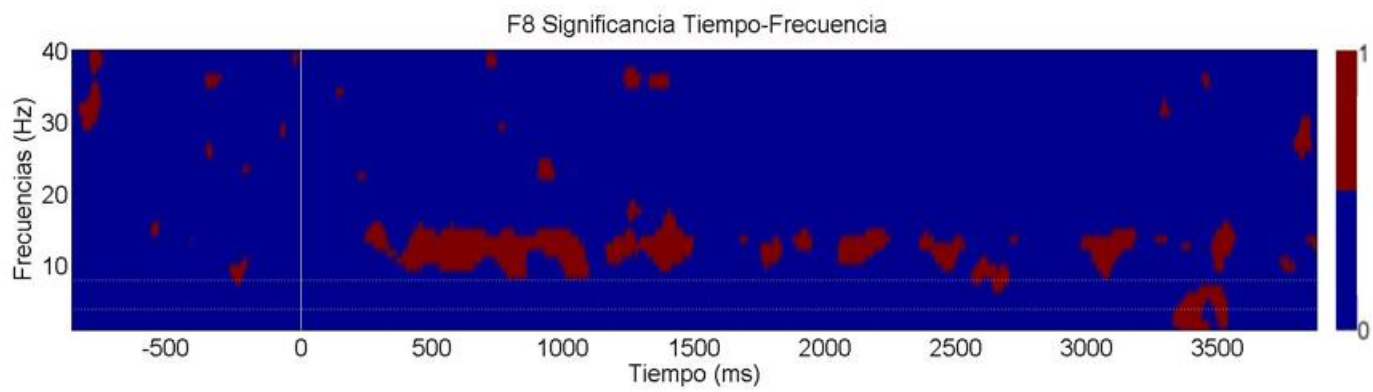
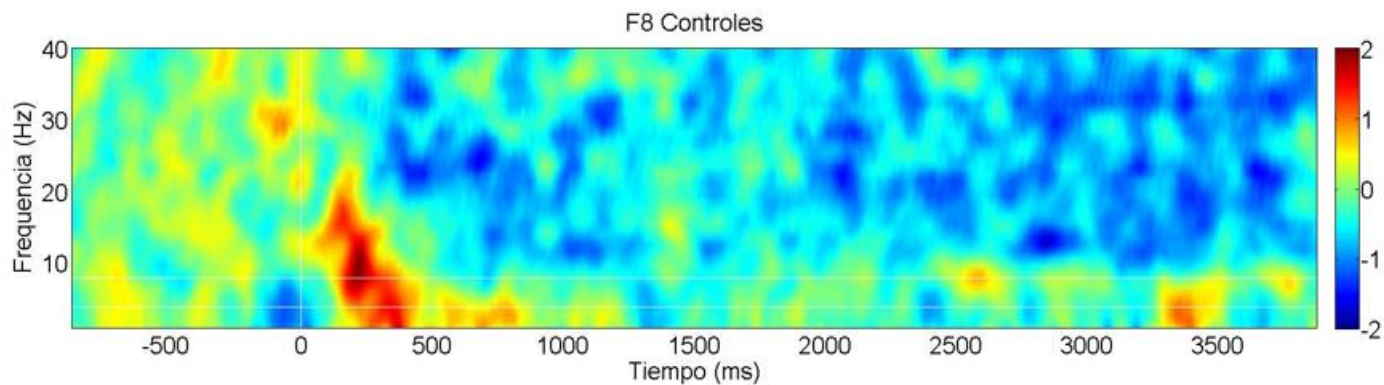
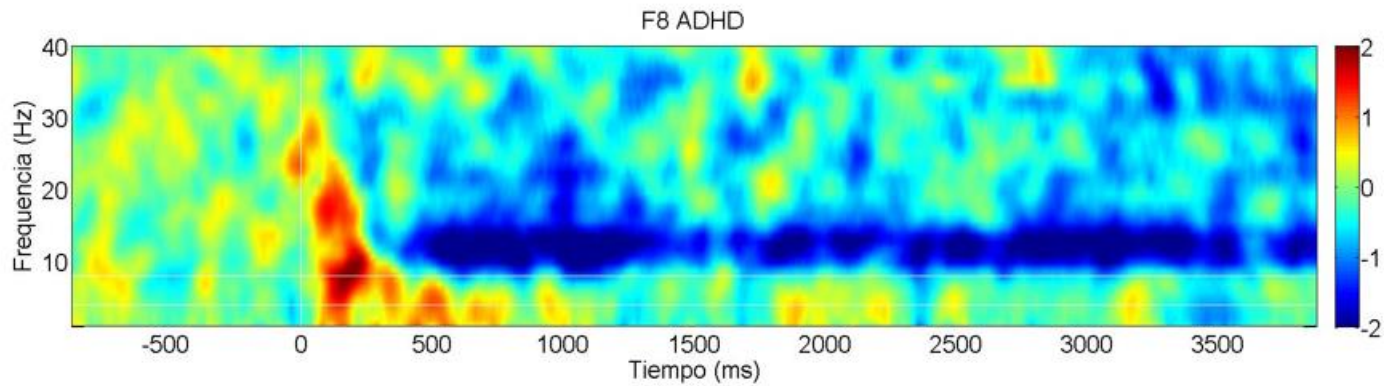


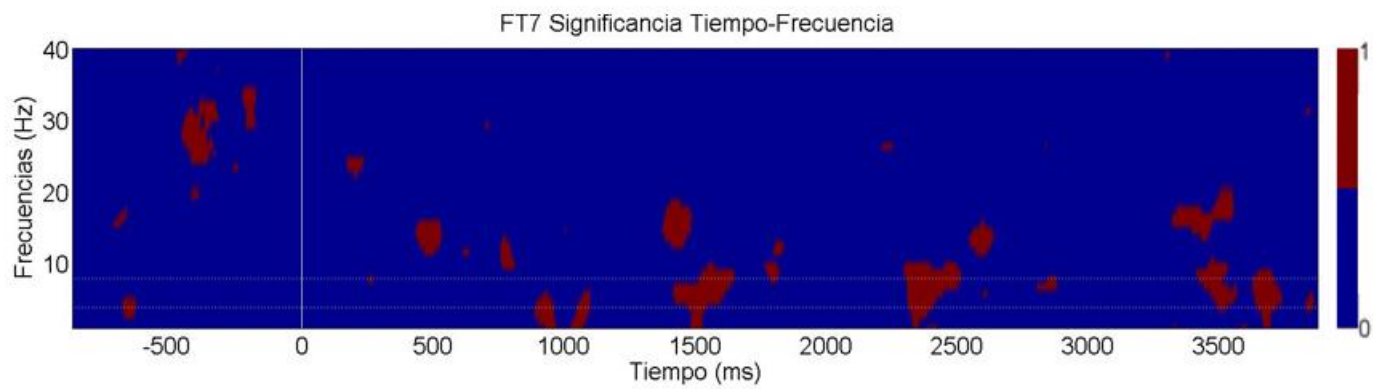
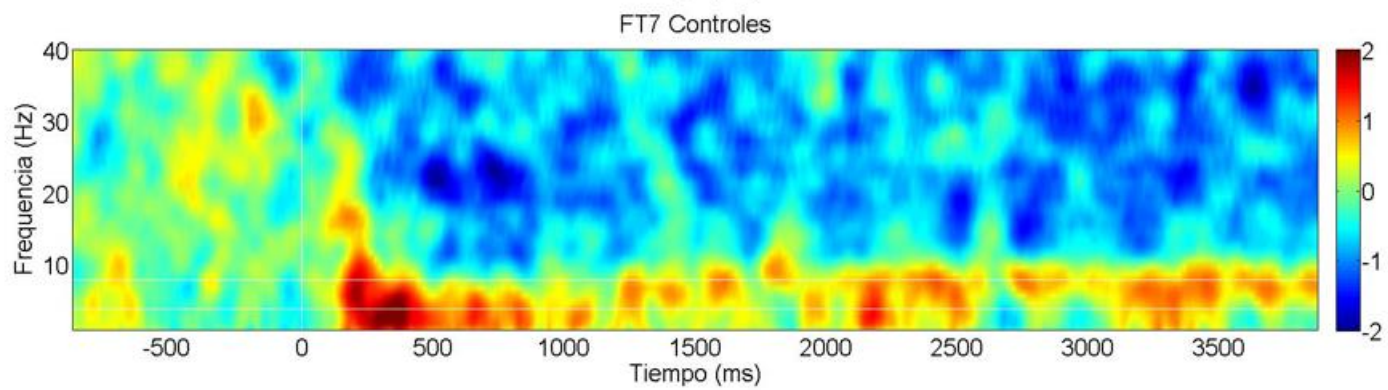
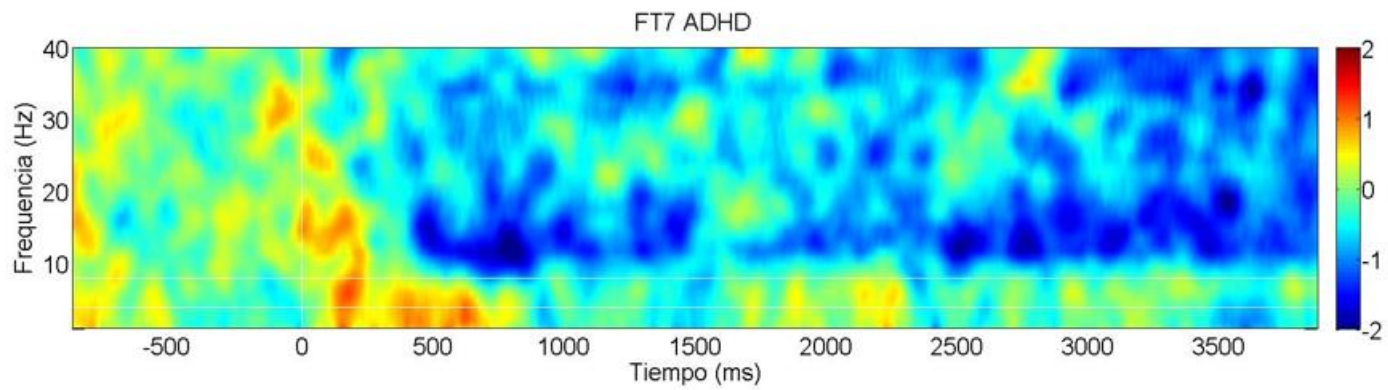


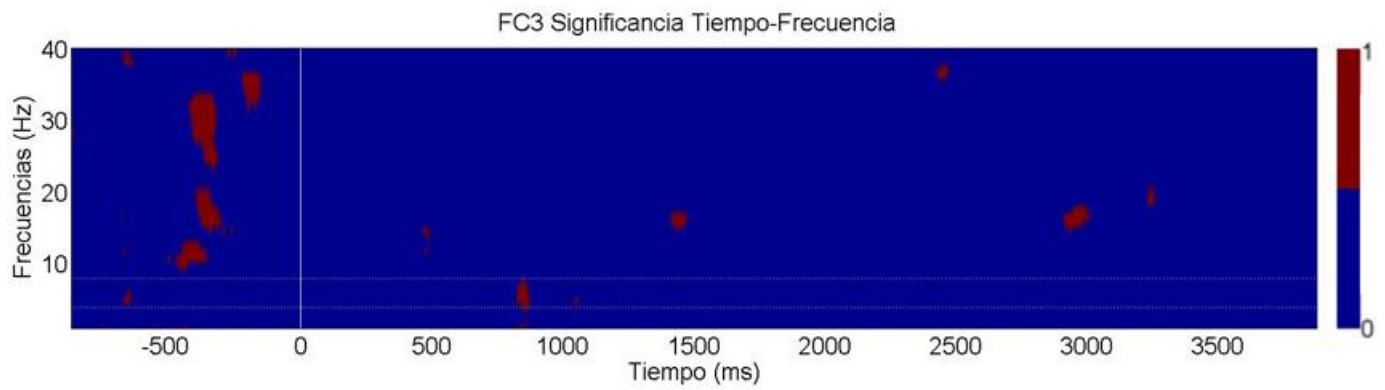
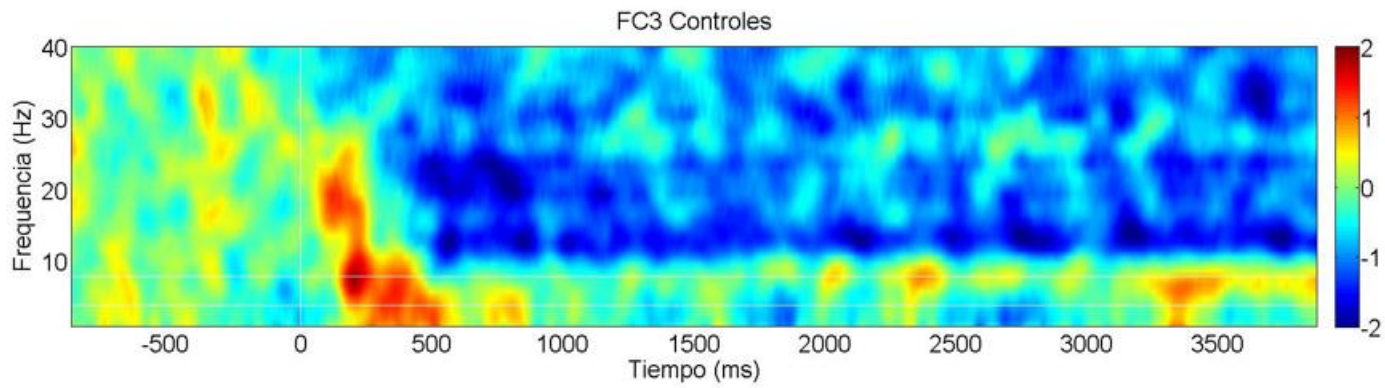
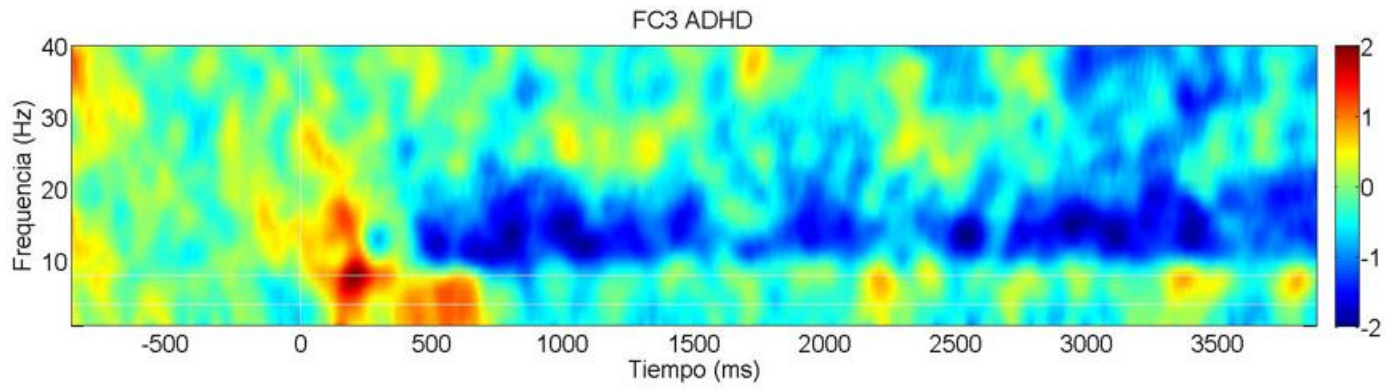




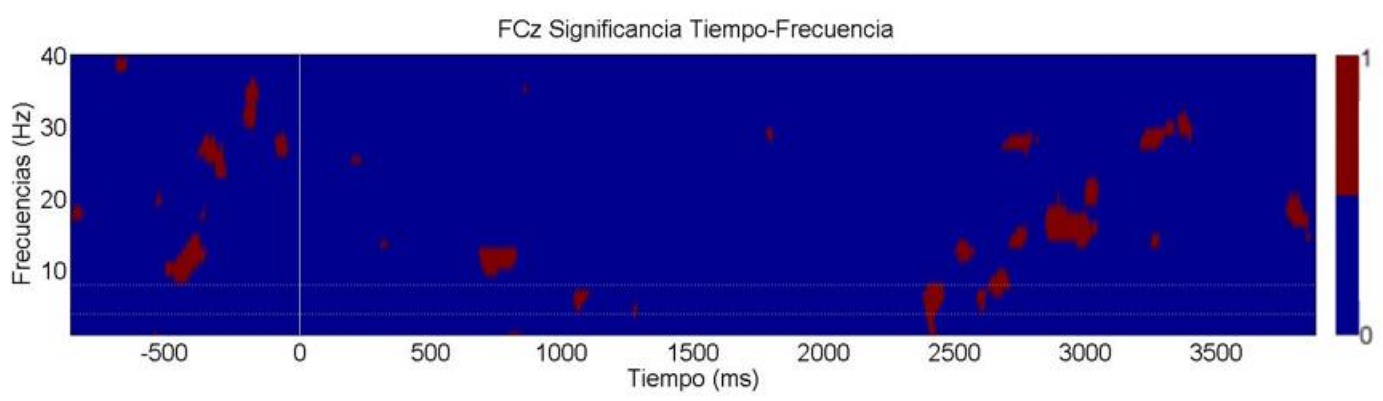
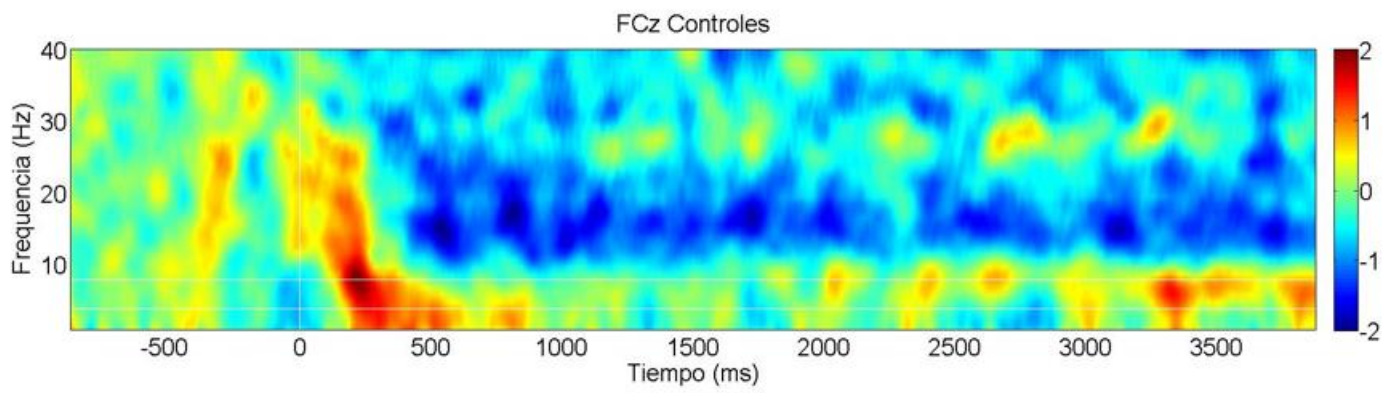
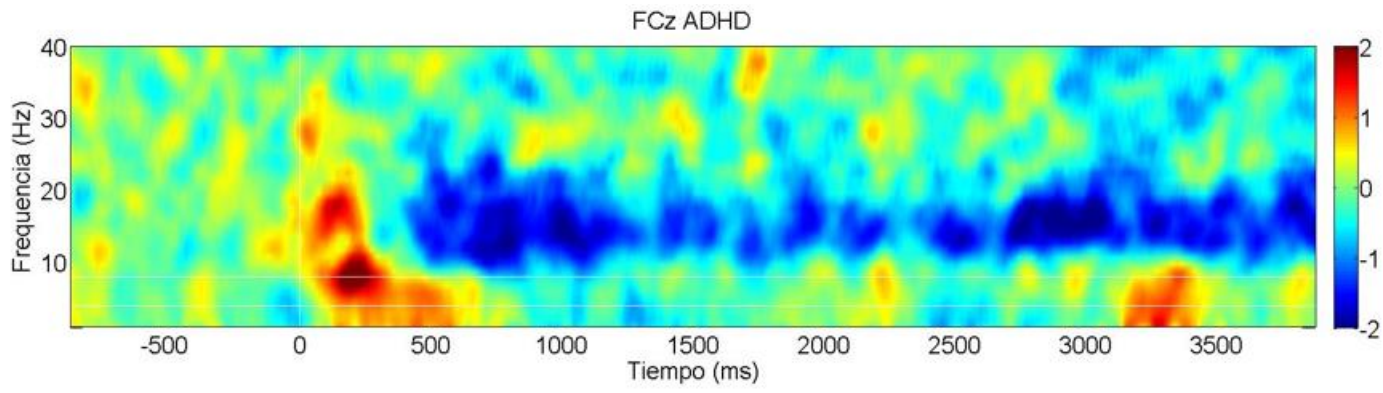


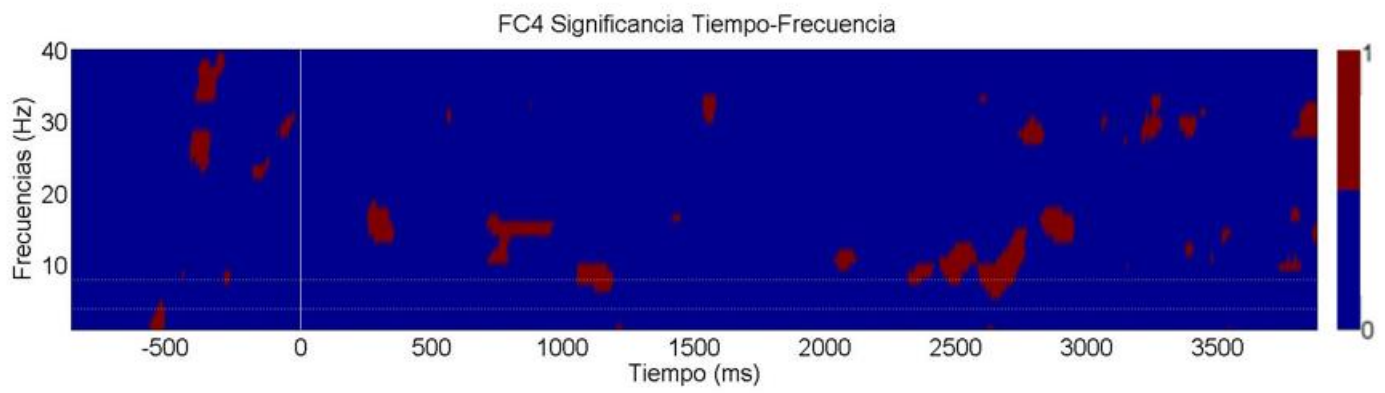
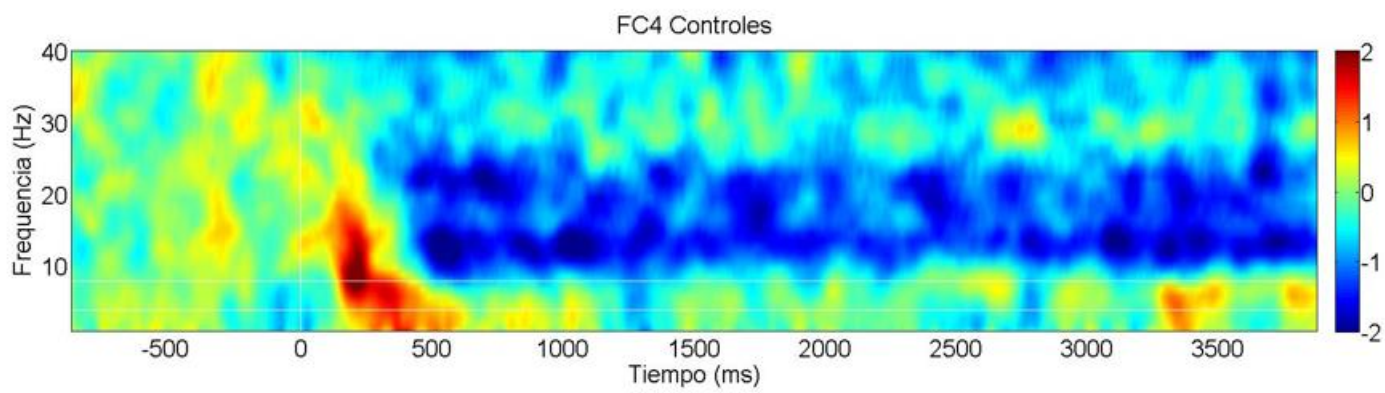
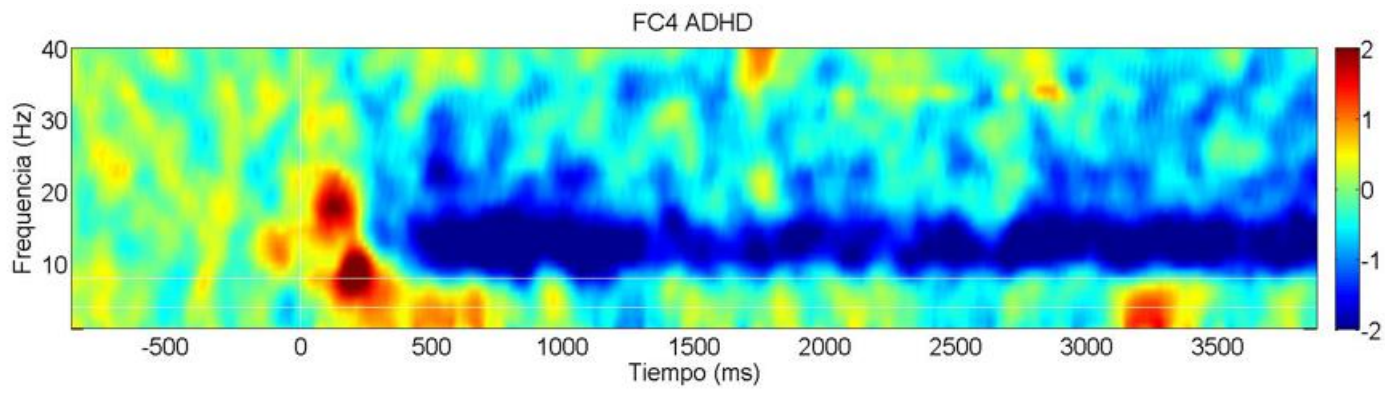




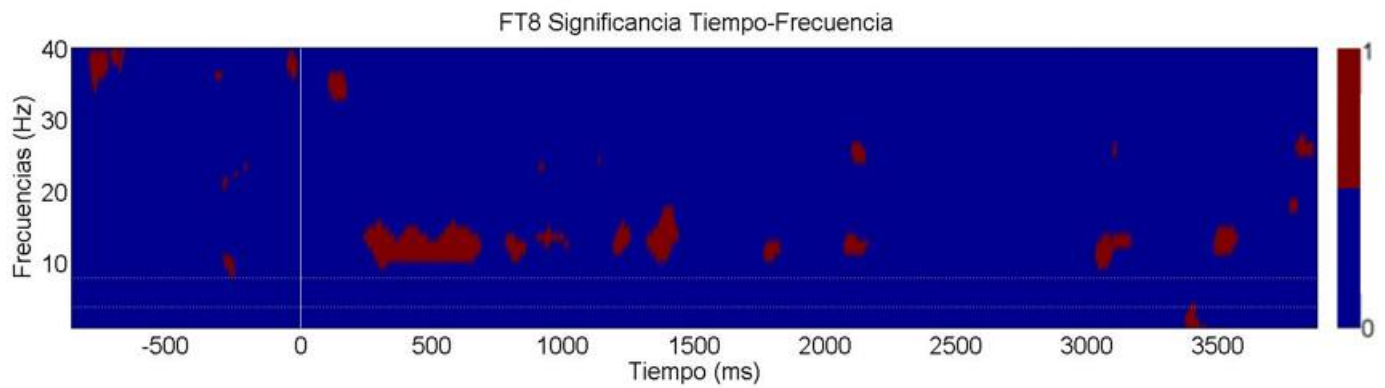
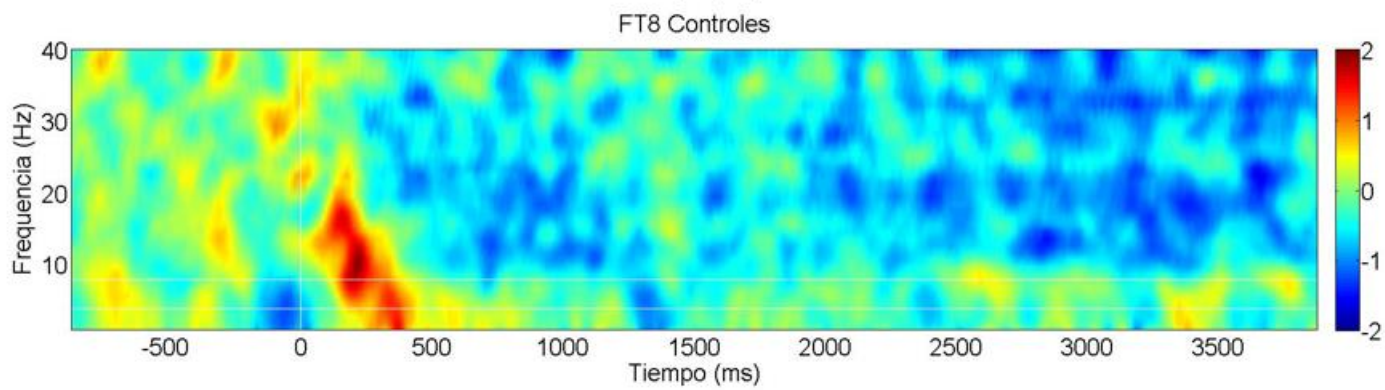
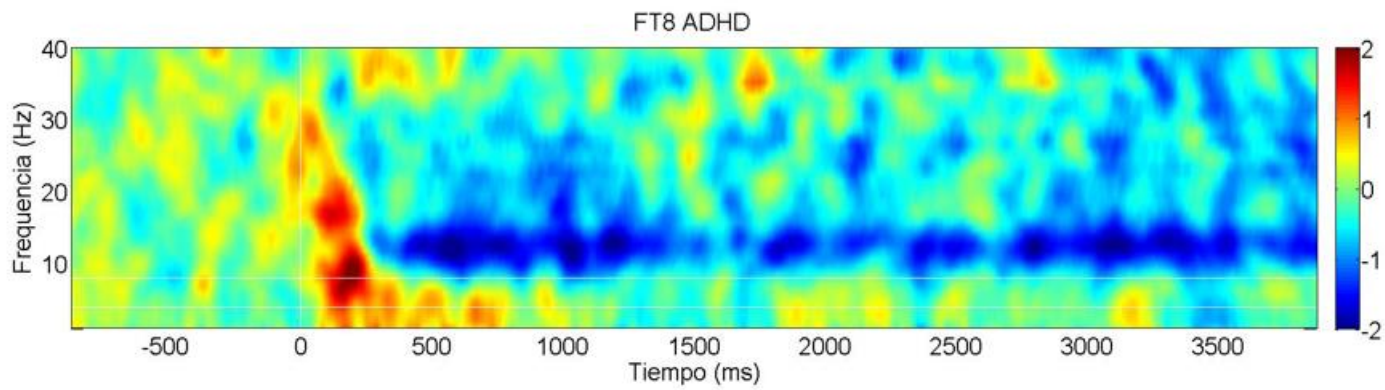


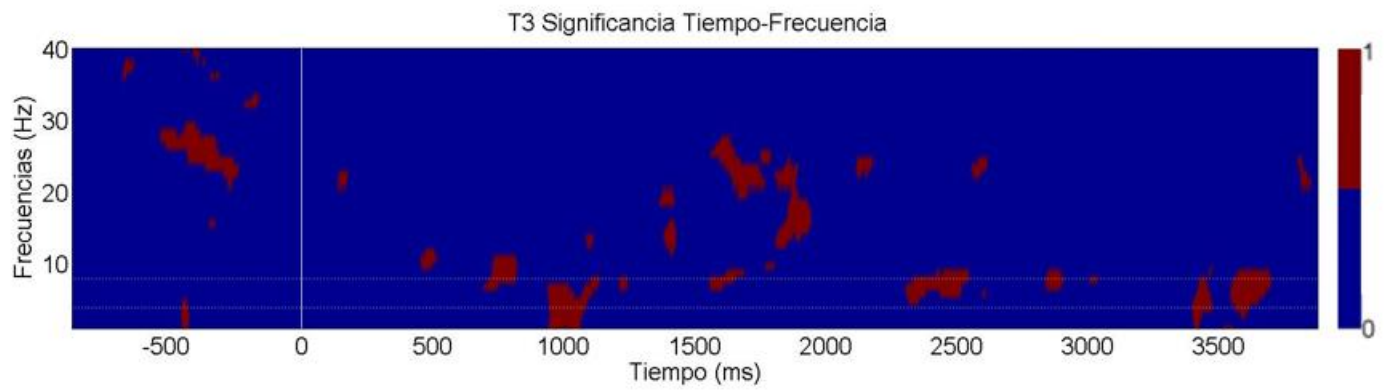
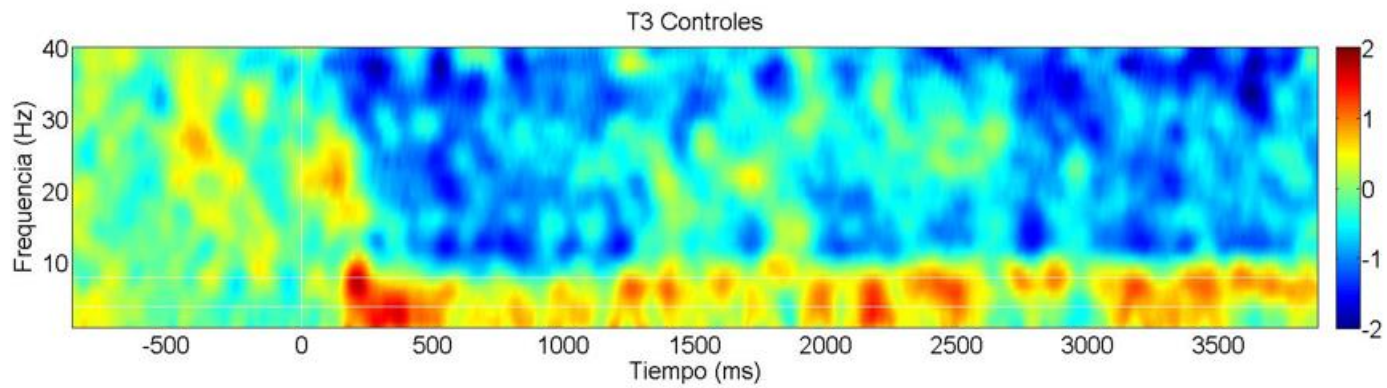
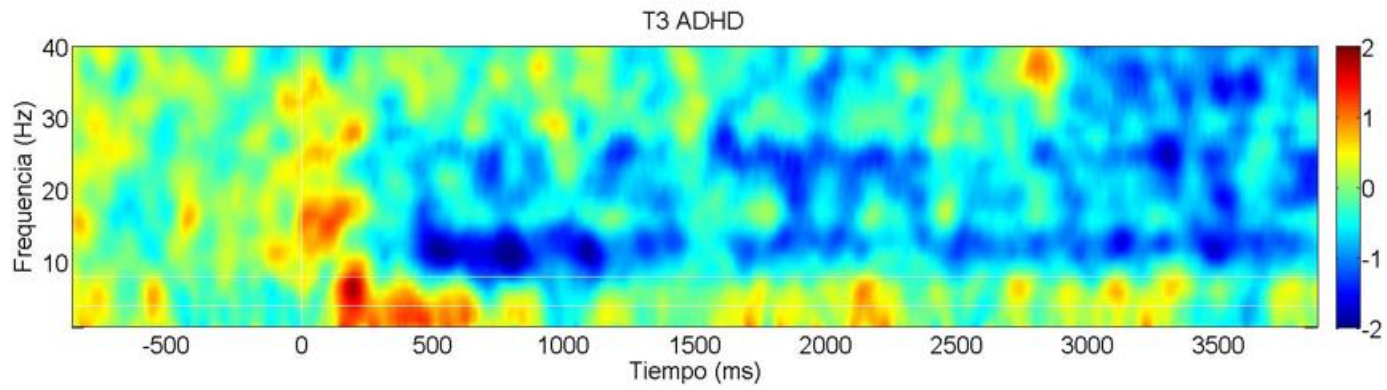


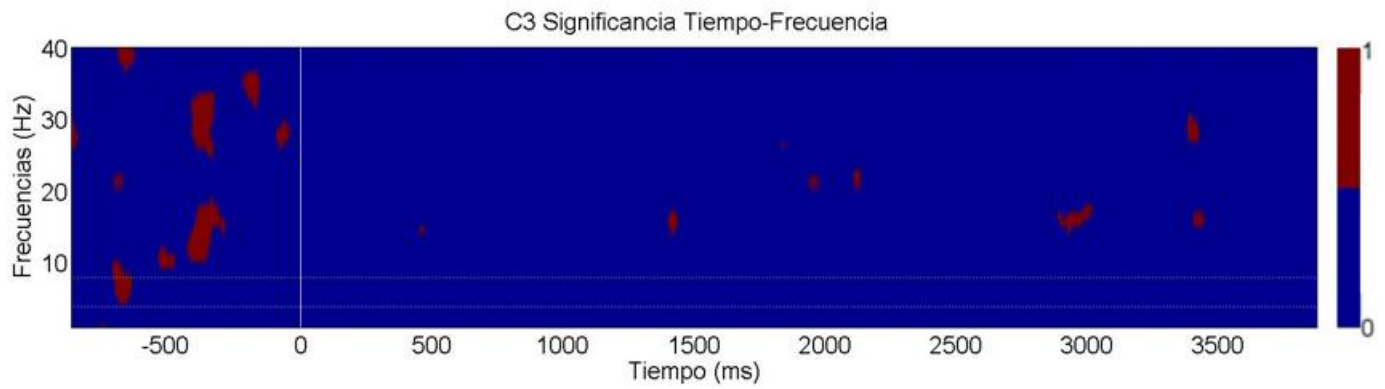
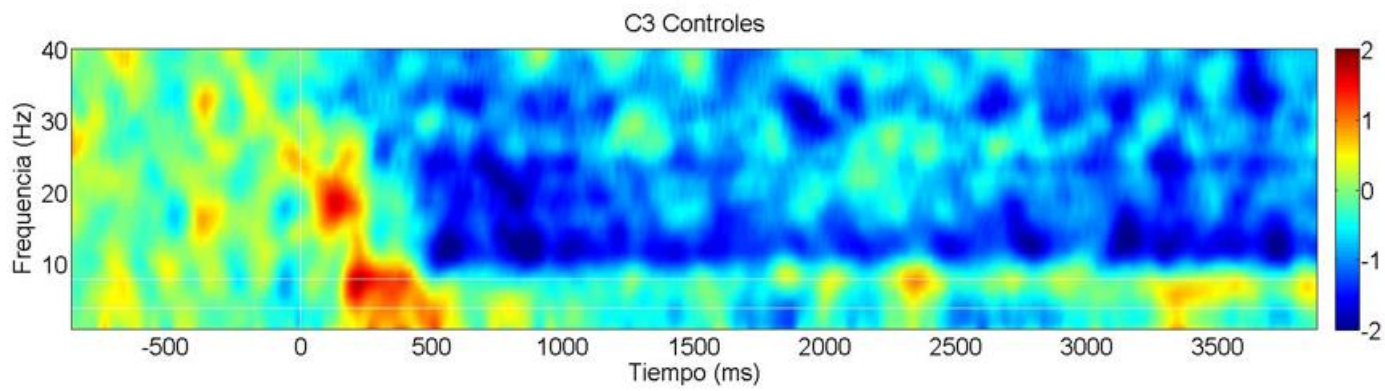
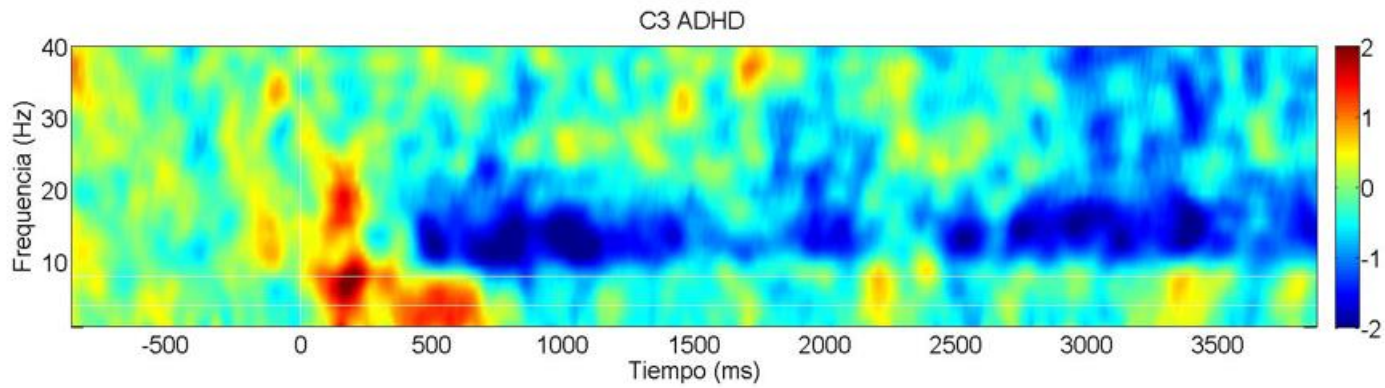




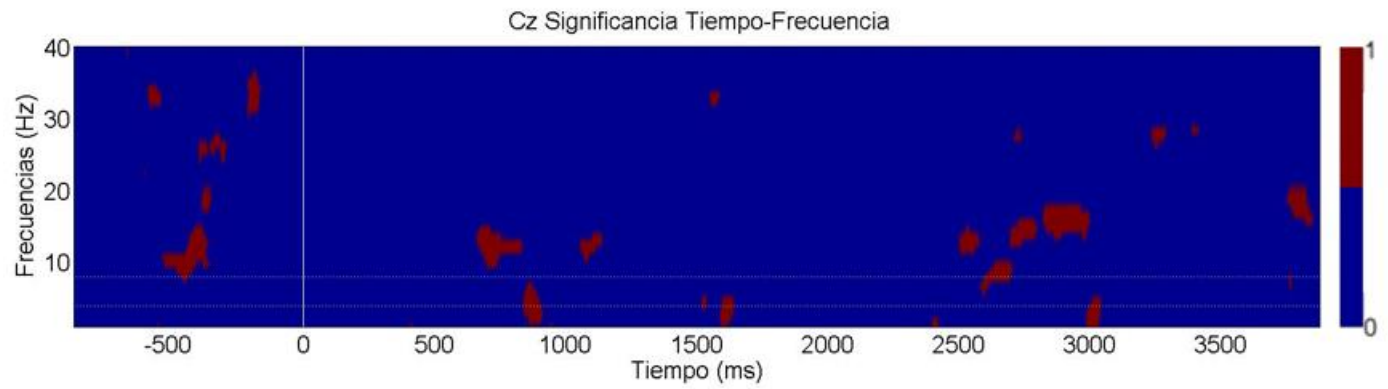
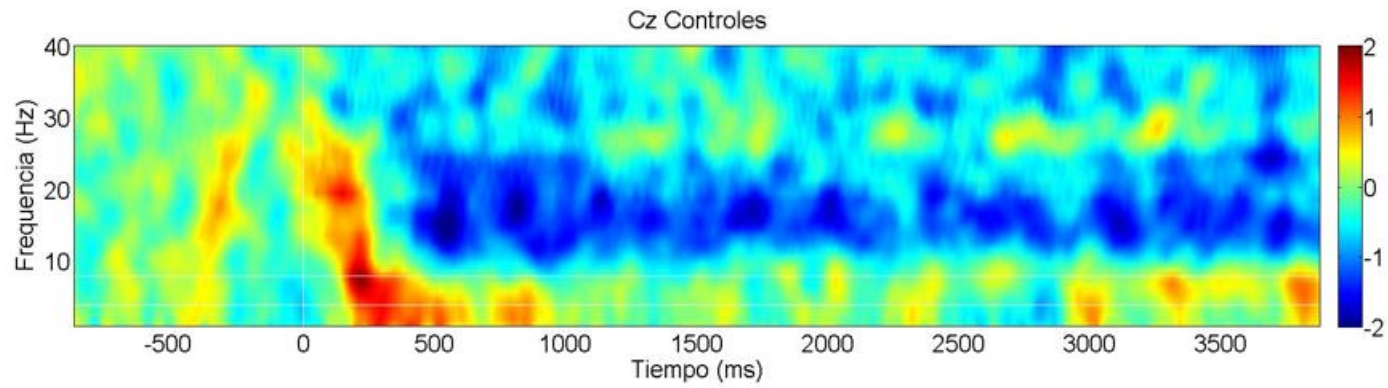
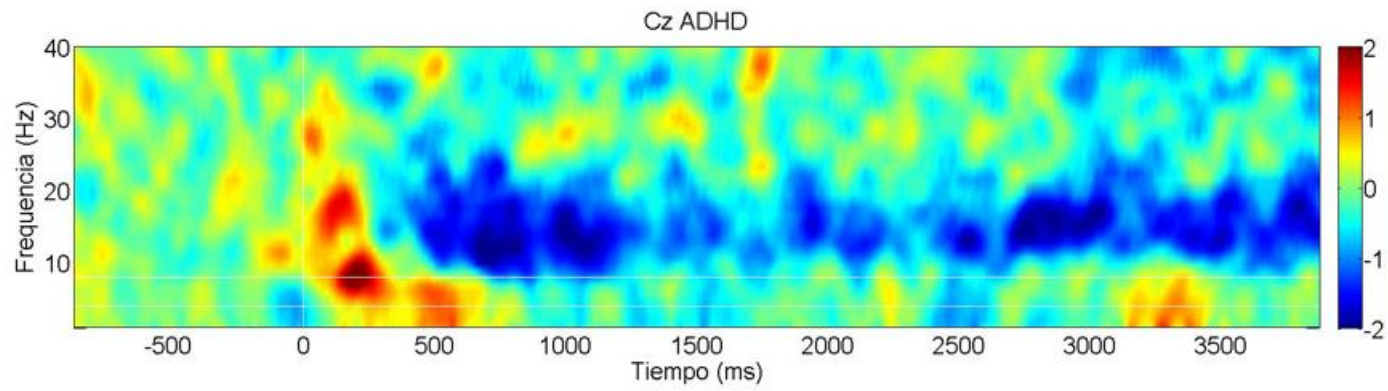


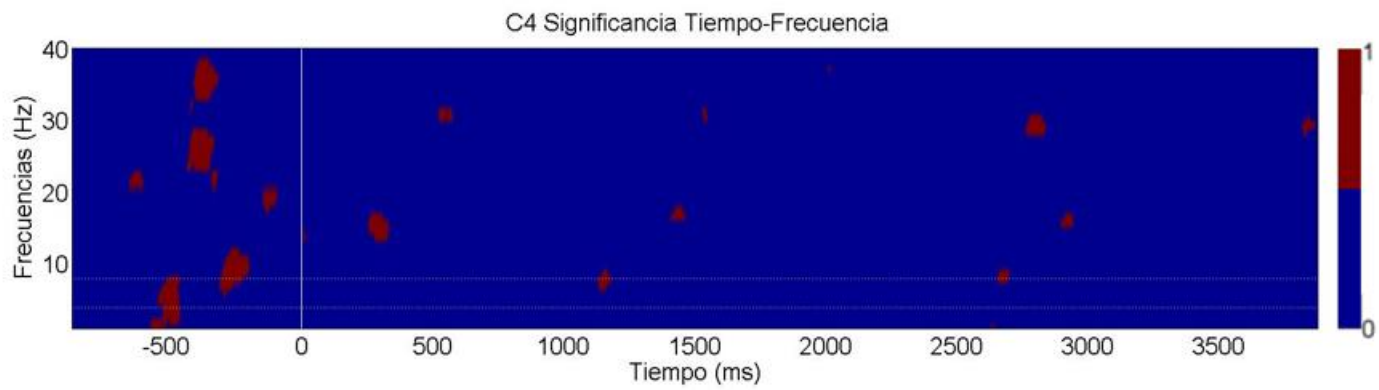
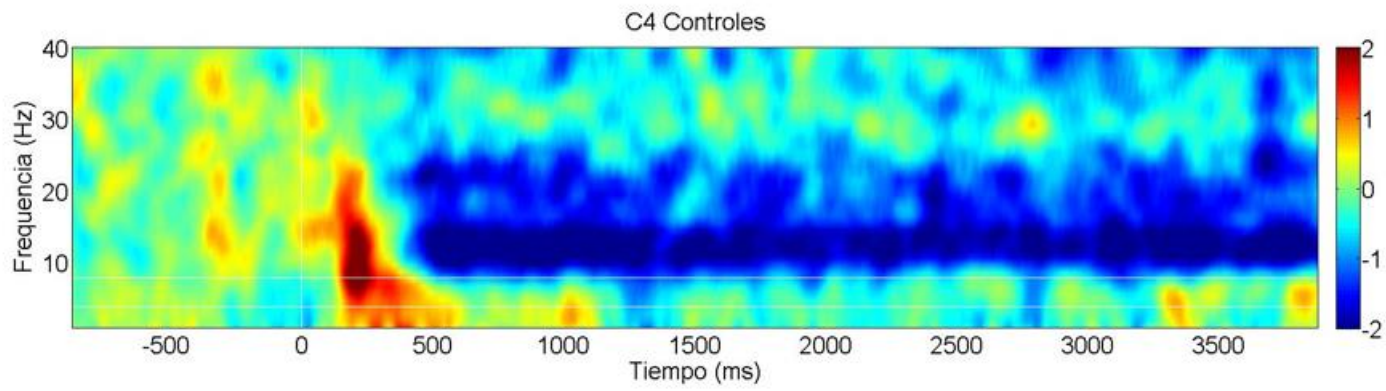
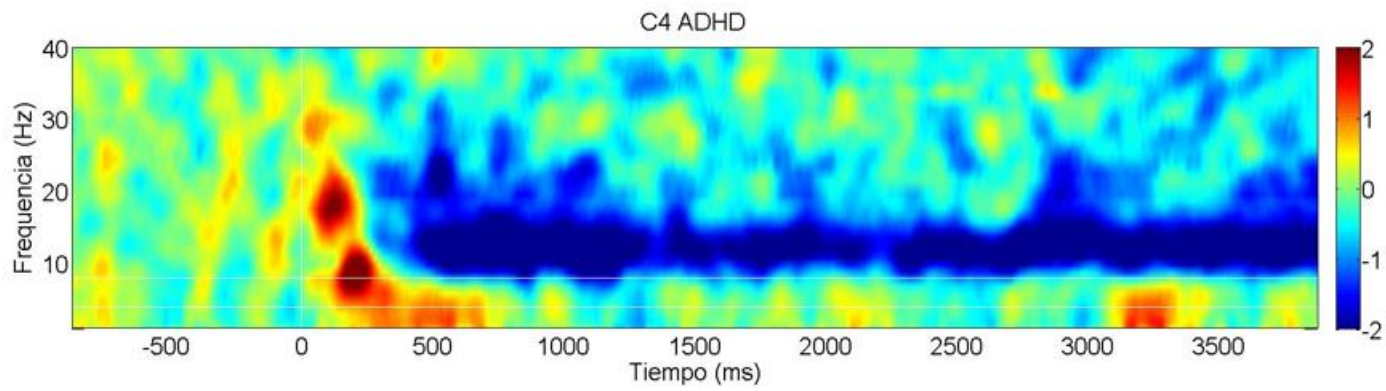


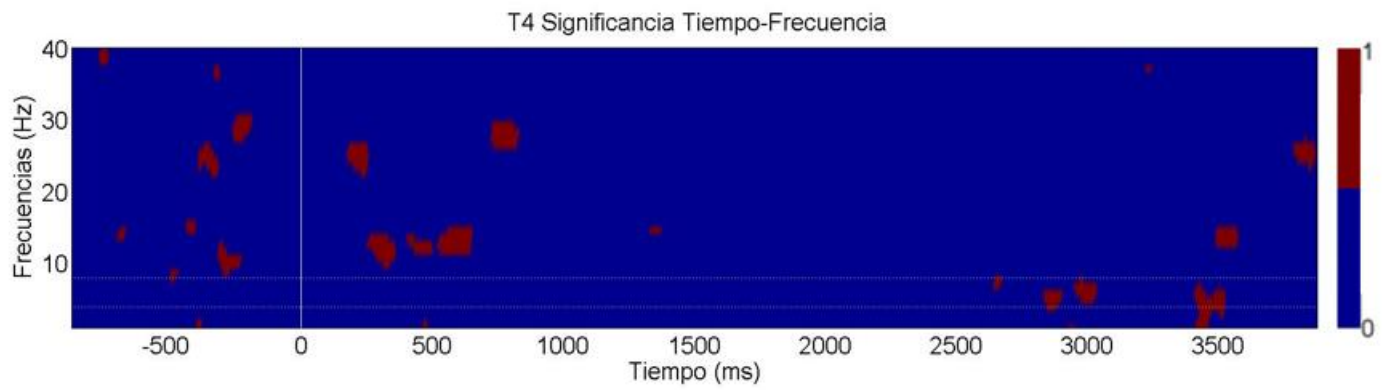
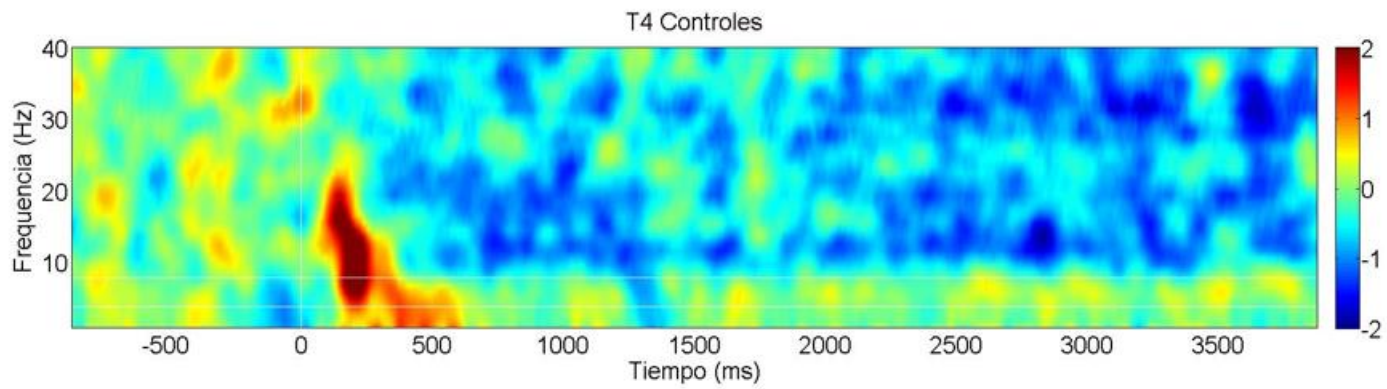
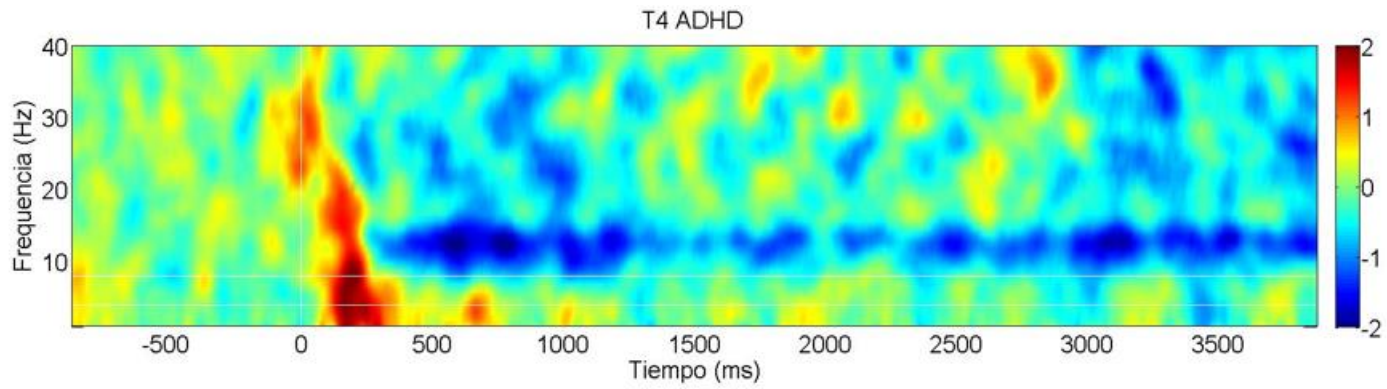




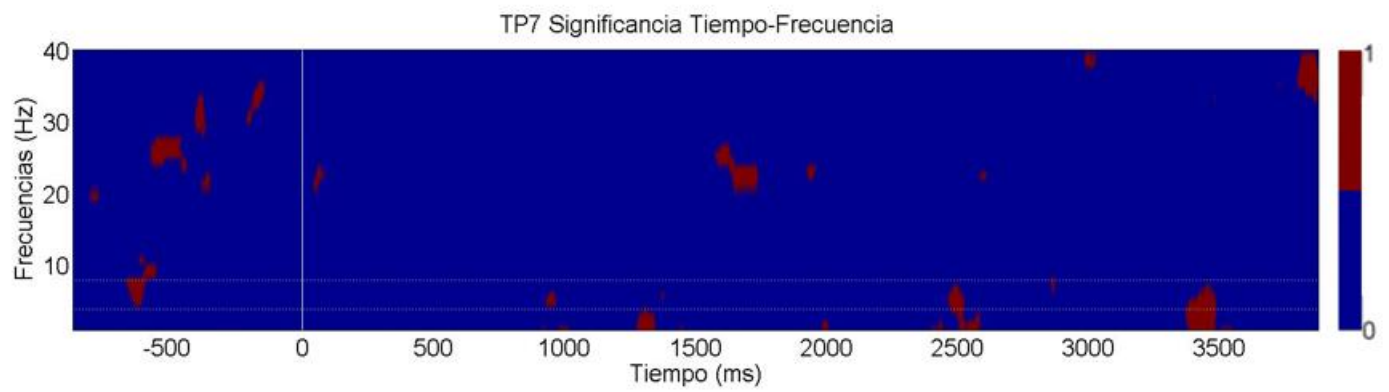
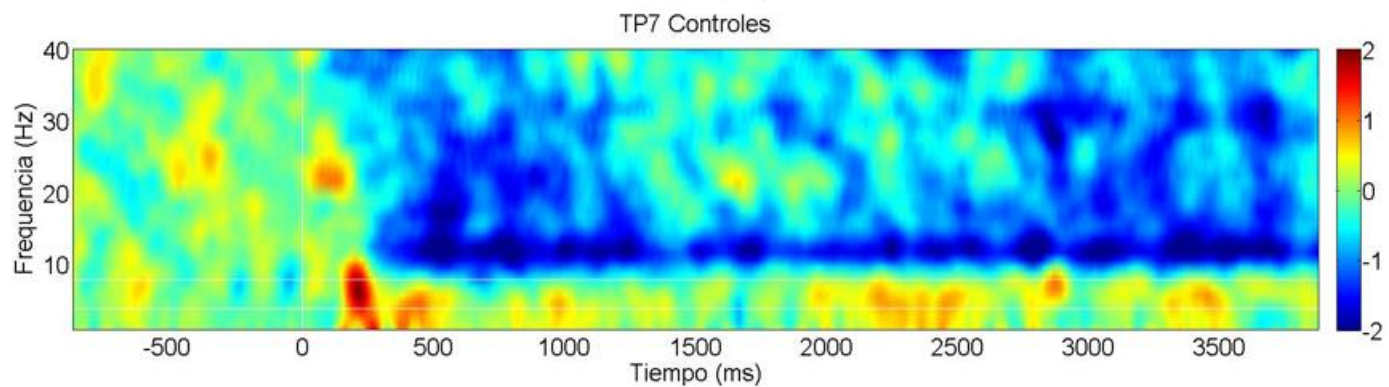
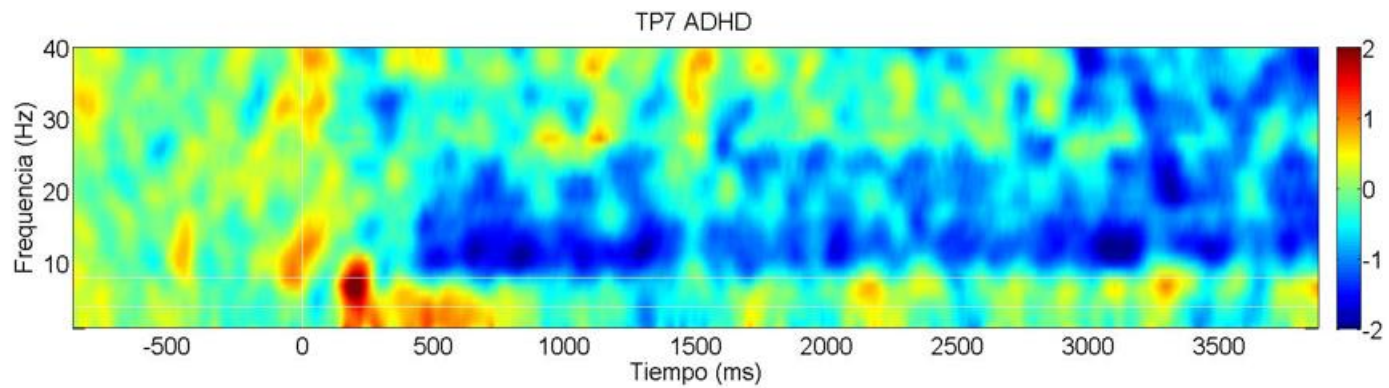


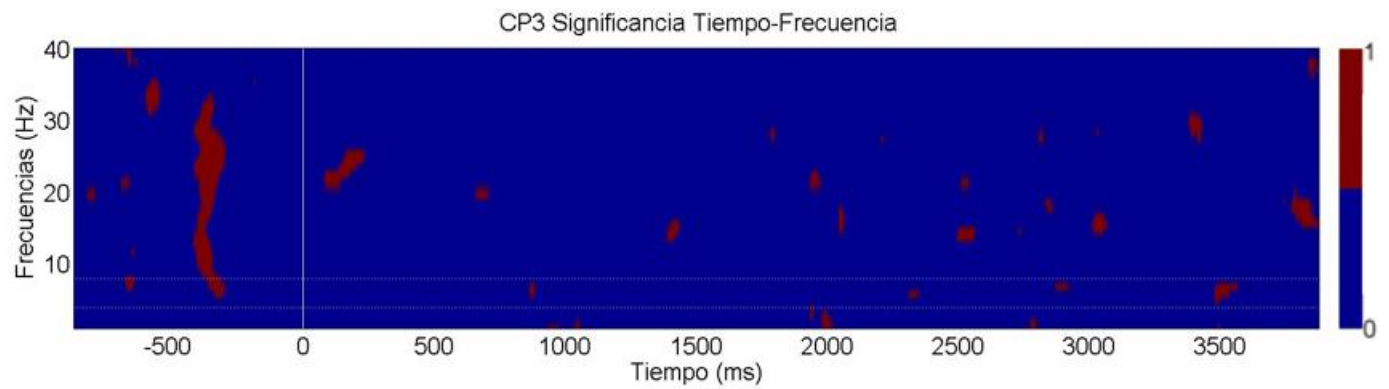
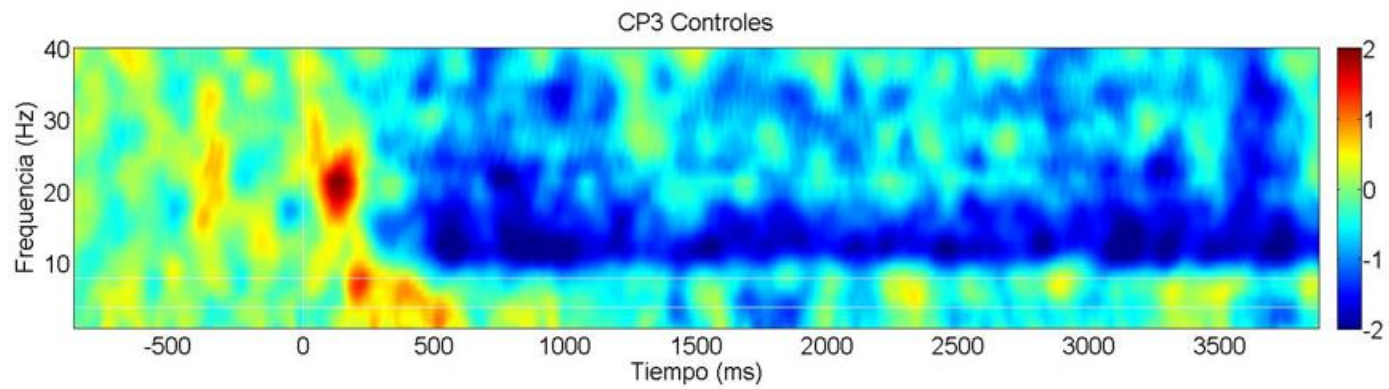
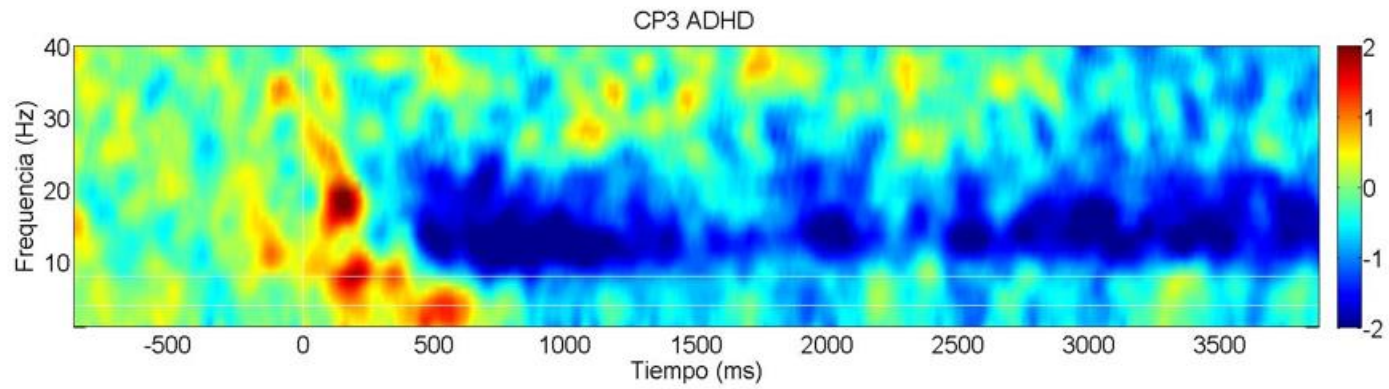




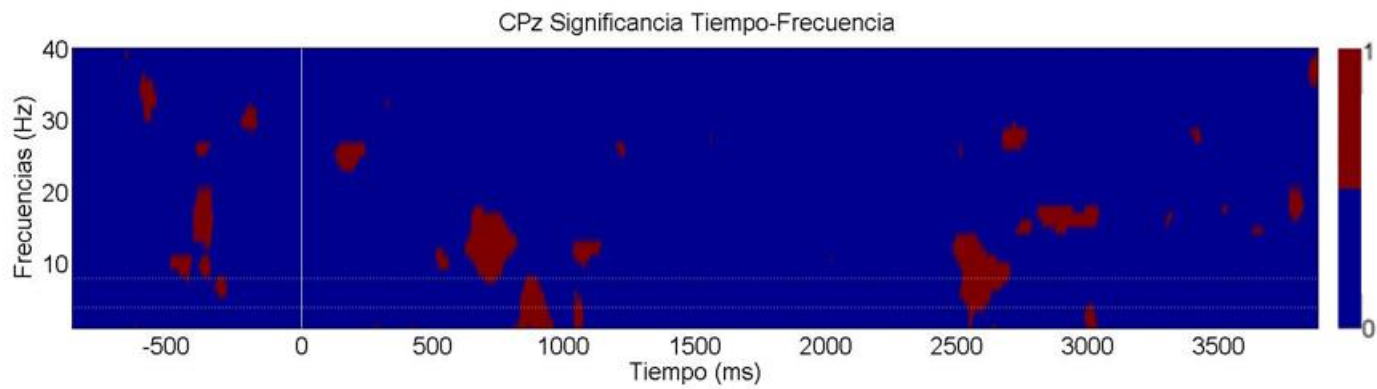
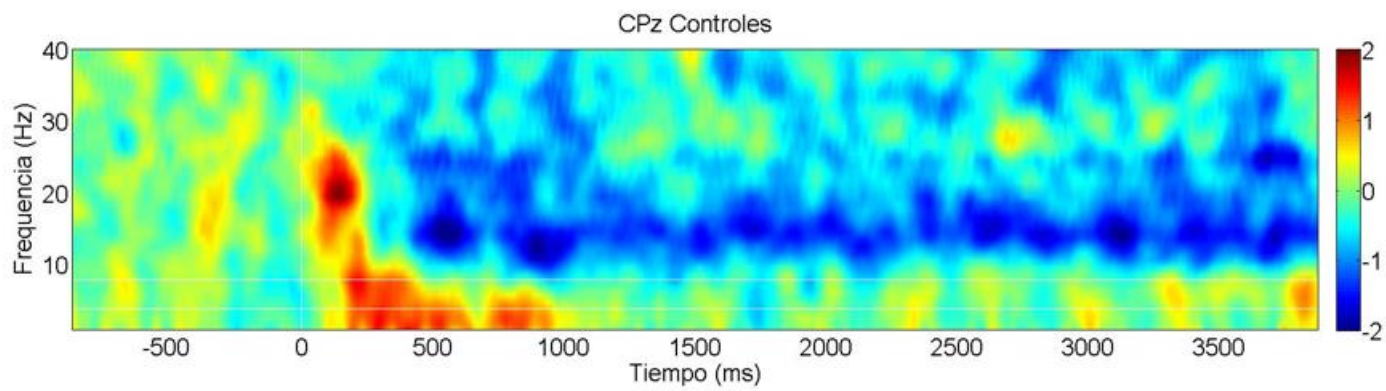
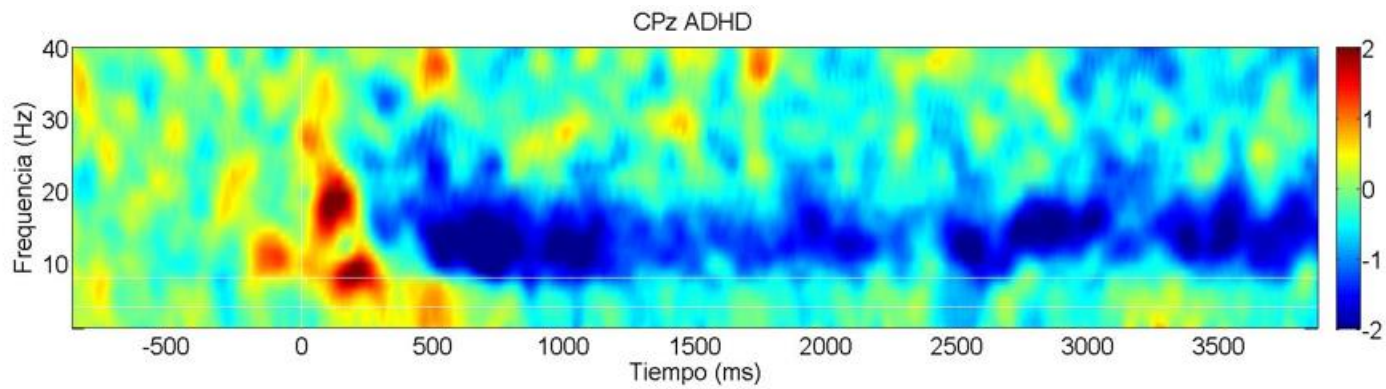


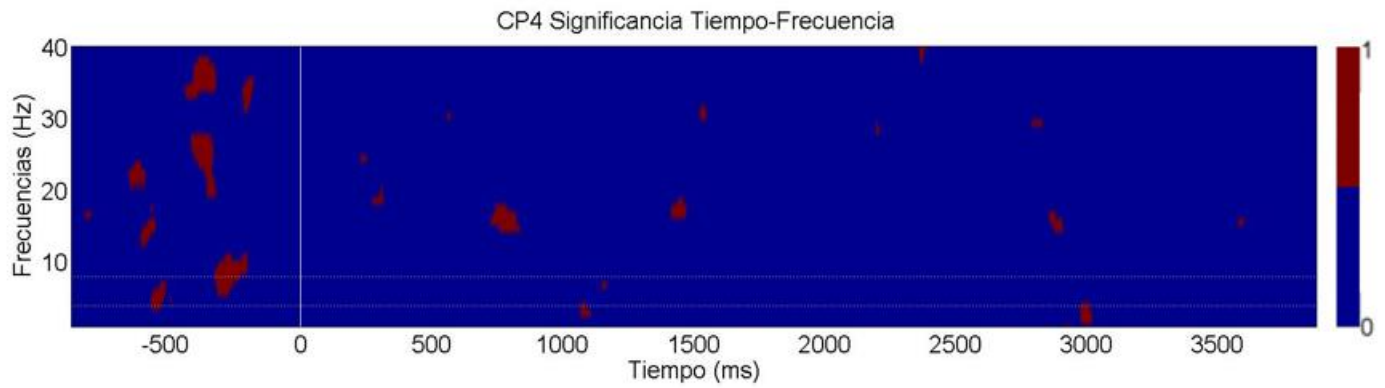
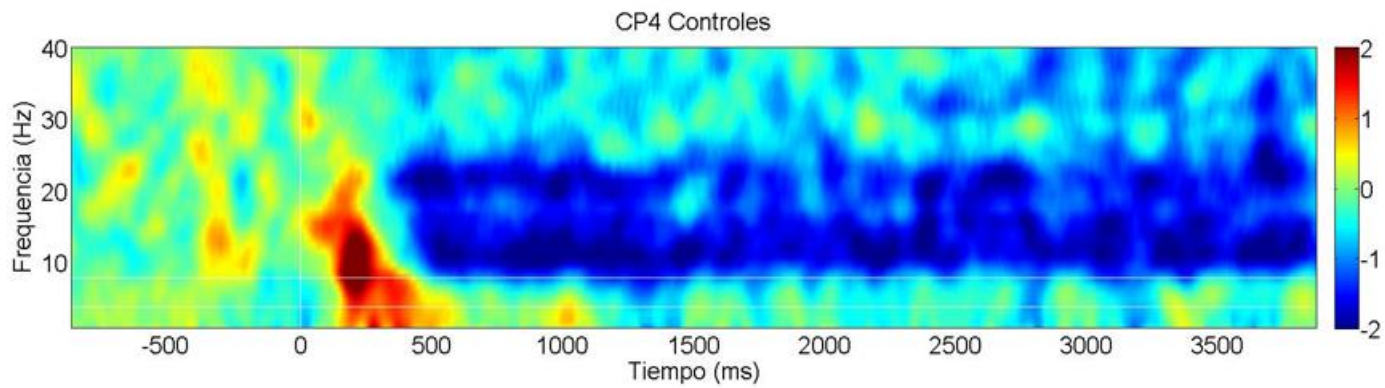
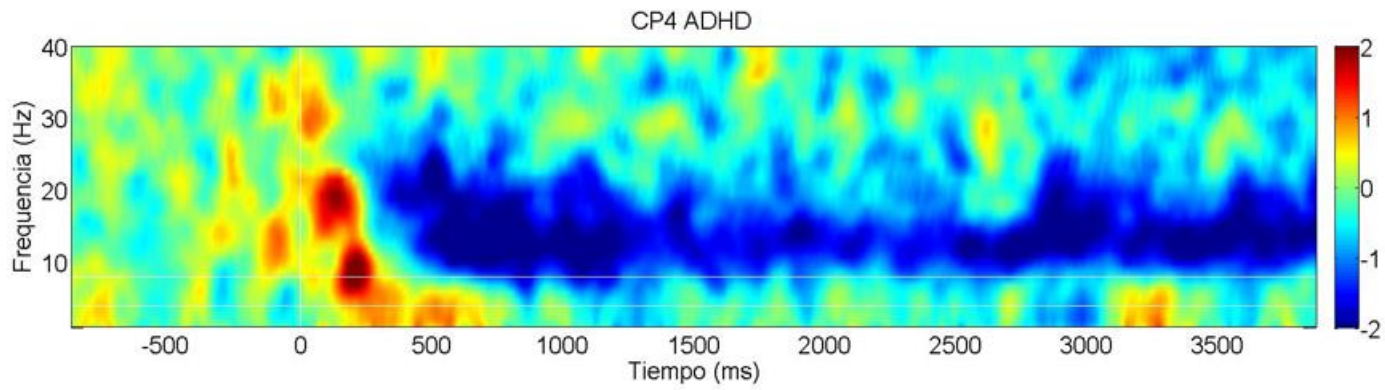


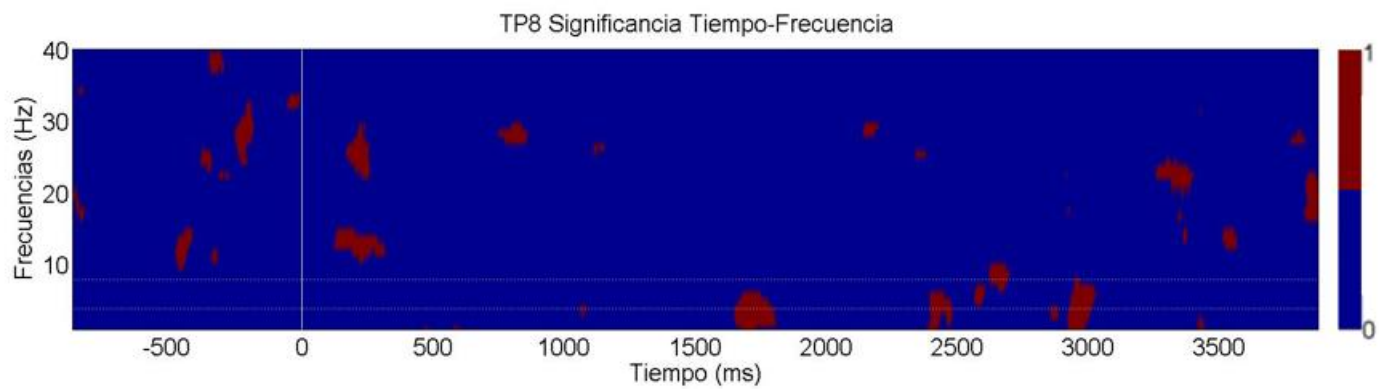
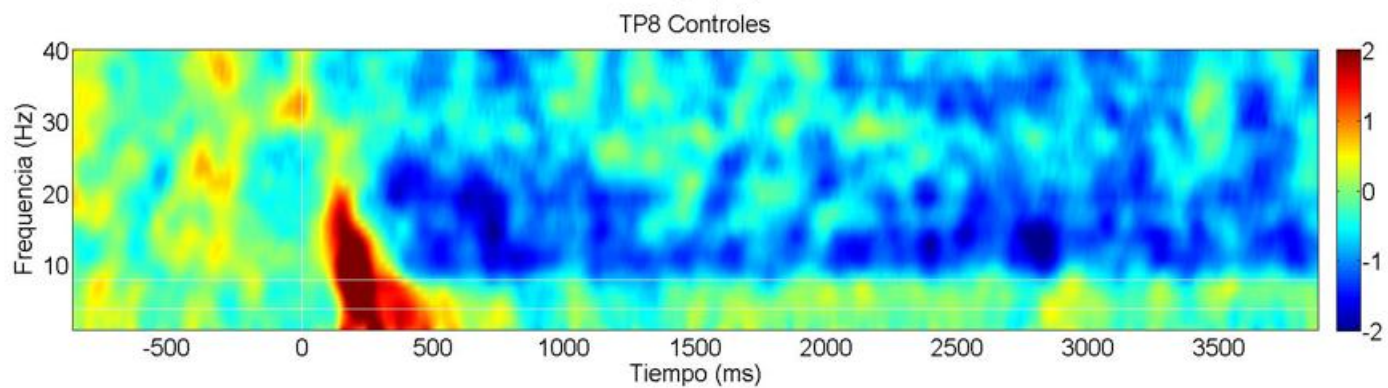
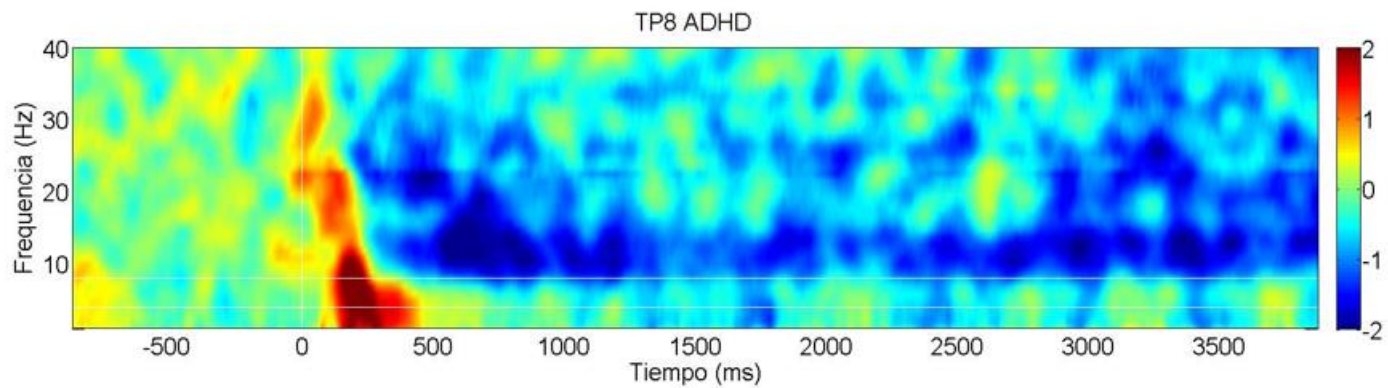




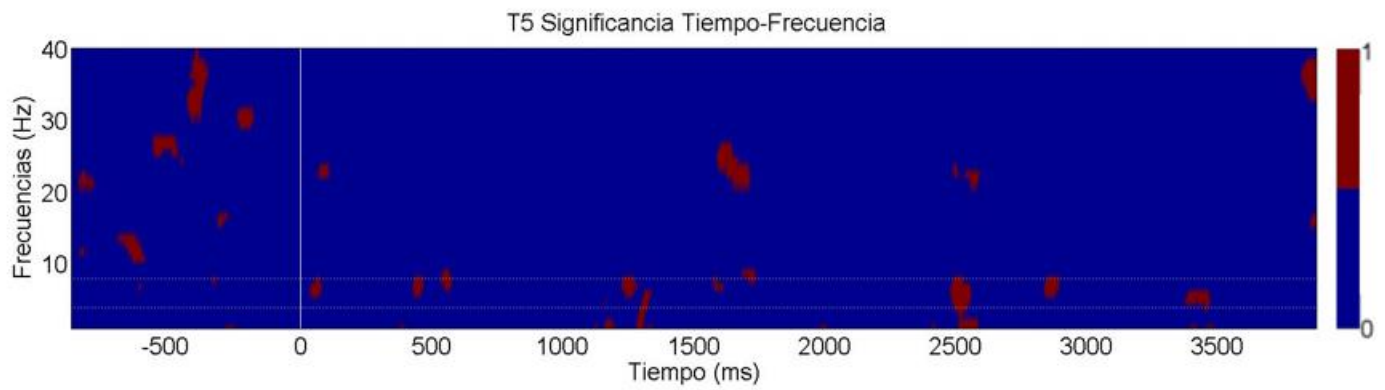
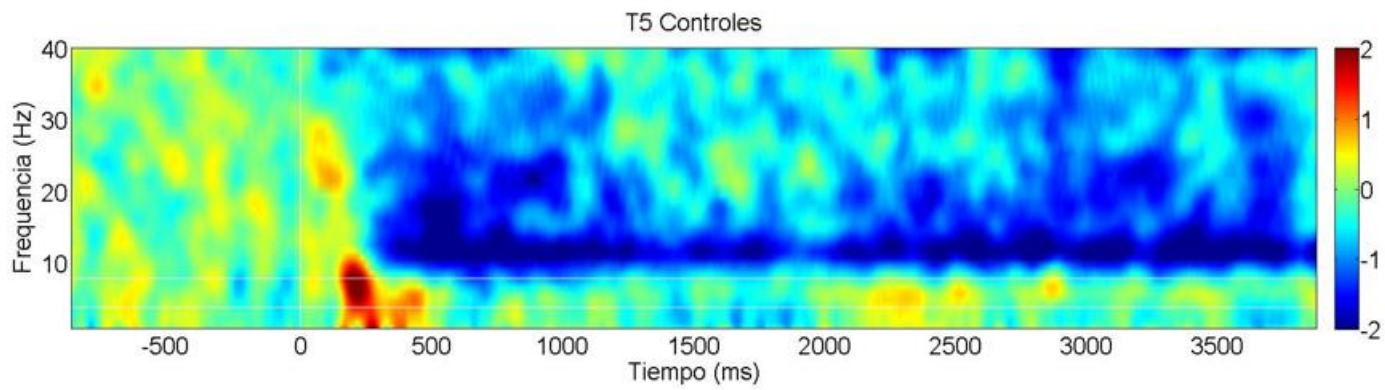
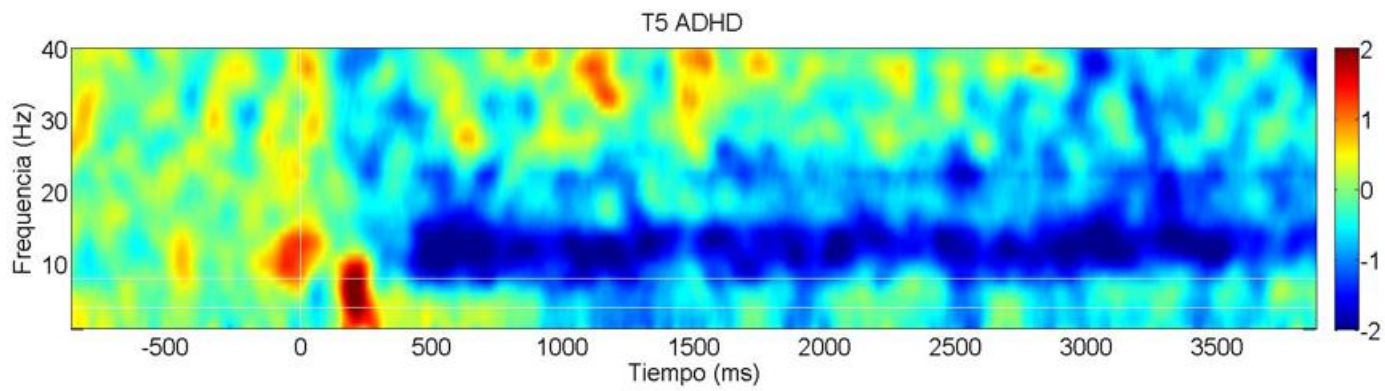


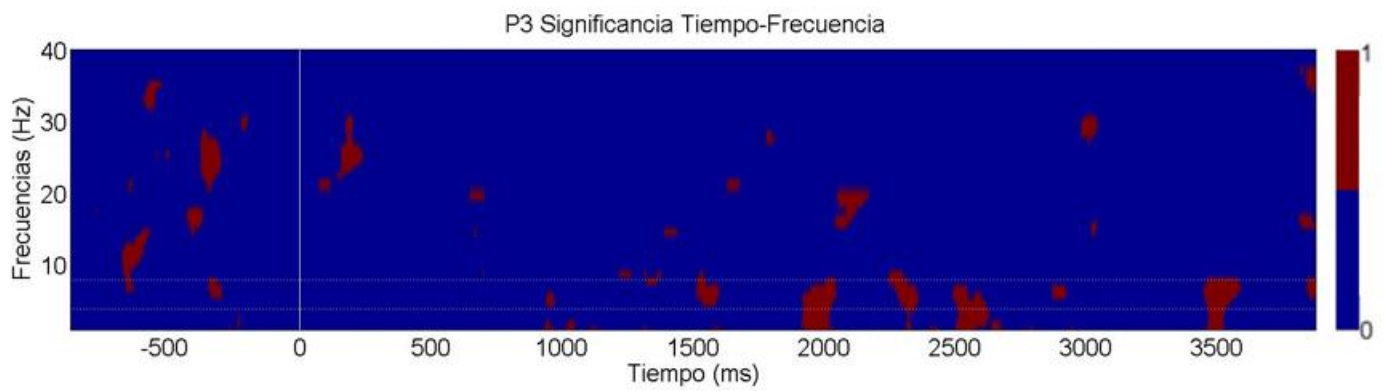
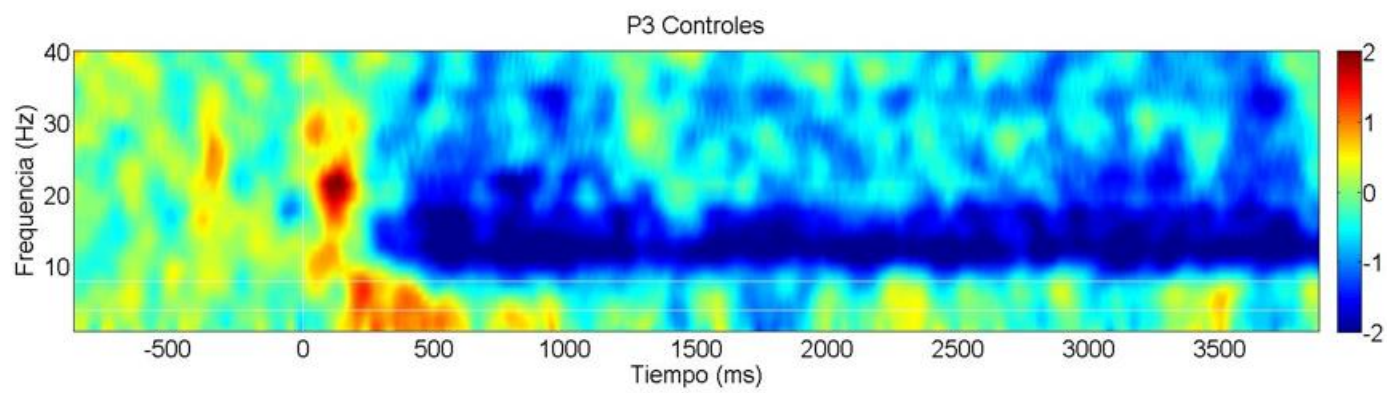
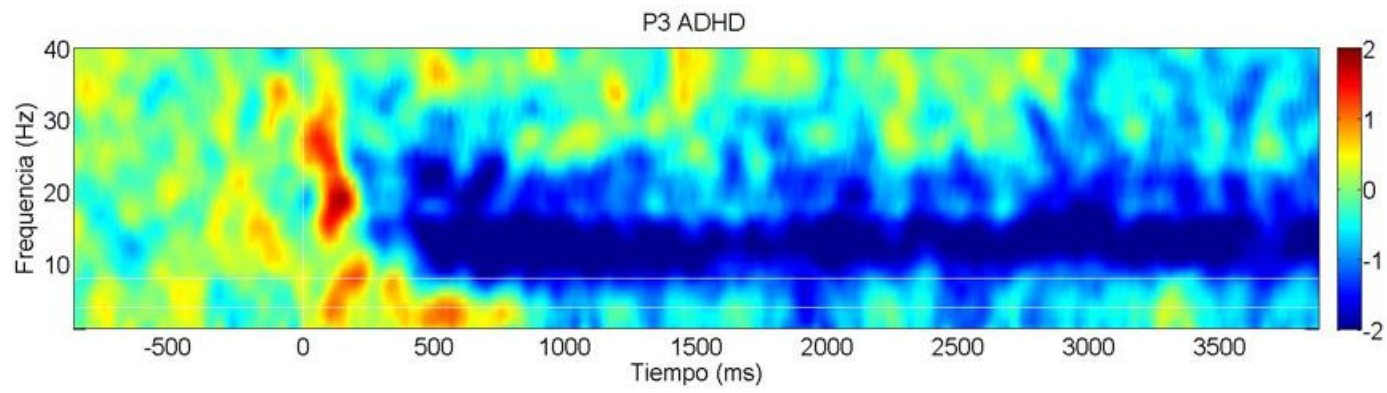


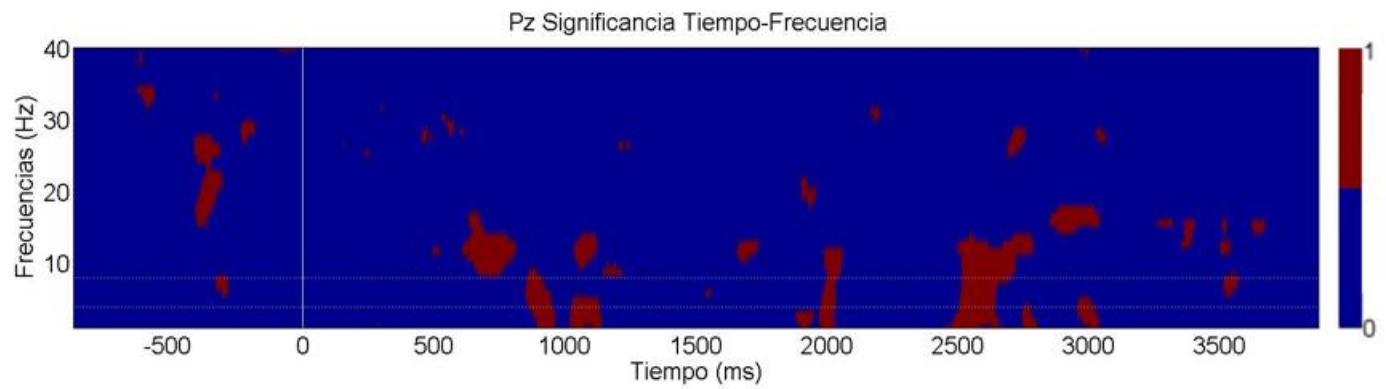
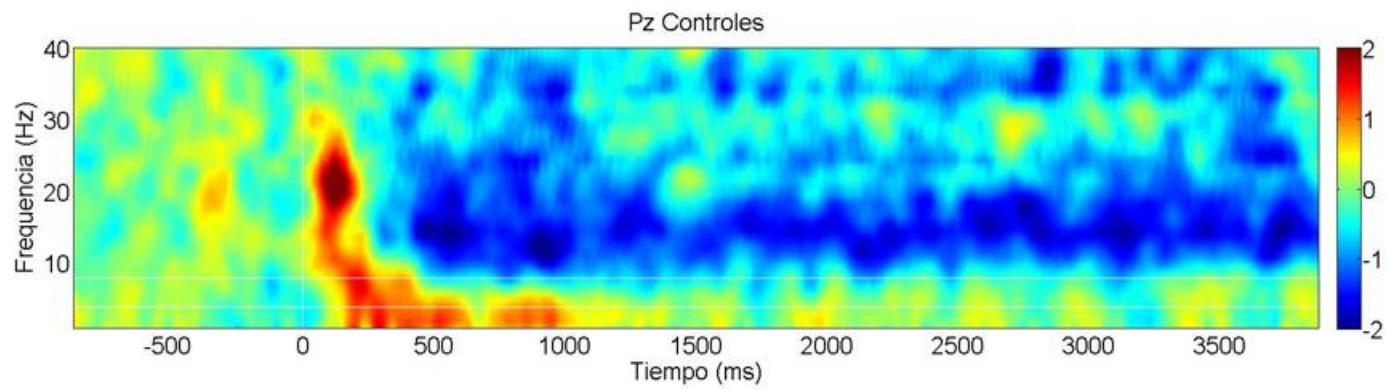
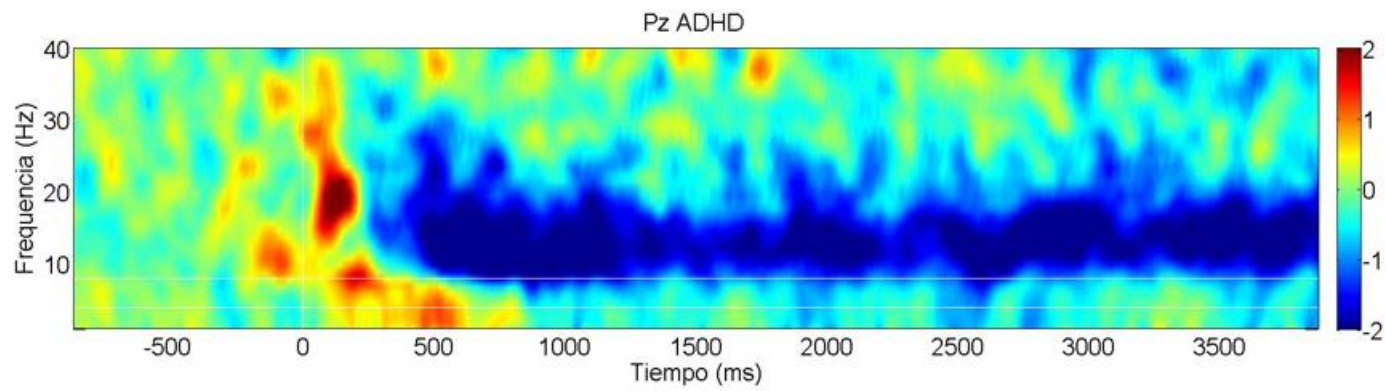




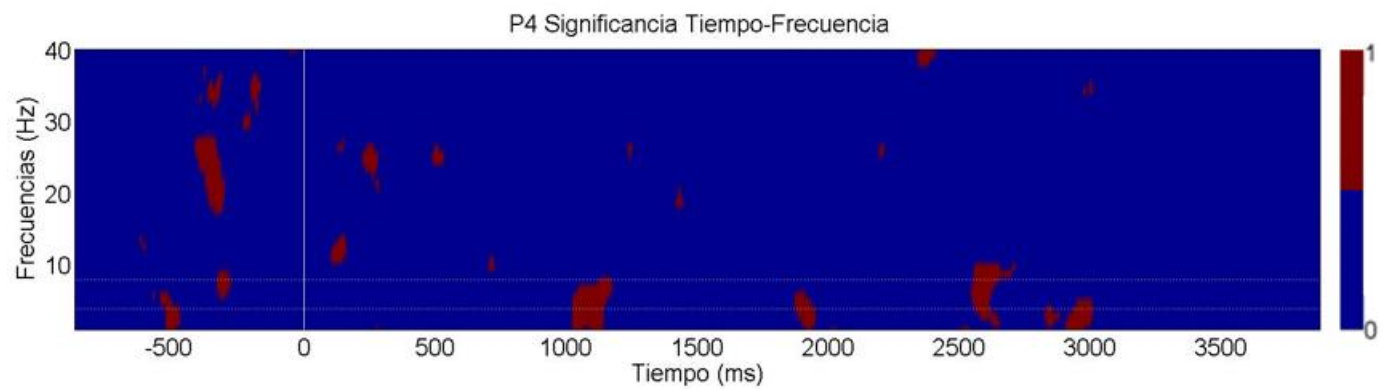
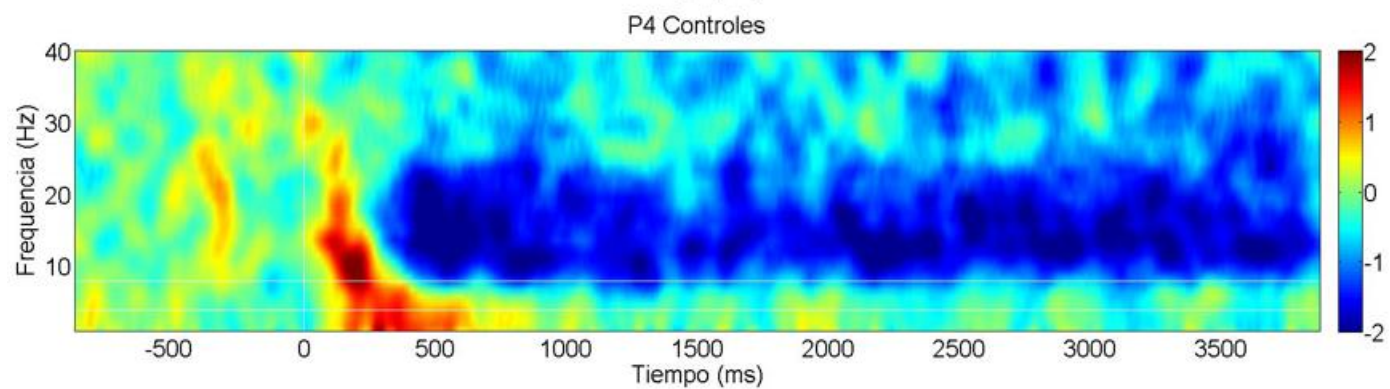
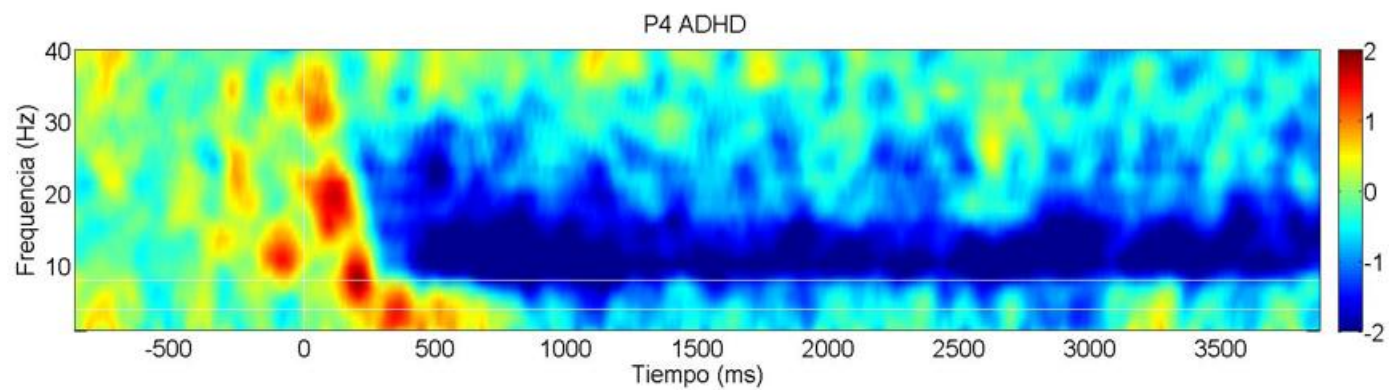


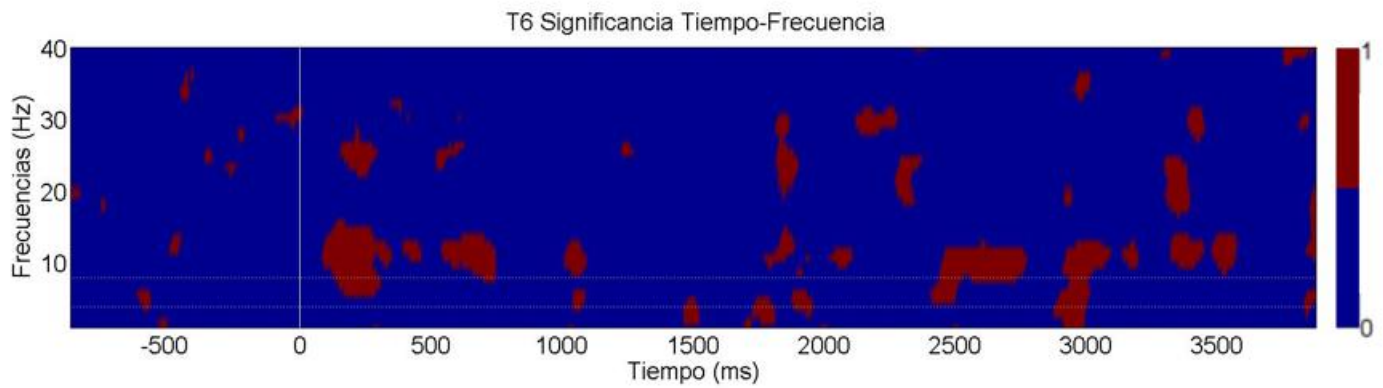
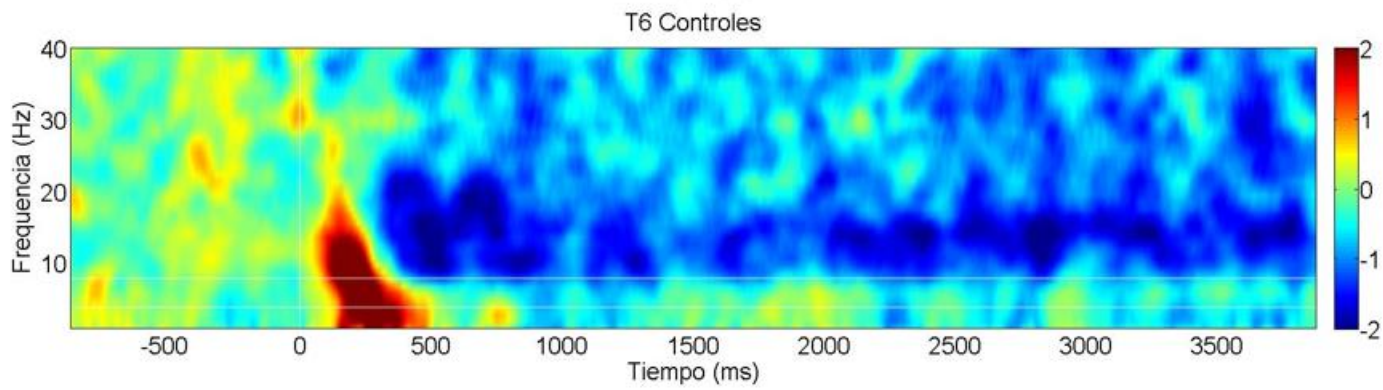
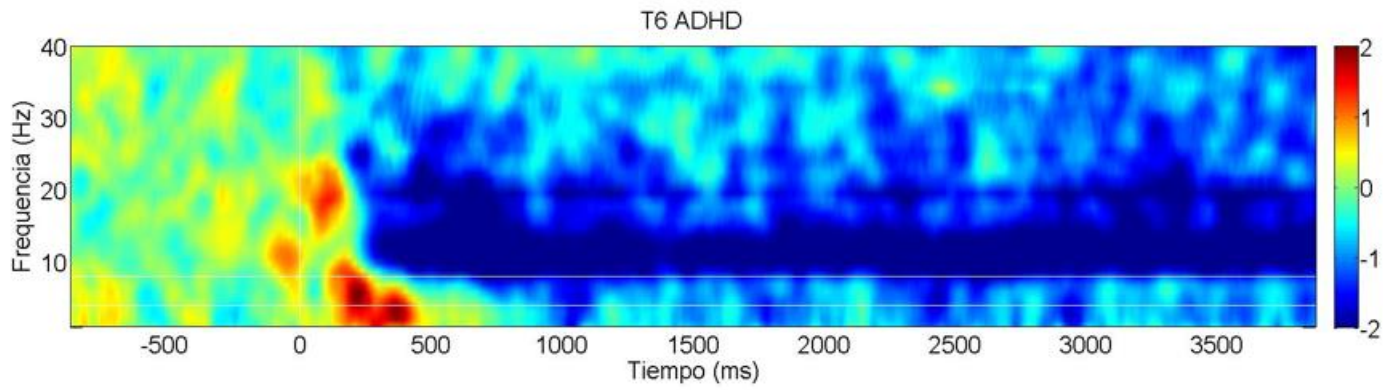




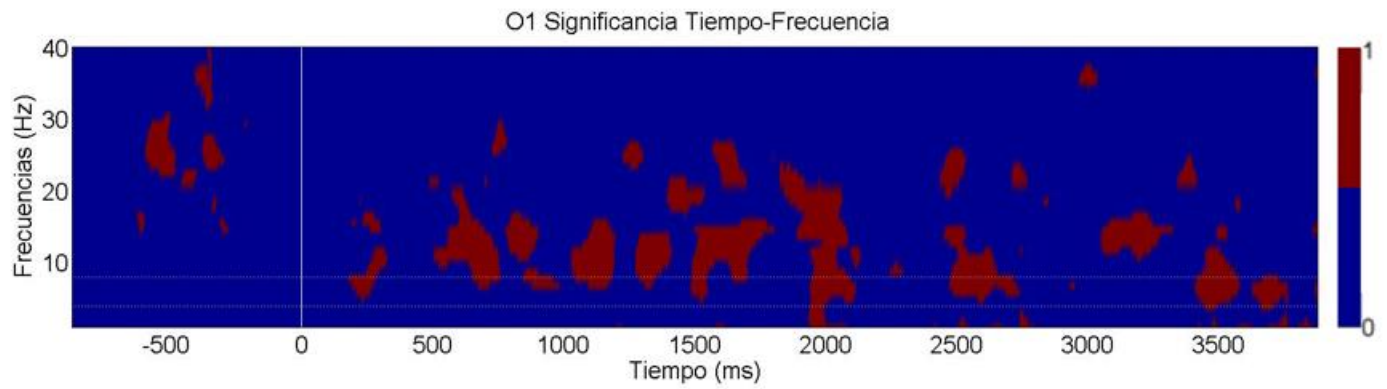
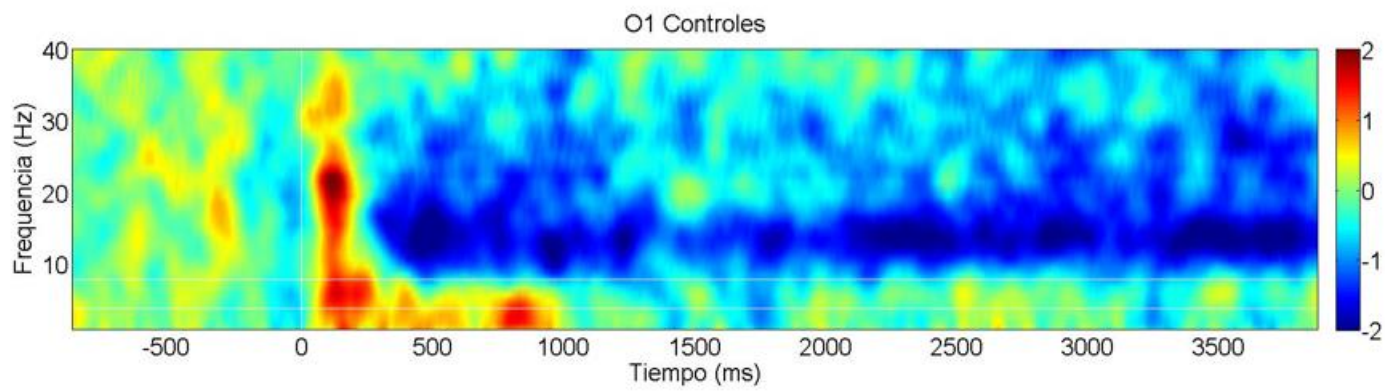
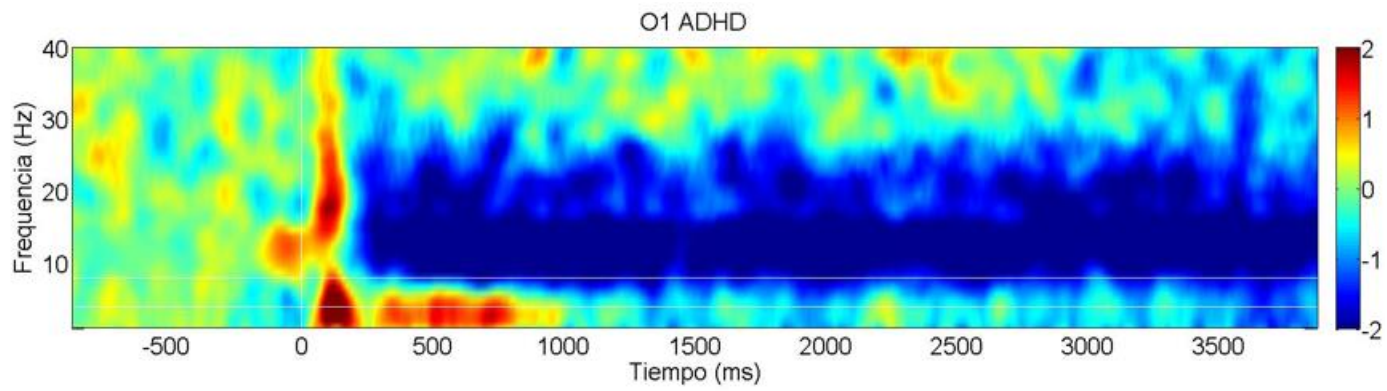


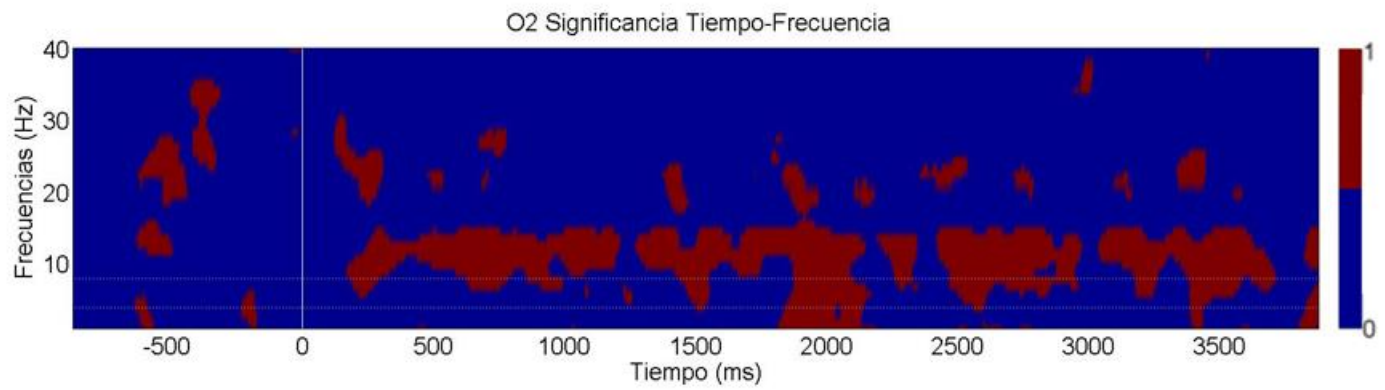
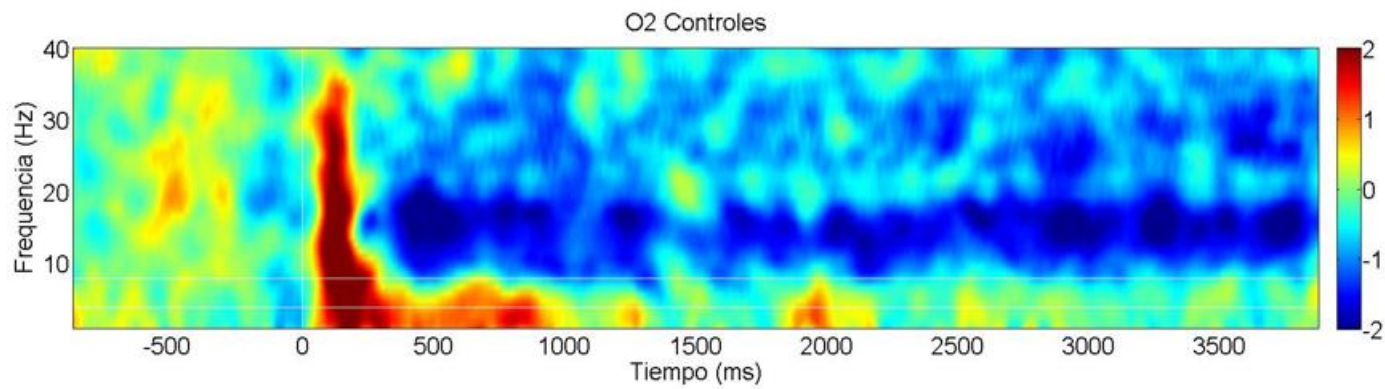
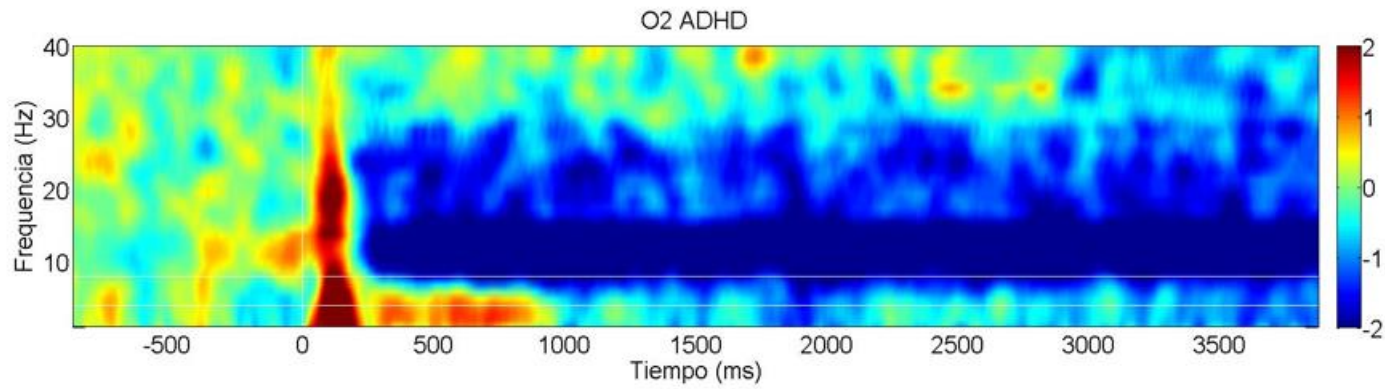


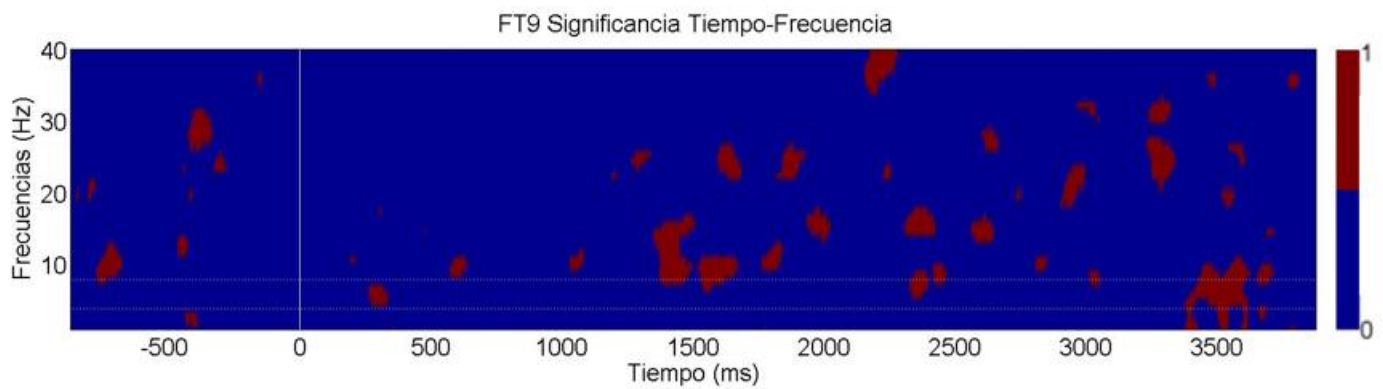
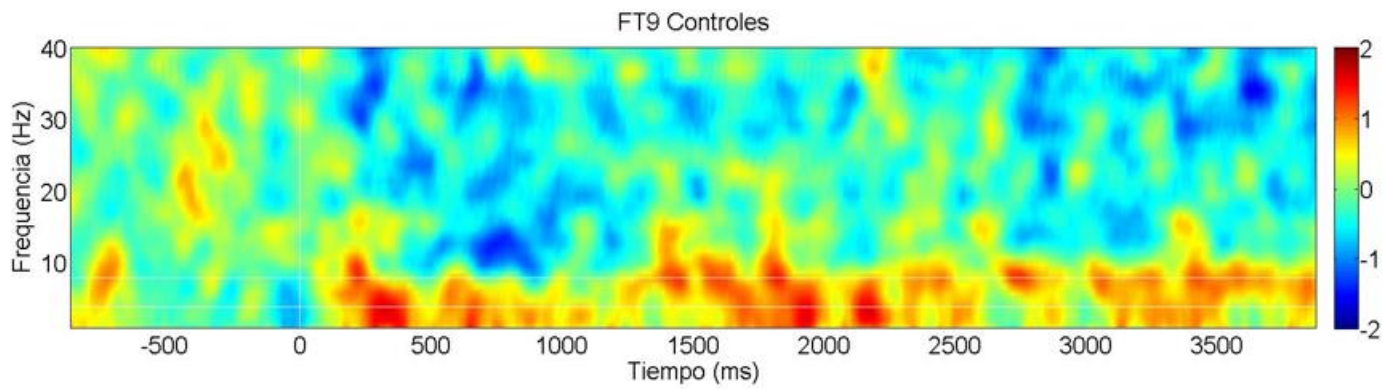
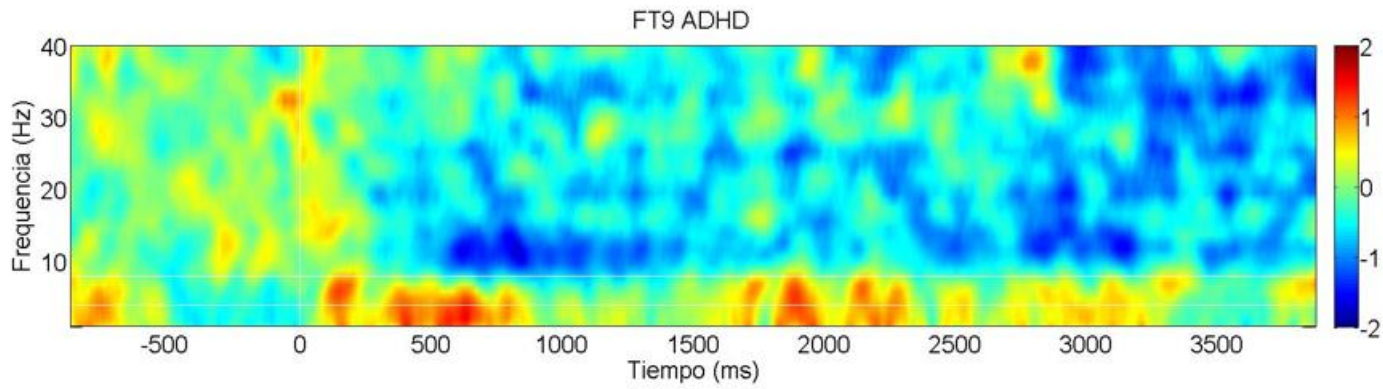




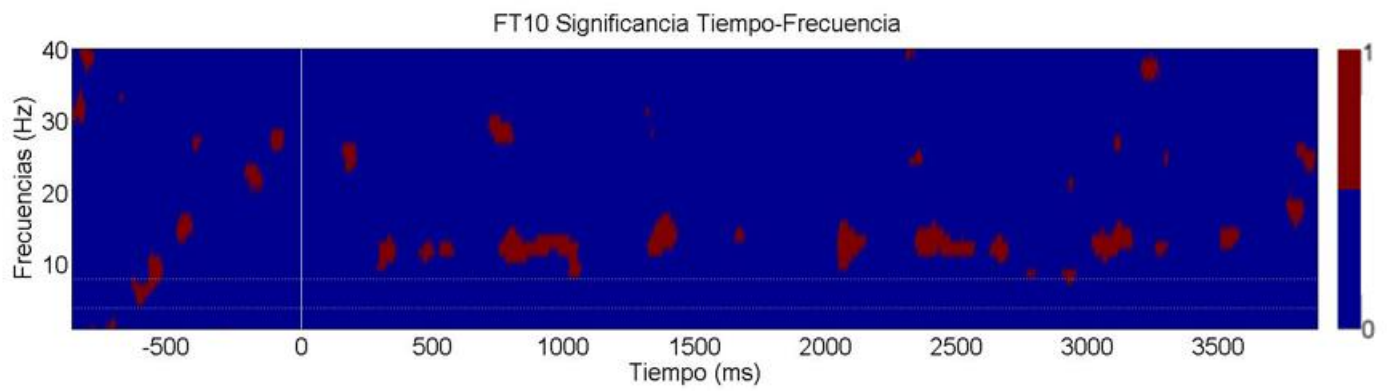
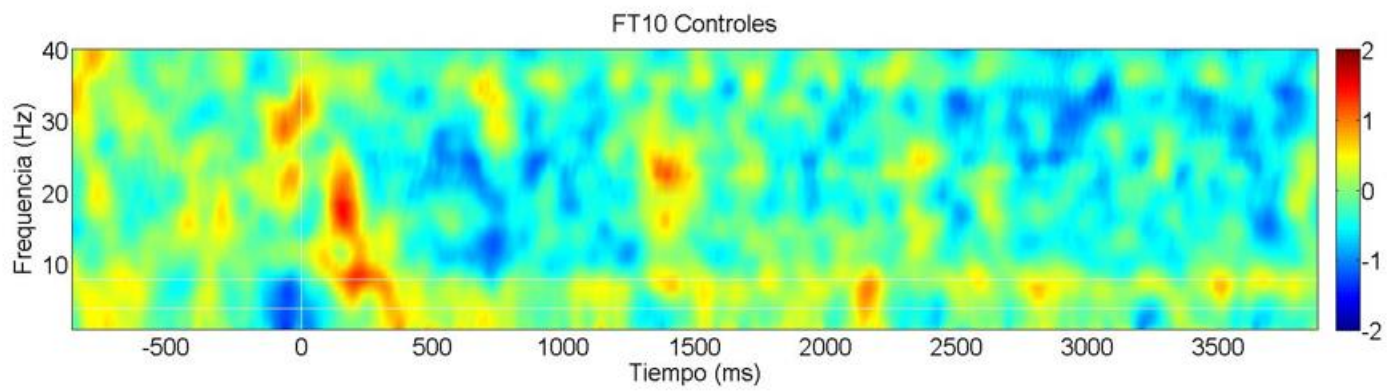
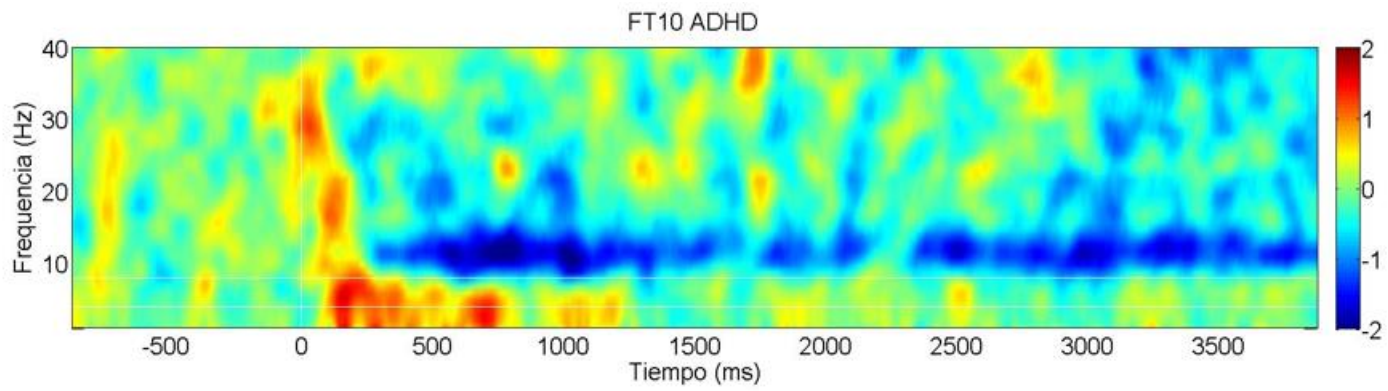


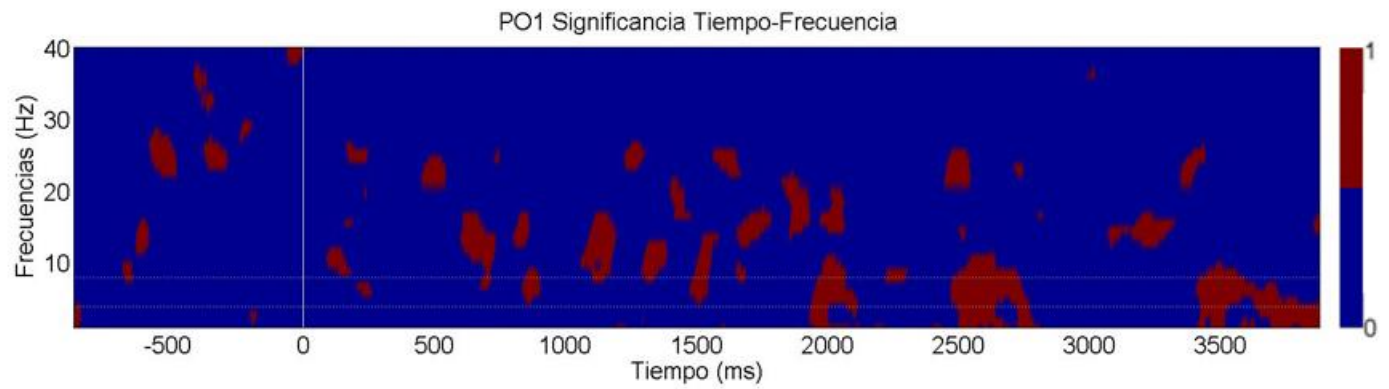
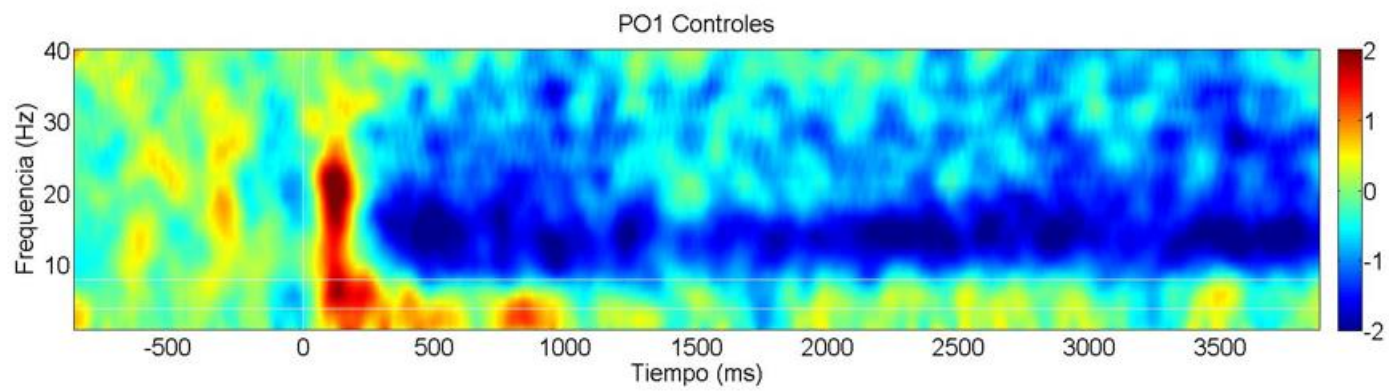
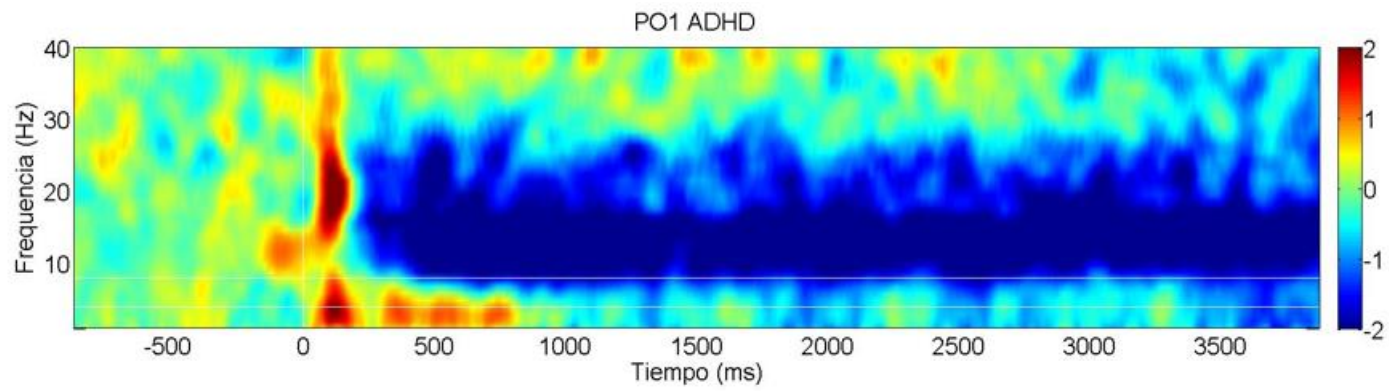


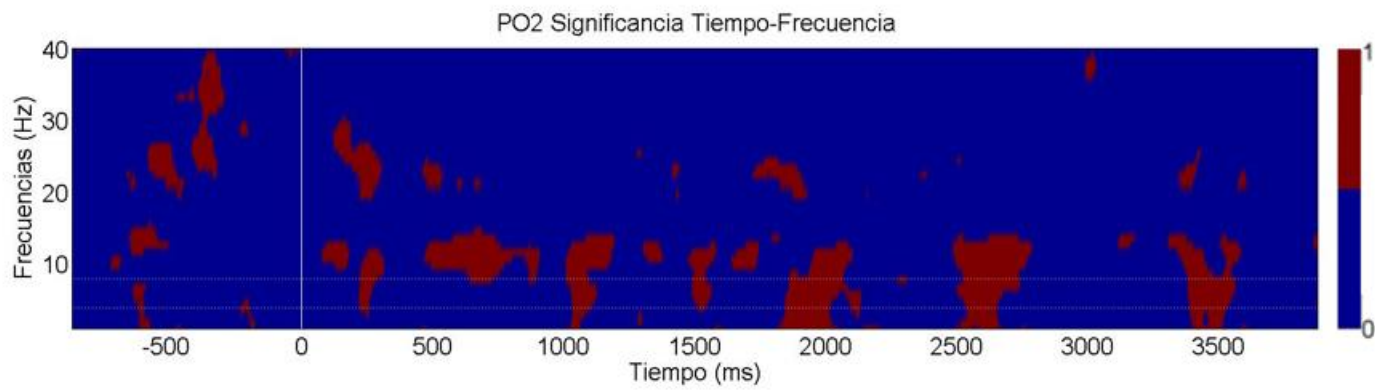
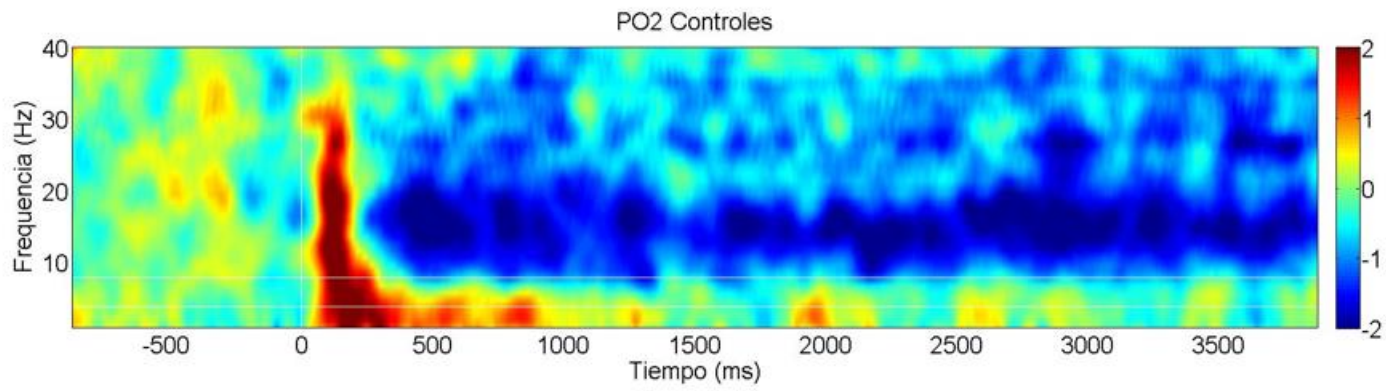
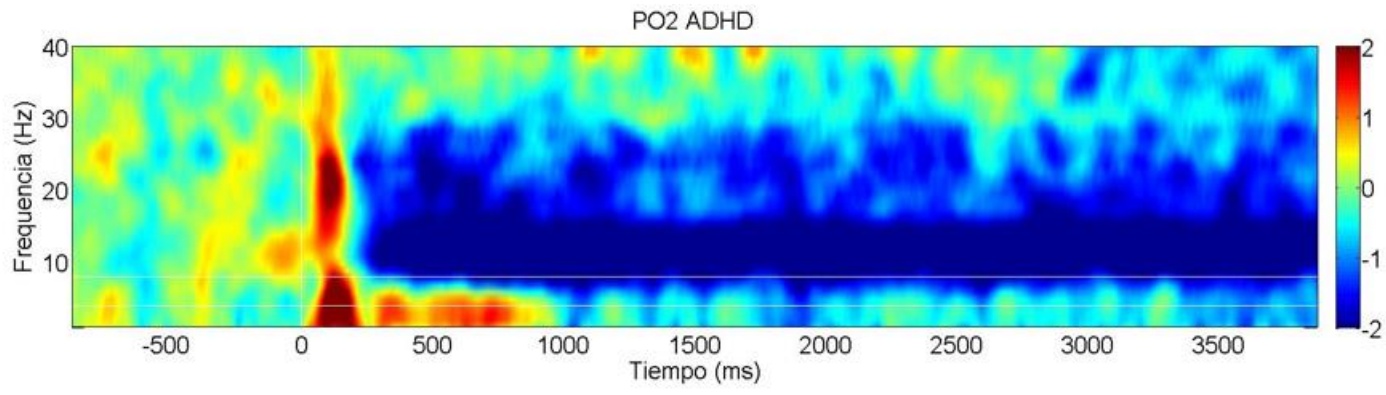












## CORRELACIONES BANDA THETA Y RENDIMIENTO CONDUCTUAL

Controles:

Parámetro conductual	Electrodo	Coefficiente de correlación de Spearman (rho)	Significancia (P<0.05)
Tiempo (seg)	Fp1	0.1209	0.6818
	Fp2	0.1121	0.7043
	F7	0.1736	0.5526
	F3	0.3055	0.2878
	FZ	0.3538	0.2149
	F4	0.1121	0.7043
	F8	-0.1077	0.7156
	FT7	-0.07253	0.8083
	FC3	0.2835	0.3253
	FCZ	0.05495	0.8557
	FC4	0.04176	0.8915
	FT8	0.2132	0.4636
	T3	0.3714	0.1918
	C3	0.3890	0.1703
	CZ	-0.1165	0.6930
	C4	-0.4725	0.0905
	T4	0.1385	0.6375
	TP7	0.6000	0.0261*
	CP3	0.5385	0.0500*
	CPZ	-0.1956	0.5022
	CP4	-0.4725	0.0905
	TP8	0.04176	0.8915
	T5	0.4066	0.1505
	P3	0.4330	0.1239
	PZ	-0.1209	0.6818
	P4	-0.1868	0.5221
	T6	0.07692	0.7966
	O1	-0.002198	> 0.9999
	OZ	-0.07253	0.8083
	O2	0.002198	> 0.9999
	FT9	0.07692	0.7966
	FT10	-0.08571	0.7732
PO1	0.01978	0.9517	
PO2	-0.02857	0.9276	

Precisión (%)	Fp1	-0.1120	0.6504
	Fp2	-0.08736	0.7133
	F7	-0.01120	0.9170
	F3	-0.08064	0.7306
	FZ	-0.07168	0.7541
	F4	0.1277	0.6617
	F8	0.4368	0.1193
	FT7	0.3763	0.1843
	FC3	-0.01792	0.8985
	FCZ	0.2307	0.4242
	FC4	0.2867	0.3178
	FT8	0.1254	0.6674
	T3	0.1165	0.6902
	C3	0.03136	0.9170
	CZ	0.4883	0.0785
	C4	0.7034	0.0064**
	T4	0.3539	0.2134
	TP7	-0.1120	0.6504
	CP3	0.002240	0.9539
	CPZ	0.6631	0.0117*
	CP4	0.6451	0.0149*
	TP8	0.3517	0.2164
	T5	0.07168	0.8077
	P3	0.04704	0.8741
	PZ	0.5376	0.0499*
	P4	0.4906	0.0769
	T6	0.3629	0.2014
	O1	0.4166	0.1389
	OZ	0.3629	0.2014
	O2	0.3718	0.1899
	FT9	0.3002	0.2948
	FT10	0.2285	0.4290
PO1	0.5085	0.0656	
PO2	0.4166	0.1389	
Tiempo en cuadrante (%)	Fp1	-0.08132	0.7849
	Fp2	0.06374	0.8319
	F7	0.05934	0.8438
	F3	0.05055	0.8676
	FZ	0.1736	0.5526
	F4	0.2308	0.4265
	F8	0.5209	0.0591
	FT7	0.3143	0.2735
	FC3	0.1121	0.7043
	FCZ	0.2571	0.3740



	FC4	0.2132	0.4636
	FT8	0.1297	0.6595
	T3	0.03297	0.9155
	C3	0.2044	0.4827
	CZ	0.4989	0.0721
	C4	0.6088	0.0236*
	T4	0.1868	0.5221
	TP7	-0.01978	0.9517
	CP3	0.2571	0.3740
	CPZ	0.4330	0.1239
	CP4	0.6440	0.0153*
	TP8	0.1956	0.5022
	T5	0.1297	0.6595
	P3	0.1912	0.5121
	PZ	0.5780	0.0333*
	P4	0.5912	0.0288*
	T6	0.2484	0.3911
	O1	0.4022	0.1553
	OZ	0.4286	0.1281
	O2	0.5253	0.0567
	FT9	0.2571	0.3740
	FT10	0.2352	0.4175
	PO1	0.5121	0.0641
	PO2	0.4901	0.0779
Longitud del recorrido (píxeles/diámetro)	Fp1	0.1077	0.7156
	Fp2	0.01978	0.9517
	F7	0.06813	0.8201
	F3	0.1165	0.6930
	FZ	0.1033	0.7270
	F4	-0.1516	0.6051
	F8	-0.4857	0.0809
	FT7	-0.3011	0.2951
	FC3	0.1253	0.6706
	FCZ	-0.1560	0.5944
	FC4	-0.2440	0.3998
	FT8	-0.1560	0.5944
	T3	0.1077	0.7156
	C3	0.1692	0.5629
	CZ	-0.4418	0.1158
	C4	-0.6352	0.0171*
	T4	-0.1209	0.6818
	TP7	0.4154	0.1413
	CP3	0.2220	0.4448
	CPZ	-0.4505	0.1081

	CP4	-0.5253	0.0567
	TP8	0.01099	0.9758
	T5	0.2967	0.3025
	P3	0.2703	0.3492
	PZ	-0.4022	0.1553
	P4	-0.3538	0.2149
	T6	-0.06813	0.8201
	O1	-0.2308	0.4265
	OZ	-0.1868	0.5221
	O2	-0.2747	0.3411
	FT9	-0.2264	0.4356
	FT10	-0.2264	0.4356
	PO1	-0.2747	0.3411
	PO2	-0.2967	0.3025
<i>Heading Error (grados)</i>	Fp1	-0.07692	0.7966
	Fp2	-0.1297	0.6595
	F7	-0.03297	0.9155
	F3	0.1165	0.6930
	FZ	0.07253	0.8083
	F4	-0.2000	0.4924
	F8	-0.5824	0.0318*
	FT7	-0.2835	0.3253
	FC3	0.2484	0.3911
	FCZ	-0.1648	0.5733
	FC4	-0.3319	0.2464
	FT8	-0.2440	0.3998
	T3	0.2044	0.4827
	C3	0.2967	0.3025
	CZ	-0.4198	0.1368
	C4	-0.6264	0.0191*
	T4	-0.2791	0.3332
	TP7	0.2747	0.3411
	CP3	0.3143	0.2735
	CPZ	-0.4418	0.1158
	CP4	-0.4242	0.1324
	TP8	-0.08132	0.7849
	T5	0.1956	0.5022
	P3	0.2747	0.3411
	PZ	-0.3714	0.1918
	P4	-0.2440	0.3998
	T6	-0.1341	0.6485
	O1	-0.4286	0.1281
	OZ	-0.3934	0.1652
	O2	-0.3407	0.2335

	FT9	-0.01099	0.9758
	FT10	-0.3099	0.2806
	PO1	-0.3055	0.2878
	PO2	-0.3451	0.2272
Factor de Movimiento	Fp1	-0.07692	0.7966
	Fp2	-0.2176	0.4542
	F7	-0.2835	0.3253
	F3	-0.2440	0.3998
	FZ	-0.1868	0.5221
	F4	-0.4769	0.0872
	F8	-0.7538	0.0027**
	FT7	-0.5956	0.0274*
	FC3	-0.2088	0.4731
	FCZ	-0.3582	0.2090
	FC4	-0.5209	0.0591
	FT8	-0.5604	0.0401*
	T3	-0.2703	0.3492
	C3	-0.1385	0.6375
	CZ	-0.7055	0.0063**
	C4	-0.6440	0.0153*
	T4	-0.4549	0.1044
	TP7	0.1165	0.6930
	CP3	-0.1736	0.5526
	CPZ	-0.6527	-0.6527*
	CP4	-0.5209	0.0591
	TP8	-0.2659	0.3573
	T5	0.03736	0.9035
	P3	-0.04176	0.8915
	PZ	-0.5780	0.0333*
	P4	-0.4725	0.0905
	T6	-0.3231	0.2597
	O1	-0.5516	0.0438*
	OZ	-0.4154	0.1413
	O2	-0.6264	0.0191*
	FT9	-0.4242	0.1324
	FT10	-0.4374	0.1198
	PO1	-0.5209	0.0591
	PO2	-0.6220	0.0201*

ADHD:

Parámetro conductual	Electrodo	Coefficiente de correlación de Spearman (rho)	Significancia (P<0.05)
Tiempo (seg)	Fp1	-0.2835	0.3253
	Fp2	-0.07253	0.8083
	F7	-0.05934	0.8438
	F3	-0.2835	0.3253
	FZ	-0.3011	0.2951
	F4	-0.06374	0.8319
	F8	0.08132	0.7849
	FT7	-0.08571	0.7732
	FC3	-0.1121	0.7043
	FCZ	-0.4374	0.1198
	FC4	-0.07692	0.7966
	FT8	0.01978	0.9517
	T3	0.06374	0.8319
	C3	-0.2044	0.4827
	CZ	-0.2264	0.4356
	C4	0.01099	0.9758
	T4	0.1736	0.5526
	TP7	-0.2527	0.3825
	CP3	-0.3758	0.1862
	CPZ	-0.3978	0.1602
	CP4	-0.1429	0.6266
	TP8	-0.09011	0.7616
	T5	-0.05495	0.8557
	P3	-0.2352	0.4175
	PZ	-0.3011	0.2951
	P4	-0.3802	0.1808
	T6	-0.1253	0.6706
	O1	-0.2484	0.3911
	OZ	-0.1780	0.5423
	O2	-0.2264	0.4356
	FT9	-0.05055	0.8676
	FT10	-0.05934	0.8438
	PO1	-0.2615	0.3656
PO2	-0.2176	0.4542	
Precisión (%)	Fp1	0.1298	0.6560
	Fp2	-0.02685	0.8802
	F7	-0.1275	0.6170

	F3	0.1275	0.6616
	FZ	0.1879	0.5164
	F4	-0.05594	0.8016
	F8	-0.1857	0.4815
	FT7	-0.01790	0.9047
	FC3	0.1074	0.7131
	FCZ	0.3983	0.1582
	FC4	0.09845	0.7364
	FT8	-0.1342	0.6006
	T3	-0.2237	0.4016
	C3	0.2864	0.3178
	CZ	0.4027	0.1533
	C4	0.1835	0.5266
	T4	-0.3065	0.2556
	TP7	0.0	0.9537
	CP3	0.3848	0.1737
	CPZ	0.5795	0.0327*
	CP4	0.1633	0.5738
	TP8	-0.1275	0.6170
	T5	-0.1656	0.5266
	P3	0.006712	0.9723
	PZ	0.2730	0.3418
	P4	0.2618	0.3625
	T6	-0.01566	0.9108
	O1	0.002237	0.9600
	OZ	-0.03580	0.8558
	O2	0.01342	0.9661
	FT9	-0.1611	0.5369
	FT10	-0.1454	0.5738
	PO1	0.04922	0.8680
	PO2	0.02237	0.9415
Tiempo en cuadrante (%)	Fp1	-0.002198	> 0.9999
	Fp2	-0.1297	0.6595
	F7	-0.2703	0.3492
	F3	-0.002198	> 0.9999
	FZ	0.07692	0.7966
	F4	-0.1209	0.6818
	F8	-0.2440	0.3998
	FT7	-0.2571	0.3740
	FC3	0.02418	0.9396
	FCZ	0.2527	0.3825
	FC4	-0.1297	0.6595
	FT8	-0.1560	0.5944
	T3	-0.4330	0.1239

	C3	0.2396	0.4086
	CZ	0.1956	0.5022
	C4	-0.2088	0.4731
	T4	-0.3319	0.2464
	TP7	0.03297	0.9155
	CP3	0.4505	0.1081
	CPZ	0.4242	0.1324
	CP4	-0.1297	0.6595
	TP8	-0.1385	0.6375
	T5	-0.04615	0.8796
	P3	0.2000	0.4924
	PZ	0.1692	0.5629
	P4	0.3451	0.2272
	T6	-0.1560	0.5944
	O1	0.1780	0.5423
	OZ	0.09451	0.7500
	O2	0.09890	0.7385
	FT9	-0.3143	0.2735
	FT10	-0.04176	0.8915
	PO1	0.2308	0.4265
	PO2	0.05055	0.8676
Longitud del recorrido (pixeles/diámetro)	Fp1	-0.3319	0.2464
	Fp2	-0.1429	0.6266
	F7	-0.1473	0.6158
	F3	-0.2088	0.4731
	FZ	-0.3890	0.1703
	F4	-0.1473	0.6158
	F8	-0.01538	0.9638
	FT7	-0.2044	0.4827
	FC3	-0.07692	0.7966
	FCZ	-0.5121	0.0641
	FC4	-0.1253	0.6706
	FT8	-0.09890	0.7385
	T3	0.05934	0.8438
	C3	-0.2879	0.3176
	CZ	-0.3495	0.2210
	C4	-0.02418	0.9396
	T4	0.1121	0.7043
	TP7	-0.2220	0.4448
	CP3	-0.4593	0.1008
	CPZ	-0.4286	0.1281
	CP4	-0.2044	0.4827
	TP8	-0.1121	0.7043
	T5	-0.1648	0.5733

	P3	-0.2791	0.3332
	PZ	-0.3670	0.1974
	P4	-0.5165	0.0615
	T6	-0.09451	0.7500
	O1	-0.2615	0.3656
	OZ	-0.2571	0.3740
	O2	-0.2747	0.3411
	FT9	-0.09451	0.7500
	FT10	-0.1868	0.5221
	PO1	-0.3319	0.2464
	PO2	-0.2440	0.3998
<i>Heading Error (grados)</i>	Fp1	-0.2967	0.3025
	Fp2	-0.05934	0.8438
	F7	-0.2132	0.4636
	F3	-0.1780	0.5423
	FZ	-0.3538	0.2149
	F4	-0.05055	0.8676
	F8	-0.05934	0.8438
	FT7	-0.2791	0.3332
	FC3	0.05934	0.8438
	FCZ	-0.4549	0.1044
	FC4	-0.04615	0.8796
	FT8	-0.1385	0.6375
	T3	-0.006593	0.9879
	C3	-0.1692	0.5629
	CZ	-0.3363	0.2399
	C4	-0.1385	0.6375
	T4	0.06813	0.8201
	TP7	-0.1165	0.6930
	CP3	-0.2571	0.3740
	CPZ	-0.4286	0.1281
	CP4	-0.2703	0.3492
	TP8	-0.02418	0.9396
	T5	-0.04615	0.8796
	P3	-0.06374	0.8319
	PZ	-0.2747	0.3411
	P4	-0.3538	0.2149
	T6	0.02418	0.9396
	O1	-0.05055	0.8676
	OZ	-0.1165	0.6930
	O2	-0.1736	0.5526
	FT9	-0.1253	0.6706
	FT10	-0.1648	0.5733
PO1	-0.1604	0.5838	



	PO2	-0.1604	0.5838
Factor de Movimiento	Fp1	-0.004400	0.9847
	Fp2	-0.008801	0.9726
	F7	-0.02420	0.9307
	F3	0.1540	0.5968
	FZ	-0.1804	0.5289
	F4	0.0	0.9968
	F8	0.02640	0.9307
	FT7	-0.09461	0.7413
	FC3	0.01540	0.9605
	FCZ	-0.3212	0.2573
	FC4	-0.03080	0.9122
	FT8	-0.05281	0.8523
	T3	0.2552	0.3757
	C3	-0.2464	0.3882
	CZ	-0.4004	0.1535
	C4	-0.1320	0.6451
	T4	0.1232	0.6732
	TP7	-0.03080	0.9122
	CP3	-0.2992	0.2925
	CPZ	-0.3234	0.2542
	CP4	-0.08581	0.7644
	TP8	0.07701	0.7932
	T5	-0.1320	0.6451
	P3	-0.1100	0.7009
	PZ	-0.1694	0.5548
	P4	-0.3982	0.1561
	T6	0.07701	0.7932
	O1	-0.03960	0.8882
	OZ	-0.1716	0.5493
	O2	-0.1606	0.5756
	FT9	0.1760	0.5445
	FT10	-0.08801	0.7582
PO1	-0.2156	0.4511	
PO2	-0.05281	0.8523	