

## Conferencias

Medwave. Año X, No. 5, Mayo 2010. Creative Commons, Open Access.

# Déficit atencional y conductas antisociales: una mirada desde la corteza orbitofrontal

**Expositor:** Rodrigo Paz Henríquez<sup>(1)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Unidad de Hospitalización Adolescentes Infractores de Ley, Servicio de Neurología y Psiquiatría Hospital Luís Calvo Mackenna, Santiago, Chile

**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.05.4519>

## Ficha del Artículo

**Citación:** Paz R. Déficit atencional y conductas antisociales: una mirada desde la corteza orbitofrontal. *Medwave* 2010 May;10(5). doi: 10.5867/medwave.2010.05.4519

**Fecha de publicación:** 1/5/2010

## Resumen

Este texto completo es una transcripción editada de una conferencia dictada en el Curso Déficit Atencional 2009, organizado por la Unidad de Psiquiatría del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Su director es el Dr. Rodrigo Paz Henríquez.

Un subgrupo de pacientes con déficit atencional (DA) podrían tener un defecto en el control emocional de la conducta, más que una alteración en el control cognitivo conductual.

Estudios realizados por el neurólogo Antonio Damasio, han demostrado que las cogniciones, elaboraciones intelectuales y la mayoría de las decisiones relevantes que se toman en la vida, tienen relación con procesos a nivel inconsciente y preconceptual.

Es probable que las áreas del cerebro involucradas con este tipo de procesos, sean las más afectadas en un sub grupo de pacientes con DA, en el que predomina el oposicionismo desafiante o las conductas negativistas y disociales. Así lo describe el Dr. Gold, quien a su vez no cree en los datos moleculares ligados a la conducta disocial oposicionista desafiante y afirma que en su experiencia, es el trastorno del vínculo con la madre en particular, el eje etiológico de ésta y que entre otros, la prevalencia de los trastornos del ánimo en la madre, sería uno de los mayores factores de riesgo para las conductas oposicionistas desafiantes en los niños. Sin embargo, sería posible invertir este argumento y proponer que las alteraciones del vínculo entre madre e hijo, observado en los niños con DA, es la consecuencia del problema y no la causa.

De acuerdo a lo anterior, es válido proponer la hipótesis de que las anomalías biológicas primarias, determinadas genéticamente, que afectan el neurodesarrollo de la corteza orbitofrontal y de los circuitos orbitofrontoamigdaloides, serían la causa de las alteraciones en el vínculo. El hecho de que las madres de estos niños tengan una mayor prevalencia de depresión, sería a causa de que los mismos genes que predisponen al

mal desarrollo de conducta en las áreas frontoamigdaloides en el niño, lo hacen en su madre. Hay evidencias de que el estrés materno y la depresión entre otros, tienen efecto deletéreo sobre el desarrollo de estas áreas de la corteza orbitofrontal y de otras, lo que nuevamente apunta a que el peso de la causalidad es de orden biológico.

La importancia de esta discusión es que tiene relevancia clínica. Si resulta válido que el problema del vínculo es el problema etiológico fundamental en esta patología, entonces la psicoterapia o las intervenciones psicosociales orientadas a corregir ese vínculo, deben ser el eje de la intervención. Varios datos demuestran que esta intervención es la que se indica generalmente, pero al parecer no ha funcionado en el tratamiento de estos niños, siendo necesario agregar fármacos o contemplar a éstos como de primera línea.

Algunas experiencias clínicas preliminares en pacientes tratados con psicofármacos de última generación, como clozapina, quetiapina y atomoxetina junto con metilfenidato, parecen influir en el cerebro de estos niños, lo que permitiría que ciertas intervenciones psicosociales que no tienen efecto por sí solas, con la adición de estos fármacos sí lo tengan.

Existe un estudio publicado en forma reciente, sobre un seguimiento realizado desde el año 1970 en un grupo de casi 180 niños con DA, la mayoría con otras patologías como trastornos de conducta y trastorno oposicionista desafiante. El seguimiento duró 30 años y se les comparó con un grupo control, analizando la prevalencia en la vida adulta de conductas criminales (1). Una de las preguntas de los investigadores fue si las intervenciones multimodales, como psicoterapia familiar e individual, al

menos tres veces al mes, en un grupo de estos chicos, podrían tener un impacto en términos de modificar este curso deletéreo en esta forma de DA, en la que se mezcla con conducta antisocial y conducta opositora desafiante. Los resultados fueron bastante frustrantes. Un porcentaje altísimo de niños terminó en la cárcel procesado por transgresiones a la ley de diverso grado, en una proporción mucho mayor que los controles. Lo que es más grave y frustrante para los autores de este estudio, es que no pudieron demostrar que la intervención psicoterapéutica multimodal, individual y familiar tuviera algún impacto en términos de modificar este curso en aquellos chicos tratados solo con metilfenidato o con metilfenidato más estas otras intervenciones.

Surge entonces la pregunta de por qué los intentos por prevenir la persistencia de conductas antisociales en la vida adulta de niños hiperactivos impulsivos con trastorno conductual, parece estar fallando.

Un estudio de tres cohortes de pacientes diferentes, muestra que la probabilidad de desarrollar conductas antisociales, conductas agresivas, crueldad, falta de empatía, etc. parece estar determinada por una variante en un gen que codifica para la proteína catecol-O-metiltransferasa (COMT), que es una enzima fundamental para modular los niveles de dopamina que circulan en la corteza prefrontal. Específicamente lo que muestra este estudio, es que tener un polimorfismo valina/metionina en el codón 158 de esta proteína en el gen aportado por el padre y/o por la madre, hace una gran diferencia en términos de la probabilidad de conductas psicopáticas en chicos con DA y que tienen esta variante, valina/valina en particular, que es una variante que hace a la enzima más termoestable a temperatura corporal y más eficiente en capturar toda la dopamina que está circulando para degradarla rápidamente, por lo tanto esos chicos tienen menos dopamina circulando en su corteza prefrontal. Cuando se junta este gen que predispone a niveles circulantes bajos en dopamina con DA, la probabilidad de desarrollar un trastorno conductual aumenta prácticamente al doble en los chicos con una variante en el codon 158 de esta proteína, como se ve en la Fig. 1.

Pero lo que es quizás más dramático de este estudio, tal como lo muestra la Fig. 2, es que en los niños de la población general sin DA, tener o no tener valina en la COMT da exactamente lo mismo, al menos a lo que respecta a la probabilidad de ingresar a la cárcel por ofensas a la justicia, sin embargo, en los chicos con DA tiene un gran impacto deletéreo (2).

En la corteza prefrontal de estas estructuras, los terminales dopaminérgicos coalescen con las espinas dendríticas, que son las ramificaciones de las neuronas glutamatérgicas piramidales de la corteza prefrontal. Estos terminales están ubicados justamente en estas espinas dendríticas, que como ya dijera Ramón y Cajal hace muchos años atrás, se pensaba que era en ellas donde se producían los cambios que tenían que ver con el aprendizaje (3). Hoy se sabe además, que en las espinas dendríticas la señal dopaminérgica activa una serie de

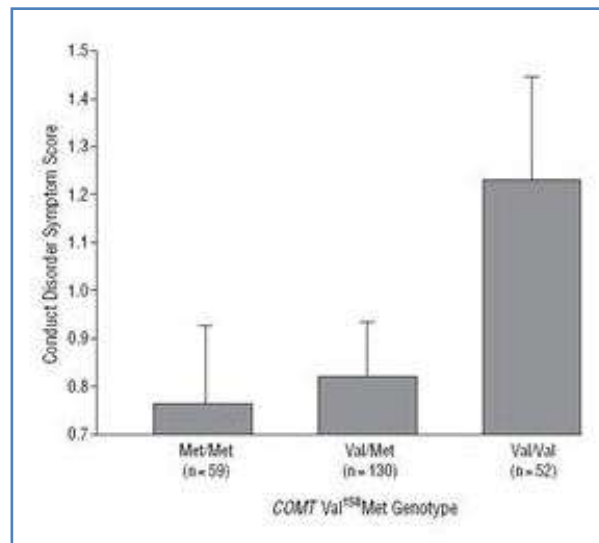


Figura 1. Score de síntomas en DA de acuerdo al estado del genotipo en COMT.

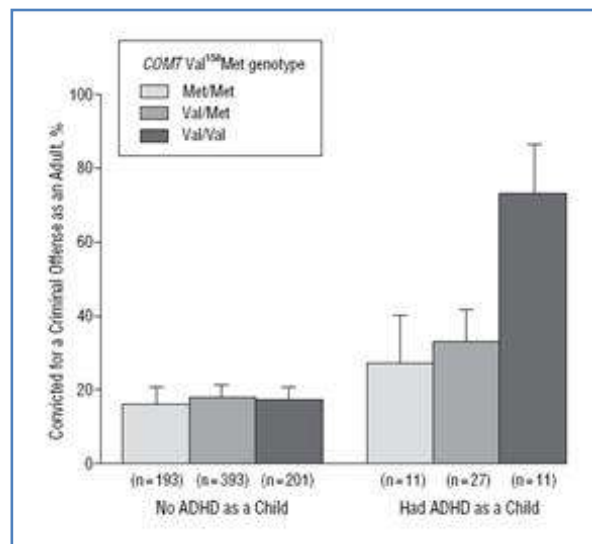


Figura 2. Porcentajes de adultos con antecedentes penales que cumplían o no los criterios diagnósticos para DA en niños de acuerdo a la variación del genotipo en COMT.

señales intracelulares que potencian la neurotransmisión glutamatérgica mediada por el receptor NMDA. Hay mucha evidencia que demuestra que esa es la clave para que se generen nuevas conexiones entre las neuronas, tanto que se produzcan nuevas sinapsis o que se fortalezcan las preexistentes, siendo este el fenómeno central del aprendizaje (4). Éste implica en primer lugar sostener en la corteza prefrontal una serie de información que genera conexiones, las que son capaces de transferirla a la formación hipocampal para producir memorias, que no son más que nuevas conexiones sinápticas. Esa conectividad nueva, depende críticamente de que la dopamina se libere en el momento oportuno en la corteza prefrontal y en otras áreas del cerebro para

aprender, ya que sin dopamina y sin neurotransmisión NMDA se aprende poco o nada. La dopamina aumenta la excitabilidad de la neurona y puede generar lo que los neurofisiólogos llaman estados AP, que es una actividad eléctrica particular que exhiben sólo las neuronas de la corteza prefrontal y que consiste en la capacidad de generar estados de actividad eléctrica sostenida en el tiempo (5). Todo el resto de neuronas de la corteza cerebral, no tienen esta capacidad para generar actividad eléctrica sostenida. Hay muchas evidencias que indican que la señal dopaminérgica es crítica para poder gatillar esta actividad y quizás pueda tener influencia con el tránsito de las ondas Teta a las ondas Beta, que se ven justamente con la maduración de la corteza cerebral y que en niños con DA se ha encontrado que está desplazada. De manera que estas neuronas de la corteza del área tegmental anterior, liberan dopamina en la corteza prefrontal lo que permite generar estos estados AP que parecen ser críticos para producir y sostener información o la representación de lo que está pasando en el mundo, para poder tener tiempo que los distintos aspectos que se observan generen esa conectividad (6) (7).

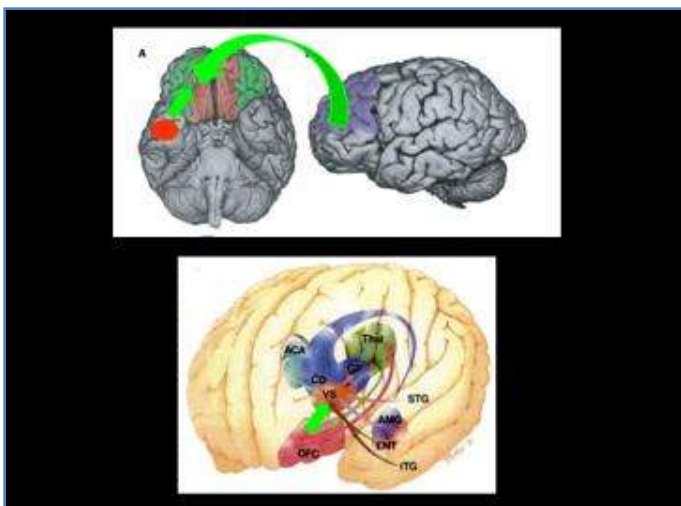
La dopamina no es un neuromodulador que se libere en todo momento y es eso lo que muestra Schultz en un estudio, donde lo que hizo fue poner una cánula de registro eléctrico en las neuronas del BTA en monos que estaban entrenados para recibir recompensas bajo ciertas condiciones en un determinado momento del día. El mono reconocía que todos los días a las diez de la mañana en un cierto contexto o escenario, donde había ciertos objetos, en un ambiente que predecía la entrega de un estímulo placentero, él iba a recibir un poco de jugo de naranja en la boca y sabía que dos horas más tarde no lo iba a recibir. Si en paralelo con eso se observa cómo está la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas del animal, lo que se muestra es que cuando el animal recibe el jugo a las diez de la mañana, las neuronas dopaminérgicas están tranquilas sin ninguna actividad, le es indiferente, lo cual demuestra que el placer tiene poco y nada que ver con la dopamina, porque al animal le gusta, disfruta del jugo que le dan a las diez de la mañana, pero no libera dopamina. Sin embargo, si el animal un día a las diez de la mañana no recibe el jugo en ese ambiente que él estaba esperando, las neuronas dopaminérgicas dejan de disparar, hay una actividad bastante promedio y de pronto cae la actividad dopaminérgica. El hecho que la señal dopaminérgica sea terminada en la corteza prefrontal por un sistema no dependiente de la recaptura de dopamina, asegura que los niveles de este neuromodulador se mantengan altos por más tiempo (8). Si el animal no recibe el jugo en una hora del día en que nunca lo ha recibido, no pasa nada, por el contrario si el animal a las cuatro de la tarde en este mismo ambiente, no en otro, de una manera completamente no predicha recibe en forma inesperada el jugo, las neuronas dopaminérgicas producen una gran descarga.

Estos estudios han servido para proponer la idea de que las neuronas dopaminérgicas señalizan la emergencia en el ambiente de estímulos relevantes que presumen placer o recompensa y según esto, la liberación de dopamina en esos momentos sería clave para que el animal aprenda qué estímulos predicen peligro o placer. Esto se produce porque la supervivencia de todos los animales, incluyendo al ser humano, depende del aprendizaje, ya que viven en ambientes donde es necesario aprender rápidamente qué cosas hay que evitar y a las cuales hay que acercarse. Por lo tanto, la señal dopaminérgica se libera exclusivamente en áreas determinadas del cerebro, sólo cuando aparece peligro o placer no predicho y sucede lo contrario cuando el animal espera recibir una recompensa y no la recibe. Para que las neuronas de la corteza orbitofrontal puedan cumplir esta función integradora, es fundamental que reciban información desde las neuronas del complejo amigdalóideo y desde el hipotálamo. Lamentablemente los registros EEG tradicionales no tienen alcance a estas zonas.

En la corteza prefrontal, a diferencia de los ganglios basales, la señal dopaminérgica es determinada por la enzima COMT y no por el transportador de dopamina, ya que éste es muy rápido y para generar actividad eléctrica sostenida en la corteza prefrontal y memoria de trabajo, se necesita gran cantidad de dopamina.

En los niños con DA, esta enzima es hiperactiva, por lo tanto hay menos dopamina y la corteza prefrontal es menos eficiente para procesar las señales, lo cual tiene repercusiones conductuales bastante concretas. En la Fig. 3 se observa una representación de la corteza orbitofrontal, que a diferencia de la corteza dorsolateral, es la corteza prefrontal que comunica con el sistema límbico, complejo amigdalóideo e hipotálamo. Además recibe innervaciones de áreas sensoriales como olfato, gusto y permite establecer y generar asociaciones que predicen placer o peligro en estas áreas. Por otro lado por su conectividad con los ganglios basales, permite generar respuestas motoras adaptadas rápidamente a esas contingencias. La corteza orbitofrontal se divide en una parte lateral y una dentro medial, lesiones de esta última área, parecen ser fundamentales para generar conductas sociopáticas.

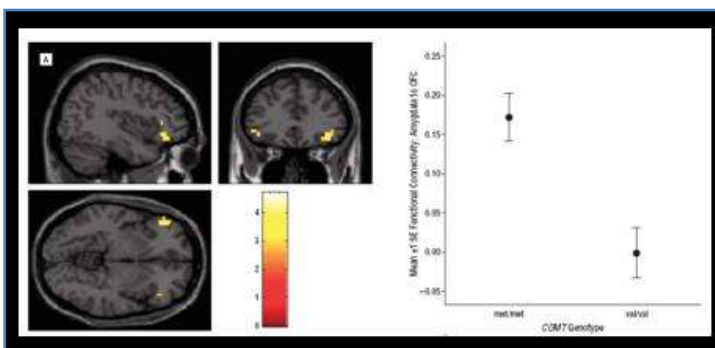
Otro experimento de Schultz, consistió en poner una cánula de registro EEG en la corteza orbitofrontal de un mono que estaba aprendiendo que ciertas láminas y ciertos estímulos visuales, predecían placer o recompensa y otros no. Lo que reveló este estudio, es que nuevamente cuando el animal recibía la recompensa, las neuronas de la corteza orbitofrontal empezaban a disparar y cuando no la recibía, las neuronas decaían.



**Figura 3.** Representación de la corteza orbitofrontal y sus conexiones.

Un estudio publicado en forma reciente, muestra que en los niños con DA y conductas antisociales, esta respuesta fisiológica está invertida. La corteza orbitofrontal recibe masivas proyecciones del complejo amigdaloso, de la corteza prefrontal y de las dorso laterales que no conectan con el complejo amigdaloso. Al recibir información emocional de placer, dolor y al estar conectada con la corteza dorsolateral que es más cognitiva e intelectual y que está revisando neutralmente lo que está pasando en el ambiente, puede la corteza orbitofrontal generar ese aprendizaje que es clave para adaptar la conducta y lo más importante transformar esos aprendizajes en movimientos adaptados al ambiente.

En la Fig. 4 se observa como en los individuos con poca dopamina en la corteza prefrontal y en otras áreas del cerebro como el complejo amigdaloso, la conectividad funcional, el grado en que las neuronas de la corteza orbitofrontal se activan en sintonía con las neuronas del complejo amigdaloso, está enormemente disminuida en los sujetos con la variación val/val (9).



**Figura 4.** Conectividad funcional entre la corteza orbitofrontal y el complejo amigdaloso en individuos val/val.

En el año 1994, Damasio logró acceder al cráneo de un capataz británico, Phineas Gage, que tuvo un accidente en 1894, en el que a causa de una explosión, un fierro atravesó su cabeza a tal velocidad que quedó muy lejos de él. Logró Damasio reconstituir la lesión, el fierro entró por debajo de la órbita y destruyó bilateralmente las porciones dentromediales de la corteza orbitofrontal. El afectado era una persona ordenada y disciplinada. La historia del accidente cuenta que cayó al suelo, estuvo unos minutos inconsciente, se levantó, se sacudió el polvo, desde luego que el fierro salió, se levantó y caminó. Conservó sus capacidades intelectuales y su capacidad de memoria, pero se transformó en una persona irresponsable, impulsivo y desinhibido, por lo cual su familia tuvo que hacerse cargo de él (10).

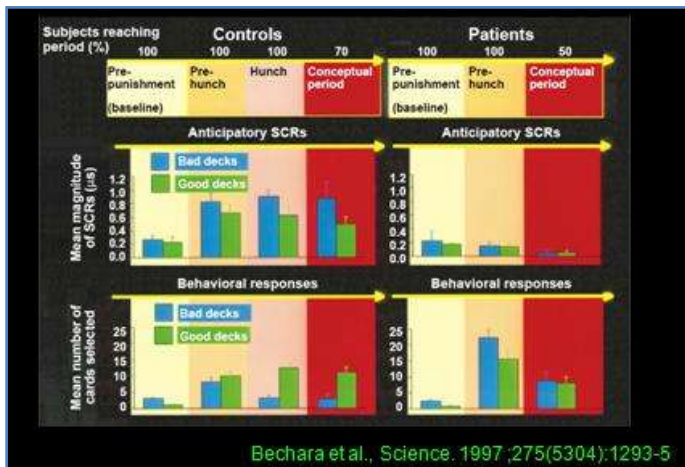
Qué fue entonces lo que pasó con Phineas Gage. En un paper dos años más tarde, un discípulo de Damasio, Antoine Bechara, desarrolló una técnica de laboratorio en que se compara a los individuos control con aquellos que tienen lesiones cerebro vasculares específicas dentromediales. Ambos tenían que aprender sobre una situación de incertidumbre, en que había dos mazos de cartas y que se les daba una cantidad de dinero. Se les informó que tenían dos mil dólares para empezar y que podían ganar o perder, duplicar o triplicar el dinero original dependiendo de cómo elegían en cada vuelta. Se les pusieron dos mazos de cartas, una en que cada vez que acertaban ganaban cien dólares y otra en que ganaban sólo veinte dólares. Por supuesto que todos al comienzo, tanto los controles como los pacientes, elegían las cartas que daban más crédito. El problema fue que en algún momento del experimento, empezó a ocurrir que las cartas que daban más, al mismo tiempo podían hacer perder mucho más, entonces en ocasiones daban cien, doscientos y de repente quinientos dólares de pérdida. Lo interesante fue que cuando empezaron a aparecer estas señales de peligro, los sujetos controles empezaban a transpirar y a cambiar la conductancia eléctrica de la piel, sin embargo en los pacientes no sucedía lo mismo, como se puede ver en la Fig. 5. Los sujetos normales rápidamente y antes de que lo supieran conscientemente, por eso que esto es algo preconceptual, empezaban sistemáticamente a dejar de elegir las cartas que eran riesgosas y empezaban a elegir las que daban menos ingreso, pero eran seguras (11).

Existe otro estudio muy parecido, que se realizó en chicos con DA y conductas psicopáticas, versus chicos con DA sin conductas psicopáticas y controles. En la Tabla I se muestra que de catorce niños con conductas psicopáticas, la mayoría de ellos son comórbidos con DA. Dato interesante, ya que la prevalencia de DA con conductas psicopáticas es bastante alta, lo mismo sucede viceversa. Se ve otro grupo de niños que sólo tienen DA, que probablemente sean los que responden bien a metilfenidato y en los que probablemente se encuentra predominio de ondas teta y una corteza más inmadura. En este caso los niños también tenían que aprender que según el animal en cada carta predecía ganar o perder dinero. Ahí rápidamente los niños aprendían que cada vez que marcaban jirafa se incrementaba su capital, pero

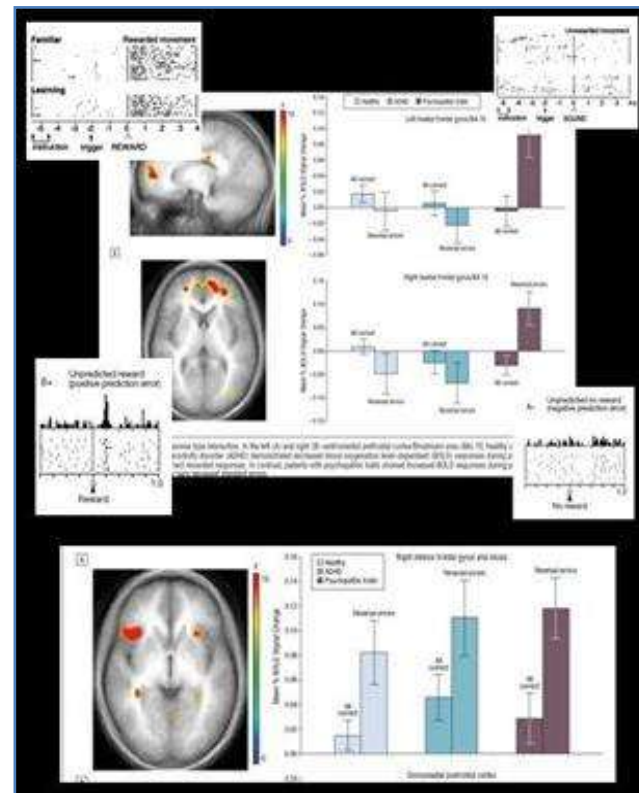


nuevamente cuando algo raro estaba sucediendo y sin que el niño lo supiera, se produjo lo que se llama *reversal learn*, es decir, tenían que aprender que el estímulo que predecía ganancia ahora predecía pérdida (12).

señales defectuosas son específicas de la corteza orbitofrontal, ya que al mirar la actividad en las otras áreas del cerebro más dorsolaterales la actividad es normal en los tres grupos.



**Figura 5.** Gráficos que muestran las respuestas anticipatorias en pacientes con lesiones bilaterales de la región ventromedial de la corteza orbitofrontal v/s controles.



**Figura 6.** Representación de la actividad cerebral en niños sanos, con DA y con DA más conductas psicopáticas.

Measure	Patients		
	Psychopathic Traits and CD/ODD (n=14)	ADHD (n=14)	Controls (n=14)
Age, y, mean (SD)	13.8 (1.3)	13.4 (2.6)	13.6 (2.2)
IQ, mean (SD)	101 (10.6)	112 (12.3)	103 (13.6)
Male, No. (%)	9 (64)	10 (71)	9 (64)
DSM-IV diagnoses (current), No. (%)			
ADHD	10 (71)	14 (100)	0
CD	6 (43)	0	0
ODD	8 (57)	0	0

**Tabla I.** Datos demográficos y características clínicas de niños con DA y conductas psicopáticas, niños con DA y niños sanos.

Se realizaron neuroimágenes, como lo muestra la Fig. 6, cuando los niños sanos acertaron, la corteza orbitofrontal presentaba gran actividad. Algo parecido ocurrió en los niños con DA sin conductas psicopáticas y con psicopatías. Pero cuando apareció la señal de que algo raro estaba sucediendo y que lo que predecía la figura ya no ocurría, en los controles y en los niños con DA no comórbido, se apagaba la actividad orbitofrontal, en cambio en los comórbidos aparecía una masiva hiperactividad. Esto es bastante parecido en los niños normales con lo que se vio en la corteza orbitofrontal del mono, que cuando hay recompensa, las neuronas presentan gran actividad, mientras que cuando esa recompensa no es predicha la dopamina empieza el aprendizaje. Pero cuando un movimiento iba a ser recompensado y ya no lo es, la corteza orbitofrontal y las neuronas dopaminérgicas primariamente hacen lo mismo. Se observa cómo estas

La Dra. Carrasco planteaba que la corteza prefrontal está atrasada en su maduración, pero a su vez sostenía que hay un subgrupo de chicos en que esta maduración atrasada, era un signo de esperanza, pero hay un subgrupo de estos chicos que no mejoran en la pubertad y más bien empeoran. Cuando se mira las diferencias en los chicos con DA de buen pronóstico versus los de mal pronóstico, las dos áreas que aparecen haciendo la diferencia desde el punto de vista de maduración cerebral son justamente las áreas mediales de la corteza prefrontal. Al analizar clínicamente a los chicos de mal pronóstico, la prevalencia de oposicionismo desafiante y de trastornos de ansiedad es muy elevado (13).

Quizás estos chicos no están funcionando con terapias con metilfenidato asociadas a psicoterapia, porque lo que hay que hacer es desarrollar e incorporar estrategias psicofarmacológicas más selectivas para la corteza orbitofrontal y los circuitos orbitoamigdaloides y eso podría permitir abarcar al menos un subgrupo de estos chicos, que hoy día parecen fuera del alcance terapéutico.

## Referencias

1. Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD. A 30-Year Prospective Follow-up Study of Hyperactive Boys With Conduct Problems: Adult Criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 May;46(5):601-10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen MJ, et al. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Feb;65(2):203-10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Krimer LS, Jakab L, Goldman-Rakic PS. Quantitative three-dimensional analysis of the catecholaminergic innervation of identified neurons in the macaque prefrontal cortex. *J Neurosci*. 1997 Oct 1;17(19):7450-61. ↑ | [PubMed](#) |
4. Wang J, O'Donnell P. D(1) dopamine receptors potentiate nmda-mediated excitability increase in layer V prefrontal cortical pyramidal neurons. *Cereb Cortex*. 2001 May;11(5):452-62. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. O'Donnell P, Lewis BL, Weinberger DR, Lipska BK. Neonatal hippocampal damage alters electrophysiological properties of prefrontal cortical neurons in adult rats. *Cereb Cortex*. 2002 Sep;12(9):975-82. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Waelti P, Dickinson A, Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*. 2001 Jul 5;412(6842):43-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Davidson R.J, Putnam K.M, Larson C.L. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence. *Science*. 2000 Jul 28;289(5479):591-4. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Tremblay L., Schultz W., Modifications of Reward Expectation-Related Neuronal Activity During Learning in Primate Orbitofrontal Cortex. *J Neurophysiol*. 2000 Apr;83(4):1877-85. ↑ | [PubMed](#) |
9. Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, et al. Catechol O-methyltransferase Val158Met Genotype and Neural Mechanisms Related to Affective Arousal and Regulation. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Dec;63(12):1396-406 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994 May 20;264(5162):1102-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*. 1997 Feb 28;275(5304):1293-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Finger EC, Marsh AA, Mitchell DG, Reid ME, Sims C, Budhani S, et al, Abnormal Ventromedial Prefrontal Cortex Function in Children With Psychopathic Traits During Reversal Learning. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 May;65(5):586-94. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
13. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May;63(5):540-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.