

Hans Supèr¹⁻⁵ & José Cañete^{6,7}

¹ Dept. Cognition, Development and Education,
University of Barcelona, Barcelona, Spain

² Braingaze SL, Mataró, Spain

³ Neuroscience Institute, University of Barcelona,
Barcelona, Spain

⁴ Pediatric Research Institute Sant Joan de Déu,
Barcelona, Spain

⁵ ICREA, Barcelona, Spain

⁶ Dept. Mental Health and Addiction, CSDM, Mataró,
Spain

⁷ Fac. Psychology, Education and Sport Science,
University Ramon Llull, Barcelona, Spain

*Hacia un diagnóstico más
objetivo del TDAH: el papel de
la Vergencia Ocular*

*Towards an objective diagnosis
of ADHD: the role of eye
vergence*

Correspondencia:

Hans Supèr
h.super@ub.edu

RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos más comunes del neurodesarrollo. El diagnóstico actual se fundamenta en la presencia de síntomas de inatención, hiperactividad o impulsividad detectados a través de la anamnesis, la exploración, las entrevistas con padres y profesores y las escalas de evaluación de conducta observada. Además deben realizarse exploraciones médicas y psicopatológicas para excluir otras causas de los síntomas. El proceso es complejo y laborioso. Dada la importancia de una identificación adecuada de los casos para intervenir precozmente se sugiere la necesidad de mejorar los métodos de diagnóstico añadiendo pruebas objetivas o marcadores que permitan un mayor precisión. Se revisan distintas estrategias utilizadas hasta el momento concluyendo que por ahora, ningún método ha demostrado una sensibilidad y especificidad suficiente. Recientemente encontramos una relación entre la vergencia ocular y el nivel de atención en adultos y niños. Mostramos que durante la fijación de la mirada los estímulos visuales modulan el ángulo de vergencia debido a su capacidad para capturar la atención. En un primer

estudio piloto la prueba de vergencia ocular permitió discriminar entre niños sanos y niños con TDAH con un elevado grado de precisión. Se presentan los resultados iniciales de un estudio de validación donde se compara los resultados de vergencia ocular efectuados de forma ciega a un grupo de niños sanos con un grupo de niños con TDAH y un grupo de niños con otros trastornos de atención o aprendizaje y mediante algoritmos basados en “machine learning” se obtiene un grado de discriminación del 96% entre sanos y TDAH y entre estos y el grupo de niños con otros problemas de atención o aprendizaje es de 85%. En conclusión, la evaluación de la Vergencia Ocular puede constituir una herramienta válida y objetiva de ayuda al diagnóstico clínico del TDAH.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a main neurodevelopmental disorder in children. Clinical observations, interviews of the parents and tutors, and rating scales to detect the presence of symptoms of hyperactivity, impulsivity and inattention are used to establish a diagnosis. In addition, medical and psychophysical evaluations are needed to exclude other causes of the symptoms. The clinical diagnosis is

complex and time consuming. Given the importance of an accurate and timely diagnosis objective measures that will improve the clinical diagnosis are needed. To date current methods do not meet the required sensitivity and specificity. Recently, we discovered a relation between eye vergence and attention in adults and children. We showed that during gaze fixation, visual stimuli and attention modulate the angle of eye vergence. In a pilot study, we demonstrated that vergence measurements can be used to detect ADHD in children. Here we present the initial outcomes of a clinical validation study in which we compared the eye vergence responses of healthy children to those of ADHD diagnosed children and children with other attentional or learning problems. Applying machine learning techniques we reach an accuracy of 96% between healthy controls and ADHD patients, and an accuracy of 85% between the two clinical groups. In conclusion, the measurement of eye vergence responses appears to be an objective tool to support the clinical diagnosis of ADHD.

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más común de la infancia con una prevalencia estimada a nivel mundial del 5% de los niños en edad escolar (1). Las características clínicas básicas del trastorno como la dificultad persistente en dirigir y mantener la atención, la actividad psicomotriz exagerada y la impulsividad interfieren de forma significativa con el aprendizaje y la capacidad de adaptación, ocasionando problemas importantes para el individuo, la familia y la sociedad que abarcan la etapa infantojuvenil y también la vida adulta. El impacto en morbilidad, deterioro de la calidad de vida y en el coste económico para la sociedad es tan elevado que se considera un problema de salud pública (2). Bajo esa perspectiva cobran especial relevancia los aspectos relacionados con el diagnóstico: identificar la población diana y actuar en las fase iniciales del trastorno va a permitir reducir o incluso evitar algunos de sus efectos más negativos.

EL DIAGNÓSTICO DEL TDAH EN LA ACTUALIDAD.

El cuadro clínico de falta de atención, hiperactividad e impulsividad has sido descrito por diferentes autores durante los últimos 200 años. La nomenclatura inicial de “Lesión Cerebral Mínima”, “Disfunción Cerebral

Mínima” o “Síndrome hipercinético” ha cambiado pero los elementos definitorios del trastorno han permanecido relativamente estables (3). Los numerosos estudios epidemiológicos y clínicos realizados a lo largo de la década de los 90 permitieron ofrecer una base sólida para la definición de los criterios diagnósticos y los subtipos del TDAH actuales a partir del DSM-IV (4). De hecho la edición más reciente, el DSM-V mantiene los mismos criterios de la versión anterior, modificando únicamente el criterio de inicio de los síntomas en una edad inferior a los 12 años (5).

Como se especifica en el DSM-V los criterios para el diagnóstico de TDAH implican la presencia de al menos seis de los nueve síntomas definidos para falta de atención y / o seis de nueve síntomas de la agrupación hiperactivo / impulsivo. Los síntomas deben haber estado presentes durante al menos 6 meses, y se requiere que sean inapropiados para el nivel de desarrollo del individuo y afectar al desempeño en los ámbitos escolar, familiar y social. Cada uno de estos síntomas deben estar presentes la mayor parte del tiempo sin relación con un entorno o desencadenante específico; el inicio de los síntomas debe ocurrir antes de los 12 años y deben seguir un curso crónico.

El proceso diagnóstico es eminentemente clínico. Por ejemplo, la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente (6) recomienda que la evaluación de un niño con sospecha para el TDAH consista en (a) entrevistas con los padres y el niño, (b) la adquisición de la información de la escuela, (c) la obtención de información sobre el funcionamiento general, (d) evaluación de los trastornos comórbidos, y (e) la recogida de información relativa a la historia médica del niño, historia familiar e historia social. De acuerdo con las guías clínicas actuales, el diagnóstico debe realizarse exclusivamente por un especialista en psiquiatría, pediatría u otro profesional sanitario con formación y experiencia suficiente, incluyendo una entrevista clínica y psicosocial extensa para valorar la presencia de síntomas y disfunción en los diferentes dominios (casa, escuela, familia, amigos), una anamnesis psiquiátrica y una exploración psicopatológica. La información de padres, profesores u otros informantes se considera necesaria. Aunque no se consideran imprescindibles, la utilización de escalas de síntomas puede resultar útil. La información respecto al embarazo, parto y desarrollo psicomotriz y la historia de salud física y mental del niño así como la exploración física

resultan necesarias para descartar procesos neurológicos o somáticos que estén relacionados con los síntomas. La exploración neuropsicológica del TDAH puede ser útil y ofrecer datos sobre el funcionamiento cognitivo del paciente y la presencia de trastornos específicos del aprendizaje aunque no es imprescindible para llegar al diagnóstico. La evaluación psicopedagógica puede ofrecer datos sobre el estilo de aprendizaje y para fijar los objetivos educativos y de funcionamiento escolar (7).

Aunque el diagnóstico clínico de TDAH ha mostrado un nivel de coherencia y un valor predictivo elevado (8,9) siguen existiendo dudas sobre la precisión del diagnóstico. Las fuentes de variabilidad incluyen la oscilación de los síntomas y la intensidad, el impacto sobre el funcionamiento y la frecuente presencia de comorbilidad; en cambio las diferencias geográficas y culturales parecen más relacionadas con los criterios utilizados y la metodología (1). El diagnóstico ha sido calificado como subjetivo porque depende de la valoración del clínico y de las respuestas del paciente, padres, y profesores. Algunos autores han sugerido que la falta de elementos objetivos pueden haber favorecido una sobreestimación de casos (10,11) con el consiguiente debate en los medios de comunicación alertando sobre posibles excesos diagnósticos o terapéuticos. Por otro lado, otros autores consideran que los casos detectados corresponden a la realidad (12).

MARCADORES DE TDAH

Debido que la evaluación rutinaria del TDAH es compleja e inexacta (13) resulta del máximo interés disponer de métodos objetivos que otorguen una mayor validez al diagnóstico clínico. Entre los instrumentos que han tratado de mejorar la fiabilidad del diagnóstico, hemos de considerar las pruebas o tests neuropsicológicos: partiendo de la base de una disfunción cognitiva en el TDAH se han explorado déficits en las funciones ejecutivas, en velocidad de procesamiento, atención, inhibición de respuesta, memoria de trabajo y otras funciones con resultados poco específicos (14). Doyle (15) llevó a cabo un meta-análisis sobre la relación del TDAH y las funciones ejecutivas. Por un lado halla evidencia científica de la alteración de las funciones ejecutivas (especialmente inhibición de respuesta y memoria de trabajo), pero, por otro, encuentra una gran variabilidad en los resultados concluyendo «el TDAH puede conceptualizarse como una condición neuropsicológicamente heterogénea».

La búsqueda de marcadores bioquímicos periféricos ha sido objeto de múltiples estudios. Un meta análisis de los resultados obtenidos apuntan a que la combinación de 5 medidas pueden diferenciar los pacientes con TDAH de los controles: Noradrenalina (NE), 3-Methoxy-4-hidroxi-fenil-etilen- glicol (MHPG), monoamina oxidasa (MAO), zinc y cortisol (16,17). Además se halló que la NE, MHPG, MAO, b-fenyletilamina y cortisol eran sensibles al tratamiento farmacológico del TDAH. El meta-análisis muestra que las medidas periféricas de estrés oxidativo también discriminaban entre pacientes y controles (18). Otros enfoques para el desarrollo de biomarcadores para el TDAH han utilizado el registro electroencefalográfico (EEG) (19), registros actigráficos (20), neuroimagen estructural (21) o funcional (22). También se ha evaluado en numerosos estudios la prueba computarizada CPT “Continuous Performance Test” (CPTs) (23-25)

La mayoría de métodos que se han introducido para aportar medidas objetivas al diagnóstico se fundamentan en la cuantificación de síntomas. AULA Nesplora (AULA) es una prueba basada en la Realidad Virtual y los principios del “Continuous Performance Test” (CPT) que ha sido diseñada como un complemento al diagnóstico y seguimiento de niños y jóvenes con TDAH (26) y alcanza una precisión del 90% (datos extraídos de la web de la compañía) También se ha propuesto su utilidad en el diagnóstico diferencial del TDAH respecto a otras patologías (27). El Test Quotient realiza una análisis minucioso de los movimientos y describe una capacidad discriminativa en niños con TDAH respecto a sanos de 0.716, con una sensibilidad situada entre el 47% al 67% y una especificidad del 72% al 84% (28-29). La versión para adultos obtiene resultados similares con un porcentaje de precisión global del 72.1% (30-32). El sistema NEBA (Neuropsychiatric EEG-Based Assessment Aid) registra el encefalograma analizando la relación entre las ondas Theta y Beta (TBR) para orientar el diagnóstico clínico, incrementando la certeza diagnóstica desde el 61 al 88% (19). Un estudio que comparaba la TBR en niños sanos y niños con TDAH reportó una sensibilidad de 0,86 y una especificidad de 0.57 (33).

A pesar de los esfuerzos realizados, ningún método de ayuda al diagnóstico ha demostrado una sensibilidad y especificidad suficiente para ser utilizado como referencia de la práctica clínica habitual en el TDAH. De acuerdo con el Grupo de Trabajo de la Federación

Mundial de TDAH (WF-ADHD) para considerar útil un biomarcador deberían cumplirse los siguientes criterios: una sensibilidad y una especificidad superiores al 80%, fiable, reproducible, no invasivo, con un coste asequible y de utilización fácil. Por último debería haber sido confirmado al menos por dos estudios independientes (34).

MOVIMIENTOS OCULARES EN TDAH

Las alteraciones de los pacientes con TDAH no se limitan a su conducta sino que también se reflejan en el control de los movimientos oculares. Los pacientes con TDAH tienen más dificultad para suprimir los movimientos oculares sacádicos durante la fijación (35,36) y la frecuencia de movimientos micro sacádicos en niños con TDAH son muy superiores a los controles sanos, especialmente después de la presentación del estímulo visual (37), aunque la supresión también ha sido descrita (38). El control ocular deficiente de los pacientes con TDAH se expresa además por un incremento en la variabilidad de las latencias de los movimientos sacádicos en respuesta al estímulo visual en comparación a los controles sanos (39,40). Un control deficiente de las conductas sacádicas ha sido observado también en los movimientos anti-sacádicos (39), movimientos sacádicos guiados visualmente (36,39,41), o por la memoria (42). Además, en sujetos sanos el control de los movimientos oculares es asimétrico y se mueven más rápido cuando son controlados por el hemisferio cerebral derecho mientras que en los niños con TDAH esa asimetría no existe (43). En contraste con los movimientos oculares sacádicos rápidos, los movimientos oculares más lentos de búsqueda (smooth pursuit eye movements) parecen dentro del rango normal en pacientes con TDAH. (44).

Además de las diferencias halladas en los movimientos oculares descritos, también existen anomalías en los movimientos oculares no conjugados – es decir movimientos en los que cada ojo se mueve en la dirección opuesta al otro –vergencia-, tal como se muestra en la figura 1 y que están presentes en los sujetos con TDAH (45). Este hallazgo es relevante ya que los datos evidencian que los ojos convergen durante la orientación de la atención (46,47). Durante la fijación de la mirada los ojos convergen brevemente después de la presentación de un estímulo que indica la aparición inmediata de una diana periférica pero no convergen o

Hacia un diagnóstico más objetivo del TDAH: el papel de la Vergencia Ocular

lo hacen muy ligeramente si el estímulo no informa de la localización de la diana periférica (46).

VERGENCIA OCULAR

Nuestros ojos reciben una proyección ligeramente diferente de la imagen debido a su diferente posición en la cabeza (Fig. 1). Cuando se mira un objeto, los ojos deben rotar alrededor de un eje vertical a fin de proyectar

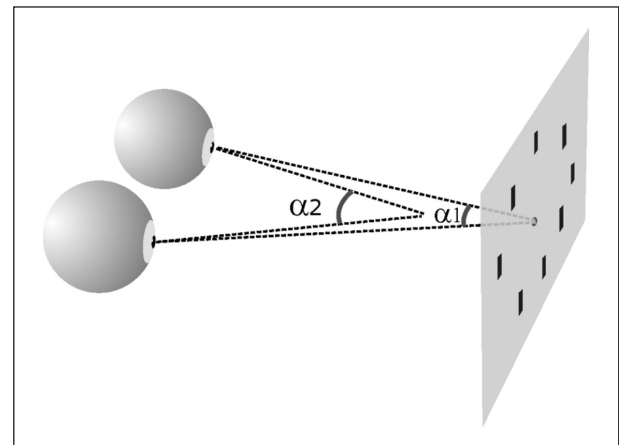


Figura 1. Ilustración esquemática de la vergencia ocular. La cruz negra es el punto de fijación y se proyecta en la fovea de ambas retinas. El círculo gris se proyecta en diferentes localizaciones retinianas (disparidad binocular). Alpha representa el ángulo de vergencia ocular.

la imagen en el centro (fóvea) de ambas retinas. La vergencia se refiere al movimiento simultáneo de ambos ojos en direcciones opuestas para obtener una visión binocular única. La convergencia es el movimiento simultáneo de ambos ojos hacia adentro, y la divergencia es el movimiento simultáneo de ambos ojos hacia fuera. Debido a los diferentes puntos de vista observados por el ojo izquierdo y derecho, muchos otros puntos del espacio no recaen en localizaciones retinianas correspondientes. La disparidad binocular visual define esta diferencia entre los puntos de proyección en los dos ojos. El cerebro utiliza esta disparidad binocular para extraer información de profundidad a partir de las imágenes retinianas bidimensionales.

Un estudio reciente (48) estableció una relación directa entre TDAH y la vergencia ocular (Insuficiencia de Convergencia, IC). La insuficiencia de convergencia

es un trastorno de la visión común que se caracteriza por la incapacidad para mantener la función binocular, su impacto se produce durante la visión de cerca y los síntomas típicos incluyen: visión doble, visión borrosa, fatiga visual, dificultad para concentrarse y leer. La mitad de los niños con La insuficiencia de convergencia reportó problemas de atención y casi el 10% de los pacientes con diagnóstico de IC también tienen un diagnóstico de TDAH.

Recientemente encontramos una inesperada pero clara relación entre vergencia ocular y atención en adultos y niños (46,47,49). Mostramos que durante la fijación de la mirada los estímulos visuales modulan el ángulo de vergencia debido a su capacidad para capturar la atención

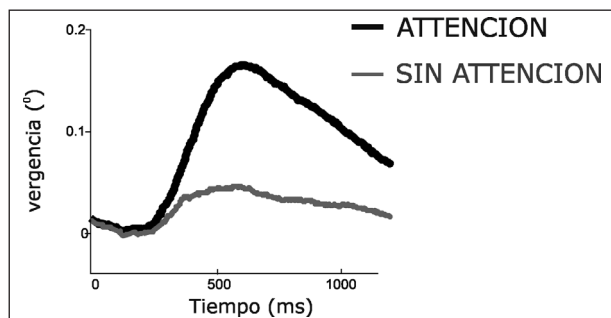


Figura 2. Modulación en el ángulo de vergencia durante una tarea de atención visual. La vergencia es mayor cuando el observador presta atención a un estímulo visual comparado cuando no presta atención.

(Fig. 2). Las modulaciones en vergencia (convergencia y divergencia) correlacionan con la atención de abajo a arriba y de arriba a abajo. Más importante aún, la intensidad y la periodicidad de la vergencia ocular correlaciona con el inicio e intensidad de los potenciales relacionados con el acto visual (visual event related potentials “vERPs” en las áreas parietales del cerebro (49). Asimismo la diferencia en el estímulo se asocia con la intensidad de convergencia (46) donde una diferencia elevada del estímulo se relaciona con una mayor modulación del ángulo de la vergencia ocular. Además, las dianas detectadas y no las que no lo son, se acompañan de vergencia ocular demostrando una función de la vergencia ocular en la detección visual de estímulos o señales. (46). La observación de que la atención relacionada con la vergencia ocular está limitada en los niños con TDAH (45) llevó a la idea de que evaluando la vergencia ocular durante una tarea

de atención podríamos obtener medidas objetivas que ayudaran al diagnóstico clínico del TDAH. Un estudio reciente que mostraba anomalías en las estructuras cerebrales que participan en el control de la vergencia ocular en pacientes con TDAH apoya este punto de vista

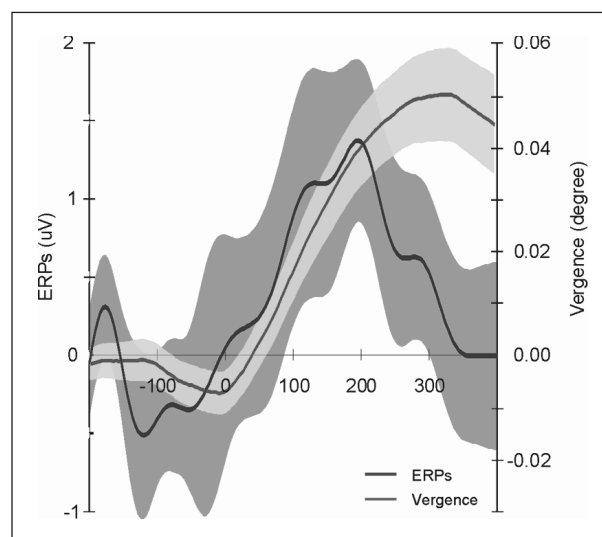


Figura 3. Vergencia y respuesta EEG. La modulación en el ángulo de vergencia coincide en tiempo y en amplitud con la respuesta neural que refleja procesos atencionales.

(50; Fig. 3). Esta modulación de la vergencia ocular tiene lugar independientemente del clásico rol de la vergencia en la percepción de profundidad, y es diferente a la IC (46). Así, hasta donde tenemos conocimiento, somos los primeros en mostrar un nuevo rol de la vergencia ocular en la atención visual y percepción.

La vergencia ocular de la atención aparece distorsionada en el caso de aquellos niños que sufren TDAH (45; Fig. 4). Utilizando la técnica de rastreo ocular y medición del ángulo de vergencia frente a estímulos sonoros y visuales en un conjunto de 64 niños de edades comprendidas entre 8 y 14 años, en un primer estudio piloto realizado por nuestro grupo, se observó que el ángulo de vergencia cuando había un estímulo visual permitía discriminar con un elevado grado de fiabilidad los niños sanos de los niños diagnosticados de TDAH (45). Estos hallazgos preliminares permiten considerar la vergencia ocular como un marcador específico de atención y probablemente del TDAH, haciendo posible un diagnóstico más objetivo, fiable y rápido de este trastorno. Además podría contemplar la posibilidad de

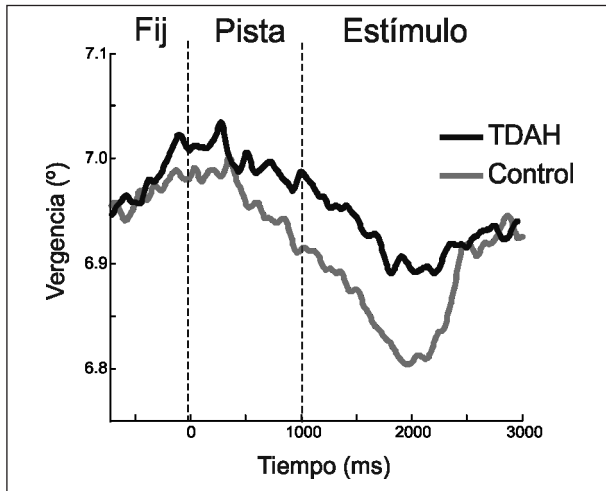


Figura 4. Modulación en el ángulo de vergencia en una tarea de atención visual de niños sanos y niños con TDAH (Figura adaptado de 45)

realizar un diagnóstico más precoz, valorar la gravedad de la enfermedad y permitir corregir las disfunciones mediante una terapia visual en base a la plasticidad del sistema nervioso en las fases tempranas del desarrollo.

ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE VERGENCIA COMO MARCADOR DE TDAH

Después de comprobar la sensibilidad y especificidad de la prueba discriminando entre niños sanos y niños con TDAH el siguiente paso consiste en establecer esas magnitudes entre niños con TDAH y niños con otros problemas de aprendizaje y de atención. Para ello hemos desarrollado un estudio clínico amplio con una fase transversal (validación de una prueba diagnóstica) y una fase longitudinal de seguimiento durante un año de pacientes con TDAH para evaluar el valor predictivo y pronóstico de la prueba. Se compararan los resultados de la vergencia ocular en tres grupos de niños de edad comprendida entre 7 y 14 años: a) niños diagnóstico establecido de TDAH (según criterios DSM-IV), b) niños con problemas de aprendizaje o de atención que no son diagnosticados de TDAH y c) niños sanos. Eran motivos de exclusión las alteraciones visuales o auditivas que interfieran con la prueba (problemas de acomodación no corregidos, sordera, nistagmus, etc), así como capacidad intelectual disminuida o las enfermedades neurológicas o

médicas graves que por su naturaleza o por el tratamiento afecten la cognición, la atención u otras funciones relacionadas con el TDAH como epilepsia, enfermedades hereditarias neurodegenerativas o metabólicas, etc.

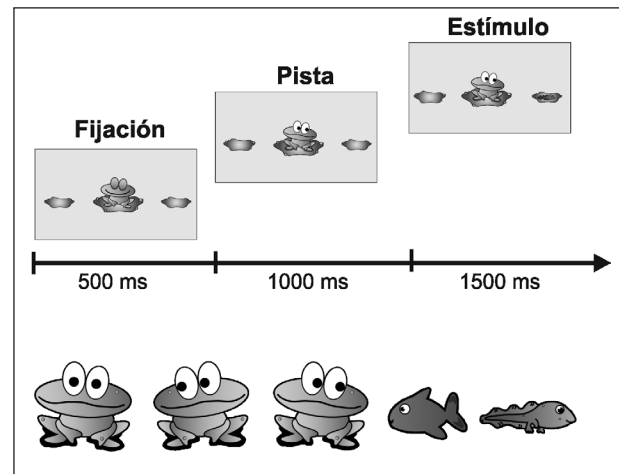


Figura 5. Tarea de atención visual usada en el estudio de validación y las imágenes usadas en la tarea. La dirección de la mirada a la derecha o izquierda de la rana es un aviso. La mirada hacia la frente no aporta información.

Los participantes fueron testados en una tarea de atención (Fig. 5). La función de la tarea es evaluar la atención visual después de la presentación de los estímulos cuando existen avisos previos (“cues”) o no a través de un video juego en que los niños son evaluados durante unos 10 minutos en los que se mide la vergencia ocular de forma continua. La prueba se realiza previamente y de forma ciega al diagnóstico final (sano, TDAH u otra patología) determinándose el grado de concordancia. El principal hallazgo es que los sujetos sanos muestran un patrón claro de modulación del ángulo de vergencia ocular mientras que los pacientes con trastornos de aprendizaje o TDAH muestran una modulación leve o nula durante las tareas (Fig. 6). El ángulo de vergencia ocular decreció durante el periodo en el que el estímulo fue presentado, evidenciando una divergencia. Además el ángulo de vergencia ocular fue mayor en la situación de aviso respecto a la inesperada. Estos hallazgos coinciden con nuestras observaciones iniciales de la vergencia relacionada con la atención en niños indicando una pobre modulación en TDAH (45). Los niños con TDAH mostraron una modulación baja sin

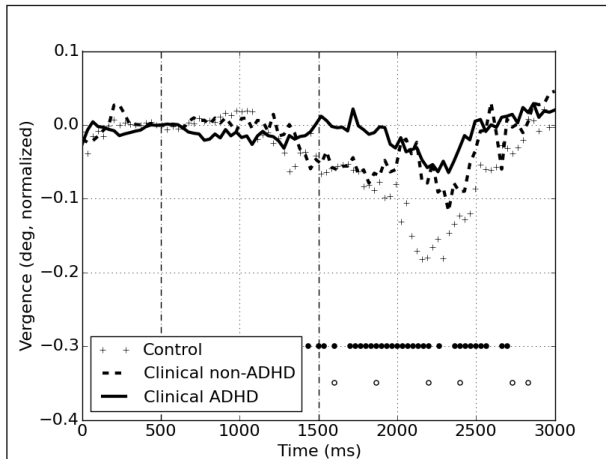


Figura 6. Modulación media del ángulo de vergencia. Los periodos en la tarea están limitados por líneas verticales. Los puntos inferiores indican los tiempos en que la respuesta de vergencia muestra diferencias significativas ($p < 0.05$) entre individuos sanos y sujetos con TDAH (puntos negros) y entre éstos y el grupo de pacientes con otros problemas de atención o aprendizaje (puntos blancos).

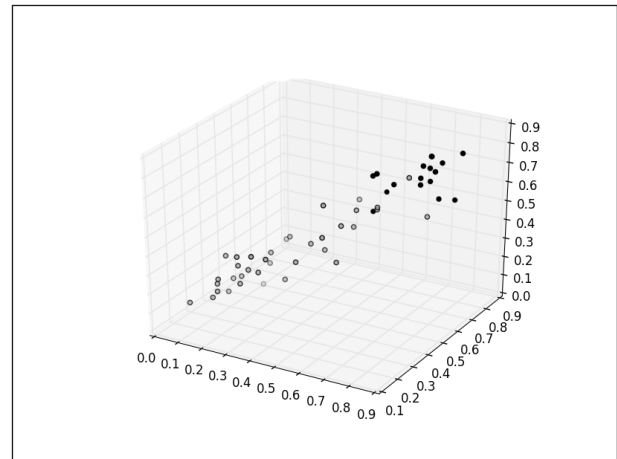


Figura 7. Distribución de niños con TDAH (puntos grises) y niños sanos (puntos negros) basado en características del ángulo de vergencia.

En conclusión, nuestras observaciones muestran que la atención relacionada con la vergencia ocular permite discriminar entre sujetos sanos, sujetos con

diferencias entre los estímulos con o sin aviso, mientras que los niños con otras alteraciones que afectaban a la atención mostraban diferencias en la modulación ante los dos tipos de estímulos. La débil modulación del ángulo de vergencia en niños con TDAH puede indicar que el sistema es menos sensible a la estimulación visual. La ausencia de diferencias entre la respuesta de vergencia entre los estímulos con aviso y los inesperados sugiere que el control de la atención de la vergencia ocular en las áreas corticales superiores está alterado o es inmaduro (51-53).

Aplicando algoritmos “machine learning” evaluamos si la modulación en el ángulo de vergencia podía discriminar por sí misma entre sujetos con TDAH, otras condiciones clínicas y controles sanos (Figs. 7 y 8). Los resultados muestran que con un grado de especificidad era del 96.3% entre sujetos sanos y con TDAH (AUC 0.99). El porcentaje de falsos positivos – sujetos sanos considerados TDAH- fue del 5.12% y el porcentaje de falsos negativos –sujetos con TDAH considerados sanos- fue del 0%. La discriminación de los sujetos con TDAH respecto a otros problemas atencionales o del aprendizaje fue del 85.7% con AUC of 0.90. Los porcentajes de falsos positivos y de falsos negativos fueron del 4.5% y del 19.23%, respectivamente.

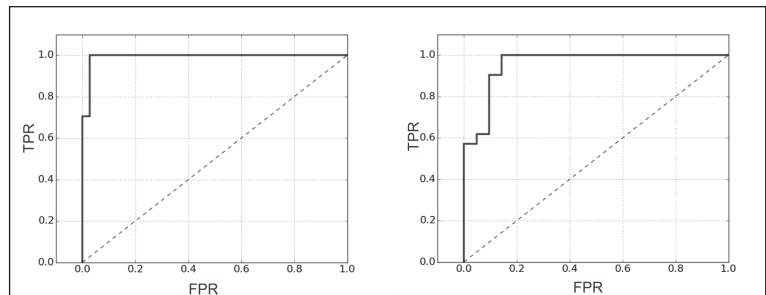


Figura 8. Curvas ROC

TDAH y sujetos con otros problemas de aprendizaje o atención con un elevado nivel de precisión, por lo que la evaluación de la vergencia durante la realización de una tarea de atención adaptada a niños puede considerarse una herramienta útil que permite complementar con mayor objetividad el diagnóstico clínico del TDAH. Se trata de un método no invasivo, de bajo coste y accesible que puede mejorar la precisión del diagnóstico en las fases tempranas del trastorno y favorecer un seguimiento evolutivo que permita una intervención más precoz y resolutive.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6), 942-948.
2. Pelham WE, Michael Foster E, Robb JA. The Economic Impact of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Psychology*, 2007; 32(6), 711-727.
3. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 2010; 2(4), 241-55.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) 4th edn. American Psychiatric Association, 1994; Washington DC.
5. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V), 5th edn. American Psychiatric Association, 2013 Washington DC.
6. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Visser S. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 128(5), 1007-22.
7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18
8. Faraone SV. The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14:1-10.
9. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biological Psychiatry* 2000; 48(1):9-20.
10. Bruchmuller K, Margraf J, Schneider S. Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. *J Consult Clin Psychol.* 2012; 80(1):128-38.
11. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53(1):34-46 e2.
12. Scuitto MJ. The Overdiagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2007; 11: 106- 113.
13. Berger I. Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: much ado about something. *Isr Med Assoc J* 2011; 13(9): 571-4.
14. Fischer M, Barkley R, Smallish L, Fletcher K. Executive functioning in hyperactive children as young adults: Attention, inhibition, response perseveration, and the impact of comorbidity. *Developmental Neuropsychology* 2005; 27, 107 -133.
15. Doyle AE. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67 Suppl 8, 21-6.
16. Faraone SV, Bonvicini C, Scassellati C. Biomarkers in the diagnosis of ADHD--promising directions. *Curr Psychiatry Rep.* 2014; 16(11):497.
17. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51(10):1003-19 e20.
18. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative Stress and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis *J Atten Disord.* 2015; 19(11):915-24.
19. Snyder SM, Rugino TA, Hornig M, Stein MA Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. *Brain Behav.* 2015; (4):e00330. doi: 10.1002/brb3.330.
20. Dane AV, Schachar RJ, Tannock R. Does actigraphy differentiate ADHD subtypes in a clinical research setting? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 39(6):752-60.
21. Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL,

- Cunnington R. White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp.* 2009; 30(9):2757-65.
22. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(11):1273-84.
23. Homack S, Riccio CA. Conners' Continuous Performance Test (2nd ed.; CCPT-II). *J Atten Disord.* 2006; 9(3):556-8.
24. Riccio CA, Reynolds CR. Continuous performance tests are sensitive to ADHD in adults but lack specificity. A review and critique for differential diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 931:113-39.
25. Corkum PV, Siegel LS. Is the Continuous Performance Task a valuable research tool for use with children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder? *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34(7):1217-39.
26. Díaz-Orueta U, García-López C, Crespo-Eguílaz N, Sánchez-Carpintero R, Climent G, Narbona J. AULA virtual reality test as an attention measure: convergent validity with Conners' Continuous Performance Test. *Child Neuropsychol.* 2014; (3):328-42. doi: 10.1080/09297049.2013.792332.
27. Areces D, Rodríguez C, García T, Cueli M, González-Castro P. Efficacy of a Continuous Performance Test Based on Virtual Reality in the Diagnosis of ADHD and Its Clinical Presentations. *J Atten Disord.* 2006; pii: 1087054716629711.
28. Hult N, Kadesjö J, Kadesjö B, Gillberg C, Billstedt E. ADHD and the QbTest: Diagnostic Validity of QbTest. *J Atten Disord* 2015; pii: 1087054715595697.
29. Reh V, Schmidt M, Lam L, Schimmelmann BG, Hebebrand J, Rief W, Christiansen H. Behavioral Assessment of Core ADHD Symptoms Using the QbTest. *J Atten Disord.* 2015; (12):1034-45. doi: 10.1177/1087054712472981
30. Edebol H, Helldin L, Holmberg E, Gustafsson S. In search for objective measures of hyperactivity, impulsivity and inattention in adult attention deficit hyperactivity disorder using the Quantified Behaviour Test Plus. *Europe's Journal of Psychology* 2011; 7 (3): 443-457
31. Edebol H, Helldin L, Norlander T. Measuring adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder using the Quantified Behavior Test Plus. *J. Psych.* 2013; 2(1): 48-62
32. Söderström S, Pettersson R, Nilsson KW. Quantitative and subjective behavioural aspects in the assessment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Nord J Psychiatry* 2014; 68(1):30-7. doi: 10.3109/08039488.2012.762940.
33. Sangal RB, Sangal JM. Use of EEG Beta-1 Power and Theta/Beta Ratio Over Broca's Area to confirm Diagnosis of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Clin EEG Neurosci.* 2015; (3):177-82. doi: 10.1177/1550059414527284.
34. Thome J, Ehli AC, Fallgatter AJ, Krauel K, Lange KW, Riederer P. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry* 2013; 13(5):379-400.
35. Karatekin C and Asarnow RF. ADHD children showed a trend toward shorter fixations than normals on the question requiring the most detailed analysis. *Exploratory Eye Movements to Pictures in Childhood-Onset Schizophrenia and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)* *Journal of Abnormal Child Psychology* 1999; 27(1): 35-49
36. Munoz DP, Armstrong IT, Hampton KA, Moore KD. Altered Control of Visual Fixation and Saccadic Eye Movements in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Neurophysiology* 2003; 90 (1): 503-514; DOI:10.1152/jn.00192.2003
37. Fried M, Tsitsiashvili E, Bonneh YS, Sterkin A, Wygnanski-Jaffe T, Epstein T, Polat U. ADHD subjects fail to suppress eye blinks and microsaccades while anticipating visual stimuli but recover with medication, *Vision Research* 2014; 101:62-72.
38. Engbert R, Kliegl R. Microsaccades uncover the orientation of covert attention. *Vision Research* 2003; 43:1035-1045.
39. Leth-Steensen C, Elbaz ZK, Douglas VI. Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychology* 2001; 104(2):167-190.

1. Kuntsi J, Rogers H, Swinard G, Börger N, van der Meere J, Rijdsdijk F, Asherson P. Reaction time, inhibition, working memory and 'delay aversion' performance: genetic influences and their interpretation. *Psychological Medicine* 2006; 36(11): 1613-1624.
2. Mostofsky SH, Lasker AG, Cutting LE, Denckla MB, Zee, DS. Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study. *Neurology* 2001; 57(3): 423-430.
3. Rommelse NNJ, Van der Stigchel S, Sergeant JA. A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry, *Brain and Cognition* 2008; 68 (3): 391-414.
4. Rothlind JC, Posner MI, and Schaughency EA. Lateralized Control of Eye Movements in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Cognitive Neuroscienc* 1991; 3(4):377-381.
5. Ross RG, Olincy A, Harris JG, Sullivan B, Radant A. Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and attentional dysfunction: adults with schizophrenia, ADHD, and a normal comparison group. *Biological Psychiatry* 2000; 48 (3):197-203.
6. Solé Puig M, Pérez Zapata L, Puigcerver L, Esperalba Iglesias N, Sanchez Garcia C, Romeo A, Cañete J, Super H. Attention-Related Eye Vergence Measured in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *PLoS One* 2015; 10(12): e01452
7. Solé Puig M, Pérez Zapata L, Aznar Casanova JA, Supèr HA. Role of eye vergence in covert attention. *PloS One* 2013; 8(1): e52955. doi: 10.1371/journal.pone.0052955.
8. Solé Puig M, Puigcerver L, Aznar-Casanova JA, Supèr H. Difference in Visual Processing Assessed by Eye Vergence Movements. *PLoS One* 2013; 8(9): e72041. doi:10.1371/journal.pone.0072041
9. Granet DB, Gomi CF, Ventura R, Miller-Scholte A. The relationship between convergence insufficiency and ADHD. *Strabismus* 2006; 3:163-168
10. Supèr H, Marco J, Zapata LP, Crespillo JP, Solé Puig P. Role of vergence during eye fixation in orienting visual attention. *Journal of Vision* 2014; 14 (10): 9-9.
11. Johnnton BA, Mwangi B, Matthews K, Coghill D, Konrda K, Steele JD. Brainstem abnormalities in Attention Deficit Hyperactivity Disorder support high accuracy individual diagnostic classification. *Human Brain Mapping* 2014; 35: 5179-518
12. Kirkby, JA, Blythe HI, Drieghe D, Liversedge SP. Reading text increases binocular disparity in dyslexic children. *PLoS One* 2011; 6 (11): e27105.
13. Bucci MP, Nassibi N, Gerard CL, Bui-Quoc E, Seassau M. Immaturity of the oculomotor saccade and vergence interaction in dyslexic children: evidence from a reading and visual search study. *PLoS One* 2012; 7(3):e33458.
14. Prado C, Dubois M, Valdois S. The eye movements of dyslexic children during reading and visual search: impact of the visual attention span. *Vision Res* 2007; 47:2521-2530. 10.1016/j.visres.2007.06.001