

Modulación del componente P300 de los potenciales evocados en un grupo de niños colombianos con trastorno de atención-hiperactividad

P300-wave modulation in a group of colombian children with attention deficit/hyperactivity disorder

Francia Restrepo, Lukas Tamayo-Orrego, Jose Hernán Parra Sánchez,
Alejandro Vera González, Oscar Hernan Moscoso Ariza

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: en el trastorno de atención-hiperactividad (TDAH), uno de los desórdenes más frecuentes del neurodesarrollo, se han postulado varios marcadores biológicos, entre los cuales se encuentran los neurofisiológicos. Como ejemplo de esto, a continuación se presenta un estudio de potenciales evocados cognitivos en niños con TDAH.

OBJETIVO: estudiar el componente P300 de los potenciales relacionados a eventos cognitivos en un grupo de pacientes colombianos con trastorno de atención-hiperactividad (TDAH).

MATERIAL Y MÉTODOS: treinta pacientes, pareados por edad y género, realizaron una prueba de atención auditiva y visual bajo el paradigma de disparidad “oddball”. Se registraron los potenciales en los electrodos Fz, Cz y Pz y se cuantificó la amplitud y latencia del componente P300. Los datos se compararon con la prueba t-Student y con la prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS: los pacientes con TDAH mostraron una prolongación de la latencia y una disminución de la amplitud del componente P300. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$), excepto en la amplitud de Fz en la prueba visual.

CONCLUSIONES: existen cambios en la latencia y amplitud de la onda P300 en los pacientes con TDAH estudiados que pueden significar una modulación diferente de la información auditiva y visual por el cerebro.

PALABRAS CLAVES. Tiempo de Reacción, Amplitud, Latencia, Potenciales Relacionados a Eventos Cognitivos, Componente P300, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) (DeCS).

(*Francia Restrepo, Lukas Tamayo-Orrego, Jose Hernán Parra Sánchez, Alejandro Vera González, Oscar Hernan Moscoso Ariza. Modulación del componente P300 de los potenciales evocados en un grupo de niños colombianos con trastorno de atención-hiperactividad. Acta Neurol Colomb 2011;27:146-153.*)

SUMMARY

INTRODUCTION: various biological markers have been proposed as a signature of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), one of the most prevalent developmental disorders in children. We present a study of cognitive event-related potentials in a group of children with ADHD.

Recibido: 15/03/11. Revisado: 15/03/11. Aceptado: 17/05/11.

Francia Restrepo, MD PhD. Jefe Laboratorio de Neurofisiología. **Lukas Tamayo-Orrego, MD.** Docente. Departamento de Ciencias Básicas. Universidad Autónoma de Manizales. **Jose Hernán Parra Sánchez, MSc.** Departamento de Matemáticas y Estadística. Universidad Nacional de Colombia, Sede Manizales. **Alejandro Vera González MD.** Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de Caldas. **Oscar Hernan Moscoso Ariza, PhD†** Coordinador Grupo Neuroaprendizaje. Universidad Autónoma de Manizales.

Correo electrónico: lukastamayo@gmail.com

Artículo original

OBJECTIVE: to study the P300 component of the cognitive event-related potentials (ERPs) in a group of Colombian patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

MATERIALS AND METHODS: 30 patients and the same number of sex and age-matched control subjects performed an auditory and a visual selective-attention task according to the oddball paradigm. ERPs were acquired from the electrodes Fz, Cz and Pz and the measures of the amplitude and latency of the P300 component were obtained. The data were compared with the student T-test and Mann-Whitney test.

RESULTS: ADHD patients showed a delay in the P300 latency and a reduction in the N2-P3 amplitude. All the differences were statistically significant ($p<0.05$), except for the Fz amplitud during the visual task.

CONCLUSIONS: the alterations in the latency and amplitude of the P300 wave in the group of patients could reflect certain changes in the brain modulation of visual and auditory information.

KEY WORDS. Reaction Time, Amplitude, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD), Event-Related Potentials (ERPs), Latency, P300 Component (MeSH).

(*Francia Restrepo, Lukas Tamayo-Orrego, Jose Hernán Parra Sánchez, Alejandro Vera González, Oscar Hernan Moscoso Ariza. P300-wave modulation in a group of colombian children with attention deficit/hyperactivity disorder. Acta Neurol Colomb 2011;27:146-153.*)

INTRODUCCIÓN

El trastorno de atención-hiperactividad (TDAH) es un desorden del neurodesarrollo que hace referencia a un grupo de manifestaciones clínicas que se pueden agrupar en signos o síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad y afectan el desempeño cognitivo y comportamental del sujeto (1). El diagnóstico del TDAH se fundamenta en criterios clínicos que deben hacerse evidentes tanto en el hogar como en la escuela o el trabajo (2). Según la nosografía actual, los niños diagnosticados con TDAH pueden tener un predominio de los síntomas de desatención, de hiperactividad/impulsividad, o una mezcla de los anteriores, llamada TDAH de tipo combinado (2). Se calcula que la prevalencia del TDAH es del 5-10% en los niños y del 4% en los adultos (3); en niños escolares colombianos la prevalencia se ha estimado en el 17% (4, 5).

El TDAH produce un impacto relevante en la sociedad en términos financieros, estrés familiar, rendimiento escolar y desenlaces vocacionales (6). Durante la adolescencia, la hiperactividad asociada al TDAH disminuye, pero los síntomas de inatención tienden a persistir (7) así como los problemas relacionados con dicho síntoma, como comportamientos anti sociales o riesgosos, problemas legales y abuso de sustancias (8). Estos problemas se suman a los propios del TDAH y hacen de dicho trastorno un problema personal, familiar y social con importantes implicaciones económicas y legales.

Aunque no se conoce con claridad la fisiopatología del TDAH (9), varias líneas de evidencia indican

que existe un compromiso de la corteza prefrontal y de sus conexiones con regiones subcorticales (10). Dichas regiones fronto-subcorticales, ricas en aferencias catecolaminérgicas están implicadas en el mecanismo de acción de los fármacos estimulantes como el metilfenidato (11) y tienen un papel primordial en el control de las funciones ejecutivas, el control motor y la inhibición de comportamientos. La noradrenalina parece ser el neurotransmisor más importante, especialmente mediante los receptores adrenérgicos alfa-2(12). Datos neuropsicológicos y de imágenes indican que las funciones de la corteza prefrontal están debilitadas en pacientes con TDAH (13); de hecho muchos de los síntomas del trastorno pueden ser producidos por el bloqueo de los receptores alfa-2 adrenérgicos y, por el contrario, la estimulación alfa-2 en la corteza prefrontal mejora la memoria de trabajo (14), la distractibilidad (12) y el control de impulsos (15) en estudios experimentales con monos.

En TDAH se han utilizado varios exámenes neuropsicológicos que reflejan probablemente algunas de las alteraciones fisiopatológicas mencionadas; en estudios de electroencefalografía cuantitativa (QEEG) se ha encontrado que los pacientes con TDAH presentan menor ritmo alfa y beta relativo y absoluto, los cuales son reemplazados por una mayor proporción de ritmo theta y delta relativos, así como aumento de la razón theta/beta, theta/alfa y diferencias en la coherencia intra e interhemisférica, hallazgos que en conjunto sugieren una diferenciación y especialización cortical reducidas (16). Otro tipo de prueba neurofisiológica usado en TDAH

son los potenciales relacionados a eventos (ERPs, de la abreviatura en inglés) cognitivos (endógenos o de larga latencia), un conjunto de respuestas que reflejan análisis especializados de la información por parte del cerebro y corresponden a registros gráficos de la actividad eléctrica cerebral provocada por un estímulo determinado (17); se obtienen como una onda con picos y valles que corresponden a la sumatoria de varios componentes latentes (18), en los cuales se puede analizar la latencia (en milisegundos) y la amplitud (en microvoltios). Los componentes (ondas) reciben una denominación según su polaridad (N negativos y P positivos) y latencia (e.g. N2 o N200 es una onda negativa de aproximadamente 200ms. de latencia).

Se han utilizado muchos protocolos de estimulación en las investigaciones de ERPs en TDAH, los cuales se han encaminado a estudiar los sistemas de atención visual y auditiva. Uno de los más usados es el paradigma oddball o de disparidad, en el cual se presentan de manera aleatoria dos tipos de estímulos, uno de los cuales es más frecuente que el otro; el sujeto debe distinguir todos los estímulos infrecuentes (raros) pasivamente o mediante una respuesta motora (18).

Mediante estudios con electrodos profundos, se ha determinado el significado aproximado de cada uno de los componentes de los ERPs, el cual se puede encontrar en varias publicaciones (19-21). Aunque no se sabe con certeza el significado del componente P300 (18), algunos autores postulan que dicha onda se relaciona con procesos de categorización y discriminación de estímulos (22), con la memoria de trabajo (23) o con la integración de la percepción sensorial y el procesamiento de las respuestas (24). Este componente de larga latencia ha sido el más utilizado como marcador de varias patologías como la enfermedad de Alzheimer (25), la esquizofrenia (26), entre otras (27), y parece reflejar, por lo menos parcialmente, algunos de los déficit cognitivos relacionados con dichas enfermedades.

En la mayor parte de los estudios en TDAH, los niños menores de 12 años exhiben una amplitud disminuida del componente P300 en regiones craneales posteriores (28) tanto en tareas que requieren atención visual como auditiva. Adicionalmente, varios estudios sugieren que la latencia de la onda P300

se encuentra prolongada en pacientes con TDAH (29) y que ésta se normaliza con la medicación (30).

Según nuestro conocimiento, no se han llevado a cabo estudios en Colombia que indaguen la relación existente entre el TDAH y la onda P300; el objetivo del presente trabajo fue analizar la onda P300 en un grupo de 30 niños con TDAH y sus respectivos controles.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 niños entre 8 y 15 años de edad con diagnóstico de TDAH y el mismo número de controles pareados por edad y género. En cada grupo, veinte de los sujetos eran de género masculino y 10 femenino; la edad promedio en cada grupo fue de 8,7 años. Todos los sujetos eran diestros, con visión y audición normales y CI superior o igual a 85. Los sujetos fueron seleccionados de instituciones especializadas (“Instituto Espiral” y Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja) de Manizales y se les realizó una entrevista psiquiátrica para comprobar los criterios diagnósticos del DSM-IV (expresión de seis o más criterios de inatención y el mismo número de criterios de hiperactividad/impulsividad) (31); los controles fueron sometidos a la misma prueba diagnóstica para probar la ausencia de TDAH. A los sujetos con TDAH que se encontraban tomando medicamentos estimulantes, (metilfenidato en todos los casos) se les recomendó suspenderlo 24 horas antes del registro. Se obtuvo un consentimiento informado oral por parte de todos los sujetos y uno escrito de los padres. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de convulsiones, retardo mental, trauma craneoencefálico severo, daño cerebral orgánico, cualquier enfermedad mental crónica y los criterios de exclusión estipulados en el DSM-IV para TDAH; se descartaron trastornos de aprendizaje usando información de la entrevista psiquiátrica y de rendimiento escolar.

Prueba neurofisiológica: los ERPs se obtuvieron con un equipo digital Cadwell-Sierra WaveTM de 4 canales. La actividad bioeléctrica se registró mediante electrodos de superficie, colocados a lo largo de la línea media en las posiciones Fz, Cz y Pz, de acuerdo con el sistema internacional 10-20 (32). La impedancia se mantuvo inferior a 5 kΩ y los filtros fueron de 0.5-50 Hz. Todos los registros

fueron amplificados con un tiempo constante de 10 segundos y digitalizados sincrónicamente a una tasa de 256 Hz. El muestreo se inició de manera sincrónica con la aplicación del estímulo. Después de realizar las tomas, los datos fueron filtrados de manera asincrónica a través de un filtro digital pasa-baja a 30 Hz. Cada paciente realizó dos tareas dentro del paradigma oddball:

Tarea visual: los potenciales relacionados a eventos visuales se obtuvieron con una tarea de discriminación visual, utilizando un patrón reversible en damero monocromático de 4x4. Los estímulos raros se acompañaron de la presentación de un rombo pequeño en el centro de la pantalla; los estímulos comunes consistían en la presentación del patrón reversible sin la aparición del rombo.

Tarea auditiva: se obtuvieron los registros a partir de una tarea de discriminación de clicks. Se presentaron estímulos raros (clicks a 3000 Hz) y comunes (clicks a 1000 Hz) bilateralmente con una intensidad de 65 dBnHL.

En cada tarea se presentó un total de 200 estímulos, 20% de los cuales correspondieron a estímulos raros (infrecuentes). Sólo se promediaron y analizaron las respuestas evocadas por los estímulos raros, las cuales aparecieron como una onda de 1s. de duración. Para cada electrodo (localización), se midió la amplitud en microvoltios (μ V) desde el pico de onda N200 hasta el pico de la P300; la latencia se midió en milisegundos desde el momento de aparición del estímulo hasta el momento de presentación de la onda P300.

Análisis estadístico: se obtuvieron los promedios y desviaciones estándar de la amplitud y latencia de la onda P300 en las dos tareas. Se usó el programa SPSS para Windows versión 12. Antes de la comparación de los grupos experimental y control se realizó el análisis de las variables mencionadas para comprobar si presentaban una distribución normal. De todas las variables exploradas en la modalidad visual, sólo en la amplitud en el electrodo Pz se observó una distribución normal; por tanto se usó la prueba t-Student para comparar dicha variable entre ambos grupos, mientras que las demás se compararon con la prueba U de Mann-Whitney. Con respecto a la modalidad auditiva, los datos de amplitud presenta-

ron distribución normal, a diferencia de los datos de latencia. Por consiguiente, se usó la prueba U para contrastar la significancia en la latencia y la prueba t para la amplitud.

RESULTADOS

La tabla 1 resume los promedios de amplitud y latencia del componente P300, junto con las desviaciones estándar y el resultado de la prueba de significancia de las modalidades auditiva y visual. Los resultados fueron similares en ambas modalidades de estimulación.

Latencia: en todos los electrodos explorados los pacientes con TDAH mostraron una prolongación de aproximadamente 100 ms en el promedio de la latencia de la onda P300 en comparación con el grupo control (Figura 1). La desviación estándar fue mayor en el grupo experimental, hecho que evidencia mayor variabilidad de la latencia en el grupo de pacientes con TDAH.

Amplitud: para cada grupo, los promedios de amplitud de los tres electrodos fueron similares entre ellos. En todos los electrodos se encontró menor amplitud de la onda P300 en el grupo de pacientes con TDAH (Figura 2).

Modalidad auditiva: como se puede observar, existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre los dos grupos en todas las variables exploradas (latencia y amplitud en todos los electrodos).

Modalidad visual: existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) en todos los electrodos explorados, excepto para la amplitud en el electrodo Fz ($p=0.067$; Figura 2). Con respecto a la amplitud, la mayor diferencia estadística se encontró en la localización Pz, hallazgo interesante, pues la mayor parte de los estudios concluyen que las diferencias más marcadas entre controles y pacientes se encuentran en las regiones parietales (28).

Aunque en el presente estudio se obtuvieron las amplitudes y latencias de otros componentes de los ERPs, como N100 o N200, no son el objetivo del actual informe.

TABLA 1. AMPLITUDES Y LATENCIAS DEL COMPONENTE P300 EN PACIENTES CON TDAH Y CONTROLES.

P300	Auditivos			Visuales		
Latencia (ms) ± DE	TDAH	Controles	Significancia	TDAH	Controles	Significancia
Fz	498,4 (91,56)	352,02 (58,84)	0,00* (U)	453,65 (95,54)	331,67 (54,09)	0,00* (U)
Cz	481,83 (98,96)	347,85 (58,6)	0,00* (U)	452,46 (83,21)	335,89 (49,67)	0,00* (U)
Pz	466,53 (94,02)	342,09 (58,33)	0,00* (U)	442,67 (80,29)	344,27 (54,31)	0,00* (U)
Amplitud (μ V) ± DE						
Fz	7,32 (5,22)	11,15 (4,72)	0,004* (t)	3,01 (2,30)	5,87 (6,82)	0,067 (U)
Cz	7,09 (5,25)	12,14 (5,25)	0,000* (t)	4,18 (3,03)	6,83 (4,83)	0,015* (U)
Pz	6,00 (4,26)	10,58 (5,01)	0,000* (t)	4,05 (2,89)	7,19 (4,24)	0,001* (t)

Amplitudes y latencias obtenidas en pacientes con TDAH y controles en modalidad auditiva y visual, especificadas por electrodos. Las primeras dos columnas de cada modalidad indican los promedios y desviación estándar (DE) de las latencias y amplitudes de los electrodos explorados. La tercera columna de cada modalidad indica el resultado de la prueba de significancia en la comparación de medias; los valores que muestran diferencias significativas están marcados con asteriscos. En los datos marcados con (U) se realizó la prueba de Mann-Whitney, mientras que los datos marcados con (t) fueron comparados con la prueba t-Student. La única variable que no mostró diferencia significativa fue la amplitud en el electrodo Fz de la modalidad visual.

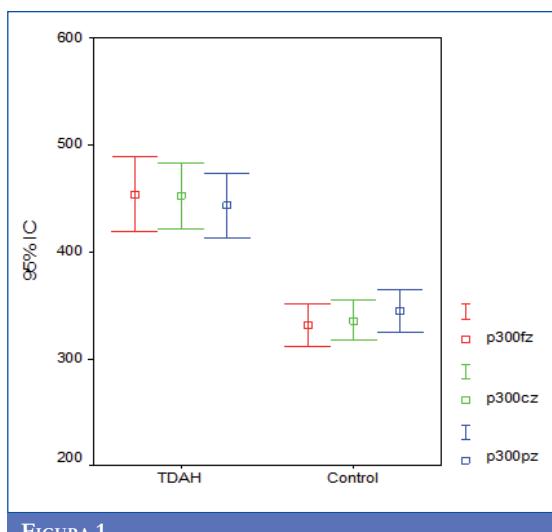


FIGURA 1.

BARRAS DE ERROR PARA LA LATENCIA, MODALIDAD VISUAL. VARIACIÓN DE LA ONDA P300 EN CADA UNO DE LOS ELECTRODOS (P300FZ, P300CZ, P300PZ) SEGÚN GRUPOS. EL EJE VERTICAL INDICA LA LATENCIA EN MILISEGUNDOS (MS).

DISCUSIÓN

Tanto en el TDAH como en otros desórdenes psiquiátricos se han buscado marcadores biológicos (también conocidos como endofenotipos) (33). Un endofenotipo o fenotipo intermedio es una manifestación medible, que se encuentra a medio camino

entre las causas de una enfermedad y sus manifestaciones clínicas, y el objetivo de su identificación es tratar de aumentar el poder estadístico de los estudios genéticos, debido a que es posible que una persona todavía no presente una enfermedad pero sí un endofenotipo “patológico”. Los tres grupos de endofenotipos que se han estudiado en el TDAH son las alteraciones neuropsicológicas (especialmente pruebas que evalúan las funciones ejecutivas), las anomalías en imágenes cerebrales y las pruebas neurofisiológicas (34). Los potenciales relacionados a eventos son una de las pruebas neurofisiológicas más utilizadas.

Con respecto al sistema de atención auditivo, hay reportes de la literatura que indican una disminución de la amplitud de la onda P300 en electrodos posteriores, principalmente en sujetos menores de 12 años (35, 36). Este cambio se ha interpretado directamente como un déficit atencional (37) o como una incapacidad para la clasificación de estímulos (38). En el presente estudio se encontró una disminución de la amplitud estadísticamente significativa en todos los electrodos explorados, datos parcialmente coherentes con los estudios mencionados previamente. Al no haberse explorado otras localizaciones encefálicas, no se pueden determinar muy bien las relaciones con otros estudios.

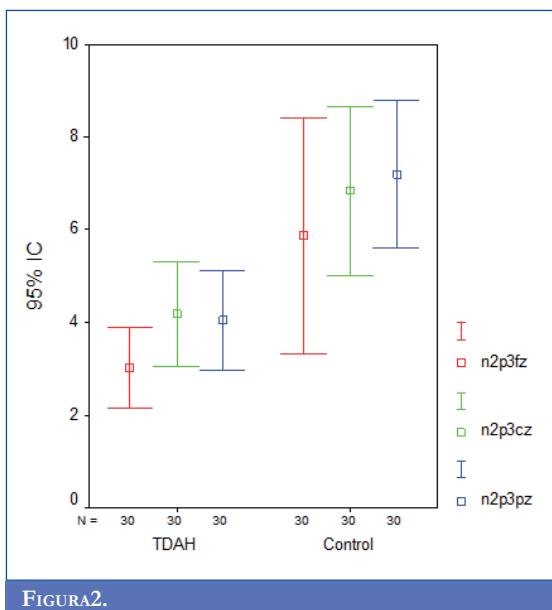


FIGURA2.

BARRAS DE ERROR PARA LA AMPLITUD, MODALIDAD VISUAL. VARIACIÓN DE LA AMPLITUD DE LA ONDA P300 PARA CADA UNO DE LOS ELECTRODOS Fz (n2p3fz), Cz (n2p3cz), Y Pz (n2p3pz) SEGÚN GRUPOS. EL EJE VERTICAL INDICA LA AMPLITUD EN mV. HAY MÁS VARIABILIDAD EN LA AMPLITUD EN LAS TRES OBSERVACIONES DEL GRUPO CONTROL CON RELACIÓN AL GRUPO TDAH. NÓTENSE LA SIMILITUD DE ALGUNOS DATOS ENTRE LOS GRUPOS TDAH Y CONTROL EN EL ELECTRODO Fz (ROJO), ENTRE LOS CUALES NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (VER TABLA 1).

Aunque un número menor de estudios han investigado el sistema de atención visual, varios de ellos han encontrado también disminución en la amplitud de la onda P300 en regiones posteriores utilizando varios paradigmas de estimulación (28, 29). En el presente estudio se han replicado estos resultados utilizando el paradigma oddball, encontrando diferencias estadísticamente significativas en los electrodos Cz y Pz. La diferencia en el electrodo Fz no fue estadísticamente significativa, la cual puede deberse al tamaño de la muestra y a su posible dispersión. Por esta razón no se pudo obtener conclusiones con respecto a este hallazgo.

Las explicaciones formuladas para estas alteraciones son un déficit de procesamiento central no relacionado con los estímulos (39) o un procesamiento deficiente de aspectos del estímulo relevantes para las respuestas (40). Otros grupos, por el contrario, sugieren que parte del problema atencional en TDAH se debe a un aumento de la distractibilidad hacia estímulos irrelevantes (38, 41).

Un menor número de estudios han reportado cambios en la latencia del componente P300, aunque la mayoría de ellos coincide en que los pacientes con TDAH presentan prolongación de la latencia (29, 30, 40). En el presente reporte, se encontró prolongación estadísticamente significativa de la latencia de la onda P300 en todos los electrodos explorados y en ambas modalidades de estimulación. Aunque las diferencias en la onda P300 no parecen ser específicas del TDAH (38), esta prolongación de la latencia se suele interpretar como una modulación diferente de los estímulos por parte del cerebro.

Aunque los potenciales relacionados a eventos no se han incorporado al diagnóstico ni al seguimiento de patologías como el TDAH, los hallazgos encontrados por diferentes autores han sido siempre consistentes con relación a la prolongación de la latencia del componente P300 y, más especialmente, a la disminución de la amplitud en los electrodos parietales (35, 36). Los presentes resultados indican que la población colombiana estudiada se comporta de forma similar a la reportada en los estudios citados.

Agradecimientos: este trabajo está dedicado a la memoria de nuestro compañero y amigo Oscar Hernán Moscoso Ariza †.

REFERENCIAS

1. RADER R, MCCUALEY L. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Fam Physician* 2009; 79 (8): 657-65.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson SA; 1995.
3. FARAONE SV, SERGEANT J, GILLBERG C, BIEDERMAN J. The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry* 2003; 2: 104-13.
4. PINEDA DA, LOPERA F, HENAO GC, PALACIO JD, CASTELLANOS FX. Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de la atención en una comunidad colombiana. *Rev Neurol* 2001; 32(3):217-22.
5. PINEDA DA, LOPERA F, PALACIO JD, RAMÍREZ D, HENAO GC. Prevalence estimations of attention-deficit/ hyperactivity disorder: differential diagnoses and comorbidities in a Colombian sample. *Int J Neurosci* 2003; 113: 49-71.
6. BIEDERMAN J, FARAONE SV, MONUTEAUX M, SPENCER T, WILENS T, BOBER M, ET AL.

- Gender effects of attention deficit hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 692-700.
7. BIEDERMAN J, FARAONE SV, MILBERGER S, CURTIS S, CHEN L, MARRS A, ET AL. Predictors of persistence and remission of ADHD: Results from a fouryear prospective follow-up study of ADHD children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35: 343-51.
 8. WOLRAICH ML, WIBBELSMAN CJ, BROWN TE, EVANS SW, GOTLIEB EM, KNIGHT JR, ET AL. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics* 2005; 115: 1734-46.
 9. SONUGA-BARKE EJS. Causal modelsofattention-deficit/hyperactivitydisorder: fromcommon simple deficitstomultipleddevelopmentalpathways. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1231-38.
 10. BIEDERMAN J. Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: A selective overview. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1215-12.
 11. PLISZKA SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1385-90.
 12. ARNSTEN AFT, CONTANT TA. Alpha-2 adrenergic agonists decrease distractability in aged monkeys performing a delayed response task. *Psychopharmacology* 1992; 108: 159-69.
 13. ARNSTEN AFT, LI B-M. Neurobiology of executive functions: cathecolamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1377-84.
 14. MAO Z-M, ARNSTEN AFT, LI BM. Local infusion of alpha-1 adrenergic agonist into the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in monkeys. *Biol Psychiatry* 1999;46: 1259-65.
 15. STEERE JC, ARNSTEN AFT. The alpha-2A noradrenergic agonist, guanfacine,improves visual object discrimination reversal performance in rhesus monkeys. *Behav Neurosci* 1997; 111:1-9.
 16. BARRY RJ, CLARKE AR, JOHNSTONE SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 171-83.
 17. HANSENNE M. Le potentiel évoqué cognitif P300 (I): Aspects théorique et psychobiologique. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 191-210.
 18. LUCK SJ. An Introduction to the event-related potential technique. Cambridge MA: MIT Press; 2005.
 19. MOSCOSO ARIZA OH, RESTREPO DE MEJÍA F, ORREGO CARDOZO M, VIDARTE CLAROS A. Uso de los potenciales relacionados a eventos cognitivos (PRES) en el diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Ánsfora* 2010; 28: 35-51.
 20. NÄÄTÄNEN R AND PICTON T-W. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987;24: 375-425.
 21. HANSEN JC AND HILLYARD SA. Temporal dynamics of human auditory selective attention. *Psychophysiology* 1988;25: 316-29.
 22. DONCHIN E, COLES M-G. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 1988;11: 357-74.
 23. LINDEN DE. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist* 2005; 11(6): 563-76.
 24. VERLEGER R, JASKOWSKI P, WASCHER E. Evidence for an integrative role of P3b in linking reaction to perception. *J Psychophysiol* 2005;19: 165-81.
 25. GOODIN D. Event-Related Potentials. In: Electrodiagnosisin Clinical Neurology. Aminoff M, ed. 5th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 609-626.
 26. GIL L, TAMAYO-ORREGO L, RAMÍREZ-ROZO, GUERRERO C, TORO S, DUQUE-PARRA JE, ET AL. Caracterización de la onda P300 en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiatr* 2009; 38: 433-45.
 27. HANSENNE M. Le potentielévoqué cognitif P300 (II): variabilité interindividuelle et application clinique en psychopathologie. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 211-31.
 28. BARRY RJ, JOHNSTONE SJ, CLARKE AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 184-98.
 29. HOLCOMB PJ, ACKERMAN PT, DYKMAN RA. Cognitive event-related brain potentials in children with attention and reading deficits. *Psychophysiology* 1985;22: 656-67.
 30. KLORMAN R, BRUMAGHIM JT, FITZPATRICK PA, BORGSTEDT AD. Methylphenidate reduces abnormalities of stimulus classification in adolescents with attention deficit disorder. *J Abnorm Psychol* 1992; 101:130-8.
 31. PINEDA DA, HENAO GC, PUERTA IC, MEJÍA SE, GÓMEZ LF, MIRANDA ML, ET AL. Uso de un cuestionariobrevepara el diagnóstico de deficienciaatencional. *Rev Neurol* 1999; 28: 365-72.
 32. SHARBROUGH F, CHATRIAN G-E, LESSER RP, LÜDERS H, NUWER M, PICTON TW. American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 200-2.
 33. MEYER-LINDENBERG A, WEINBERGER DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 818-27.

-
- 34. DOYLE AE, WILLCUTT EG, SEIDMAN LJ, BIEDERMAN J, CHOUINARD VA, SILVA J, FARAOONE SV.** Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1324-35.
- 35. LOISELLE DL, STAMM JS, MAITINSKY S, WHIPPLE SC.** Evoked potential andbehavioral signs of attentive dysfunctions in hyperactive boys. *Psychophysiology* 1980; 17: 193-201.
- 36. HOLCOMB PJ, ACKERMAN PT, DYKMAN RA.** Auditory event-related potentials in attention and reading disabled boys. *Int J Psychophysiol* 1986;3: 263-73.
- 37. JOHNSTONE SJ, BARRY RJ.** Auditory event-related potentials to a two-tone discrimination paradigm in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1996; 64: 179-92.
- 38. FRANK Y, SEIDEN JA, NAPOLITANO B.** Electrophysiological changes in children with learning and attentional abnormalities as a function of age: event-related potentials to an“oddball”paradigm. *Clin Electroenceph* 1998;29: 188-93.
- 39. STEGER J, IMHOF K, STEINHAUSEN H-C, BRANDEIS D.** Brain mapping of bilateral interactions in attention deficit hyperactivity disorder and control boys. *ClinNeurophysiol* 2000;111: 1141-56.
- 40. STRANDBURG RJ, MARSH JT, BROWN WS, ASARNOW RF, HIGA J, HARPER R, ET AL.** Continuous-processing-related event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40: 964-80.
- 41. KLORMAN R.** Cognitive event-related potentials in attention deficit disorder. *J Learn Disabil* 1991;24: 130-40.