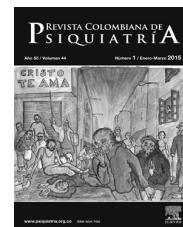




ELSEVIER

REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo original

Efecto diferencial del subtipo clínico en los potenciales evocados cognitivos de pacientes con déficit de atención e hiperactividad



Lukas Tamayo-Orrego^a, Alejandro Osorio Forero^a, Lina Paola Quintero Giraldo^a, José Hernán Parra Sánchez^b, Vilma Varela^c y Francia Restrepo^{a,*}

^a Laboratorio de Neurofisiología, Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Colombia

^b Universidad Nacional de Colombia, Sede Manizales, Manizales, Colombia

^c Facultad de Ciencias Sociales y Humanas, Universidad de Manizales, Manizales, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2014

Aceptado el 2 de febrero de 2015

On-line el 27 de abril de 2015

Palabras clave:

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Subtipos clínicos

Potenciales evocados relacionados con eventos

R E S U M E N

Introducción: Con el fin de mejorar el conocimiento de las bases neurofisiológicas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se realizó un estudio de potenciales evocados cognitivos en pacientes colombianos con TDAH combinado y TDAH inatento.

Métodos: Estudio no experimental, de casos y controles y corte transversal, con una muestra conformada por 180 niños ($n=132$) y niñas ($n=48$), entre 5 y 15 (media, $9,25 \pm 2,6$) años de edad, pertenecientes a instituciones educativas de la ciudad de Manizales. Se dividió a los sujetos en un grupo con diagnóstico de TDAH y otro de control apareados por edad y sexo. Los sujetos fueron evaluados con los criterios del DSM-IV-TR, test de Conners, WISC-III y entrevista psiquiátrica estructurada MINIKID. Se realizó una revisión médica y se tomaron los potenciales evocados relacionados con eventos en modalidad visual y auditiva de atención pasiva (sin respuesta motora) dentro del paradigma *oddball*.

Resultados: Los sujetos con TDAH presentaron diferencias en la amplitud N200 y latencia P300 en la modalidad auditiva y en la amplitud N200 en la modalidad visual. El subtipo clínico combinado mostró prolongación de la latencia de P300 en Fz, Cz y Pz en la tarea auditiva. El subtipo inatento mostró diferencias en la amplitud de la onda N200 y N100. Al comparar estos dos subtipos en la modalidad auditiva, el subtipo combinado tuvo mayor latencia de N100 y menor amplitud de P300 en Pz.

Conclusiones: Los resultados indican una modulación diferencial de los componentes de los potenciales evocados cognitivos entre TDAH combinado y TDAH inatento.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francia46@gmail.com (F. Restrepo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.02.004>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Differential effects of Attention deficit/hyperactivity disorder subtypes in event-related potentials

A B S T R A C T

Keywords:

Attention deficit/hyperactivity disorder
Clinical subtypes
Event-related potentials

Background: To better understand the neurophysiological substrates in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), a study was performed on of event-related potentials (ERPs) in Colombian patients with inattentive and combined ADHD.

Methods: A case-control, cross-sectional study was designed. The sample was composed of 180 subjects between 5 and 15 years of age (mean, 9.25 ± 2.6), from local schools in Manizales. The sample was divided equally in ADHD or control groups and the subjects were paired by age and gender. The diagnosis was made using the DSM-IV-TR criteria, the Conners and WISC-III test, a psychiatric interview (MINIKID), and a medical evaluation. ERPs were recorded in a visual and auditory passive oddball paradigm. Latency and amplitude of N100, N200 and P300 components for common and rare stimuli were used for statistical comparisons.

Results: ADHD subjects show differences in the N200 amplitude and P300 latency in the auditory task. The N200 amplitude was reduced in response to visual stimuli. ADHD subjects with combined symptoms show a delayed P300 in response to auditory stimuli, whereas inattentive subjects exhibited differences in the amplitude of N100 and N200. Combined ADHD patients showed longer N100 latency and smaller N200-P300 amplitude compared to inattentive ADHD subjects.

Conclusions: The results show differences in the event-related potentials between combined and inattentive ADHD subjects.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una alteración del neurodesarrollo caracterizada por inatención, hiperactividad e impulsividad que afecta al desempeño cognitivo y las relaciones personales¹. El TDAH tiene impacto negativo en la sociedad en términos financieros, estrés familiar, rendimiento escolar, fracasos vocacionales², comportamientos disociales, problemas legales y abuso de sustancias³, especialmente cuando los niños no reciben el diagnóstico y el tratamiento adecuados. Se estima que la prevalencia del TDAH es de un 5-10% de los niños⁴, aunque en algunas poblaciones de escolares colombianos la frecuencia se ha estimado en hasta un 17%^{5,6}.

El diagnóstico del TDAH se fundamenta en criterios clínicos. Actualmente se aceptan los criterios del DSM-5⁷ de la Asociación Americana de Psiquiatría, aunque se han utilizado otros instrumentos clínicos para su diagnóstico⁸; este enfoque de tipo conductual genera limitaciones relacionadas con las diferencias intersubjetivas entre los evaluadores y por la importancia relativa que se otorga a los informantes (pacientes, padres o maestros)⁹. Por ejemplo, el estudio reciente de Cornejo et al.¹⁰ indica que los criterios del DSM-IV (similares a los aceptados actualmente) tienen limitada sensibilidad cuando se aplican a maestros y padres como prueba de cribado y únicamente muestran alta especificidad (93,6%) y valor predictivo positivo (87,8%) cuando se entrevista a los padres.

Según la última clasificación clínica, existen tres tipos de presentación: TDAH con presentación predominantemente

inatenta, TDAH con predominio de hiperactividad e impulsividad y TDAH subtipo combinado, con manifestaciones de impulsividad y desatención⁷.

Con el fin de abordar algunos problemas diagnósticos y mejorar el conocimiento sobre las bases orgánicas del TDAH, muchos grupos se han dedicado a la búsqueda de marcadores biológicos¹¹. Los biomarcadores o endofenotipos son «huellas» anatómicas, bioquímicas, neurofisiológicas o neuropsicológicas que indican anormalidades en un grupo de pacientes incluso antes de presentarse el cuadro clínico de una enfermedad¹². Por este motivo los biomarcadores se han usado en la detección precoz y en estudios genéticos, en los cuales es más fácil encontrar relaciones entre genes alterados y endofenotipos¹³.

En TDAH se han utilizado como biomarcadores varios exámenes neurofisiológicos; por ejemplo, los estudios de electroencefalografía cuantitativa (QEEG) parecen discriminar objetivamente entre sujetos con y sin TDAH¹⁴. Otro ejemplo corresponde a los potenciales relacionados con eventos cognitivos (*event-related potentials* [ERP]), consistentes en un conjunto de respuestas que reflejan análisis especializados de la información por parte del cerebro. Los ERP corresponden a registros gráficos de la actividad eléctrica cerebral provocada por un estímulo determinado¹⁵, del que se obtiene una onda con picos y valles que corresponde a la sumatoria de varios componentes latentes¹⁶, en los que se puede analizar la latencia en milisegundos y la amplitud en microvoltios. Los componentes (ondas) reciben una denominación según su polaridad y latencia (por ejemplo, N200 o N2 es una onda negativa de aproximadamente 200 ms de latencia).

Se han utilizado muchos protocolos de estimulación en las investigaciones de ERP 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 y el sujeto debe distinguir todos los estímulos infrecuentes (raros) pasivamente o mediante una respuesta motora¹⁶.

Aunque no se conoce con claridad el significado aproximado de cada uno de los componentes de los ERP, estos han sido descritos en varios estudios¹⁷⁻¹⁹. Algunos autores postulan que la onda P300 se relaciona con la discriminación de estímulos²⁰, la memoria de trabajo¹⁹ o la integración de la percepción sensorial y el procesamiento de las respuestas motoras²¹. Este componente de larga latencia es el más utilizado como biomarcador en diferentes enfermedades como la de Alzheimer²² y la esquizofrenia²³. La onda N100 está relacionada con procesos iniciales de recepción de estímulos y la N200, con la discriminación estímulos¹⁶.

En la mayoría de los estudios en TDAH, los niños menores de 12 años mostraron una amplitud disminuida del componente P300 en regiones craneales posteriores²⁴, tanto en tareas que requieren atención visual como auditiva. Además, varios estudios indican que la latencia de la onda P300 se encuentra prolongada en dichos pacientes²⁵ y que se normaliza con la medicación²⁶. En un estudio previo de nuestro grupo²⁷, se encontró prolongación de la latencia y disminución de la amplitud de P300 en un grupo de 30 niños con TDAH.

Pocos estudios han explorado las características diferenciales de los ERP según el subtipo clínico de TDAH. El primer estudio en tener en cuenta esta variable se publicó en 2001²⁸. También se realizó un estudio de ERP y resonancia magnética funcional, y se encontraron diferencias en la activación de varias regiones cerebrales entre niños con TDAH inatento y TDAH combinado²⁹.

El presente artículo tiene por objetivo presentar los resultados de un estudio realizado en una muestra de 90 niños y niñas colombianos con TDAH e indica la existencia de características neurofisiológicas específicas para los diferentes subtipos clínicos de TDAH.

Material y métodos

Sujetos

Estudio no experimental, de casos y controles y corte transversal, con una muestra conformada por 180 niños ($n = 132$) y niñas ($n = 48$), entre 5 y 15 (media, $9,25 \pm 2,6$) años, pertenecientes a instituciones educativas públicas y privadas de la ciudad de Manizales, divididos en un grupo con diagnóstico de TDAH y un grupo control, apareados por edad, sexo y estrato socioeconómico. La muestra se seleccionó aleatoriamente de una base de datos de 400 niños construida en el estudio «Sistema de diagnóstico asistido para la identificación de TDAH sobre el registro de potenciales evocados cognitivos», en la cual se encuentra publicado el algoritmo diagnóstico³⁰.

Brevemente, el proceso de selección se basó en los siguientes criterios: a) coeficiente intelectual ≥ 85 ; b) entrevista psiquiátrica estructurada MINIKID (*Mini International Neu-*

ropsychiatric Interview [MINI])³¹, que permitió corroborar el cumplimiento de los criterios clínicos para el TDAH según el DSM IV-TR⁸ en los casos, así como su ausencia en los sujetos control, y c) examen médico-neurológico y neuropsicológico con la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)³², la cual dispone de datos normativos obtenidos en población infantil manizaleña y mexicana³³.

Los criterios de exclusión fueron: enfermedad orgánica del sistema nervioso central, antecedente de traumatismo craneoencefálico o crisis convulsiva, hipoacusia, diagnóstico de otros trastornos psiquiátricos o de déficit cognitivo.

El 27% de los pacientes con TDAH estaban tomando medicación durante la realización del presente estudio. La totalidad de los pacientes medicados incluidos en el estudio tomaban metilfenidato. Debido a que el metabolismo de dicho fármaco es rápido, decidimos suspenderlo únicamente 24 h antes del registro de ERP, de forma que el medicamento no tuviera efecto en los potenciales evocados; esta ha sido una práctica común en estudios de potenciales evocados en TDAH³⁴⁻³⁶.

Todos los participantes del estudio dieron su aprobación y los asistentes firmaron el consentimiento informado según los lineamientos del Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Manizales (UAM).

Pruebas neurofisiológicas

Los ERP fueron obtenidos mediante el equipo Cadwell® Sierra® Wave® de cuatro canales. La actividad bioeléctrica se registró mediante electrodos de superficie en las localizaciones Fz, Cz y Pz, de acuerdo con el sistema internacional 10-20. Los electrodos de las mastoides se usaron como referencia³⁷. La impedancia se mantuvo $< 5 \text{ k}\Omega$, con filtros de 0,5-50 Hz. La frecuencia de muestreo del equipo fue de 256 Hz.

Cada paciente realizó una tarea auditiva y una tarea visual de atención pasiva (sin respuesta motora) dentro del paradigma *oddball*, con estímulos de 1 s de duración. Se solicitó a los participantes restringir los movimientos corporales durante toda la prueba y cerrar los ojos durante la tarea auditiva. Para la modalidad auditiva, se presentaron 200 estímulos bilateralmente por medio de audífonos a una intensidad de 65 dB nHL, de los cuales un 20% correspondió a estímulos raros (3.000 Hz) y un 80%, a estímulos comunes (1.000 Hz). En la prueba visual, se usó una tarea de discriminación mediante un patrón reversible en damero monocromático de 4×4 . El 20% de los estímulos considerados raros se acompañaron de la presentación de un rombo pequeño en el centro de la pantalla (diana) y los estímulos comunes consistieron en la presentación del patrón reversible sin estímulo diana, para un total de 200 estímulos.

Se promediaron y analizaron las respuestas evocadas por los estímulos raros y comunes. Se identificó la latencia de las ondas N100, N200 y P300 y la amplitud de P300 (N200/P300) desde el pico de onda N200 hasta el pico de P300. La onda N100 se definió como el mayor punto negativo entre los 50 y 150 ms después de la aparición del estímulo, N200 como el mayor punto negativo entre 200 y 400 ms tras el estímulo y P300 como el máximo punto positivo entre 250 y 700 ms³⁸. Además, se consignó la amplitud de las ondas N100, N200 y P300 desde

Tabla 1 – Relación entre sexo y subtipos

Sexo	
Varones	136 (73,90%)
Mujeres	48 (26,10%)
Subtipo clínico	
TDAH combinado	56 (62,20%)
TDAH inatento	32 (35,60%)
TDAH hiperactivo	2 (2,20%)
Total	90 (100%)

la línea isoelectrica hasta el pico identificado anteriormente para cada onda.

Análisis estadístico

Se usó el programa SPSS versión 20 para el análisis estadístico de la información. Se obtuvieron los promedios y desviaciones estándar de las latencias de N100, N200 y P300, así como la amplitud de P300 para estímulos raros y comunes en ambos paradigmas de estimulación. Antes de la comparación de los grupos experimental y control, se realizó el análisis de las variables mencionadas para comprobar si tenían distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk) y si eran homogéneas entre grupos (prueba de Levene). Se usó la prueba de la t de Student para comparar variables paramétricas, mientras que las demás se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney.

Resultados

Datos generales

La tabla 1 muestra los datos de sexo y subtipo clínico de los 90 sujetos con TDAH. El 62,2% de los pacientes con diagnóstico de TDAH estaban dentro del subtipo combinado; el 35,6%, en el subtipo inatento, y solo el 2,2% pertenecía al subtipo hiperactivo (excluido de posteriores análisis).

Potenciales evocados cognitivos

Estímulos raros

En los ERP auditivos, se encontró prolongación de la latencia de P300 y aumento de la amplitud de N200 en los sujetos con TDAH. En los ERP visuales se encontró disminución de la amplitud N200 en TDAH (tabla 2).

Al comparar a los sujetos con TDAH combinado y los controles en la modalidad auditiva, se encontró una prolongación significativa de la latencia de P300 en Fz, Cz y Pz de los sujetos

Tabla 2 – Variables significativamente diferentes entre grupos TDAH y control en estímulos raros

Variable	Control	TDAH	t (U)
Auditivos			
Fz-A-N2 ^a	6,927 ± 4,185	8,299 ± 4,772	2,027 (0,044)
Fz-L-P3 ^b	327,865 ± 51,793	346,527 ± 52,488	2,987 (0,009)
Cz-L-P3 ^b	324,394 ± 54,424	344,484 ± 54,316	2,973,5 (0,008)
Pz-L-P3 ^b	328,468 ± 56,444	346,048 ± 55,708	3,106 (0,023)
Visuales			
Fz-A-N2 ^b	1,979 ± 2,42	1,435 ± 2,807	3,199 (0,046)

Nominación de variables: Canal (Fz, Cz o Pz)-tipo de variable: amplitud (A) o latencia (L)-componente (N100, N200 o P300). Los valores expresan media ± desviación estándar.

^a Variable paramétrica.

^b Variable no paramétrica.

Tabla 4 – Variables significativamente diferentes entre sujetos con TDAH inatento y sus pares en estímulos raros

Variable	Pares	TDAH inatento	t
Auditivos			
Cz-A-N1	6,593 ± 4,173	4,649 ± 3,51	-2,017 (0,048)
Fz-A-N2	6,597 ± 4,051	9,322 ± 4,529	2,537 (0,014)
Cz-A-N2	6,284 ± 4,116	9,072 ± 4,671	2,534 (0,014)
Pz-A-N2	5,934 ± 4,125	8,715 ± 4,68	2,522 (0,014)
Visuales			
Cz-A-N1	2,876 ± 2,034	1,769 ± 2,229	-2,075 (0,042)

Canal (Fz, Cz o Pz)-amplitud (A) o latencia (L)-componente (N1, N200 o P3).

Los valores expresan media ± desviación estándar.

con TDAH combinado (tabla 3). Por el contrario, el grupo TDAH inatento no mostró prolongación de la latencia de P300 respecto al grupo control, pero sí diferencias de amplitud de la onda N200 y N100 (tabla 4).

Al realizar la comparación entre subtipos clínicos combinado e inatento, se encontraron diferencias en la modalidad auditiva (fig. 1). Los pacientes con TDAH combinado tuvieron mayor latencia de N100 en Fz ($t=2,709$; $p=0,008$), Cz ($U=654,5$; $p=0,036$) y Pz ($U=626,5$; $p=0,019$); N200 en Cz ($U=610$; $p=0,013$) y Pz ($U=584,5$; $p=0,007$) y menor amplitud de N2-P3 en Pz ($U=654$; $p=0,036$). Posiblemente, la anterior diferencia se deba al aumento significativo de la onda N200 en TDAH inatento respecto al TDAH combinado en Cz ($U=627$; $p=0,020$) y Pz ($U=614$; $p=0,014$).

Tabla 3 – Variables significativamente diferentes entre sujetos con TDAH combinado y sus controles

Variable (auditivos)	Control	TDAH combinado	U (p)
Fz-L-P3	332,284 ± 49,601	350,954 ± 55,85	1,227 (0,047)
Cz-L-P3	325,163 ± 52,264	349,025 ± 57,926	1,146,5 (0,014)
Pz-L-P3	331,452 ± 55,272	349,98 ± 53,299	1,211,5 (0,038)

Canal (Fz, Cz o Pz)-amplitud (A) o latencia (L)-componente (N100, N200, P300).

Los valores expresan media ± desviación estándar.

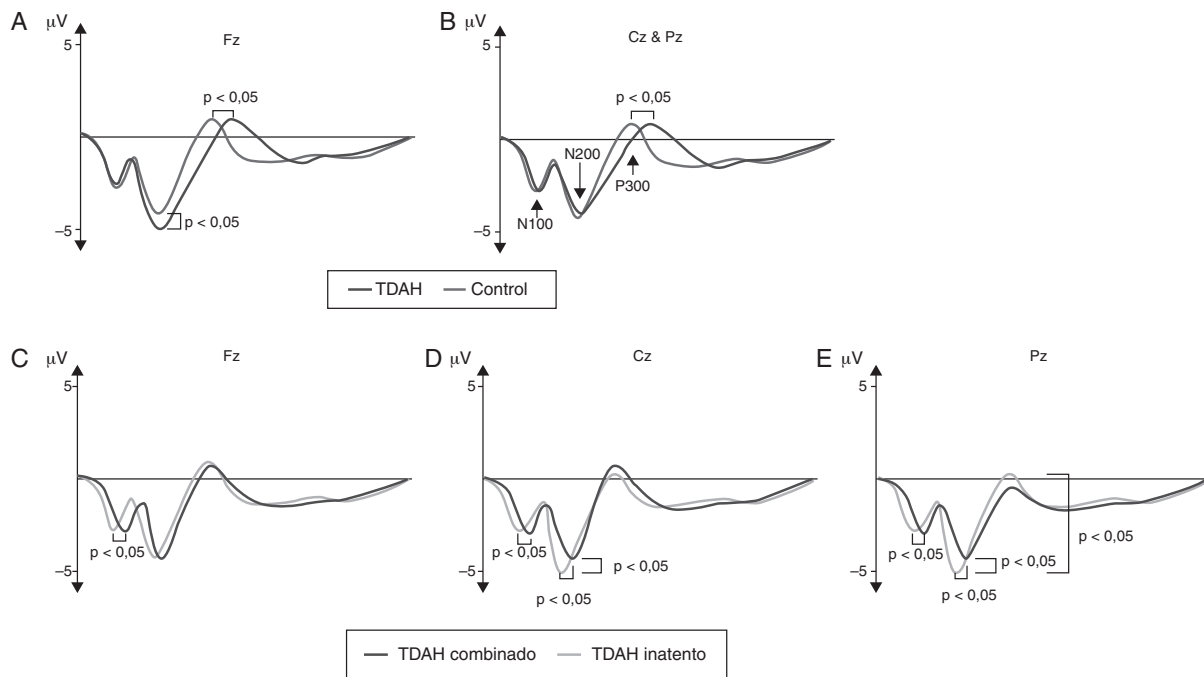


Figura 1 – Representación gráfica de los potenciales evocados cognitivos en TDAH (A y B) y entre los subtipos combinados e inatento (C-E).

Estímulos comunes

Al comparar los valores de latencias N100, N200, P300 y amplitud P300 de los estímulos comunes entre el grupo TDAH y el control, no se encontró ninguna diferencia significativa ($p > 0,05$).

Discusión

En concordancia con nuestro trabajo previo²⁷, en el presente estudio encontramos alteraciones específicas de los potenciales evocados cognitivos en niños colombianos con TDAH. Estos hallazgos indican que existe un procesamiento diferencial de los estímulos auditivos y visuales por el sistema nervioso central (SNC) en TDAH. Además, encontramos alteraciones de los potenciales evocados específicas del TDAH combinado y el TDAH inatento, lo que indica que hay diferencias neurofisiológicas específicas de cada subtipo clínico en niños colombianos.

En cuanto a los datos sociodemográficos, encontramos predominio de varones (73,9%) en nuestra muestra, coincidiendo con el estudio de Pineda et al⁵. Según el subtipo, se encontró que el 62,2% de los niños con TDAH estaban clasificados como subtipo combinado; el 35,6% de predominio inatento y solo el 2,2% de predominio hiperactivo, en consonancia con hallazgos publicados previamente^{28,39}.

Componente N100

Este componente se ha asociado con el esfuerzo de procesamiento⁴⁰, la atención espacial^{16,41} y procesos de discriminación^{16,42}. En general, en la literatura hay variedad

de resultados con respecto al componente N100. Por una parte, algunos autores no reportan resultados sobre este componente^{34,43,44}, mientras otros no encuentran diferencias entre sujetos con TDAH y controles^{45,46}; este resultado se ha interpretado como una atención espacial temprana intacta en TDAH⁴⁷. Sin embargo, algunos autores encontraron una disminución de la amplitud N100 en sujetos con TDAH⁴⁸, diferencia que parece depender de la edad^{14,49} y el subtipo clínico²⁸. En consonancia con estos últimos trabajos, nuestros resultados muestran una disminución de la amplitud de la onda N100 únicamente en el grupo de TDAH inatento (tabla 4). Una interpretación de este resultado es que hay un déficit en los mecanismos que median la atención temprana en el TDAH inatento^{45,50-53}.

Johnstone et al²⁸ describen una influencia importante de la edad en la modulación del componente N100; hallaron una disminución de la amplitud N100 en sujetos de 8-10 años con el subtipo combinado, así como un comportamiento diferencial de la latencia N100 entre sujetos con TDAH inatento y TDAH combinado, pero no indican diferencias significativas entre los sujetos de cada subtipo y sus pares, ni diferencias de la amplitud N100 entre los subtipos. De forma similar, en nuestro estudio se observó una prolongación de la latencia N100 en TDAH combinado respecto al grupo de TDAH inatento (fig. 1C), sin diferenciación de amplitud, y podría explicar la prolongación de latencia N100 en el estudio de Karayanidis et al⁵⁴. En el pasado, este resultado se ha entendido como un mayor esfuerzo de procesamiento para dirigir la atención⁵⁵. Según los resultados del estudio, dicho efecto parece ser más evidente en el subtipo combinado que en el inatento, pero no respecto a los pares.

Componente N200

En general, los estudios de potenciales evocados cognitivos en TDAH describen una disminución en la amplitud del componente N200^{48,56,57}, principalmente en regiones frontales^{34,58}. La reproducción de este resultado en nuestra muestra de niños con TDAH se observó únicamente en la modalidad visual y en la derivación frontal (tabla 2). Sin embargo, este resultado parece ser dependiente de la edad⁵⁹ y el subtipo clínico²⁸. Se ha demostrado, por ejemplo, una disminución progresiva de la amplitud del componente N200 con la edad⁵⁸. El grupo de Satterfield et al⁵⁹ propone un modelo para el TDAH que incluye una disminución amplitud N200 alrededor de los 6 años, que se incrementa en sujetos mayores, incluso hasta alcanzar una mayor amplitud N200 en el grupo de estudio que en los controles⁴⁹.

Efectivamente, nuestros resultados indican mayor amplitud N200 frontal en la modalidad auditiva en sujetos con TDAH (tabla 2), en congruencia con lo reportado por Robaey et al⁶⁰, quienes asociaron este hallazgo con el incremento del componente positivo inmediatamente anterior, pero también como una posible dificultad en la automatización de procesos cognitivos de categorización. El hecho de que la amplitud N200 sea menor en los niños de menos edad y aumente en niños mayores estaría de acuerdo con la conocida implicación de la edad en los síntomas de TDAH⁶¹.

Con respecto al subtipo clínico, se ha encontrado disminución de la amplitud N200 en sujetos con TDAH combinado³⁴, efecto que no se observa en el TDAH inatento⁶²; este resultado se entiende como un déficit de procesamiento de categorización y discriminación de estímulos^{16,34}. Sin embargo, otros estudios fallan en reproducir dicho resultado en tareas multimodales⁶³, auditivas⁴⁶ y visuales⁶⁴. Jonkman et al⁶⁴ señalan, con este resultado, un control de procesamientos cognitivos de alto nivel similar entre sujetos con TDAH y controles. Otros autores no reportan hallazgos de este componente^{47,65}.

En nuestro estudio, el grupo de TDAH inatento presenta una mayor amplitud N200 central y parietal en la modalidad auditiva (tabla 4); este resultado discrimina entre subtipos inatento y combinado, lo que indica un procesamiento diferencial entre los dos subtipos clínicos; empero, cabe la posibilidad de un efecto de la edad en dicho resultado, dado que la edad de los niños inatentos supera significativamente la del grupo combinado ($U = 534$; $p = 0,002$). Asimismo, que la amplitud N200 en el subtipo inatento sea mayor que en los controles está de acuerdo con la inclusión de la edad como variable relevante en la modulación del componente N200 y con la descripción de las diferencias encontradas en grupos de niños mayores⁶⁶.

Con respecto a la latencia del componente N200, las investigaciones realizadas presentan mayor variabilidad de resultados: por ejemplo, Du et al⁶⁷ evidencian una mayor latencia del componente N200 auditivo, aunque este resultado se trata poco en el informe. Por el contrario, Yorbik et al⁴³ proponen una anomalía en el procesamiento de información reflejada en menor latencia N200 en un subgrupo de sujetos con TDAH y deficiencia de cinc en la sangre, diferencia que no se encuentra en el grupo de TDAH con concentraciones de cinc normales. En nuestra muestra de niños con TDAH, la latencia N200 es significativamente mayor en el grupo TDAH

combinado con respecto al TDAH inatento (fig. 1D), pero no discrimina entre casos y controles. Se requieren estudios adicionales para determinar la implicación de factores como la edad en dicho resultado.

Componente P300

El componente P300 quizá sea el más estudiado en potenciales evocados cognitivos y, sin duda, es el más importante en estudios de TDAH. Este componente se ha asociado a actualización contextual²⁰, actualización de memoria⁴³ y categorización de estímulos⁶⁸. En TDAH, se describe una disminución de la amplitud y una prolongación de latencia en este componente⁶⁹, resultados relacionados con una posible alteración en el procesamiento atencional de los niños con TDAH que se reflejan en dificultad para discriminar y responder apropiadamente a estímulos relevantes⁴⁸ o alteración en algunas funciones ejecutivas del sujeto³⁴.

Aunque la disminución de amplitud y la prolongación de latencia parecen ser un marcador constante en los niños con TDAH^{43,67}, este resultado no se ha reproducido en ciertos estudios^{26,51}, que justifican una posible influencia de las diferencias metodológicas. Sin embargo, esta discrepancia parece obedecer a una modulación de la onda dependiente de la edad^{14,69}, de la modalidad de estimulación⁶⁵, de la distribución topográfica de las derivaciones implicadas en el estudio y el subtipo clínico^{28,62,63}.

El grupo de Satterfield et al⁴⁸ encontró que las diferencias de amplitud P300 entre casos y controles parecen incrementarse con la edad, aunque sólo estudiaron a sujetos de 5-7 años de edad^{57,59}; sin embargo, Lopez et al⁴⁷ no encontraron disminución de P300 en sujetos de 9-14 años, y hallaron un componente P300 de mayor tamaño en los estímulos comunes del paradigma *oddball*, diferencia que juzgan como una redistribución exagerada de los recursos atencionales frente a este tipo de estímulos. Groom et al⁴⁴ tampoco encontraron diferencias de amplitud P300 en un grupo de adolescentes con TDAH combinado y, al igual que Lazzaro et al⁵¹, plantean la posibilidad de que las características del componente P300 tienden a normalizarse con la edad. Por lo anterior, para analizar los resultados de este trabajo, hay que tener en cuenta la diferencia de edad entre los dos grupos de TDAH combinado y TDAH inatento.

Algunos autores proponen diferencias topográficas en la modulación del componente P300²⁸. Aun así, parece que el subtipo combinado tiende a presentar mayores alteraciones del componente P300^{26,34,63}, aunque otros no encuentran el mismo patrón⁴⁴ y hallan una reducción de P300 en el subtipo inatento⁶².

En nuestra muestra de sujetos con TDAH no encontramos disminución de la amplitud P300 con respecto a los controles (fig. 1); sin embargo, se observa una prolongación de latencia similar a la reportada anteriormente^{43,63,67}. Al realizar la comparación de estas variables incluyendo el subtipo clínico, el aumento en latencia P300 solo se conserva para el subtipo combinado; además la amplitud N2-P3 parietal es menor en el grupo de TDAH combinado que en el de TDAH inatento ($U = 654$; $p = 0,036$) (fig. 1E). En el pasado, una prolongación de latencia en el grupo de TDAH se interpretó como una

anormalidad en la velocidad de procesamiento para la evaluación de estímulos y en la actualización de la memoria⁴³.

Recientemente, Verleger⁷⁰ ha sostenido que el P300 es un componente integrativo y no analítico, que asocia el procesamiento del estímulo a la respuesta del sujeto. Nuestros resultados indicarían una alteración en la velocidad de procesamiento, más evidente en el subtipo combinado; esto, aunado a la disminución de amplitud P300 en el TDAH combinado respecto a los sujetos inatentos, respalda la noción de que los subtipos clínicos de TDAH son entidades cualitativamente distintas, pero no solamente en la capacidad atencional, sino también en el procesamiento de la información²⁸.

Los estudios de potenciales evocados en sujetos con TDAH han sido objeto de investigación desde hace varias décadas²⁴, aunque la metodología aplicada en estos estudios difiere de manera considerable⁶⁹; lo anterior, junto con la inclusión de muestras relativamente pequeñas o la subdivisión de las muestras con el fin de analizar subtipos o grupos etarios en algunos estudios^{47,64,67,71-73}, introduce un problema a la hora de comparar los resultados. Estas diferencias se extienden desde la forma de medir las variables de estudio^{34,43} hasta la misma identificación de los componentes^{46,59}.

Luck¹⁶ realizó un estudio detallado de los componentes, describe las variables para las cuales son sensibles sus amplitudes y latencias y los problemas más comunes de las metodologías aplicadas a los estudios de potenciales evocados, y propone tener especial cuidado al presentar interpretaciones del componente P300. En TDAH, aunque algunos autores describen resultados similares entre las modalidades auditiva y visual^{62,74}, otros estudios reportan resultados diferentes según las modalidades de estimulación. Por ejemplo, varios grupos describen una disminución de amplitud P300 en la modalidad auditiva en niños con TDAH, pero no en la visual^{48,65}. En relación con lo anterior, nuestro estudio evidenció mayor número de diferencias en la modalidad auditiva.

Otro problema que se debe tener en cuenta es la interpretación de los resultados y el significado de las alteraciones en los componentes. Por ejemplo, estudios en sujetos con TDAH que encuentran una disminución de la amplitud P300 apuntan a un posible déficit del procesamiento de preferencias a estímulos relevantes⁴⁸, lo que refleja una posible actividad noradrenérgica insuficiente por parte del *locus coeruleus*⁴⁸; por otro lado, Johnston et al⁷⁵ encontraron, en niños con TDAH, una amplitud de P300 menor en regiones posteriores pero mayor en regiones anteriores, lo cual reconocen como un posible uso adicional de procesos cognitivos que reflejan un mecanismo de compensación atencional frontal. La latencia P300, aunque algunos la reportan no alterada en TDAH^{28,46,59}, parece estar prolongada respecto al grupo control^{43,63,67,76,77}, igual que en el presente trabajo: esta prolongación parece ser una manifestación propia del subtipo combinado.

Los resultados del presente estudio confirman nuestros hallazgos previos de prolongación de la latencia de P300 en el TDAH²⁷; no obstante, en el presente estudio no hallamos alteraciones de la amplitud de P300 en sujetos con TDAH. Esta diferencia posiblemente se deba a la inclusión de una muestra de mayor tamaño y a unos criterios de inclusión más restrictivos para el presente estudio. También reportamos nuevos hallazgos concernientes a otros componentes (N100, N200) y

variables de estudio como el subtipo clínico, que no se había estudiado anteriormente en niños colombianos con TDAH.

TDAH combinado como producto de la detención o desviación del neurodesarrollo y el TDAH inatento como retraso de la maduración

Con base en estudios de electroencefalografía cuantitativa, se han propuesto varios modelos explicativos del TDAH: el modelo de retraso de la maduración⁷⁸, el modelo de desviación del desarrollo y el modelo de la «hipoactivación»^{24,79}. El primero de ellos se basa en hallazgos anormales solo respecto a la edad del niño; es decir, si el niño fuera menor, las manifestaciones halladas serían normales: este modelo defiende entonces la existencia de un retraso relativo de la maduración neurológica⁷⁸. Por el contrario, en el modelo de la desviación del desarrollo se piensa en el TDAH como el resultado de la anomalía en el funcionamiento del SNC⁵³. De acuerdo con lo mencionado, cualquier hallazgo neurofisiológico que se normalice con la edad respaldaría el modelo de retraso del desarrollo, mientras que la independencia de las alteraciones neurofisiológicas con respecto a la edad respaldaría el modelo de la desviación del desarrollo.

Se han publicado estudios que respaldan cada uno de los modelos⁸⁰. En potenciales evocados cognitivos, los resultados de Satterfield et al⁵⁹ indican una desviación del desarrollo basada en un disminución de la actividad de regiones relacionadas con el sistema noradrenérgico⁴⁸, que se refleja como una disminución de la amplitud de los componentes y no depende del desempeño de los sujetos con TDAH en las tareas. Por el contrario, Groom et al⁴⁴, al no encontrar disminución de la amplitud P300, sostienen que no hay diferencias entre

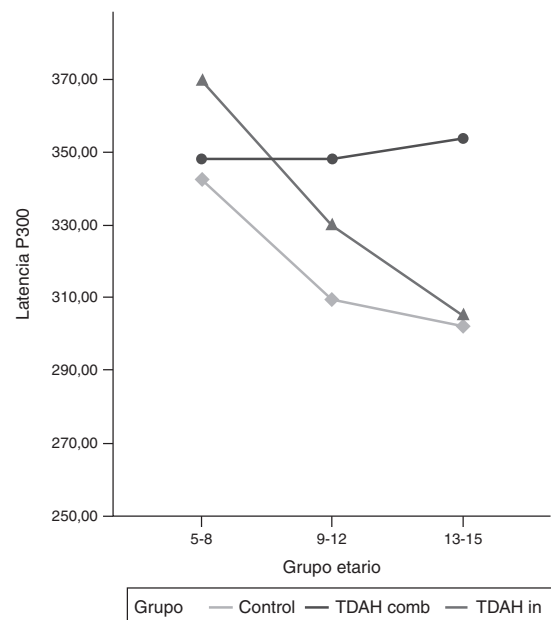


Figura 2 – Latencia de P300 (canal Cz, modalidad auditiva) en tres grupos etarios. Comparación de los subtipos clínicos de TDAH combinado e inatento y los controles.

los grupos desde la concepción de una normalización de los valores con el desarrollo.

El estudio realizado por Johnstone et al²⁸ postula que el subtipo combinado parece evidenciar una desviación (o detención) del desarrollo, mientras que el subtipo inatento refleja un posible retraso en la maduración. Nuestros resultados respaldan dicha hipótesis (fig. 2), dado que se encontró disminución (indicio de maduración) de la latencia de P300 con la edad en los sujetos controles y en pacientes con TDAH inatento, de forma que los niños mayores alcanzan latencias de P300 similares a las de los adultos; por el contrario, dicha disminución de la latencia de P300 dependiente de la edad no se observa en niños con TDAH combinado. Además, se observan alteraciones cualitativas entre los subtipos inatento y combinado en distintas etapas del procesamiento de la información. Por una parte, el grupo de TDAH inatento presenta variaciones en el procesamiento temprano de la información (tabla 4), que son frecuentes en los modelos de retraso del desarrollo^{45,50}. El grupo de TDAH combinado, por el contrario, muestra alteraciones en momentos más tardíos del procesamiento (tabla 3 y fig. 2), lo que está de acuerdo con el modelo de desviación del desarrollo²⁸.

Conclusiones

En el presente trabajo se estudiaron los potenciales evocados cognitivos en un grupo de 90 niños con diagnóstico de TDAH e igual número de controles. Se encontró una prolongación de la latencia de la onda P300 en sujetos con TDAH. Se hallaron diferencias importantes en los potenciales cognitivos entre los pacientes con TDAH combinado e inatento en el procesamiento de la información, tanto temprano (N100 y N200) como tardío (P300). Estos resultados indican un procesamiento diferencial de la información específico para cada subtipo clínico de TDAH y respaldan la idea de que el TDAH es un gran síndrome compuesto de varias entidades que no necesariamente comparten los mismos mecanismos etiológicos o fisiopatológicos.

Debido a que la mayoría de los resultados aquí presentados son similares a los encontrados en otras poblaciones^{25,28}, este trabajo apoya la idea de que el TDAH es un trastorno estable a través de las culturas que presenta un fuerte sustrato neurobiológico⁸¹.

Financiación

Universidad Autónoma de Manizales. Colciencias.

Conflicto de intereses

Se manifiesta no tener conflictos de intereses. Alejandro Osorio Forero realizó aportes como parte del programa Jóvenes Investigadores de Colciencias, convocatoria 566 de 2012. Lukas Tamayo-Orrego recibe una beca Francisco José de Caldas (Colciencias).

BIBLIOGRAFÍA

- Rader R, McCauley L, Callen EC. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Fam Physician*. 2009;79:657-65.
- Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogan E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry*. 2004;55:692-700.
- 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.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2:104.
- Pineda D, Lopera F, Henao G, Palacio J, Castellanos F, Fundema GDI. Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de atención en una comunidad colombiana. *Neurología*. 2001;32:217-22.
- Pineda DA, Lopera F, Palacio JD, Ramirez 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.
- APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 2013. Disponible en: <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR®. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- Cantwell DP, Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Correspondence between adolescent report and parent report of psychiatric diagnostic data. *J A Acad Child Adol Psychiatr*. 1997;36:610-9.
- Cornejo Ochoa W, Sánchez Mosquera Y, Gómez Navas MdP, Ossio ÓH. Diagnostic utility of the DSM IV symptoms list for screening attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescent students. *Acta Neurol Colomb*. 2010;26:133-41.
- Doyle AE, Willcutt EG, Seidman LJ, Biederman J, Chouinard VA, Silva J, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1324-35.
- Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:818-27.
- Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:583-90.
- 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.
- Hansenne M. [The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives]. *Neurophysiol Clin*. 2000;30:191-210.
- Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. Cambridge: MIT; 2005.
- Naatanen R, Picton T. 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.
- Hansen JC, Hillyard SA. Temporal dynamics of human auditory selective attention. *Psychophysiology*. 1988;25:316-29.
- Linden DE. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us. *Neuroscientist*. 2005;11:563-76.
- Donchin E, Coles MG. Is the P300 component a manifestation of context updating. *Behav Brain Sci*. 1988;11:357-74.

21. Verleger R, Jaskowski P, Wascher E. Evidence for an integrative role of P3b in linking reaction to perception. *J Psychophysiol.* 2005;19:165-81.
22. Olichney JM, Iragui VJ, Salmon DP, Riggins BR, Morris SK, Kutas M. Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1319-30.
23. Gil L, Tamayo-Orrego L, Ramírez-Rozo JD, 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(3).
24. 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.
25. Holcomb PJ, Ackerman PT, Dykman RA. Cognitive event-related brain potentials in children with attention and reading deficits. *Psychophysiology.* 1985;22:656-67.
26. Klorman R, Brumaghim JT, Fitzpatrick PA, Borgstedt AD. Methylphenidate reduces abnormalities of stimulus classification in adolescents with attention deficit disorder. *J Abnormal Psychol.* 1992;101:130-8.
27. Restrepo F, Tamayo-Orrego L, Sánchez JHP, González AV, Moscoso-Ariza OH. Modulación del componente P300 de los potenciales evocados en un grupo de niños colombianos con trastorno de atención-hiperactividad. *Acta Neurol Colomb.* 2011;27:146-53.
28. Johnstone SJ, Barry RJ, Anderson JW. Topographic distribution and developmental timecourse of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol.* 2001;42:73-94.
29. Solanto MV, Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH. Event-related fMRI of inhibitory control in the predominantly inattentive and combined subtypes of ADHD. *J Neuroimaging.* 2009;19:205-12.
30. Varela VC, Montoya DML, Tamayo LO, Restrepo FG, Moscoso ÓA, Castellanos CGD, et al. Protocolo neuropsicopedagógico en la evaluación multidimensional del trastorno por déficit atencional/hiperactividad (TDAH): implementación de una experiencia investigativa. *Revista Latinoamericana de Estudios Educativos (1900-9895).* 2011;7.
31. Colón-Soto M, Díaz V, Soto O, Santana C. Mini International Neuropsychiatric Interview para Niños y Adolescentes (MINI-KID) versión en español. Tampa: Medical Outcome Systems; 2005.
32. Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solis F. Evaluación neuropsicológica infantil. México: Manual Moderno; 2007.
33. Rosselli-Cock M, Matute-Villaseñor E, Ardila A, Botero-Gómez V, Tangarife-Salazar G, Echeverría-Pulido S, et al. Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad: Estudio normativo colombiano. *Neurología.* 2004;38:720-31.
34. Senderecka M, Grabowska A, Szewczyk J, Gerc K, Chmylak R. Response inhibition of children with ADHD in the stop-signal task: An event-related potential study. *Int J Psychophysiol.* 2012;85:93-105.
35. Mueller A, Candrian G, Kropotov JD, Ponomarev VA, Baschera G-M. Classification of ADHD patients on the basis of independent ERP components using a machine learning system. *Nonlinear Biomedical Physics.* 2010;4 Suppl 1:S1.
36. Senderecka M, Grabowska A, Gerc K, Szewczyk J, Chmylak R. Event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder: An investigation using an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol.* 2012;85:106-15.
37. Sharbrough F, Chatrjian G, Lesser R, Lüders H, Nuwer M, Picton T. American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol.* 1991;8:200-2.
38. Tsai ML, Hung KL, Lu HH. Auditory event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neonatol.* 2012;53:118-24.
39. Srebnicki T, Kolakowski A, Wolanczyk T. Adolescent outcome of child ADHD in primary care setting: stability of diagnosis. *Journal of Attention Disorders.* 2013;17:655-9.
40. Callaway E, Halliday R, Naylor H. Hyperactive children's event-related potentials fail to support underarousal and maturational-lag theories. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40:1243-8.
41. Hillyard SA, Anllo-Vento L. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 1998;95:781-7.
42. Hopf JM, Vogel E, Woodman G, Heinze HJ, Luck SJ. Localizing visual discrimination processes in time and space. *J Neurophysiol.* 2002;88:2088-95.
43. Yorbik O, Ozdag MF, Olgun A, Senol MG, Bek S, Akman S. Potential effects of zinc on information processing in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:662-7.
44. Groom MJ, Bates AT, Jackson GM, Calton TG, Liddle PF, Hollis C. Event-related potentials in adolescents with schizophrenia and their siblings: a comparison with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2008;63:784-92.
45. Oades RD, Dittmann-Balcar A, Schepker R, Eggers C, Zerbin D. Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biol Psychol.* 1996;43:163-85.
46. Holcomb PJ, Ackerman PT, Dykman RA. Auditory event-related potentials in attention and reading disabled boys. *Int J Psychophysiol.* 1986;3:263-73.
47. Lopez V, Lopez-Calderon J, Ortega R, Kreither J, Carrasco X, Rothhammer P, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2540-8.
48. Satterfield JH, Schell AM, Nicholas T. Preferential neural processing of attended stimuli in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Psychophysiol.* 1994;31:1-10.
49. Satterfield JH, Schell AM, Backs RW, Hidaka KC. A cross-sectional and longitudinal study of age effects of electrophysiological measures in hyperactive and normal children. *Biol Psychiatry.* 1984;19:973-90.
50. Oades RD, Muller B. The development of conditioned blocking and monoamine metabolism in children with attention-deficit-hyperactivity disorder or complex tics and healthy controls: an exploratory analysis. *Behav Brain Res.* 1997;88:95-102.
51. Lazzaro I, Anderson J, Gordon E, Clarke S, Leong J, Meares R. Single trial variability within the P300 (250-500 ms) processing window in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 1997;73:91-101.
52. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:2098-105.
53. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG predictors of good response to imipramine hydrochloride in children with attention deficit/hyperactivity disorder. En: RO, editor. *Attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) and the hyperkinetic syndrome (HKS): current ideas and ways forward.* New York: Nova Science Publishers; 2006. p. 249-67.
54. Karayanidis F, Robaey P, Bourassa M, De Koning D, Geoffroy G, Pelletier G. ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. *Psychophysiology.* 2000;37:319-33.

55. Callaway E, Halliday R. The effect of attentional effort on visual evoked potential N1 latency. *Psychiatry Res.* 1982;7:299-308.
56. Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, Meares R, Clarke S. The modulation of late component event related potentials by pre-stimulus EEG theta activity in ADHD. *Int J Neurosci.* 2001;107:247-64.
57. Satterfield JH, Schell AM, Nicholas T, Backs RW. Topographic study of auditory event-related potentials in normal boys and boys with attention deficit disorder with hyperactivity. *Psychophysiol.* 1988;25:591-606.
58. Johnstone SJ, Barry RJ, Anderson JW, Coyle SF. Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol.* 1996;24:223-38.
59. Satterfield JH, Schell AM, Nicholas TW, Satterfield BT, Freese TE. Ontogeny of selective attention effects on event-related potentials in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Biol Psychiatry.* 1990;28:879-903.
60. Robaey P, Breton F, Dugas M, Renault B. An event-related potential study of controlled and automatic processes in 6-8-year-old boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;82:330-40.
61. Barkley RA. *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment.* New York: Guilford Press; 2005.
62. Brown CR, Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Magee C. Event-related potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder of the predominantly inattentive type: an investigation of EEG-defined subtypes. *Int J Psychophysiol.* 2005;58:94-107.
63. Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, Brown CR. Event related potentials in two DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: an investigation using a combined modality auditory/visual oddball task. En: Oades RD, editor. *Attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) and the hyperkinetic syndrome (HKS): Current ideas and ways forward.* New York: Nova Science Publishers; 2006. p. 229-47.
64. Jonkman LM, Kenemans JL, Kemner C, Verbaten MN, Van Engeland H. Dipole source localization of event-related brain activity indicative of an early visual selective attention deficit in ADHD children. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1537-49.
65. Kemner C, Verbaten MN, Koelega HS, Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, Camfferman G, et al. Event-related brain potentials in children with attention-deficit and hyperactivity disorder: effects of stimulus deviancy and task relevance in the visual and auditory modality. *Biol Psychiatry.* 1996;40:522-34.
66. Satterfield JH, Schell AM. Childhood brain function differences in delinquent and non-delinquent hyperactive boys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984;57:199-207.
67. Du J, Li J, Wang Y, Jiang Q, Livesley WJ, Jang KL, et al. Event-related potentials in adolescents with combined ADHD and CD disorder: a single stimulus paradigm. *Brain Cogn.* 2006;60:70-5.
68. Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology.* 2001;38:557-77.
69. Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR. Ten years on: a follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2013;124:644-57.
70. Verleger R. Popper and P300: can the view ever be falsified that P3 latency is a specific indicator of stimulus evaluation? *Clin Neurophysiol.* 2010;121:1371-2.
71. Burgio-Murphy A, Klorman R, Shaywitz SE, Fletcher JM, Marchione KE, Holahan J, et al. Error-related event-related potentials in children with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, reading disorder, and math disorder. *Biol Psychol.* 2007;75:75-86.
72. Broyd SJ, Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, et al. The effect of methylphenidate on response inhibition and the event-related potential of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Int Psychophysiol.* 2005;58:47-58.
73. Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Scheres A, Di Martino A, Hyde C, Walters JR. Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1416-23.
74. Jonkman LM, Kemner C, Verbaten MN, Koelega HS, Camfferman G, Van der Gaag RJ, et al. Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder: children and normal controls in auditory and visual selective attention tasks. *Biol Psychiatry.* 1997;41:595-611.
75. 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.
76. Klorman R, Thatcher JE, Shaywitz SE, Fletcher JM, Marchione KE, Holahan JM, et al. Effects of event probability and sequence on children with attention-deficit/hyperactivity, reading, and math disorder. *Biol Psychiatry.* 2002;52:795-804.
77. Loiselle DL, Stamm JS, Maitinsky S, Whipple SC. Evoked potential and behavioral signs of attentive dysfunctions in hyperactive boys. *Psychophysiol.* 1980;17:193-201.
78. Kinsbourne M. Minimal brain dysfunction as a neurodevelopmental lag. *Ann N Y Acad Sci.* 1973;205:268-73.
79. Satterfield JH, Cantwell DP, Satterfield BT. Pathophysiology of the hyperactive child syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1974;31:839-44.
80. Klinkerfuss GH, Lange PH, Weinberg WA, O'Leary JL. Electroencephalographic abnormalities of children with hyperkinetic behavior. *Neurology.* 1965;15:883-91.
81. Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1436-41.