

APORTES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA CONVENCIONAL Y EL ANÁLISIS DE FRECUENCIAS PARA EL ESTUDIO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN. SEGUNDA PARTE*

Josefina Ricardo Garcell**

Una limitación de la mayoría de los estudios con EEG es que dan por descontado que sus grupos clínicos son homogéneos (6). Sin embargo, los resultados expuestos en la primera parte sugieren que los niños con TDA pueden constituir un grupo heterogéneo con diferentes anormalidades electrofisiológicas subyacentes.

En la investigación que Chabot y Serfontein (27) llevaron a cabo con 407 pacientes con déficit de atención, se encontraron diferentes subtipos de acuerdo con las MEBAs: 38% tenía un exceso de actividad theta, 28% un exceso de actividad alfa, 13% un exceso de beta, 2.6% un exceso de actividad delta, 10.5 % otras alteraciones y 7% no tenía anormalidades en estas medidas.

En un estudio realizado con 154 niños y adolescentes mexicanos diagnosticados con TDA por el DSM-IV (1), Ricardo-Garcell y colaboradores (71) observaron diferentes patrones en los resultados de las MEBAs: pacientes con un predominio de actividad theta (20%) o alfa (22%), sobre todo en las regiones anteriores y medias, con exceso de actividad beta como única alteración (2%), con aumento de actividad lenta a predominio delta (6%), con anormalidades difusas (25%), con alteraciones que sugieren un retardo en la maduración de la actividad eléctrica cerebral (10%) y sin anormalidades en estas medidas (15%) (figura 2). El porcentaje de pacientes con patrones normales en las MEBAs podría explicar el hecho de que Diamond (30) no encontrara diferencias en el EEG, entre sujetos controles y con TDA, en el estudio piloto que realizó en 1997.

Otros autores han referido diversos subgrupos electroencefalográficos en sus muestras de TDA (13, 16, 17, 28). Clarke y colaboradores (13, 16, 17) encon-

traron que entre 15 y 20% de los niños con TDA del tipo mixto tenían niveles significativamente elevados de actividad beta (con predominio frontal). Tales niños eran similares, desde el punto de vista conductual, a los otros niños con TDA, pero tenían mayor propensión a los berrinches y a la labilidad emocional. Probablemente, la diferencia entre los porcentajes referidos por Clarke y colaboradores (13, 16, 17) y por Ricardo y colaboradores (71) se deba a que los primeros incluyeron casos que mostraban otras alteraciones en las MEBAs, además del exceso de actividad beta, mientras que los últimos sólo consideraron aquellos pacientes en que la única anormalidad era un exceso de beta.

Por su parte, Clarke y su grupo (13, 15, 16, 22) han realizado varias investigaciones para caracterizar las semejanzas y diferencias entre los subtipos mixto e inatento del TDA. En general, en las dos categorías podían observarse: a) ↑ de la PR delta centro posterior, ↑ de la PR theta y ↓ de la PR alfa global, así como una ↓ de la PR beta fronto-central; es decir, actividad lenta incrementada y deficiencia de actividad rápida, lo cual sugería un retardo en la maduración; b) ↑ PR theta y del cociente theta/beta, así como ↓ PR delta y beta a través de todas las regiones, la actividad alfa estuvo en niveles normales; este patrón se considera como indicativo de hipoalertamiento cortical. *Lo anterior significa que hay dos subgrupos electroencefalográficos que son comunes a pacientes con diferentes diagnósticos clínicos.*

En cuanto a las diferencias encontradas por estos autores, pueden señalarse las siguientes: 1. en el tipo mixto aparece un subgrupo con niveles elevados de actividad beta que inicialmente interpretaron como reflejo de un hiperalertamiento cortical, pero ahora

*Los resúmenes en inglés y español vienen en la primera parte de este artículo. Salud Mental, Vol. 27, No. 1, febrero 2004.

**Laboratorio de Psicofisiología, Unidad de Neuropsicología. División de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 México D.F. Teléfono: 5655 2811 Extensiones 234 y 227.

consideran otras posibilidades (26); 2. existieron diferencias entre los dos grupos clínicos en relación con la distribución de la actividad theta en las regiones frontales que los llevaron a pensar que dicha actividad se asocia en el grupo mixto a una disfunción del lóbulo frontal, mientras que en el inatento se relaciona con disfunciones del SNC que no están vinculadas directamente con este lóbulo; 3. el tipo mixto parece tener mayor grado de hipoalertamiento cortical que el inatento; 4. tanto estos autores como Chabot y Serfontein (27) han notado que las anormalidades de las MEBAs de los inatentos son menos marcadas que la de los mixtos y se sitúan entre las de éstos y los valores normales.

Por tanto, si se tienen en cuenta a) los resultados anteriores; b) que un problema importante en el modelo del retardo maduracional es que el TDA se encuentra en los adultos (7); c) que este modelo y el de la desviación del desarrollo son demasiado simples para explicar adecuadamente el perfil sintomático y los resultados de los estudios conductuales en el TDA (6), es lo que ha llevado a Clarke y colaboradores (22) a proponer un nuevo modelo del TDA más enfocado sobre la disfunción subyacente que sobre el perfil conductual. Este modelo propone tres subtipos distintos dentro del diagnóstico de TDA, independientes de las categorías diagnósticas del DSM-IV: 1. un subtipo con hipoalertamiento cortical; 2. un subtipo con retardo maduracional (ambos encontrados tanto en el tipo mixto como en el inatento) y 3. un subtipo con exceso de actividad beta que parece ser exclusivo del TDA mixto. No se han referido perfiles de EEG para el tipo hiperactivo/impulsivo del DSM-IV (6).

Algunos investigadores han evaluado la utilidad de las medidas del EEG en el diagnóstico del TDA (27, 57, 59). Mann y colaboradores (57), aplicaron una función discriminante y encontraron que las medidas del EEG podían predecir la pertenencia al grupo con una precisión aproximada de 80%. Chabot y Serfontein (27), quienes usaron también un análisis discriminante con nueve variables del EEG, obtuvieron 95% de clasificación correcta de niños normales y 93% de niños con problemas de atención. Monastra y colaboradores (59) observaron que la razón theta/beta podía discriminar los sujetos con TDA de los controles, con una sensibilidad de 86% y una especificidad de 98%.

En relación con la utilidad de las MEBAs para evaluar la respuesta al tratamiento del TDA, se pueden considerar dos grandes campos: la neuroretroalimentación (*neurofeedback*) y el tratamiento farmacológico. Sobre el primero han aparecido numerosas publicaciones (véase 63 para una revisión del tema), pero en la mayoría de ellas se pueden criticar aspectos metodológicos. Entre los estudios con mayor control

en este sentido se encuentran los de Linden y colaboradores (55), Monastra y colaboradores (61) y Rossiter y La Vaque (77).

Monastra y colaboradores (61) observaron en un grupo de 100 pacientes (6-19 años), tratados todos con metilfenidato y 51 de ellos también con neuroretroalimentación, que todos mejoraron conductualmente, pero sólo quienes se sometieron a esta técnica mantuvieron su mejoría cuando fueron evaluados sin el fármaco y fueron los únicos en quienes disminuyó la actividad lenta en el EEG. Sería conveniente explorar, en pacientes con TDA, la metodología seguida por Fernández y colaboradores (37) en niños con problemas de aprendizaje, ya que es muy rigurosa y produjo buenos resultados.

Chabot y colaboradores (28) estudiaron las MEBAs en 130 pacientes con TDA, antes y entre 6 y 14 meses después del tratamiento con estimulantes (metilfenidato y dextroanfetamina). Era más probable que los pacientes que mostraban exceso de actividad alfa y beta manifestaran una mejoría conductual con los estimulantes. La probabilidad de una respuesta positiva disminuyó y la de una negativa aumentó cuando estos pacientes tenían un exceso de actividad theta. Chabot y colaboradores (28) recomendaron la validación de estos resultados.

Clarke y colaboradores (20, 21, 23, 24, 26) han dado a conocer varias publicaciones recientes sobre las diferencias en los perfiles de las MEBAs entre los buenos respondedores a distintos tipos de estimulantes, así como de los efectos de estos fármacos sobre el EEG de los pacientes con TDA después de un periodo de seis meses de tratamiento. Estos resultados pueden resumirse así:

1. Los buenos respondedores al metilfenidato tienen un perfil de hipoalertamiento cortical más evidente que los no respondedores, mientras que con la dextroanfetamina, cuanto más notable es el retardo en la maduración del EEG, mejor es la respuesta al fármaco. Estos resultados contrastan con los de Chabot y colaboradores referidos anteriormente (28).
2. La diferencia entre los perfiles de los buenos respondedores al metilfenidato y a la dextroanfetamina sugiere que ambos grupos tienen disfunciones diferentes del SNC.
3. Los estimulantes tienden a normalizar el EEG (los principales efectos son sobre las bandas theta y beta), pero la normalización no es total y parece beneficiar sobre todo a aquellos con un perfil de hipoalertamiento cortical.
4. En el caso de los TDA con un exceso de actividad beta en su EEG, el efecto de los estimulantes evidenció una disminución de dicha actividad pero no indicó una normalización del EEG, por lo que

estos autores infirieron que probablemente el exceso de beta no representa un perfil de hiperalertamiento cortical (como habían pensado inicialmente), sino que posiblemente se relaciona sólo con los aspectos de hiperactividad/impulsividad y no con la inatención.

El hecho de que el TDA sea un trastorno prevalente en los varones puede explicar por qué la mayoría de las muestras de los estudios están constituidas por hombres y que no se encuentren muchas referencias sobre la influencia del sexo en los resultados obtenidos con las MEBAs. Clarke y colaboradores (14) evaluaron a 80 niños con TDA (40 de cada sexo), con los diagnósticos de TDA mixto o con predominio de la inatención, y observaron que las diferencias con los controles sanos fueron mayores en los varones. En una investigación reciente, estos autores (25) estudiaron a 100 niñas con TDA mixto o con predominio de la inatención y encontraron que 96% de la muestra tenía el mismo patrón de disfunción del SNC descrito en los varones (hipoalertamiento cortical) pero, a diferencia de éstos, constituyen un grupo más homogéneo ya que no aparecieron los subgrupos de retardo en la maduración ni de exceso de actividad beta.

El análisis del efecto de la edad sobre el EEG en estos mismos grupos con TDA, sugiere que hay dos componentes independientes que constituyen el diagnóstico actual del DSM-IV y que son cuantificables usando las medidas electrofisiológicas: 1. un componente hiperactivo/impulsivo que parece resultar de un retardo en la maduración del SNC, ya que tiende a normalizarse con la edad, y 2. un componente de inatención que no parece normalizarse con la edad y se asocia con una desviación del desarrollo en el funcionamiento del SNC (14).

La mayoría de los estudios basan sus criterios sobre el retardo en la maduración o desviación del desarrollo de la actividad eléctrica cerebral en comparaciones de los TDA con sujetos normales y no en los cambios etéreos que ocurren en la población de pacientes con este trastorno. Es decir, se requiere el estudio de sujetos controles más que de individuos normales si se quiere abordar el problema de si las alteraciones encontradas son específicas del TDA (6).

Un aporte valioso en esta línea de pensamiento lo constituyen los trabajos de Bresnahan y colaboradores (10) y de Bresnahan y Barry (11) citados anteriormente. Los primeros evaluaron 75 pacientes con TDA entre 6 y 42 años: 25 niños, 25 adolescentes y 25 adultos. Estos pacientes fueron comparados con sujetos normales equiparados en edad y sexo. Encontraron un exceso de actividad theta en los tres grupos de pacientes, mientras que la disminución de actividad beta respecto a los controles fue siendo menor según se incrementaba la edad, es decir, se parecían más a los

normales. Como el componente hiperactividad disminuye con la edad y la impulsividad se mantiene, esto los llevó a asociar la hiperactividad a la disminución de actividad beta y la impulsividad al exceso de actividad theta.

Posteriormente, Bresnahan y Barry (11) examinaron si este perfil de EEG era específico para el adulto con TDA. Los EEGs fueron registrados en reposo y con los ojos abiertos. Los investigadores compararon 50 pacientes adultos con TDA, 50 sujetos que tenían manifestaciones del trastorno pero no reunían los criterios para el diagnóstico de TDA y 50 sujetos controles. El grupo con TDA se diferenció de los otros dos en la PA y la PR theta elevadas y consideraron este resultado como específico del TDA. Una limitación de estos trabajos es que se basaron solamente en medidas espectrales correspondientes a derivaciones de la línea media.

Uno de los principales aspectos no tratados adecuadamente todavía, es si la comorbilidad puede determinar o modular los resultados del EEG señalados anteriormente. Para responder a esta pregunta, lo recomendable sería incluir cuatro grupos experimentales: pacientes con TDA, controles sanos, TDA + X, y X sólo, que sería el trastorno comórbido (6). Sin embargo, el grupo de trabajo de la Universidad de Wollongong (Australia) ha realizado dos estudios interesantes con pacientes portadores de dos comorbilidades frecuentes con el TDA: los problemas de aprendizaje y el trastorno desafiante oposicionista (18, 19).

Clarke y colaboradores (19) encontraron que los pacientes con TDA del tipo mixto que mostraban comorbilidad con problemas de aprendizaje, tenían valores mayores de PR theta, del cociente theta/alfa, de PR delta (posterior) y valores menores de PR alfa que aquellos sin comorbilidad. Los autores sugirieron que el TDA y los problemas de aprendizaje tienen correlatos electroencefalográficos independientes y que, cuando los trastornos se combinan, cada uno contribuye con un nivel adicional de anormalidad en el EEG.

Estos mismos investigadores (18) compararon tres grupos de 20 niños, de entre 8 y 12 años: TDA del tipo mixto, con y sin comorbilidad con el trastorno desafiante oposicionista y controles sanos. Los resultados evidenciaron que las diferencias con los controles fueron similares en los dos grupos de pacientes, siendo menores las alteraciones en los que tenían comorbilidad. Por lo anterior concluyeron que las anomalías presentes en este último grupo parecen ser específicas del componente TDA y no están determinadas por el trastorno desafiante oposicionista.

Ricardo-Garcell y colaboradores (72) llamaron la atención acerca de que los estudios referidos no tienen

en cuenta que los espectros crudos están afectados por un factor de escala multiplicativo (45, 83). Es decir, las potencias absolutas del EEG están afectadas por un Factor de Escala Global (FEG), que representa 42% de la varianza total de los datos corregidos por la edad. La sustracción del FEG de las potencias absolutas disminuye la variabilidad no fisiológica y ayuda a mejorar la precisión diagnóstica cuando se comparan pacientes con sujetos normales. En un trabajo reciente, este mismo equipo (73) observó en un grupo de pacientes con tumores supratentoriales, que la sustracción del FEG de las potencias absolutas (banda delta) mostró mayor concordancia con el volumen de la lesión evidenciada por la IRM que cuando no se realiza dicha sustracción. Este aspecto tiene particular importancia si se analiza que algunos pacientes con TDA muestran disminuciones significativas de la actividad lenta (27), pero cuando se lleva a cabo la sustracción del FEG se observa un exceso anormal de la actividad lenta que no se había tomado en cuenta (72) (figura 2).

Por otra parte, no hay referencias sobre la asociación existente entre las medidas espectrales del EEG y las variables derivadas de pruebas neuropsicológicas de uso frecuente en los pacientes con TDA. En el laboratorio de Psicofisiología del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, de la ciudad de México, se están llevando a cabo investigaciones sobre este particular en pacientes sin antecedentes de riesgo neurobiológico, físicamente sanos y vírgenes a cualquier tratamiento médico o psicológico (70, 75).

Reyes-Zamorano y colaboradores (70) estudiaron la relación existente entre los valores de la PA y un grupo de variables del CPT (CPT, por sus siglas en inglés: *Continuous Performance Test*), prueba neuropsicológica que evalúa dos de los síntomas primordiales de la atención: la impulsividad y la inatención, obtenidos en momentos diferentes, en un grupo de pacientes con TDA (edad promedio = 10.49 años). Estos autores observaron que los valores de PA en las bandas delta, theta y alfa, pero sobre todo en la segunda, estuvieron ligados con una ejecución deficiente en la mayoría de las variables analizadas en el CPT. Encontraron, por ejemplo, una correlación positiva y significativa entre la actividad theta (casi generalizada), la actividad delta en las regiones frontales y los valores del tiempo de reacción.

Ricardo-Garcell y colaboradores (75) evaluaron la asociación existente entre variables del *Wisconsin Card Sorting Test* (errores perseverativos y no perseverativos) y de la *Torre de Londres-Drexel* (violaciones al límite de tiempo y violaciones a la regla) y la PA obtenida en reposo, en momentos diferentes, en 71 pacientes con TDA entre seis y 17 años. La primera prueba es un paradigma de la memoria de trabajo, función

neuropsicológica que depende de la atención con esfuerzo, mientras que la segunda evalúa la función ejecutiva de planeamiento, la cual es necesaria para solucionar problemas cognoscitivos de orden superior. Los investigadores observaron que, en la medida que aumentaban los valores de la PA en las bandas delta y theta, sobre todo delta, se incrementaban también los errores perseverativos y las violaciones al límite de tiempo. Algo semejante ocurrió entre los valores de la PA delta, theta y beta y las violaciones a la regla. Las correlaciones significativas y positivas encontradas entre los valores de la PA y las variables conductuales se interpretaron como un reflejo de la asociación existente entre los trastornos en la organización de la actividad eléctrica cerebral y los defectos cognoscitivos propios del TDA.

Por otra parte, una conclusión frecuente en los estudios de mapeo cerebral, cuando se observa un exceso de voltaje en un electrodo, es que la región inmediatamente subyacente es la causante de esa actividad. Esto no es necesariamente cierto pues puede suceder que, debido a la complejidad anatómica del cerebro, la fuente de origen esté en un lugar distante del electrodo donde se registró. Cuando se conoce el lugar donde se origina una fuente de corriente, el «problema directo» consiste en saber cómo se va a distribuir el voltaje en diferentes puntos; en cambio, se denomina «problema inverso» cuando no se sabe dónde se origina la fuente de corriente y se calcula su origen a partir de los valores de voltaje registrados en los diferentes electrodos (32, 35).

Entre los diversos métodos matemáticos que tratan de solucionar el «problema inverso» se encuentran la Tomografía Electromagnética Cerebral de Baja Resolución (LORETA, 67, 68) y la Tomografía Eléctrica Cerebral de Resolución Variable (VARETA, 84). Los siguientes son algunos de los aspectos en que VARETA difiere de LORETA: 1. los generadores de corriente están restringidos a la sustancia gris por el uso de una máscara probabilística que prohíbe soluciones en otras zonas: sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo, y 2. VARETA se ha extendido al dominio de las frecuencias (FD-VARETA) (8).

En la técnica del VARETA se utiliza el atlas probabilístico cerebral, desarrollado en el Instituto Neurológico de Montreal (31), para proyectar las fuentes de la actividad eléctrica cerebral. En este «cerebro promedio», cada voxel tiene un valor de probabilidad de ser sustancia gris, dato que se obtuvo a partir del análisis de 305 imágenes por resonancia magnética de sujetos normales. Para saber si los valores de las fuentes se desvían de la normalidad, Bosch y colaboradores (8) introdujeron las normas de la transformación Z del logaritmo del espectro cruzado fuente, y calcu-

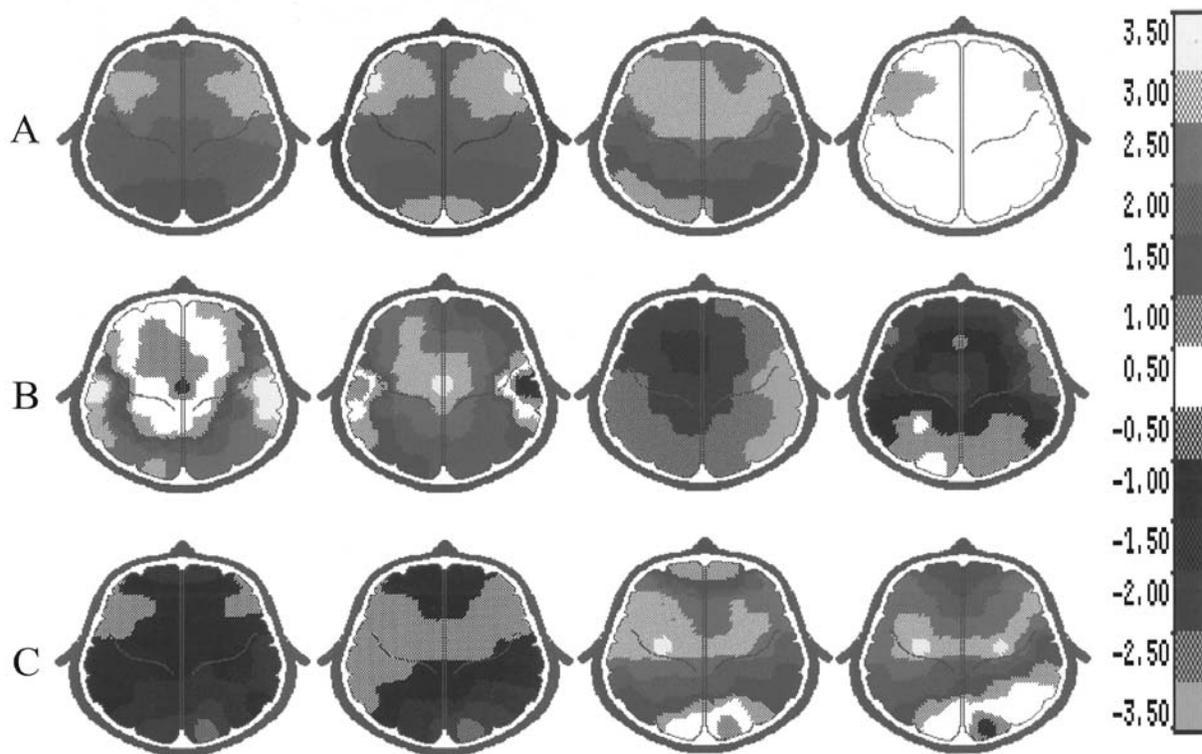


Fig. 2. Mapas Z de algunos de los perfiles obtenidos con las medidas espectrales de banda ancha (MEBAs) en pacientes con TDA. En la fila A aparecen, de izquierda a derecha, ejemplos de mapas con excesos de actividad theta (PA), alfa (PA), beta (PR), y un mapa normal (PA total). En la fila B se muestran, de izquierda a derecha, los mapas de la PR delta y theta donde se aprecia un exceso de actividad lenta, mientras que en los mapas siguientes (PR alfa y beta) es evidente el déficit de actividad rápida (perfil conocido como retardo en la maduración). Los dos primeros mapas Z de la fila C corresponden a las PAs delta y theta de un paciente con TDA, mientras que los dos últimos son los mapas Z de las mismas bandas pero después de haber sustraído un factor de escala global de las potencias absolutas. Al realizar esta operación, se puede apreciar un exceso de actividad lenta que no es evidente en los mapas tradicionales. La escala de la derecha expresa las desviaciones estándar en que las diferentes derivaciones se desvían del promedio de la medida en el grupo normal de referencia. PA: potencia absoluta; PR: potencia relativa.

laron las ecuaciones de regresión con la edad para cada voxel y cada frecuencia en un grupo de 306 sujetos normales.

Por consiguiente, una línea de investigación importante para analizar los procesos cognoscitivos y a los pacientes con lesiones cerebrales es estudiar las fuentes de la actividad eléctrica cerebral (8, 29, 33-36, 44). Chabot y colaboradores (29) utilizaron la técnica del VARETA (8) para evaluar las posibles fuentes anormales del EEG en un grupo de niños con TDA. De este modo hallaron dos grupos: uno con una fuente anormal a 11Hz., cuyo origen parece ser la región cortical parietal derecha, y otro con la fuente a 5.4Hz., que se relacionó con anomalías en la corteza temporal y el hipocampo.

Con este mismo procedimiento, Ricardo-Garcell y colaboradores (74) encontraron resultados diferentes en 35 adolescentes con TDA: todos los pacientes presentaron fuentes anormales de actividad eléctrica cerebral en alguna frecuencia lenta o rápida, pero la topo-

grafía de las mismas se ubicó en derivaciones frontocentrales, sobre todo frontales. Estos resultados contrastan también con los del análisis espectral de banda ancha (25.7% de los pacientes tuvo un mapeo cerebral normal) y con el hecho de que no se encontrara una relación entre las fuentes anormales del EEG y el tipo clínico de TDA.

Hace aproximadamente cinco años que la Academia Estadounidense recomendó no usar el análisis cuantitativo del EEG como procedimiento diagnóstico o como vía para tomar decisiones terapéuticas en pacientes con TDA (65). Sin embargo, hay quienes consideran (46) que esta opinión está sesgada y que no debe tomarse como definitiva, ya que el EEG cuantitativo ha alcanzado su madurez y demostrado su utilidad en diferentes afecciones psiquiátricas (47). Además, si se recuerdan los resultados obtenidos con las MEBAs en el TDA, que el EEG brinda información sobre el funcionamiento cerebral y que es una técnica no invasiva y mucho más económica que los estudios de imágenes

cerebrales, entonces puede valorarse como una buena opción para evaluar a pacientes con TDA, así como su futura introducción en la práctica clínica.

Todavía se requieren nuevas investigaciones que profundicen en los posibles generadores de la actividad eléctrica cerebral anormal y en las relaciones entre variables neuropsicológicas y las MEBAs. Asimismo, según Barry y colaboradores (6) es necesario realizar un análisis conjunto de las MEBAs y de los potenciales cognoscitivos para mejorar la precisión de la clasificación diagnóstica de los dos métodos por separado. Finalmente, cabe recordar que muchos niños y adolescentes con TDA se convierten en adultos con la sintomatología propia de esta entidad (80). De los casos diagnosticados clínicamente durante la infancia, este trastorno persiste en la adolescencia en 50-80% de los sujetos, y en la vida adulta en 30-50% (2). En vista de lo anterior, si estos pacientes no son diagnosticados y tratados adecuadamente en sus primeros años de vida, quedan expuestos a serios problemas psicopatológicos en la adultez (56). Por tanto, todo esfuerzo que se haga en esta dirección se debe evaluar constructivamente y no debe rechazarse por mal uso, desconocimiento, rigidez o impaciencia profesional.

Agradecimientos

La autora desea expresar su más sincero agradecimiento (tanto en la segunda parte como en la primera), por su inspiración y apoyo, a todos los integrantes del proyecto de investigación "Caracterización electrofisiológica de niños y adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención" (proyecto núm. 42126, financiado por SEP-CONACYT), que se desarrolla en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Asimismo, la autora expresa también su agradecimiento al Departamento de Publicaciones del mismo Instituto y, en particular, al señor Mario Aranda por la corrección de estilo realizada para la publicación de este trabajo.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. Cuarta edición. American Psychiatric Association, 78-85, Washington, 1994.
2. BARKLEY RA: Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121:65-94, 1997.
3. BARKLEY RA: *Attention-deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Segunda edición. The Guilford Press. Nueva York, 1998.
4. BARKLEY RA, SHELTON TL, CROSSWAIT C, MOOREHOUSE M, FLETCHER K, BARRET S, JENKINS L, METEVIA L: Preschool children with disruptive behavior: three-year outcome as a function of adaptive disability. *Dev Psychopathol*, 14(1):45-67, 2002.
5. BARRY RJ, CLARKE AR, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: EEG coherence in attention-deficit/hyperactivity

- disorder: a comparative study of two DSM-IV types. *Clin Neurophysiol*, 113:579-585, 2002.
6. BARRY RJ, CLARKE AR, JOHNSTONE SJ: A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 114:171-183, 2003.
7. BELLAK L, BLACK R: Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Clin Ther*, 14:138-147, 1992.
8. BOSCH-BAYARD J, VALDES-SOSA P, VIRUES-ALBA T, AUBERT-VAZQUEZ E, JOHN ER, HARMONY T, RIERA-DIAZ J, TRUJILLO-BARRETO N: 3D statistical parametric mapping of EEG source spectra by means of variable resolution electromagnetic tomography (VARETA). *Clin Electroencephalogr*, 32(2):47-61, 2001.
9. BRADLEY JD, GOLDEN CJ: Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev*, 21:907-929, 2001.
10. BRESNAHAN SM, ANDERSON JW, BARRY RJ: Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 46:1690-1697, 1999.
11. BRESNAHAN SM, BARRY RJ: Specificity of quantitative EEG analysis in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 112:133-144, 2002.
12. CAPUTE AJ, NIEDERMEYER E, RICHARDSON F: The electroencephalogram in children with minimal cerebral dysfunction. *Pediatrics*, 41:1104-1114, 1968.
13. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes. *Psychiatr Res*, 81:19-29, 1998.
14. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 112:815-826, 2001.
15. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 112:2098-2105, 2001.
16. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: Electroencephalogram differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychophysiology*, 38:212-221, 2001.
17. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: Excess beta activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an atypical electrophysiological group. *Psychiatr Res*, 103:205-218, 2001.
18. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: Children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: an EEG analysis. *Psychiatr Res*, 111(2-3):181-190, 2002.
19. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: EEG analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading disabilities. *J Learn Disabil*, 35:276-285, 2002.
20. CLARKE AR, BARRY RJ, BOND D, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 164(3):277-284, 2002.
21. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M: EEG differences between good and poor responders to methylphenidate and dexamphetamine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 113(2):194-205, 2002.
22. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M, BROWN C: EEG evidence for a new conceptualization of attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 113:1036-1044, 2002.

23. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M, CROFT RJ: EEG differences between good and poor responders to methylphenidate in boys with the inattentive type of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 113(8):1191-1198, 2002.
24. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M, BROWN CR, CROFT RJ: Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive type. *Int J Psychophysiol*, 47(2):129-137, 2003.
25. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M, CLARKE DC, CROFT RJ: EEG activity in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 114:319-328, 2003.
26. CLARKE AR, BARRY RJ, McCARTHY R, SELIKOWITZ M, CLARKE DC, CROFT RJ: Effects of stimulant medications on children with attention-deficit/hyperactivity disorder and excessive beta activity in their EEG. *Clin Neurophysiol*, 114(9):1729-1737, 2003.
27. CHABOT RJ, SERFONTEIN G: Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry*, 40:951-963, 1996.
28. CHABOT RJ, ORGILL AA, CRAWFORD G, HARRIS MJ, SERFONTEIN G: Behavioral and electrophysiologic predictors of treatment response to stimulants in children with attention disorders. *J Child Neurol*, 14:343-351, 1999.
29. CHABOT RJ, DI MICHELE F, PRICHEP L, JOHN ER: The clinical role of computerized EEG in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13:171-186, 2001.
30. DIAMOND J: ADHD and EEG. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:575-576, 1997.
31. EVANS AC, COLLINS DL, NEELIN P, MACDONALD D, KAMBER M, MARRETT TS: Three-dimensional correlative imaging. Applications in human brain mapping. En: Thatcher R, Hallet M, Zeffiro T, John ER, Huerta M (eds.). *Functional Neuroimaging: Technical Foundations*. Academic Press, 145-161, Nueva York, 1994.
32. FERNANDEZ-BOUZAS A: El mapeo del electroencefalograma cuantificado en el estudio de diversas entidades patológicas intracraneales. Su relación con la tomografía computada. Tesis doctoral en Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, 1999.
33. FERNANDEZ-BOUZAS A, HARMONY T, BOSCH J, AUBERT E, FERNANDEZ T y cols.: Sources of abnormal EEG activity in the presence of brain lesions. *Clin Electroencephalogr*, 30(2):46-53, 1999.
34. FERNANDEZ-BOUZAS A, HARMONY T, FERNANDEZ T, SILVA-PEREYRA J, VALDES P y cols.: Sources of abnormal EEG activity in brain infarctions. *Clin Electroencephalogr*, 31(4):165-169, 2000.
35. FERNANDEZ-BOUZAS A, HARMONY T, FERNANDEZ T, AUBERT E, RICARDO-GARCELL J y cols.: Sources of abnormal EEG activity in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin Electroencephalogr*, 33(2):70-76, 2002.
36. FERNANDEZ T, HARMONY T, SILVA-PEREYRA J, FERNANDEZ-BOUZAS A, GERSENOWIES J y cols.: Specific EEG frequencies at specific brain areas and performance. *Neuroreport*, 11(12):2663-2668, 2000.
37. FERNANDEZ T, HERRERA W, HARMONY T, DIZ-COMAS L, SANTIAGO E y cols.: EEG and behavioral changes following neurofeedback treatment in learning disabled children. *Clin Electroencephalogr*, 34(3):145-152, 2003.
38. GREEN J: Association of behaviour disorder with an electroencephalographic focus in children without seizures. *Neurology*, 11:337-344, 1961.
39. HALPERIN JM, GITTELMAN R, KATZ S, STRUVE FA: Relationship between stimulant effect, electroencephalogram, and clinical neurological findings in hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 25:820-825, 1986.
40. HARMONY T, FERNANDEZ-BOUZAS A: Mapeo del EEG en el estudio de los pacientes con lesiones expansivas intracraneales. *Archivos Clínica Neurológica Querétaro*, 4:20-24, 1995.
41. HARMONY T, MAROSI E, DIAZ DE LEON AE, BECKER J, FERNANDEZ T: Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 75:482-491, 1990.
42. HARMONY T, MAROSI E, FERNANDEZ T, BERNAL J, SILVA J y cols.: EEG coherences in patients with brain lesions. *Int J Neuroscience*, 74:203-226, 1994.
43. HARMONY T, MAROSI E, BECKER J, RODRIGUEZ M, REYES A y cols.: Longitudinal quantitative EEG study of children with different performances on a reading-writing test. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 95(6):426-433, 1995.
44. HARMONY T, FERNANDEZ T, SILVA J, BOSCH J, VALDES P y cols.: Do specific EEG frequencies indicate different processes during mental calculation? *Neurosci Lett*, 266:25-28, 1999.
45. HERNANDEZ JL, VALDES P, BISCAY R, VIRUES T, SZAVA S y cols.: A global scale factor in brain topography. *Int J Neurosci*, 76:267-278, 1994.
46. HOFFMAN DA, LUBAR JF, THATCHER RW, STERMAN MB, ROSENFELD PJ y cols.: Limitations of the American Academy of Neurology and American Clinical Neurophysiology Society paper on QEEG. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11(3):401-407, 1999.
47. HUGHES JR, JOHN ER: Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11(2):190-208, 1999.
48. JOHN ER: Evaluación neurométrica de las disfunciones cognitivas. En: *Daño Cerebral: Diagnóstico y Tratamiento*. Harmony T, Alcaraz RV (eds.). Primera edición, cap. 8. Editorial Trillas, 180-237, México, 1987.
49. JOHN ER, PRICHEP LS: Los principios del análisis neurométrico en EEG y potenciales evocados. En: *Análisis Computado del EEG*. Ferrero RGA, Ferrero AR, Riquelme LA (eds.), cap. 8. FADEC, 110-135, Buenos Aires, 1995.
50. JOHN ER, KARMEL BZ, CORNING WC, EASTON P, BROWN D y cols.: Neurometrics. *Science*, 196:1393-1410, 1977.
51. JOHN ER, AHN H, PRICHEP L, TREPETIN M, BROWN D, KAYE H: Developmental equations for the EEG. *Science*, 210:1255-1258, 1980.
52. KLINKERFUSS G, LANGE P, WEINBERG W, O'LEARY J: Electroencephalographic abnormalities of children with hyperkinetic behaviour. *Neurology*, 15:883-891, 1965.
53. KUPERMAN S, JOHNSON B, ARNDT S, LINDGREN S, WOLRAICH M: Quantitative EEG differences in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(8):1009-1017, 1996.
54. LAZZARO I, GORDON E, WHITMONT S, PLAHN M, LI W y cols.: Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroencephalogr*, 29(1):37-42, 1998.
55. LINDEN M, HABIB T, RADOJEVIC: A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Biofeedback Self-Regulation*, 2:35-49, 1996.
56. MALHI P, SINGHI P: Diagnosis and management of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian J Pediatr*, 68(6):547-555, 2001.

57. MANN CA, LUBAR JF, ZIMMERMAN AW, MILLER CA, MUENCHEN RA: Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatr Neurol*, 8(1):30-36, 1992.
58. MATOUSEK M, PETERSEN I: Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. En: *Automatic Assessment of the EEG*. Kellaway P, Petersen I (eds.). Raven Press, Nueva York, 1973.
59. MONASTRA VJ, LUBAR JF, LINDEN M, VANDEUSEN P, GREEN G y cols.; Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology*, 13(3):424-433, 1999.
60. MONASTRA VJ, LUBAR JF, LINDEN M: The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology*, 15(1):136-44, 2001.
61. MONASTRA VJ, MONASTRA DM, GEORGE S: The effects of stimulants therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 27(4):231-249, 2002.
62. MURPHY KR, BARKLEY RA, BUSH T: Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis*, 190(3):147-157, 2002.
63. NASH JK: Treatment of attention deficit hyperactivity disorder with neurotherapy. *Clin Electroencephalogr*, 31:30-37, 2000.
64. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:182-193, 2000.
65. NUWER M: Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology*, 49:277-292, 1997.
66. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: *Trastornos Mentales y del Comportamiento Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico, CIE 10*. Meditor, 321-325, Madrid, 1992.
67. PASCUAL-MARQUI RD, MICHEL CM, LEHMAN D: Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18:49-65, 1994.
68. PASCUAL-MARQUI RD: LORETA in 3d solution space. *Newsletter*, 6:22-24, 1995.
69. PHILLIPS BB, DRAKE ME, HIETTER SA, ANDREWS JE, BOGNER JE: Electroencephalography in childhood conduct and behavior disorders. *Clin Electroencephalogr*, 24:24-30, 1993.
70. REYES-ZAMORANO E, RICARDO-GARCELL J, GALINDO Y VILLA G, CORTES J, OTERO G: Los procesos de la atención y el electroencefalograma cuantificados en un grupo de pacientes con Trastorno por Déficit de Atención. *Salud Mental*, 26(1):11-22, 2003.
71. RICARDO-GARCELL J, GALINDO Y VILLA G, BALDERAS E, REYES E, CORTES J, OTERO G: Hallazgos electrofisiológicos en un grupo de pacientes con Trastorno por Déficit de Atención. XVI Reunión de Investigación. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, septiembre, México, 2001.
72. RICARDO-GARCELL J, GALINDO Y VILLA G, BALDERAS E, REYES E, BARRAGAN E y cols.: Importancia de la sustracción de un Factor de Escala Global (FEG) de las medidas espectrales del EEG en un grupo de niños con TDA. *Rev Neurol*, 34 (separata):71-72, 2002.
73. RICARDO-GARCELL J, FERNANDEZ-BOUZAS A, HARMONY T, BALLESTEROS A, SALGADO MA y cols.: Importancia de la sustracción de un Factor de Escala Global de las potencias absolutas del electroencefalograma para la ubicación precisa de la actividad electroencefalográfica anormal. *Salud Mental*, 25:(1)25-34, 2002.
74. RICARDO-GARCELL J, FERNANDEZ-BOUZAS A, MARTINEZ ML y cols.: Relación entre imágenes por resonancia magnética e imágenes electroencefalográficas en un grupo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención. Informe preliminar. 22 International Congress of Radiology, Cancún, julio del 2002.
75. RICARDO-GARCELL J, GALINDO Y VILLA G, REYES E, ROBLES E, OTERO G y cols.: Relación entre la potencia absoluta del electroencefalograma y variables neuropsicológicas en un grupo de niños y adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención. *Saludarte* (Colombia), 8:27-40, 2003.
76. RICHER LP, SHEVELL MI, ROSENBLATT BR: Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*, 26(2):125-129, 2002.
77. ROSSITER TR, LA VAQUE TJ: A comparison of EEG biofeedback and psychostimulants in treating attention-deficit/hyperactivity disorders. *J Neurotherapy*, 1:48-59, 1995.
78. SCAHILL L, SCHWAB-STONE M: Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 9:541-55, 2000.
79. SCHMID RG, TIRSCH WS, REITMEIR P: Correlation of developmental neurological findings with spectral analytical EEG evaluations in pre-school age children. *Electroencephalogr clin Neurophysiol*, 103:516-527, 1997.
80. SILVER LB: Attention-deficit/hyperactivity disorder in adult life. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 9:511-523, 2000.
81. SMALL JG: Psychiatric disorders and EEG. En: *Electroencephalography (Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields)*. Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds.). Cuarta edición, cap. 30. Lippincott Williams & Wilkins, 603-620, Baltimore, 1999.
82. SMALL JG, SMALL IF, JAY S: Clinical EEG studies of short and long term stimulant drug therapy of hyperkinetic children. *Clin Electroencephalogr*, 9:186-194, 1978.
83. VALDES P, BOSCH J, GRAVE R, HERNANDEZ J, RIERA J y cols.: Frequency domain models of the EEG. *Brain Topogr*, 4: 309-319, 1992.
84. VALDES-SOSA P, GARCIA F, CASANOVA R: Variable resolution electromagnetic tomography. En: Wood C (ed). *Proceedings of the 10th International Conference on Biomagnetism, BIOMAG*. Santa Fe, Nuevo Mexico, 1996.
85. WEISS G: Attention deficit hyperactivity disorder. En: Lewis M (ed). *Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook*. Williams & Wilkins, 545-561, Baltimore, 1992.
86. WIKLER A, DIXON J, PARKER J: Brain function in children and controls: psychometric, neurological and electroencephalographic comparisons. *Am J Psychiatry*, 127:634-645, 1970.