



- ◆ Trabajo realizado por la Biblioteca Digital de la Universidad CEU-San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Bases neurobiológicas de la hiperactividad infantil

J. Cabanyes Truffino * y A. Polaino-Lorente **

* Unidad de Neurología del Comportamiento. Clínica Nuestra Señora de la Paz. Hnos. de San Juan de Dios. Madrid.

** Catedrático de Psicopatología. Facultad de Pedagogía. Universidad Complutense. Madrid.

TRAS UNA EXPLICACION ETIOPATOGENICA

YA en los primeros intentos de encontrar una etiología en la hiperactividad infantil se hablaba, en términos ambiguos y mal definidos, de una lesión cerebral. Se trataba de una lesión no demostrable macroscópicamente y poco verificable con las técnicas disponibles en aquella época, que llevó a utilizar con preferencia el término disfunción cerebral mínima. De este modo, se intentó dejar constancia, desde el principio, de la sospecha de una base neurobiológica en la hiperactividad infantil.

En esta línea, se han señalado anomalías neuropatológicas en cerebros de prematuros en correlación con trastornos cognitivos y del comportamiento en la infancia (Fuller)¹. Incluso, algunos autores (Frank y Ben-Nun)² han relacionado la presencia de hiperactividad motora con la mayor incidencia de daño cerebral precoz.

Por otra parte, varios autores (Werry³; Cabanyes⁴) han comunicado que la presencia de signos neurológicos menores es significativamente más frecuente en los niños hiperactivos que en la población normal.

En definitiva, varias de las aportaciones realizadas en el campo de la hiperactividad infantil apuntaban a una base neuroanatómica o neuroquímica en la etiopatogenia de este trastorno. De este modo, se podría hablar, en la hiperactividad infantil, de un fallo en el sustrato neurobiológico que predispone y condiciona pautas y estilos cognitivo-comportamentales, bajo determinados factores externos, en las diferentes situaciones ambientales en las que se encuentran estos niños. Desde esta perspectiva neurobiológica es interesante revisar algunos hallazgos neuroanatómicos y neuroquímicos obtenidos en los últimos años.

BASES ANATOMICAS

La experiencia clínica en lesiones cerebrales en seguida puso en relación algunos síntomas de los síndromes frontales con la hiperactividad infantil, pretendiendo señalar la existencia de una disfunción frontal en este trastorno.

En este sentido, se ha demostrado la importancia de la superficie orbitaria de los lóbulos frontales en la coordinación de varios tipos de actividades somatomotoras y visceromotoras. Esto es debido a la convergencia sobre esta región de numerosas aferencias sensoriales bilaterales. Al mismo tiempo, se sabe que esta área constituye la mayor representación neocortical de las aferencias del sistema límbico, ampliamente implicado en procesos de aprendizaje y de la vida afectiva. Por otra parte, la superficie orbitaria del lóbulo frontal es el punto superior de un poderoso sistema descendente de inhibición y sincronización. De este modo,

parece ser que toda la información aferente de distintas partes del cuerpo y las que regulan las respuestas afectivas son analizadas e integradas en la región orbitaria frontal (Pribham y Luria)⁵.

Sobre esta base, y conociendo la existencia de numerosas conexiones entre los lóbulos frontales y el neocórtex, se han podido obtener con éxito modelos animales de trastorno por déficit de atención tras lesión prefrontal o en el neocórtex, observándose la reversibilidad de los síntomas con la administración de metilfenidato (Millichap)⁶. También en experimentación animal, se ha podido observar cómo la lesión de la cabeza del caudado produce hiperactividad motora, déficit de memoria y de atención y una pobre ejecución de las tareas cognitivas (Oberg y Divac)⁷. Estos mismos estudios señalan que el caudado ejerce una modulación —predominantemente inhibitoria— de la actividad polisensorial, por medio del tálamo. Las entradas polisensoriales en el estriado parecen estar relacionadas con las funciones de alerta y orientación ante los estímulos.

Del mismo modo, otra estructura central como es el núcleo accumbens recibe proyecciones, de naturaleza dopaminérgica, desde diferentes estructuras límbicas y aferencias glutaminérgicas desde el córtex de asociación prefrontal. A su vez, el núcleo accumbens envía proyecciones, de naturaleza gabaérgica, a los núcleos de los ganglios basales, preferentemente al pálido y la sustancia negra (Reibaud)⁸. De este forma, el núcleo accumbens actúa como unión funcional entre el sistema límbico y las estructuras motoras (Mogenson)⁹. En consecuencia, el núcleo accumbens se considera punto de convergencia de las influencias cognitivas y motivacionales del córtex y del sistema límbico con las proyecciones de las estructuras motoras (fig. 1).

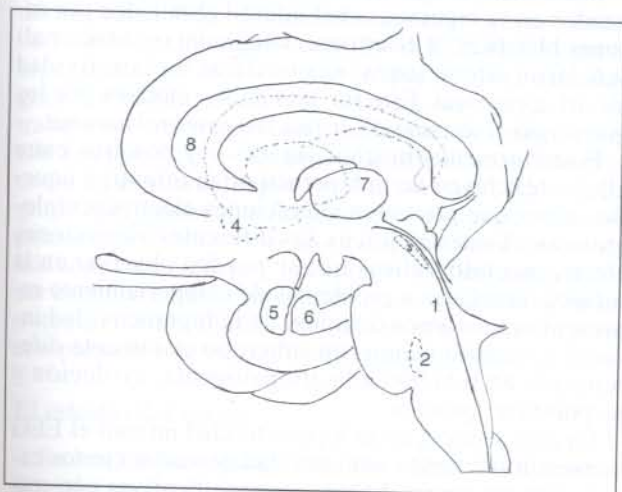


Fig. 1.—Principales estructuras neuronales del sistema límbico y tronco del encéfalo. 1. Locus coeruleus. 2. Núcleo mayor del rafe. 3. Núcleo dorsal del rafe. 4. Núcleo accumbens. 5. Amígdala. 6. Hipocampo. 7. Tálamo. 8. Cuerpo calloso.

Por otra parte, parece ser que el locus coeruleus tiene un papel importante en la capacidad de responder a los estímulos ambientales. Aston-Jones¹⁰ observó cómo la actividad de este pequeño grupo neuronal noradrenérgico es fundamental en el mantenimiento del nivel de vigilancia y en las conductas de exploración del entorno.

En conjunto, la falta de persistencia en la finalización de un plan trazado puede ser debido a una disfunción frontal, por su influencia sobre el sistema límbico para generar la suficiente motivación o ser consecuencia de una deficiente actuación del sistema límbico en su modulación frontal. Para algunos autores, la falta de previsión en la ejecución de tareas es una manifestación de la no disponibilidad, en los procesos de decisión frontal, de la evaluación límbica de los posibles resultados, según las diferentes estrategias (Hicks)¹¹.

En definitiva, el sustrato neuroanatómico de la hiperactividad infantil parece estar básicamente representado en los lóbulos frontales y en las estructuras diencefalomesencefálicas.

FUNDAMENTOS NEUROQUÍMICOS

En líneas generales se han planteado dos grandes hipótesis neuroquímicas: una sugiere una deficiencia dopaminérgica; y la otra, señala un déficit noradrenérgico. Ambas tienen un importante soporte empírico y farmacológico: el metilfenidato y la dextroanfetamina facilitan la acción de la dopamina y liberan noradrenalina, observándose, en el plano del comportamiento, una mejoría en la atención y en la actividad motora.

Por otra parte, como es sabido, tanto el estriado como la corteza frontal son estructuras ricas en neuronas dopaminérgicas, y ambas parecen estar implicadas en el sustrato neuroanatómico de la hiperactividad infantil.

Para algunos autores (Jensen y Grafinkel)¹², la dopamina es el principal neurotransmisor en la patogenia de la hiperactividad infantil. Según estos autores, existiría un estado hipodopaminérgico, como consecuencia de una disminución del recambio de dopamina o de una hipersensibilidad a la liberación de dopamina.

El locus coeruleus (que como se ha comentado se encuentra implicado en el sustrato anatómico de la hiperactividad infantil) tiene una naturaleza bioquímica enteramente noradrenérgica y su regulación es llevada a cabo por diferentes sistemas neuronales de características distintas (Aston-Jones y cols.)¹⁰. Así, se conoce que la acetilcolina ejerce una fuerte acción excitadora sobre estas neuronas, al igual que la sustancia P y el factor liberador de corticotropina (CRF). Por el contrario, los opiáceos disminuyen su actividad y es conocida la abundancia de receptores opiáceos en el locus coeruleus. Del mismo modo, los receptores alfa-

2 adrenérgicos se encuentran en elevada concentración en este grupo neuronal.

La adrenalina actúa como inhibidor tónico de las neuronas del locus coeruleus, modulando los niveles de estimulación necesarios para la activación de este núcleo. Un desequilibrio en la síntesis de adrenalina o en el número o afinidad de los receptores alfa-2 adrenérgicos conduce a una incapacidad para mantener el adecuado umbral de descarga de las neuronas del locus coeruleus (Mefford y Potter¹³).

En definitiva, en la patofisiología de la hiperactividad infantil parecen encontrarse implicados los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico. Esta hipótesis queda reforzada por los conocimientos actuales de la neurofarmacología, precisamente por aquellas sustancias que se han mostrado eficaces en el tratamiento de la hiperactividad infantil. Sin embargo, algunos estudios preclínicos y clínicos sugieren que el sistema serotoninérgico puede desempeñar un papel también significativo en la patogenia de este trastorno (Greenberg y Coleman)¹⁴.

UNA HIPOTESIS ETIOPATOGENICA

Las aportaciones de la neuroanatomía y los hallazgos bioquímicos nos informan de datos de gran interés en la búsqueda de la etiopatogenia de la hiperactividad infantil.

Mefford y Potter¹³ sostienen que la hiperactividad infantil es la expresión de una excesiva vigilancia, dentro de los mecanismos normales de monitorización de los estímulos ambientales. Para estos autores, la disfunción primaria de la hiperactividad infantil consiste en un umbral bajo de reactividad para los estímulos sensoriales. Este umbral bajo es consecuencia de la ruptura en el balance de liberación de adrenalina y noradrenalina, que inhibe la liberación de la transmisión de estímulos sensoriales y la activación del locus coeruleus. A su vez, esta activación es regulada por receptores adrenérgicos somatodendríticos alfa-2, en respuesta a la liberación local de adrenalina o noradrenalina. Al mismo tiempo, debido al desequilibrio en el metabolismo neuronal de la noradrenalina y adrenalina (primariamente en el tronco cerebral), las aferencias adrenérgicas al locus coeruleus pueden fracasar en la inhibición directa de las neuronas de éste, o bien fallar en la inhibición de las aferencias excitatorias del locus coeruleus. Todo ello lleva a un umbral bajo para las respuestas de orientación y las reacciones ante los estímulos.

A su vez, las respuestas corticales y autonómicas a estos estímulos son el resultado de la activación del locus coeruleus. Es decir, se produce un estado de hipervigilancia que depende directamente del locus coeruleus.

En consecuencia, un fallo en el mantenimiento del umbral de estimulación adecuado de las neuronas del

locus coeruleus pudiera ser la causa de las manifestaciones del comportamiento de los niños hiperactivos.

En síntesis, una alteración en el sistema noradrenérgico se presenta como necesaria en la etiopatogenia de la hiperactividad infantil, pero resulta insuficiente para explicar la totalidad de la clínica de este trastorno. Posiblemente, la misma disfunción en el sistema noradrenérgico interactúe sobre la biosíntesis de la dopamina (Aston-Jones)¹⁰, contribuyendo a la patofisiología de la hiperactividad infantil.

Por último, teniendo en cuenta la disfunción del lóbulo frontal, implicado en este trastorno, y las complejas relaciones entre la corteza y el estriado, se ha sugerido un modelo patofisiológico comprensivo, según el cual las influencias inhibitorias de la actividad del lóbulo frontal, de naturaleza noradrenérgica, actúan sobre las estructuras inferiores (fundamentalmente sobre el estriado) en las que predomina el sistema dopaminérgico que, a su vez, modula la actividad de los niveles superiores (Zametkin y Rapoport)¹⁵. A esto habría que añadir el significativo papel del locus coeruleus y del sistema límbico, así como el posible efecto regulador de otros neurotransmisores.

A la luz de los conocimientos actuales, cabría plantearse la hiperactividad infantil, desde el punto de vista bioquímico, como un cuadro heterogéneo, que obligaría a establecer subgrupos y explicaría algunos de esos rasgos clínicos peculiares y la diferente respuesta al tratamiento que es posible observar en algunos casos. Queda aún por determinar si esta heterogeneidad es de orden cuantitativo o cualitativo.

EVALUACION NEUROFISIOLOGICA

Inicialmente, algunos estudios neurofisiológicos realizados en la hiperactividad infantil (limitados por razones históricas al electroencefalograma convencional) señalaron alteraciones inespecíficas en la actividad eléctrica cerebral. Este fue uno de los motivos por los que surgió el término de *disfunción cerebral mínima*.

Posteriormente, muchos autores —y nosotros entre ellos— excluyen de la hiperactividad infantil a aquellos niños que presentan alteraciones electroencefalográficas. A nuestro juicio, las diferentes alteraciones electroencefalográficas que se pueden observar en la infancia asociadas a problemas de comportamiento representan trastornos distintos de la hiperactividad infantil o, cuando menos, un subgrupo claramente diferenciado en relación a la etiopatogenia, evolución y respuesta terapéutica.

En este sentido, en la hiperactividad infantil el EEG convencional tiene como utilidad descartar ciertos casos, pero no aporta diferencias significativas con respecto a la población normal.

Por el contrario, en el momento actual, disponemos de nuevas técnicas neurofisiológicas que están apor-

tando datos interesantes sobre la fisiopatología de la hiperactividad infantil. Someramente detallaremos algunos hallazgos en esta línea.

Las respuestas psicofisiológicas neriféricas

Estas técnicas, con sus limitaciones, son un cierto reflejo de la respuesta del sistema nervioso central a los estímulos externos. En consecuencia, estas respuestas son diferentes según el tipo de estímulo y su presentación témporo-espacial. Así, ante un estímulo esperado se producen una serie de respuestas de anticipación, que preparan la llegada del estímulo y que son manifestación del estado de alerta del individuo.

En concreto, el sistema nervioso autónomo presenta cambios registrables, que son conocidos como respuestas de anticipación. En este sentido, Porges y colaboradores¹⁶ hallaron, en niños con hiperactividad, una respuesta cardíaca anormal, relacionada con los defectos en la realización de las tareas, que se normalizaba, paralelamente a la mejora en el rendimiento, tras la administración de psicoestimulantes.

En la misma línea de valoración de respuestas del sistema nervioso autónomo, el estudio de la actividad electrodérmica, en niños hiperactivos, ha aportado algunos datos interesantes sobre la neurofisiología de este trastorno. La labilidad electrodérmica indica la frecuencia de respuestas inespecíficas o espontáneas y su tasa de habituación. Este parámetro se ha demostrado eficaz en la predicción de la capacidad de vigilancia (Sostek)¹⁷. En este sentido, Satterfield y Dawson¹⁸ encontraron niveles más bajos de conductividad electrodérmica en los niños hiperactivos que en los controles normales. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores (Zahn y cols.)¹⁹. Los estudios llevados a cabo en la actividad electrodérmica han sido realizados mayoritariamente antes de la publicación de los criterios del DSM-III para la hiperactividad infantil, por lo que adolecen de una gran heterogeneidad en la muestra empleada. En un trabajo más reciente, Conte y Kinsbourne²⁰ distinguieron *a priori*, dentro del grupo de niños diagnosticados como hiperactivos, según los criterios del DSM-III, un grupo que presentaba una actividad electrodérmica espontánea estable y otro con características típicas de labilidad; sin embargo, los autores no llegaron a realizar estudios correlacionales de estos resultados con los obtenidos en la clínica de cada grupo y tampoco los compararon con los sujetos del grupo control.

El estudio del sueño

Se han hecho algunos estudios sobre las características del sueño en los niños hiperactivos. Las manifestaciones clínicas de estos niños hacen pensar que es muy probable que presenten alteraciones en el sueño. Uno de los criterios diagnósticos de este trastorno, que

de hecho se recogen en el DSM-III, es la inquietud durante el sueño. Los padres señalan con frecuencia que los niños se despiertan numerosas veces y que se mueven mucho mientras duermen.

Kaplan y su grupo²¹ realizaron un triple estudio de los trastornos del sueño en niños hiperactivos en edad preescolar. Los resultados de este trabajo indican que los padres de estos niños consideran realmente que sus hijos tienen problemas con el sueño, a causa de sus frecuentes despertares. De hecho, los niños hiperactivos se levantan durante la noche dos veces más que los controles. Sin embargo, el número total de horas de sueño y la latencia de inicio no muestran diferencias significativas con respecto a los niños control. Los datos de este trabajo fueron obtenidos mediante cuestionarios que evalúan los parámetros estudiados, por lo que habría que introducir aquí otras variables como la del umbral de tolerancia y la de la capacidad de los padres de detectar, durante el sueño, los cambios experimentados por sus hijos.

El estudio de la actividad eléctrica cerebral, durante el sueño, en los niños hiperactivos, ha aportado datos diversos y contradictorios. En general, las muestras empleadas han sido escasas y no equiparables y, habitualmente, se han obtenido registros parciales.

Los potenciales evocados

Los potenciales evocados han demostrado tener particular interés en el estudio de los procesos cognitivos. En el adulto normal han sido ampliamente analizados, en tareas que requieren atención o capacidad para clasificar, y se considera que son indicativos de distintos procesos cognitivos (Donchin y cols.²²; Ritter y cols.²³). Los diferentes trabajos han centrado su estudio, preferentemente, en el análisis de tres componentes de los llamados potenciales evocados endógenos: N2, Nd y P3b.

En conjunto, los diferentes componentes del potencial evocado permiten valorar en el individuo, su capacidad de discriminación, de análisis y de codificación de los estímulos.

Los estudios realizados valorando los distintos componentes de los potenciales evocados en la hiperactividad infantil han aportado datos significativos y de gran utilidad para una mejor comprensión de dicho trastorno. Algunos trabajos de investigación en este campo han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sujetos controles normales y aquellos diagnosticados de hiperactividad infantil (Buchsbaum y Wender²⁴; Loiselle y cols.²⁵; Satterfield y Schell²⁶).

Numerosos estudios parecen señalar que los niños con TDAH muestran un déficit en la selección o codificación de la información. Con frecuencia estos niños son descritos como perezosos y, en consecuencia, como personas que realizan un menor esfuerzo en las ta-

reas que reclaman su atención. Es decir, independientemente de la existencia de posibles trastornos en el procesamiento de la información, pondrían menos esfuerzo que el requerido para la correcta realización de esas tareas. Casi siempre, sin embargo, es muy difícil distinguir entre lo que se entiende por pereza (que corresponde al plano comportamental) y el trastorno del procesamiento de la información (que se sitúa en el plano cognitivo).

Los hallazgos encontrados en el estudio de los potenciales evocados, han permitido delimitar con mayor precisión cuáles son los defectos de base en el TDAH. Así, el trabajo de Callaway y Halliday²⁷ sugiere que la latencia del componente N100 refleja el esfuerzo realizado para la captación del estímulo. El grado de esfuerzo requerido en una tarea varía en función de su dificultad, siendo menor en las tareas pasivas que en las activas o tras su automatización.

De acuerdo con ello, los autores no encuentran diferencias significativas, al estudiar la latencia del componente N100, entre los niños con TDAH y los controles. Según esto, no hay evidencia de un defecto en el procesamiento de las características físicas del estímulo en la hiperactividad infantil. Es decir, la identificación de un estímulo, en cuanto a sus rasgos físicos, es igual en unos niños que en otros. Posiblemente, pues, las diferencias residan en la identificación, en lo que se refiere a su significación.

Satterfield y Schell²⁶ encontraron una amplitud de N2 anormalmente pequeña en los niños con TDAH. También se ha encontrado una disminución significativa en la amplitud de la P3b (Holcomb y cols.)²⁸, junto con una mayor diferencia de amplitudes en N2 y P3b, correspondientes a los estímulos diana, durante las tareas de atención. Loiselle y su grupo²⁵ encuentran, asimismo, que los niños con TDAH, frente a los estímulos diana, muestran unas respuestas P300 con una latencia y una amplitud menores que los niños control. Estos datos, correlacionados con las respuestas prematuras e inexactas que realizan, sugieren que el acortamiento de la latencia del componente P3b es la expresión bioeléctrica de la existencia de un trastorno en el procesamiento de la información.

Más recientemente, Robaye y cols.²⁹ comunicaron un aumento de la amplitud de la P250 fronto-central en los niños con TDAH, independientemente de cuál sea la naturaleza del estímulo empleado.

En conjunto, los estudios con potenciales evocados en la hiperactividad infantil señalan diferencias significativas con los niños control, sugiriendo diferentes modos de elaborar, procesar y responder a los estímulos externos.

Los estudios topográficos

Los registros de potenciales evocados han aportado (y siguen aportando) una interesantísima información

sobre la neurofisiología del TDAH. Sin embargo, la posibilidad de disponer de campos múltiples y simultáneos de registro en la superficie craneal, permite obtener una información muy valiosa sobre los potenciales regionales, vinculados estrechamente a sus generadores corticales.

El grupo de Satterfield³⁰ realizó un estudio topográfico de los potenciales evocados auditivos, en niños con TDAH y los compararon con un grupo control. En este estudio, encontraron una disminución significativa de la amplitud de N2 y Nd en los niños con TDAH. Más en concreto, la disminución de la amplitud de N2 la obtuvieron exclusivamente frente a estímulos diana y no ante estímulos irrelevantes, lo que hace pensar que no se trata de un nivel distinto de activación global del sistema nervioso central, sino de un procesamiento diferente de los estímulos, en función de su forma de presentación. Según estos autores, la diferencia N2 diana/irrelevante es significativamente menor en los niños con TDAH, que en los controles.

En conjunto, la presencia de unos potenciales N2 y Nd pequeños, sugiere una pobre discriminación y procesamiento de los estímulos que requieren atención. Estos datos se podrían traducir en el plano comportamental como dificultad para reconocer las situaciones ambientales inusuales o peligrosas, en estrecha conexión con la bien conocida tendencia de estos niños a los accidentes.

Por otra parte, las respuestas de orientación (representadas, en el plano neurofisiológico, por el componente N2) parecen estar vinculadas a los niveles de actividad de la noradrenalina (Aston-Jones)¹⁰. La liberación de noradrenalina tras un estímulo exógeno, se traduce en un aumento de la relación señal/ruido, que incrementa la sensibilidad hacia los cambios físicos, en los acontecimientos ambientales. Estos resultados, por otra parte, son coherentes con los observados en niños con TDAH tras el tratamiento con sustancias catecolaminérgicas.

En resumen, se podría decir que los niños con TDAH tienen un déficit en la capacidad de discriminación de los estímulos representativos, expresado por una anomalía en los procesos automáticos de diferenciación, que queda reflejada en una disminución del componente N2. Se evidencia también una alteración en el procesamiento frontal de la información, que señala un control de la voluntad sobre la atención de los estímulos, lo que queda expresado por una menor amplitud del componente Nd.

El estudio desarrollado por nuestro grupo (Cabanyes y cols.)³¹, empleando la cartografía cerebral como técnica de exploración, pone de manifiesto que los niños con TDAH tienen dificultades para conseguir el nivel de activación cerebral adecuado a la tareas cognitivas realizadas. De forma significativa, hemos obtenido diferencias en la activación frontal y del hemisferio izquierdo, en el mantenimiento de la atención y la lectu-

ra, respectivamente (fig. 2). Por el contrario, en nuestro estudio, no encontramos diferencias, en el patrón de cartografía cerebral, en situación basal de reposo psicofísico. Otros autores también han encontrado diferencias significativas en la cuantificación topográfica de la actividad bioeléctrica cerebral (Mann y cols.)³².

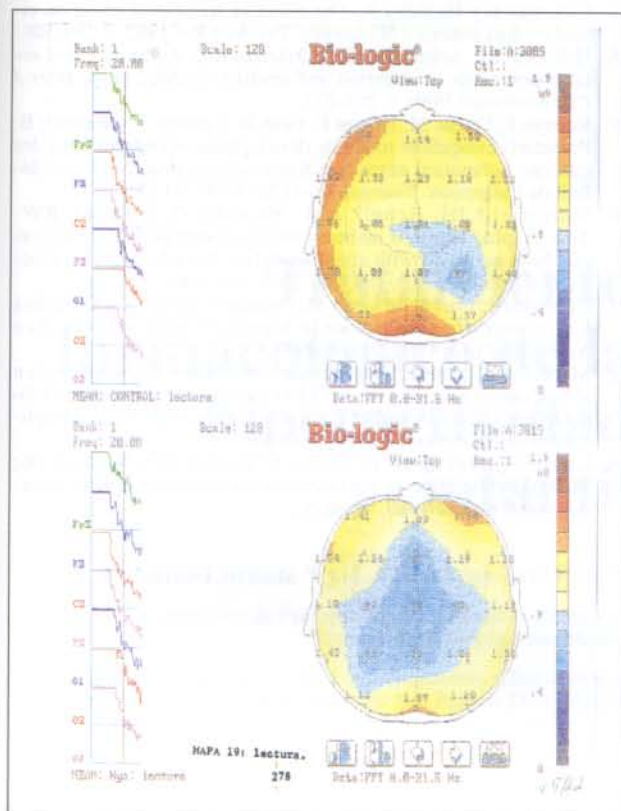


Fig. 2.—Estudio de cartografía cerebral durante la tarea de lectura en voz baja. Mapa superior: grupo control. Mapa inferior: grupo hiperactivo. Diferencias estadísticamente significativas en la activación del hemisferio izquierdo durante la lectura.

Lou y su equipo³³, en la replicación de un estudio previo de evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) mediante tomografía por emisión de positrones (PET), constataron una hipoperfusión de las regiones del estriado en los niños con TDAH. Esta hipoperfusión era estadísticamente significativa en el lado derecho, en los niños que presentaban TDAH puro, mientras que aparecía en ambos estriados, en los niños que tenían asociados otros déficit neurológicos. Al administrar metilfenidato a los niños con TDAH, en correlación con la mejora clínica, se observó un aumento de la perfusión en las regiones centrales y un descenso relativo en las áreas corticales motoras y

sensoriales. Las observaciones de estos autores sugieren que existe una disfunción del estriado en los niños con TDAH que, posiblemente, tenga un papel primordial en su patogenia, ya que esta disfunción es parcialmente reversible con el metilfenidato.

Como consecuencia de los datos aportados por la anatomía y fisiopatología del sistema nervioso central, en la hiperactividad infantil, uno de los mecanismos patogénicos de este trastorno podría corresponder a un defecto en la inhibición de la actividad polisensorial, por parte de un estriado disfuncionante. A su vez, teniendo en cuenta la particular vulnerabilidad a la isquemia de estas estructuras, como consecuencia de su localización a media distancia de la arteria cerebral anterior y media, los distintos factores que inciden en el período perinatal podrían tener un papel importante en la etiología de esta disfunción del estriado.

BIBLIOGRAFIA

1. Fuller PW, Guthrie RD y Alvord EC: A proposed neuropsychological basis for learning disabilities in children born prematurely. *Dev Med Child Neurol* 1983, 25:214-231.
2. Frank Y y Ben Num Y: Toward a clinical subgrouping of hyperactive and nonhyperactive attention deficit disorder. Results of a comprehensive neurological and neuropsychological assessment. *AJDC* 1988, 142:153-155.
3. Werry JS, Minde K, Guzman A, Weiss G, Dogan K y Hoy E: Studies on the hyperactive child: VII. Neurological status compared with neurotic and normal children. *Amer J Orthopsychiat* 1972, 42:442-451.
4. Cabanyes J, Avila C y Polaino-Lorente A: Signos neurológicos menores e hiperactividad infantil: ¿un nuevo paso en el avance nosológico? *An Esp Pediat* 1991, 34(6):436-440.
5. Pribham KH y Luria AR: *Psychophysiology of the frontal lobes*. New York. Academic Press. 1973.
6. Millichap JG: Neuropharmacology of hyperkinetic behavior: response to methylphenidate correlation with degree of activity and brain damage. En Vemadakis A y Weiner N (eds). *Drugs and the developing brain*. New York. Plenum Press. 1974.
7. Oberg RGE y Divac I: Cognitive functions of the neostriatum. En Divac I y Oberg RGE (eds). *The neostriatum*. Elmsford, N.Y. Pergamon Press Inc., 1977, 291-315.
8. Reibaud M, Blanc G, Studler J-M, Glwinski J y Tassin JP: Non-DA prefronto-cortical efferents modulate D1 receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1984, 305:43-50.
9. Mogenson GJ, Jones DL y Yim CY: From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 1980, 14:69-97.
10. Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nickell WT y Shipley MT: The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 1986, 234:734-737.
11. Hicks RE, Mayo JP y Clayton CJ: Differential psychopharmacology of methylphenidate and the neuropsychology of childhood hyperactivity. *Inter J Neurosci* 1989, 45:7-32.
12. Jensen JB y Garfinkel BD: Neuroendocrine aspects of attention deficit hyperactivity disorder. *Endocr Metabol Clin N Amer* 1988, 17(1):111-129.
13. Mefford IN y Potter WZ: A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med Hypoth* 1989, 29:33-42.
14. Greenberg A y Coleman M: Depressed 5-hydroxyindole levels associated with hyperactive and aggressive behavior: relationship to drug response. *Arch Gen Psychiat* 1976, 33:331-336.

15. Zametkin AJ y Rapoport JL: Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1987, 26(5):676-686.
16. Porges SW, Walter GF, Korb RJ y Sprange RL: The influences of methylphenidate on heart rate behavioral measures of attention in hyperactive children. *Child Develop* 1975, 46:727-733.
17. Sostek AJ: Effects of electrodermal lability and payoff instructions on vigilance performance. *Psychophysiol* 1987, 15:561-568.
18. Satterfield JH y Dawson ME: Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology* 1971, 8:191-197.
19. Zahn TP, Abate F, Little BC y Wender FH: Minimal brain dysfunction, stimulant drugs, and autonomic nervous system activity. *Arch Gen Psychiat* 1975, 32:381-387.
20. Conte R y Kinsbourne M: Electrodermal lability predicts presentation rate effects and stimulant drug effects on paired associate learning in hyperactive children. *Psychophysiology* 1988, 25(1):64-70.
21. Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA y Moghadam HK: Sleep disturbance in preschool-aged hyperactive and nonhyperactive children. *Pediatrics*, 1987, 80(6):839-844.
22. Dochin E, Heffley E, Hillyard SA, Loveless N, Maltzman Y, Ohman A, Rosler F, Ruchkin D y Siddle D: Cognition and event-related potentials II: The orienting reflex and P300. En Karrer R, Cohen J y Tueting P (eds). *Brain information: event-related potentials*. New York. Academy of Sciences. 1984, 39-57.
23. Ritter W, Ford JM, Gaillard AWK, Harter MR, Kutas M, Naatanen R, Poloch J, Renault B y Rohrbaugh J: Cognition and event-related potentials I: The relation of negative potentials and cognition processes. En Karrer R, Cohen J y Tueting P (eds). *Brain information: event-related potentials*. New York. Academy of Sciences. 1984, 24-38.
24. Buchsbaum M y Wender P: Average evoked responses in normal and minimally brain dysfunctioned children treated with amphetamine: a preliminary report. *Arch Gen Psychiat* 1973, 23:764-770.
25. Loiselle DL, Stamm JS, Maitinsky S y Whipple SC: Evoked potential and behavioural signs of attentive dysfunction in hyperactive boys. *Psychophysiology*, 1980, 17:193-201.
26. Satterfield JH y Schell AM: Childhood brain function differences in delinquent and non-delinquent hyperactive boys. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984, 57:199-207.
27. Callaway E y Halliday R: The effect of attentional effort on visual evoked potential N1 latency. *Psychiat Res* 1982, 7:299-308.
28. Holcomb PJ, Ackerman PT y Dykman RA: Auditory event-related potentials in attention and reading disabled boys. *Inter J Psychophysiol* 1986, 3:263-273.
29. Robaye P, Dugas M, Breton F, Grob R, Lesevre N y Renault B: Potentiels évoqués et mode de développement cognitif chez des garçons présentant entre 6 et 8 ans une hyperactivité avec déficit de l'attention. *Neurophysiol Clin* 1990, 20:1333.
30. Satterfield JH, Schell AM, Nicholas T y Backs RW: Topographic study of auditory event-related potentials in normal boys and boys with attention deficit disorder with hyperactivity. *Psychophysiology* 1988, 25(5):591-606.
31. Cabanyes J, García de León M, Polaino-Lorente A y González L: Cartografía cerebral en la hiperactividad infantil. *Rev Neurofisiol Clin* 1990, 3(3-4):3947.
32. Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA y Muenchen RA: Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediat Neurol* 1992, 8:30-36.
33. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H y Nielsen JB: Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989, 46:48-52.