

APORTACIONES NEUROFISIOLÓGICAS AL ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS POR DEFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)

E. Bauzano-Poley
Servicio de Neurofisiología Clínica.
H. R. U. Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

La significativa incidencia (entre el 3 y el 5 % de los niños en edad escolar) y la creciente preocupación por el conocimiento de los trastornos con déficit de atención, con o sin hiperactividad, (TDA, TDAH), ha puesto de manifiesto la necesidad que existe de encontrar un marcador biológico que pueda servir de ayuda al diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Desde la publicación de Still sobre "niños con inhibición de la voluntad y marcada incapacidad para concentrarse y mantener la atención", se ha buscado el marcador biológico que nos oriente hacia un mal funcionamiento neuropsicológico y, mediante el cual se pueda objetivar el diagnóstico.

La Neurofisiología Clínica, que tiene como misión la exploración funcional del sistema nervioso mediante diversos procedimientos y técnicas, no ha sido ajena a esta preocupación.

Los TDAH han sido objeto de numerosos estudios en los últimos años, y entre ellos se encuentran trabajos dedicados a la exploración neurofisiológica. Teniendo en cuenta las relaciones causales de este cuadro, la investigación y los resultados de los trabajos han ido cambiando. Primero se pensaba que este trastorno tenía una causa orgánica, y los estudios trataban de encontrar hallazgos que avalaran dicha hipótesis, posteriormente con el concepto de disfunción cerebral mínima (Clemet 1966) se pensó que la alteración tenía un carácter de dismaduración y posteriormente se le otorgó un sentido psiquiátrico "déficit de atención con hiperactividad" (incapacidad para mantener la atención e impulsividad). Pero en realidad desconocemos la etiología del TDAH, y actualmente se piensa en: Factores genéticos, , factores metabólicos, hipofunción dopaminérgica, factores ambientales, factores psicosociales (escasa motivación, frustración), y factores orgánicos.

Sabemos que en estos niños, la desatención, hiperactividad e impulsividad, les hace vulnerables a sufrir dificultades en el área cognitiva y social y en el área del lenguaje con predominio de trastorno del lenguaje oral o escrito (20-60%) y que estos casos presentan mayor número de alteraciones en el EEG.

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

Los estudios neurofisiológicos de los niños con TDA-H, se han orientado fundamentalmente hacia: Estudios electroencefalográficos (EEG), tanto con EEG convencional como con EEG cuantificado (EEGc), estudios polisomnográficos (PSG), estudios con potenciales evocados de troncoencéfalo (PET), y estudios con potenciales evocados cognitivos (PEC).

ESTUDIOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS (EEG)

El EEG estudia la actividad bioeléctrica cerebral mediante la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo. En un EEG estudiamos: La actividad de base, los ritmos y frecuencias, la amplitud, la morfología, la organización temporo-espacial, la reactividad a estímulos y las posibles anomalías superpuestas.

En los EEG de niños con TDAH, es frecuente la presencia de lentificaciones anormales, difusas o intermitentes, en relación al rango de edad (en un 30-60 % de los casos). Estas lentificaciones EEG presentan características inespecíficas, poco concluyentes.

Otro hallazgo frecuente es la presencia de ondas lentas posteriores (regiones parieto-occipitales y temporales posteriores). Las anomalías lentas en el EEG, han sido etiquetadas de diversas formas, "patrón de baja maduración", hallazgos EEG no correlacionables con la clínica, etc. Pero aunque el trazado puede ser normal o algo lento no se ha encontrado un patrón específico en los TDAH.

En algunos EEG convencionales llaman la atención los hallazgos de anomalías epileptiformes en niños que no han presentado clínica de crisis.

Se han definido como descargas epileptiformes electroencefalográficas (DEE) los grafoelementos patológicos que aparecen en el EEG, tanto generalizados como focales, sin que se acompañen de manifestaciones clínicas epilépticas, que en ocasiones se coinciden con alteraciones neuropsicológicas que pueden afectar a las funciones cognitivas, el rendimiento escolar, la conducta y el comportamiento.

Los denominados "ritmos funcionales", aunque no comportan patología "*per se*", se han relacionado con alteraciones de conducta. Estos signos EEG (las puntas esporádicas durante el sueño, las puntas-ondas a 6 Hz, las puntas positivas a 14 y 6 Hz y los trenes de ondas theta temporales en el adormecimiento), se han considerado como alteraciones paroxísticas transitorias benignas (APTB). Estos signos deberían de ser valorados en estudios más amplios, en niños con TDAH.

Para poder determinar objetivamente los episodios de afectación cognitiva transitoria, así como su relación fisiopatogénica con las descargas epileptiformes electroencefalográficas, contamos con los vídeo-EEG, que se realizan simultáneamente con test computarizados. Los resultados de estas exploraciones y las consecuencias clínicas de las descargas epileptiformes electroencefalográficas mencionadas, difieren según éstas sean generalizadas o focales. Para las generalizadas, se observa una mayor repercusión sobre las funciones cognitivas en general, y para las focales, alteraciones más específicas como consecuencia de la zona cerebral en donde se localiza el foco paroxístico. Cuando la descarga se inicia en el hemisferio cerebral izquierdo, la principal afectación es sobre las funciones verbales, y cuando la descarga se inicia en el hemisferio cerebral derecho, afecta más a las funciones visuales y espaciales.

En estudios de niños portadores de puntas centrotemporales, con y sin crisis epilépticas asociadas, referidos a un grupo control, los niños afectados mostraban diferencias de

maduración neuropsicológica, conductual e incluso intelectual respecto a los controles. Además se observó que la frecuencia de las puntas tenían mayor importancia que la frecuencia de las crisis, sobre las repercusiones neuropsicológicas.

Las descargas EEG sin expresión clínica, no sólo se generan en sujetos con epilepsia durante los periodos intercríticos, sino que también pueden producirse en individuos que no presentan epilepsia. Los niños con trastornos del aprendizaje presentan descargas paroxísticas subclínicas, de forma mucho más frecuente que los niños con un rendimiento escolar adecuado.

La presencia de descargas paroxísticas subclínicas, implican la aparición de un trastorno cognitivo transitorio que se pone de manifiesto en una mayor latencia de respuesta o en un mayor número de errores durante la realización de distintas tareas.

Por la importancia que poseen los lóbulos frontales para los procesos cognitivos, las descargas que asientan en esta localización, tienen una especial significación.

La asociación epilepsia, trastorno del lenguaje, trastorno de conducta y alteración electroencefalográfica (EEG) es un hecho observado desde hace tiempo, en el estudio de pacientes epilépticos. Los niños con trastornos del lenguaje, presentan mayor proporción de alteraciones EEG y también existe mayor frecuencia de crisis convulsivas y alteraciones EEG en pacientes con trastornos del lenguaje.

Es conocida la asociación trastorno del lenguaje y epilepsia que podemos observar en el síndrome de Landau-Kleffner (SLK), donde la afasia parece ser la causa de la aparición de descargas epilépticas en las áreas del lenguaje, y en menor grado, en la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño (EPOCS) y en la epilepsia parcial benigna atípica. La mejoría clínico-EEG de estas entidades, se relaciona con la desaparición de las alteraciones EEG durante el sueño.

LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA CUNTIFICADA (EEGc)

Permite descomponer en bandas de frecuencia la actividad bioeléctrica cerebral analógica, y tras un proceso de digitalización, compararla con valores normales de referencia; su representación gráfica es la cartografía cerebral. El EEG cuantificado sirve para cuantificar los hallazgos del EEG y representarlo en forma de mapas. Sus indicaciones son: la valoración evolutiva en el tiempo y el estudio dinámico de áreas.

Se ha utilizado el EEG cuantificado para el estudio de los niños con TDAH. Es sabido que la relación de los ritmos theta/alfa y theta/beta están en relación con la edad. En los niños con TDAH, se ha observado un aumento de la cantidad absoluta de ondas theta en áreas frontales, pero quizás, por la diferencia de protocolos y/o criterios no se han alcanzado conclusiones claras.

Las diferencias con mas frecuencia descritas, se han encontrado en áreas anteriores y en la actividad alfa. En el grupo de niños con TADH las frecuencias lentas aparecen como dominantes en zonas parietales del hemisferio derecho.

Durante la realización de test visuales (tachar caras y expresiones diferentes en series de tres), se observa que, en niños normales la frecuencia dominante en áreas frontales es la beta, y en niños con hiperactividad, lo es la frecuencia lentas en áreas frontales y la frecuencia alfa en zonas centrales y regiones posteriores. En estos niños, tras la administración de metilfenidato, se obtiene una sustitución de la actividad lenta por frecuencias mas rápidas como ha puesto de manifiesto, en una publicación reciente el Dr. Valdizan.

Determinados alimentos, como el azúcar, remolacha, colorantes, trigo, leche de vaca, plátanos, huevos, cítricos, cacao, vaca cerdo y nueces, incrementan el cuadro y parece que produce

cambios detectables en la cartografía (cambios de la actividad beta en zona fronto-temporal. Este hecho, se piensa que es debido a que el SNC y el Sistema digestivo comparten neurotransmisores y receptores constituyendo un circuito integrado.

LA POLISOMNOGRAFÍA (PSG)

El estudio poligráfico de sueño, en el que se recogen, además de la actividad cerebral, los movimientos oculares, el tono muscular, el electrocardiograma, y parámetros respiratorios, también se ha empleado para el estudio de los niños con TDAH.

En los EEG de sueño con poligrafía, de los niños con TDAH, se ha observado dificultad para conciliar el sueño, menor umbral auditivo (umbral de alertamiento auditivo más bajo durante la fase II de sueño, lo que facilita los despertares), sueño poco eficaz y poco reparador, y despertar precoz. Así mismo, se ha observado un aumento de la cantidad absoluta y relativa de movimientos y una prevalencia del síndrome de pierna inquieta y del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño.

Busby encuentra alargamiento de la latencia del primer estadio REM en estos niños y Picchietti, ha descrito una mayor prevalencia de los movimientos periódicos de los miembros durante el sueño en niños con TDAH, que aparece en el 85% de estos niños, de los cuales el 62% tiene más de 5 movimientos / hora de sueño y el 23 % restante más de 20 movimientos /hora de sueño. Muchos movimientos coinciden con alertamientos, con tiempo total de sueño disminuido y alargamiento de la latencia de sueño (superiores a 30 minutos). También se observa que los niños con TDAH tienen mayor número de antecedentes familiares de mioclonus nocturno y de síndrome de pierna inquieta, lo que le induce a pensar que ambos hechos están genéticamente ligados y pueden compartir un déficit dopaminérgico.

LOS POTENCIALES EVOCADOS

Los PE son el resultado de la promediación de múltiples estímulos. Cada respuesta se localiza en un punto en el tiempo, después de la presentación de un estímulo (auditivo visual, somestésico).

Para el estudio de los niños con TDAH se han utilizado fundamentalmente los potenciales evocados auditivos, de tronco cerebral (PET), y los potenciales evocados cognitivos (P300)

POTENCIALES EVOCADOS DE TRONCO

Los potenciales evocados de tronco se realizan mediante estímulos auditivos repetidos con promediación de sus respuestas. En los niños con TDAH se han encontrado hallazgos variados, desde disminución de la amplitud hasta alteraciones en las latencias, reflejada en el tiempo de conducción central (TCC) resultado de restar las latencias entre la onda I y la V.

Las latencias alargadas traducen retardo de la transmisión de la señal y la disminución de la amplitud traduce inactividad de la población neuronal. En niños con TDAH se han visto incrementos significativos en las latencias de las ondas I a la III en niñas y de la I a la V en niños.

LOS POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS (P 300)

La respuesta P300, es un potencial positivo obtenido tras la presentación de un estímulo poco frecuente (estímulo diana 20%, al azar) para el cual se ha instruido al individuo sobre la

realización de una tarea concreta cuando se presenta de entre otra serie de estímulos repetitivos y frecuentes (estímulos no diana 80% de las estimulaciones). Se utiliza el método del paradigma oddball, modalidad auditiva y visual. Los estímulos pueden ser visuales (por ejemplo, mostrar las letras AX y marcar la X solo si va precedida de una A), ó auditivos, con estímulos de diferentes características entremezclados. Se instruye al sujeto para atender al estímulo raro y contar las veces que este aparece. La respuesta neurofisiológica a los dos estímulos se recoge por separado.

La respuesta normal obtenida para el estímulo raro es un componente de dos ondas negativas (N1 y N2) y dos positivas (P2 y P3) donde la P3 aparece alrededor de los 300 ms. y se relaciona con los procesos de anticipación, de atención selectiva y de elaboración de la percepción de un estímulo al que el individuo debe dar una respuesta. La respuesta P300, se supone que se genera en hipocampo (relación con memoria y aprendizaje) y alcanza su máxima amplitud sobre los electrodos de la línea media (Cz, Pz)

En Neurofisiología, se han usado los potenciales evocados cognitivos o de larga latencia provocados por la elaboración sensorial del individuo frente al estímulo, cuyas respuestas se relacionan con funciones cognitivas superiores, especialmente con la atención. Su empleo se debe a que los niños con TDAH cometen mas errores y son mas lentos en las pruebas de atención sostenida.

Durante la infancia se produce una maduración de la onda P300 de forma que la latencia se va acortando y la amplitud predomina en regiones centroparietales. Este proceso constituye un marcador del desarrollo.

Numerosos autores han comprobado en niños con TDA-H respecto a niños normales, cambios en la componente de la P300 en la amplitud, en la latencia, y en la distribución topográfica con una frontalización de la respuesta. Estas alteraciones se han visto modificadas tras tratamiento con metilfenidato.

REFERENCIAS

1. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* 1902;i:1008-12,1077-82,1163-8
2. Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain Dev* 1993; 15: 23-30
3. Aarts JHP, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107: 293308.
4. Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S117.)
5. Matricardi M, Brinciotti M, Paoletta A, Porro G, Benedetti P. Neuropsychological correlates of subclinical paroxysmal EEG activity in children with epilepsy. II. Quantitative aspects. *Funct Neurol* 1989; 4: 241-6.
6. Bulteau C, Jambaque I, Viguier D, Kieffer V, Dellatolas G, Dulac O. Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 319-27.
7. Binnie CD. Cognitive effects of subclinical EEG discharges. *Neurophysiol Clin* 1996; 26: 138-42.
8. KasteleijnNolst Trenite DG, Smit AAM, Velis DN, Willemse J, Van EmdeBoas W. Online detection of transient neuropsychological disturbances during EEG discharges in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 4650.
9. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646-51.)
10. Álvarez A, Pérez MC, Morenza L. Neuropsychological assessment of learning disabled children with paroxysmal EEG activity. *N Issues Neurosci* 1992; 4: 40-54.
11. Morgade RM, Pérez MC, Álvarez A, Rojas J, Díaz L. EEG paroxístico y trastornos cognitivos transitorios en niños con problemas de aprendizaje. *CENIC Ciencias Biológicas* 1999; 30: 94-6

12. González A, Álvarez A, Morgade RM, Jiménez JC, Galán L, López I, et al. Comparison of EEG abnormal activities in learning disabled, behavioural disordered and normal children. *Arch Inst Nac Neurol Neurocir (Mex)* 1993; 8: 67-72.
13. Binnie CD, KasteleijnNolst DGA, Smit AM, Wilkins AJ. Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition. *Epilepsy Res* 1987; 1: 239-45.
14. EstévezGonzález A, GarcíaSanchez C, BarraquerBordas L. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurol* 2000; 31: 566-77.
15. Carvajal Molina F, IglesiasDorado J, MorgadeFonte RM, Martín- Plasencia P, PérezAbalo MC. Estudio neuropsicológico de niños de 8 a 15 años que presentan descargas paroxísticas subclínicas lateralizadas y bajo rendimiento escolar. *Rev Neurol* 2003; 36: 212-8.
16. Dalby M. Aetiological studies in language retarded children. *Neuropadiatrae* 1977; 8 (suppl): 499-500
17. Campos-Castelló J. Epilepsia y trastornos del lenguaje. *Rev neurol.* 2000;30(supl 1): S 89-S 94
18. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957; 7:523-530
19. Patry G, Lyagouby S, Tassinari CA. Subclinical "Electrical Status Epilepticus" Induced by Sleep in Chlidren. *Arch. Neurol.* 1971; 24:242-252
20. Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical Benign Partial Epilepsy of Childhood. *Develop. Med. Child Neurol.* 1982;24:281-292
21. C. Castañeda-Cabrero, G. Lorenzo-Sanz, E. Caro-Martínez, J.M. Galán-Sánchez, J. Sáez-Álvarez, P. Quintana-Aparicio, F. Paradinas-Jiménez. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad *REV NEUROL* 2003; 37 (10): 904-908
22. C. Casas Fernández, F. Belmonte Avilés, M.V. Fernández Fernández, E. Recuero Fernández, T. Rodríguez Costa, C. López Soler, R. Domingo Jiménez, A. Puche Mira Afectación cognitiva transitoria por actividad electroencefalográfica paroxística subclínica.. S 21 *REV NEUROL* 2002; 35 (Supl 1): S21-S29
23. C. Castañeda-Cabrero, G. Lorenzo-Sanz, E. Caro-Martínez, J.M. Galán-Sánchez, J. Sáez-Álvarez, P. Quintana-Aparicio, F. Paradinas-Jiménez. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad *REV NEUROL* 2003; 37 (10): 904-908
24. Valdizan JR, Navascues MA, Sebastián MV. Cartografía cerebral y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurología* 2001, 32 (2): 127-132
25. Busby K, Firestone P, Pivick RT. Sleep patterns in hyperkinetic and normal children. *Sleep* 1985; 4 (4): 366-83.
26. M. Bernal-Lafuente , J.R. Valdizán, J. García-Campayo. Estudio polisomnográfico nocturno en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *REV NEUROL* 2004; 38 (Supl 1): S103-S110
27. Sutton S, Braren M, Zubin J. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150:1187-8.
28. Chiapa KH, ed. Evoked potentials in clinical medicine. New York: Raven Press; 1989.
29. P. Smeyers. Estudios de potenciales evocados en niños con síndrome por déficit de atención e hiperactividad. *Rrev neurol* 1999; 28 (Supl 2): S 173-S 176
30. Klorman R. Cognitive event related potentials in attention deficit disorder. *J Learning Dis* 1991; 24:130-9.
31. Rodriguez Saez E. Otero Costas J, Revola Quinteiro JL. Maduración de la onda P300 en la infancia y la adolescencia. *Rev Neurofisiol Clin* 1992;5:29-35
32. Uclés P, Lorente S. Electrophysiologic measures of delayed maturation in attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Child Neurol* 1996;11:155-6
33. Frank Y, Seiden JA, Napolitano B. Event-related potentials to an 'oddball' paradigm in children with learning disabilities with or without attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroencephalogr* 1994; 25: 136-41.
34. Narbona J, Artieda J. Effect du methylphenidate sur la composante P300 des potentiels évoqués tardifs dans le déficit d'attention. *ANAE* 1994;29:189-92
35. Sangal JM, Sangal RG, Persky B. Abnormal auditory P300 topography in attention deficit disorder predicts poor response to pemoline. *Clin Electroencephalogr* 1995;26:204-13
36. J.R. Valdizan. Evaluación diagnóstica y bases terapéuticas del metilfenidato de liberación inmediata en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev neurol* 2004; 38 (6): 501-506
37. M^a Jesús Presentación Herrero, M^a Angeles Martínez Benedicto. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y potenciales evocados cognitivos. Proyecto de investigación. *Jornades de Foment de la Investigació Universitat Jaime I.*