

Evaluación neuropsicológica de la eficacia del metilfenidato-OROS en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

B. Rubio-Morell ^a, R. Martín-González ^b, O. Herreros-Rodríguez ^a, P. González-Pérez ^b,
S. Hernández-Expósito ^b, I. Quintero-Fuentes ^b, R. Gracia-Marco ^a

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA EFICACIA DEL METILFENIDATO-OROS EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Resumen. Introducción. El déficit dopaminérgico y noradrenérgico en los circuitos frontoestriatales es considerado como la base bioquímica del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Estas alteraciones parecen explicar parte de sus déficit cognitivos, entre los cuales están las funciones ejecutivas. El metilfenidato incrementa la biodisponibilidad dopaminérgica y noradrenérgica en la corteza prefrontal y los ganglios basales. Este hecho supone beneficios inmediatos en el incremento de la atención y un descenso de la impulsividad. Menos documentado está el efecto del metilfenidato sobre las funciones ejecutivas y, en concreto, sobre la memoria de trabajo. Objetivos. Evaluar si el metilfenidato-OROS incrementa el rendimiento de los TDAH en diversos parámetros atencionales y en tareas de memoria de trabajo, y estudiar si las diferencias entre el grupo con TDAH y el grupo control desaparecen tras un mes de tratamiento con metilfenidato-OROS. Sujetos y métodos. Se seleccionaron 11 pacientes con TDAH y 11 sujetos control equiparados en edad, cociente intelectual, años de escolaridad y nivel socioeconómico. Se administró un protocolo neuropsicológico en tres momentos: antes del tratamiento, tras una sola dosis y tras un mes de tratamiento con metilfenidato-OROS. Se administró el mismo protocolo neuropsicológico al grupo control. Resultados. Se encontraron diferencias en memoria de trabajo tras un mes de tratamiento y en parámetros atencionales tras una sola toma en el grupo con TDAH. Las diferencias iniciales entre el grupo con TDAH y el grupo control en memoria de trabajo dejaron de ser significativas tras un mes de tratamiento. Conclusión. El metilfenidato-OROS mejora el rendimiento atencional desde la primera dosis y la memoria de trabajo verbal tras un mes de administración diaria. [REV NEUROL 2008; 46: 602-8]

Palabras clave. Atención. Funciones ejecutivas. Memoria de trabajo. Metilfenidato-OROS. Neuropsicología infantil. TDAH.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es una patología del neurodesarrollo caracterizada por la presencia de inatención, hiperactividad y niveles elevados de impulsividad—según criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4 ed. (DSM-IV) [1]—. Con índices de prevalencia que oscilan entre el 7 y el 17% de niños en edad escolar, entre el 4 y el 5% en adultos [2], y ratios en función del género de 3 a 1 (varón/mujer), es clásico establecer la existencia de tres subtipos (inatento, hiperactivo-impulsivo y combinado). En el contexto neurobiológico se considera que el TDAH está causado, en gran medida, por un déficit dopaminérgico y noradrenérgico en los circuitos frontoestriatales que afectan al funcionamiento ejecutivo en el rendimiento cognitivo [3,4]. Las funciones ejecutivas son las capacidades mentales necesarias para la formulación de objetivos y la planificación de estrategias idóneas con el fin de alcanzar dichos objetivos optimizando el rendimiento [5]. Representan capacidades cognitivas que se sitúan en el nivel más elevado de la jerarquía cognitiva [6]. A partir de la literatura neuropsicológica, Daigneault et al [7] consideran que las funciones ejecutivas incluyen:

- Planificación y ejecución de las secuencias de respuesta planeadas.
- Autorregulación de la conducta en respuesta a las contingencias ambientales.
- Memoria de trabajo.
- Fluidez verbal y fluidez de diseño.
- Segmentación espaciotemporal y organización de eventos.

El patrón de resultados generalmente encontrado en niños con TDAH pone de manifiesto un déficit en la capacidad de planificar y llevar a cabo un objetivo [8-10], de inhibir conductas [11-14], de cambiar de estrategias ante la demanda del medio [12,14-16] y en fluidez verbal [16-18]. Por último, en los niños con TDAH también se encuentran déficit en las estrategias de almacenamiento y evocación del material aprendido [19-22].

En esta línea se sitúan los resultados evidenciados por la población con TDAH en el control ejecutivo de la atención y en la memoria de trabajo. Específicamente, la atención sostenida y selectiva, que se vincula anatómicamente con la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal, parece ser deficitaria en niños con TDAH [23,24]. Por otro lado, la memoria de trabajo representa el componente cognitivo más importante de la capacidad ejecutiva [25] y se considera crucial para la realización de todas las operaciones y conductas que se insertan bajo el dominio de funciones ejecutivas [26]. Abundante bibliografía evidencia que esta función es deficitaria en niños con TDAH [27,28].

Los psicoestimulantes, en concreto el metilfenidato, constituyen los fármacos de primera elección para el tratamiento de los síntomas nucleares del TDAH. Son moléculas simpaticomiméticas estructuralmente similares a las catecolaminas endógenas. Su mecanismo de acción parece localizarse tanto en el sis-

Aceptado tras revisión externa: 21.04.08.

^a Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. ^b Departamento de Psicobiología y Metodología de las CC. Facultad de Psicología. Universidad de La Laguna. La Laguna, Tenerife, España.

Correspondencia: Dr. Sergio Hernández Expósito. Departamento de Psicobiología y Metodología de las CC. Facultad de Psicología. Universidad de La Laguna. Campus de Guajara. E-38205 La Laguna (Tenerife). Fax: +34 922 317 461. E-mail: sexposit@ull.es

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Características demográficas de la muestra.

Grupo		Edad	Años de escolaridad	Cociente intelectual
Control (n = 11)	Media	9,27	4,27	104,82
	DT	2,01	2,00	13,33
TDAH (n= 11)	Media	8,91	4,82	92,73
	DT	2,26	3,22	14,16

TDAH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad; DT: desviación típica.

tema nervioso central como en el periférico, incrementando la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica [29]. Aunque el bloqueo de los transportadores de dopamina es el efecto farmacológico inicial, el incremento en la liberación de dopamina y la activación de receptores dopaminérgicos son los responsables de los efectos conductuales [29].

La respuesta clínica a los psicoestimulantes es dosisdependiente, con una farmacocinética lineal, es decir, a mayor dosis, más efectivo es el fármaco, si bien el tratamiento siempre debe ser individualizado. Podemos objetivar efectos inmediatos del metilfenidato sobre los síntomas nucleares, en concreto, en incrementar la atención y disminuir la impulsividad y la hiperactividad [30,31]. Los psicoestimulantes también han mostrado efectos beneficiosos en el ámbito cognitivo, fundamentalmente sobre el aprendizaje y el rendimiento académico. Algunos estudios muestran un aumento en la vigilancia, control de impulsos, coordinación motora fina y tiempo de reacción [32-35]. Además, se han encontrado efectos positivos en memoria a corto plazo y aprendizaje de material verbal y no verbal [28]. Sin embargo, en contraposición con la amplia gama de publicaciones acerca del efecto de este fármaco sobre los síntomas nucleares del trastorno, está menos documentado el posible efecto en las funciones ejecutivas y, en concreto, en la memoria de trabajo. Aunque empieza a existir una bibliografía considerable, los resultados no siempre son consistentes, e incluso llegan a ser contradictorios. Este hecho puede deberse a múltiples factores, como la selección de la muestra, los criterios diagnósticos empleados, la existencia de comorbilidad, el uso de dosis fijas o variables (dosis eficaz), la variabilidad inter e intraindividual, los fenotipos neuropsicológicos, la cuantificación de la respuesta en función de la mejoría conductual respecto a la cognitiva y, por último, las limitaciones metodológicas de las evaluaciones neuropsicológicas repetitivas [36]. Un aspecto adicional que hemos de considerar a la hora de evaluar los efectos beneficiosos de la medicación estimulante sobre el rendimiento cognitivo es el perfil de respuesta que generalmente se obtiene. En efecto, de forma contraria a la respuesta clínica ante el fármaco, de naturaleza lineal, diversos trabajos de investigación identifican una respuesta cuadrática del fármaco en el rendimiento cognitivo [37], de forma que las dosis medias serían las más eficaces. Estos hallazgos son consistentes con los estudios de modulación catecolaminérgica de neuronas prefrontales [38] y con un estudio reciente [39] donde se muestra que dosis altas de metilfenidato empeoran la función de la corteza prefrontal, observándose en los sujetos múltiples errores de perseveración en tareas de inhibición.

El conjunto de trabajos referidos anteriormente evidencia la necesidad de profundizar en este tipo de estudios que solventen las dificultades metodológicas comentadas. Este es el objetivo

central del presente estudio. En concreto, pretendemos evaluar la eficacia del metilfenidato en su forma de administración retardada (OROS) sobre el rendimiento ejecutivo en pacientes diagnosticados de TDAH. Este objetivo general se cristaliza en los siguientes objetivos específicos: en primer lugar, queremos responder a la cuestión de si el efecto del metilfenidato se observa tras una única toma del fármaco o, por el contrario, si es necesaria su administración crónica para observar mejoras significativas. Por otro lado, los diseños de investigación implementados posibilitarán responder a la cuestión de si las diferencias iniciales encontradas entre sujetos con TDAH y sujetos control en cuanto a rendimiento neuropsicológico se mitigan tras un mes de tratamiento diario con este fármaco.

SUJETOS Y MÉTODOS

Muestra

La muestra experimental estuvo constituida por 11 niños diagnosticados de TDAH según los criterios del DSM-IV [1], en la Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Universitario de Canarias. Como criterios de inclusión consideramos:

- Presentar una puntuación $\geq 1,5$ desviaciones estándares (DE) por encima de la media, tanto en la escala de Conners para padres y profesores [40] como en la *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS)* [41].
- No haber recibido tratamiento farmacológico para el TDAH.
- Tener una edad comprendida entre 7 y 12 años.
- Mostrar preferencia manual diestra y cociente intelectual (CI) > 80 .

El grupo control estuvo formado por 11 niños seleccionados de colegios de la misma área geográfica, que no cumplieran criterios del DSM-IV para el TDAH, y cuya puntuación en la escala Conners para padres y profesores era < 1 DE de la media. Además, se equiparó el grupo control con el grupo experimental en edad, CI, preferencia manual y nivel de escolaridad.

Los criterios de exclusión determinados en ambos grupos fueron:

- Presentar historia de enfermedad neurológica y/o psiquiátrica comórbida.
- Tener un CI < 80 .
- Padecer una enfermedad crónica.
- Estar o haber estado expuesto a tratamiento psicoestimulante.
- Estar o haber estado expuesto a drogas de abuso.

Se evaluó a ambos grupos mediante un conjunto de pruebas neuropsicológicas destinado a cuantificar el rendimiento en memoria de trabajo verbal y visual y en diversos componentes de la atención. Las características demográficas de los sujetos experimentales y de los controles aparecen en la tabla I.

Metodología

Para el diagnóstico se recurrió a los criterios del DSM-IV, texto revisado, la escala ADHD-RS-IV de DuPaul para padres y profesores, la escala de Conners para padres y profesores, el cuestionario evolutivo-entrevista clínica y el diagnóstico clínico realizado por un especialista con experiencia en psiquiatría infanto-juvenil. Para evaluar el nivel de inteligencia se utilizó la escala de inteligencia de Weschler para niños revisada (WISC-R) [42]. Por último, para la evaluación de la preferencia manual se recurrió al test de preferencia manual de Harris [43].

El protocolo neuropsicológico implementado estuvo constituido por las siguientes pruebas:

Test de atención d2 de Brickenkamp [44]

Evalúa la atención selectiva, la velocidad de procesamiento, el seguimiento de instrucciones y la bondad de la ejecución en una tarea de discriminación de estímulos visuales similares. Posibilita, por tanto, la estimación de la atención y la concentración.

Test de memoria de frases de Siegel y Ryan [45] (adaptada de [46])

La tarea consiste en presentar al sujeto frases que carecen de la última palabra y que deben completarse. Tras la escucha en un primer nivel de dos frases, y completadas éstas en su última palabra por el sujeto, éste deberá evo-

car el conjunto de palabras que faltaban, enunciándolas en el mismo orden de aparición. Se presentan tres ensayos por nivel, y los niveles aumentan progresivamente su dificultad (dos palabras a recordar en el primer nivel hasta cinco en el último). La puntuación viene dada por el último nivel que se ejecuta correctamente, esto es, el número máximo de palabras capaz de retener. La prueba constituye una medida de *span* de memoria de trabajo verbal.

Test de dígitos (WISC-R) [42]

Evalúa la memoria de trabajo de mantenimiento en su versión directa y la memoria de trabajo manipulativa en la presentación inversa.

Test de span visual (WMS-R)

Esta prueba es una versión visuoespacial de las medidas de *span* realizadas por Wechsler en la forma revisada de su escala de memoria [47]. Se compone de dos partes; un *tapping* directo y un *tapping* inverso.

Diseño

El estudio se estructuró en tres fases. En la primera se evaluó el nivel de inteligencia y la preferencia manual y se implementó el protocolo neuropsicológico al grupo control y al grupo experimental. En la segunda fase se administró el protocolo neuropsicológico a cada sujeto del grupo experimental trascurridas cuatro horas de la primera toma de metilfenidato-OROS. En la tercera fase se administró el protocolo neuropsicológico al grupo experimental tras un mes de toma diaria del fármaco. Se evaluó a todos los sujetos en las mismas condiciones horarias y período escolar. La dosis de metilfenidato-OROS se estimó en función del peso: 18 mg para niños con peso inferior a 25 kg y 36 mg para aquellos cuyo peso fuese superior a 25 kg. Se administró diariamente, entre las 8 y las 9 de la mañana. El momento de evaluación se estableció cuatro horas después de la toma del fármaco para asegurar que el sujeto presentaba niveles terapéuticos. No se requirió reajuste del fármaco en función de la respuesta clínica o efectos secundarios. Para averiguar si existían diferencias en las variables neuropsicológicas en los distintos momentos de administración del metilfenidato-OROS, es decir, tras una sola toma y tras la toma diaria durante un mes, se realizó un diseño de medidas repetidas en tres momentos: pretest (pacientes *naive*), postest 1 (tras una sola toma de metilfenidato-OROS) y postest 2 (tras un mes de toma diaria de metilfenidato-OROS). Por otro lado, para determinar si las diferencias iniciales encontradas entre el grupo con TDAH y el grupo control se mitigaban tras la toma de metilfenidato-OROS, se elaboró un diseño factorial con la variable grupo (controles-TDAH) como factor intergrupo, siendo la variable dependiente el rendimiento de los sujetos en las distintas pruebas neuropsicológicas administradas.

RESULTADOS

Los datos se estudiaron mediante el análisis multivariado de la varianza (MANOVA) y la comparación por pares, ambas pruebas incluidas en el paquete estadístico SPSS 13.0 para Windows. Cuando las diferencias eran significativas entre los momentos de evaluación y/o los grupos experimentales, se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene. Si las diferencias halladas en esta última eran significativas, se recurrió a la prueba robusta de igualdad de medias de Welch.

Tabla II. Medias, desviaciones típicas (entre paréntesis), valores del estadístico de contraste y probabilidad asociada, en función del momento de la evaluación en el diseño de medidas repetidas, para las variables dependientes de atención (grupo TDAH).

	Pretest	Postest 1	Postest 2	t	p
TR	218,27 (71,87)	272,36 (91,03)		-4,02	< 0,01
	218,27 (71,87)		282,73 (103,34)	-4,08	< 0,01
		272,36 (91,03)	282,73 (103,34)	-1,46	NS
TA	75,18 (37,42)	106,64 (44,13)		-4,36	< 0,01
	75,18 (37,42)		114,45 (45,88)	-4,70	< 0,01
		106,64 (44,13)	114,45 (45,88)	-3,32	< 0,01
O	12,00 (16,56)	7,00 (8,28)		1,03	NS
	12,00 (16,56)		4,09 (5,48)	1,55	NS
		7,00 (8,28)	4,09 (5,48)	1,65	NS
C	7,09 (8,83)	7,27 (10,24)		-0,12	NS
	7,09 (8,83)		4,82 (8,31)	1,28	NS
		7,27 (10,24)	4,82 (8,31)	1,53	NS
TOT	199,45 (82,57)	258,09 (104,19)		-5,43	< 0,01
	199,45 (82,57)		273,82 (112,88)	-5,49	< 0,01
		258,09 (104,19)	273,82 (112,88)	-2,71	< 0,05
CON	68,09 (44,85)	109,73 (45,68)		-3,81	< 0,01
	68,09 (44,85)		109,64 (52,32)	-4,85	< 0,01
		109,73 (45,68)	109,64 (52,32)	0,01	NS
TR+	21,82 (4,93)	25,91 (7,06)		-2,61	< 0,05
	21,82 (4,93)		27,00 (8,63)	-2,65	< 0,05
		25,91 (7,06)	27,00 (8,63)	-1,08	NS
TR-	9,55 (5,62)	14,82 (7,82)		-2,89	< 0,05
	9,55 (5,62)		13,55 (7,66)	-1,97	NS
		14,82 (7,82)	13,55 (7,66)	1,88	NS
VAR	12,18 (5,63)	11,09 (4,01)		0,46	NS
	12,18 (5,63)		13,45 (4,42)	-0,50	NS
		11,09 (4,01)	13,45 (4,42)	-1,96	NS
E	19,09 (20,71)	14,27 (17,96)		0,91	NS
	19,09 (20,71)		8,91 (12,34)	1,97	NS
		14,27 (17,96)	8,91 (12,34)	2,77	< 0,05
%E	11,39 (13,12)	8,74 (11,21)		2,71	< 0,05
	11,39 (13,12)		5,47 (8,95)	2,86	< 0,05
		8,74 (11,21)	5,47 (8,95)	2,75	< 0,05

TR: total de respuestas; TA: total de aciertos; O: omisiones; C: comisiones; TOT: efectividad total en la prueba; CON: índice de concentración; TR+: línea con mayor número de elementos intentados; TR-: línea con menor número de elementos intentados; VAR: índice de variación; E: total de errores; %E: porcentaje de error; NS: no significativo.

Diseño de medidas repetidas

Análisis de la atención

En el análisis de resultados de las variables atencionales se encuentra un efec-

Tabla III. Medias, desviaciones típicas (entre paréntesis), valores del estadístico de contraste y probabilidad asociada, en función del momento de la evaluación en el diseño de medidas repetidas, para las variables dependientes de memoria de trabajo (grupo TDAH).

	Pretest	Postest 1	Postest 2	t	p
MTS	2,55 (0,52)	2,55 (1,03)		0,00	NS
	2,55 (0,52)		2,91 (0,70)	-2,39	< 0,05
		2,55 (1,03)	2,91 (0,70)	-1,70	NS
DD	4,18 (1,77)	4,64 (1,12)		-1,46	NS
	4,18 (1,77)		4,45 (1,21)	-0,82	NS
		4,64 (1,12)	4,45 (1,21)	1,00	NS
DI	3,18 (1,07)	3,55 (1,50)		-1,00	NS
	3,18 (1,07)		3,36 (0,92)	-0,69	NS
		3,55 (1,50)	3,36 (0,92)	0,56	NS
SVD	4,73 (1,27)	4,55 (1,44)		0,48	NS
	4,73 (1,27)		4,82 (1,25)	-0,32	NS
		4,55 (1,44)	4,82 (1,25)	-1,00	NS
SVI	4,18 (1,72)	4,64 (1,28)		-1,30	NS
	4,18 (1,72)		4,64 (1,36)	-1,34	NS
		4,64 (1,28)	4,64 (1,36)	0,00	NS

MTS: test de memoria de trabajo de Siegel; DD: *span* de dígitos directos; DI: *span* de dígitos inversos; SVD: *span* visual directo (WMS-III); SVI: *span* visual inverso (WMS-III); NS: no significativo.

to principal de la variable 'momento de evaluación' para total de respuestas (TR) ($F_{(1)} = 16,62; p = 0,002$), total de aciertos (TA) ($F_{(1)} = 22,11; p = 0,001$), efectividad total en la prueba (TOT) ($F_{(1)} = 30,15; p = 0,0001$), porcentaje de error (%E) ($F_{(1)} = 8,19; p = 0,02$) y línea con mayor número de elementos intentados (TR+) ($F_{(1)} = 7,04; p = 0,02$). Este efecto principal encontrado se analizó posteriormente según el procedimiento de comparación por pares. En la variable TR se obtuvo una diferencia significativa entre los resultados mostrados por los niños con TDAH en el pretest y en el postest 1; dicha diferencia desaparece en el contraste postest 1 frente a postest 2 y se obtiene nuevamente cuando se realiza el contraste pretest-postest 2. Por lo que respecta a la variable TA, se obtuvo un perfil de resultados que evidencia una mejoría progresiva de los niños con TDAH a lo largo de los tres momentos de evaluación. Así, el rendimiento de los sujetos fue mejor en el postest 1 en comparación con el pretest y en el postest 2 tanto en comparación con el postest 1 como con el pretest. Para la variable TOT se obtuvieron resultados en la misma línea, esto es, el rendimiento de los sujetos con TDAH en el postest 2 fue mejor tanto del obtenido en el postest 1 como en el pretest. A su vez, el rendimiento en el postest 1 fue mejor que el del pretest. Para la variable TR+ se encontró una diferencia significativa entre la evaluación del pretest y el postest 1; dichas diferencias desaparecen en el contraste entre el postest 1 y el postest 2 y se evidencian nuevamente en el contraste postest 2 en comparación con el pretest. Por último, en la variable %E se encontraron diferencias en los tres contrastes realizados, es decir, pretest-postest 1, postest 1-postest 2 y postest 2-pretest. Las medias y DE, los valores del estadístico de contraste y el valor de la probabilidad asociada en el análisis de comparación por pares realizado pueden consultarse en la tabla II.

Análisis de la memoria de trabajo

Encontramos un efecto principal de la variable 'momento de evaluación' para el *span* de memoria de trabajo medido por el test de memoria de trabajo de frases de Siegel y Ryan ($F_{(1)} = 5,71; p = 0,038$). Análisis posteriores pusieron de manifiesto diferencias significativas entre el pretest y el postest 2, pero no en el contraste entre el pretest y el postest 1 ni entre el postest 1 y el postest 2. En la prueba de dígitos, también destinada a evaluar la memoria

de trabajo, no se encontraron diferencias significativas en función del momento de evaluación, ni en la versión directa ($F_{(1)} = 0,67; p = 0,43$) ni en la versión inversa ($F_{(1)} = 0,47; p = 0,51$). Por lo que respecta a la memoria de trabajo visual, tampoco se evidenciaron diferencias significativas en términos del momento de evaluación ni en el *tapping* directo ($F_{(1)} = 0,10; p = 0,75$) ni en el inverso ($F_{(1)} = 1,78; p = 0,21$). Las medias y DE de los distintos momentos de evaluación, el valor del estadístico de contraste y la probabilidad asociada obtenida en las pruebas destinadas a medir la memoria de trabajo pueden consultarse en la tabla III.

Diseño intergrupo (TDAH-controles)

Tal y como se comentó anteriormente, con el objetivo de estudiar si los efectos beneficiosos del metilfenidato, además de incrementar el rendimiento del grupo con TDAH respecto de sí mismo, lo acercaban al evidenciado por el grupo control, se implementó un diseño factorial con la variable grupo (TDAH-controles) como factor intergrupo. Los resultados obtenidos fueron:

Análisis de la atención

En el análisis de la variable TA se obtuvo una diferencia significativa en la medida pretest o línea base ($F_{(1)} = 4,52; p = 0,46$), evidenciándose que los niños del grupo control obtuvieron un mayor número de aciertos que los niños con TDAH. Estas diferencias desaparecen tanto en el postest 1 como en el postest 2. Asimismo, en el postest 2, los grupos tuvieron un rendimiento significativamente diferente tanto en la variable TR+ ($F_{(1)} = 25,99; p = 0,0001$) como en la línea con menor número de elementos intentados (TR-) ($F_{(1)} = 10,87; p = 0,004$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables atencionales. Estos resultados pueden consultarse en la tabla IV.

Análisis de la memoria de trabajo

En la prueba de memoria de trabajo de frases se obtuvo una diferencia significativa en el pretest o línea base ($F_{(1)} = 9,60; p = 0,006$) y en el postest 1 ($F_{(1)} = 5,65; p = 0,027$), pero no existieron diferencias entre los grupos en el postest 2 ($F_{(1)} = 2,27; p = 0,086$). No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en *span* de memoria de trabajo visual (WMS-III) ni en *span* de memoria verbal medido por el subtest de dígitos (WISC-R). El resultado obtenido por ambos grupos en la variable 'memoria de trabajo verbal' medida según la prueba de Siegel y Ryan se representa en la figura.

DISCUSIÓN

Como se recordará, el objetivo central de este trabajo era comprobar la eficacia del metilfenidato-OROS en la mejora de variables atencionales y de la memoria de trabajo en niños con TDAH. Para ello se implementaron dos diseños experimentales en los que se contrastaba el rendimiento de los niños con TDAH respecto de sí mismos (diseño de medidas repetidas) y respecto de un grupo control equiparado en CI, edad y nivel de escolaridad (diseño factorial) en un protocolo neuropsicológico elaborado al efecto. Haciendo abstracción de aspectos particulares, el principal resultado encontrado es la mejora significativa que experimentan los sujetos con TDAH en memoria de trabajo verbal cuando ésta se evalúa según la prueba de memoria de trabajo de frases de Siegel y Ryan, tanto con respecto a sí mismos como con respecto al grupo control. Efectivamente, en la primera evaluación, o evaluación pretest, los niños con TDAH muestran un rendimiento significativamente inferior que los del grupo control (Figura). Este es un resultado tradicionalmente encontrado en la bibliografía neuropsicológica consultada. Desde nuestro punto de vista, supone un apoyo empírico a los modelos neurobiológicos que plantean déficit en rendimiento ejecutivo en esta población [48-52]. En consonancia con nuestras predicciones iniciales, los resultados muestran diferencias significativas entre el grupo con TDAH y el grupo control en memoria de trabajo tras una única toma de metilfenidato. Efectivamente, parece

que una única dosis de metilfenidato es insuficiente para conseguir mejoras significativas en esta variable ejecutiva. Una explicación neurobiológica de estos resultados plantearía que el déficit dopaminérgico de los sistemas frontoestriales que subyacen a la memoria de trabajo necesita cantidades importantes de este neurotransmisor para restablecer su correcto funcionamiento. De ser cierta esta afirmación, podríamos esperar que la administración crónica del metilfenidato incrementara el rendimiento de los sujetos con TDAH en esta función, y de hecho, éste es precisamente el resultado obtenido en el presente estudio. En efecto, tras la administración diaria durante un mes de una dosis eficaz, no se observan diferencias entre ambos grupos experimentales.

La atención representa por definición una función de naturaleza transversal de la que depende el rendimiento adecuado en las funciones neuropsicológicas complejas. Así, por ejemplo, la bibliografía neuropsicológica ha evidenciado la estrecha vinculación existente entre memoria de trabajo y atención. Se observa que déficit en memoria de trabajo se correlacionan con alteraciones en la atención y, del mismo modo, dificultades atencionales dan lugar a un bajo rendimiento en memoria de trabajo [53]. El déficit de atención representa uno de los síntomas nucleares en el diagnóstico de TDAH. Nuestros resultados ponen de manifiesto que controles y TDAH se diferencian de forma significativa en el principal indicador de atención que ofrece la prueba de atención d2. Así, los controles obtuvieron un mejor rendimiento en TA, el cual es un buen indicador de la efectividad con la que se ha ejecutado la prueba. La ausencia de diferencias entre los grupos en el resto de pruebas destinadas a medir variables atencionales creemos que obedece, por una parte, al valor motivacional de la atención, y por otra, a la ausencia de estímulos distractores en las sesiones de evaluación. Existe abundante bibliografía que evidencia el hecho de que dificultades atencionales leves pueden superarse si se adscribe un valor motivacional al estímulo al cual debe atenderse. En este sentido, y específicamente en la evaluación del TDAH, es clásico encontrar la coexistencia de serias dificultades de atención, unidas a elevados niveles de atención sostenida en tareas con interés intrínseco para el niño. Los déficit atencionales mostrados por los niños con TDAH se maximizan en contextos con abundancia de estímulos (escuela, hogar). En estas situaciones se evidencian más claramente las dificultades en la inhibición de los estímulos distractores que caracterizan al TDAH. De los dos aspectos comentados podemos deducir que una situación de evaluación individual, en un ambiente carente de estímulos distractores, limita la expresión conductual de los déficit atencionales. Esto explicaría la ausencia de diferencias significativas entre controles y niños con TDAH en otros indicadores de rendimiento atencional que ofrece la prueba de atención d2.

Desde los acercamientos neurobiológicos a la explicación etiológica del TDAH se considera que los déficit de atención y, en alguna medida, las alteraciones en la memoria de trabajo se originan por una baja biodisponibilidad dopaminérgica y noradrenérgica en los circuitos frontoestriales. De ello se deduce que la acción principal del metilfenidato es incrementar dichos niveles dopaminérgicos. Nuestros resultados ponen de manifiesto que una única administración del fármaco mejora de forma significativa la atención en la muestra de niños con TDAH, consiguiendo que las diferencias iniciales que muestran en esta variable respecto a los niños control desaparezcan y no vuelvan a diferenciarse de los controles tras la administración crónica del

Tabla IV. Medias, desviaciones típicas (entre paréntesis), estadístico de contraste y probabilidad asociada para la comparación de medias de los tres momentos de evaluación de la variable atención del grupo TDAH frente al rendimiento del grupo control.

	Control	TDAH	F	p
Pretest				
TR	256,64 (55,23)	218,27 (71,87)	1,97	NS
TA	102,18 (19,31)	75,18 (37,42)	4,52	< 0,05
O	8,27 (10,46)	12,00 (16,56)	0,39	NS
C	5,27 (6,46)	7,09 (8,83)	0,30	NS
TOT	243,09 (54,52)	199,45 (82,57)	2,13	NS
CON	96,45 (23,54)	68,09 (44,85)	3,44	NS
TR+	24,09 (7,34)	21,82 (4,93)	0,72	NS
TR-	12,91 (3,41)	9,55 (5,62)	2,87	NS
VAR	11,09 (5,70)	12,18 (5,63)	0,20	NS
E	13,55 (11,70)	19,09 (20,71)	0,59	NS
%E	5,50 (4,58)	11,39 (13,12)	1,97	NS
Postest 1				
TR	256,64 (55,23)	272,36 (91,03)	0,24	NS
TA	102,18 (19,31)	106,64 (44,13)	0,94	NS
O	8,27 (10,46)	7,00 (8,28)	0,10	NS
C	5,27 (6,46)	7,27 (10,24)	0,30	NS
TOT	243,09 (54,52)	258,09 (104,19)	0,17	NS
CON	96,45 (23,54)	109,73 (45,68)	0,73	NS
TR+	24,09 (7,34)	25,91 (7,06)	0,35	NS
TR-	12,91 (3,41)	14,82 (7,82)	0,55	NS
VAR	11,09 (5,70)	11,09 (4,01)	0,00	NS
E	13,55 (11,70)	14,27 (17,96)	0,13	NS
%E	5,50 (4,58)	8,74 (11,21)	0,78	NS
Postest 2				
TR	256,64 (55,23)	282,73 (103,34)	0,54	NS
TA	102,18 (19,31)	114,45 (45,88)	0,66	NS
O	8,27 (10,46)	4,09 (5,48)	1,37	NS
C	5,27 (6,46)	4,82 (8,31)	0,02	NS
TOT	243,09 (54,52)	273,82 (112,88)	0,66	NS
CON	96,45 (23,54)	109,64 (52,32)	0,58	NS
TR+	24,09 (7,34)	27,00 (8,63)	25,99	< 0,01
TR-	12,91 (3,41)	13,55 (7,66)	10,86	< 0,01
VAR	11,09 (5,70)	13,45 (4,42)	0,10	NS
E	13,55 (11,70)	8,91 (12,34)	0,81	NS
%E	5,50 (4,58)	5,47 (8,95)	0,00	NS

TR: total de respuestas; TA: total de aciertos; O: omisiones; C: comisiones; TOT: efectividad total en la prueba; CON: índice de concentración; TR+: línea con mayor número de elementos intentados; TR-: línea con menor número de elementos intentados; VAR: índice de variación; E: total de errores; %E: porcentaje de error; NS: no significativo.

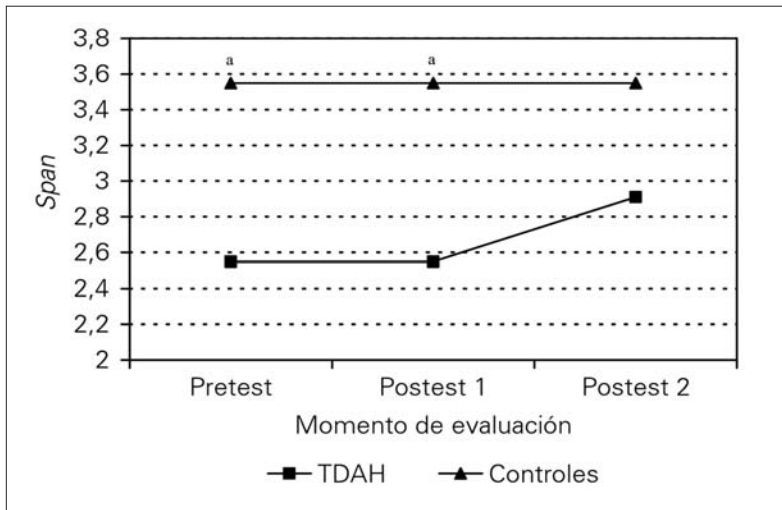


Figura. Media de *span* en memoria de trabajo de Siegel para el grupo TDAH frente a *span* del grupo control, en tres momentos. ^a $p < 0,05$.

fármaco a lo largo de un mes. Es decir, hemos obtenido un patrón de resultados similar al clásicamente documentado en la bibliografía respecto a la acción del fármaco en esta población [35]. Además, nuestros resultados son consistentes con que la dopamina y la noradrenalina incrementan la vigilancia, el control inhibitorio y la memoria de trabajo [54,55], y refuerzan el papel de la desregulación catecolaminérgica como factor etiológico central del TDAH.

En conclusión, hemos evidenciado que el metilfenidato tiene un efecto inmediato en incrementar los niveles de atención sosteni-

da de los niños con TDAH, pero será necesaria la administración crónica del fármaco al menos durante un mes para observar modificaciones en una función neuropsicológica compleja como es la memoria de trabajo. No obstante, somos conscientes de que los diseños de investigación implementados no permiten dilucidar el porcentaje de mejora en memoria de trabajo que es atribuible a la acción del fármaco y el que se deriva del incremento de la atención.

Nuestros resultados tienen varias implicaciones prácticas. En primer lugar, sabemos el importante papel que desempeña la memoria de trabajo en el aprendizaje [56]. El metilfenidato es capaz de incrementarla; por tanto, es probable que la mejoría en el rendimiento académico no deba explicarse exclusivamente por el efecto sobre los síntomas nucleares –inhibición de respuestas prepotentes– o el tiempo de reacción, sino que el metilfenidato tenga el potencial de generar cambios en funciones neuropsicológicas más complejas

implicadas en el aprendizaje. En segundo lugar, y derivado de lo anterior, el hecho de necesitar un tiempo prolongado (al menos un mes) de tratamiento con metilfenidato para modificar funciones complejas daría soporte a los autores que no recomiendan abstenerse de tomar el fármaco durante los fines de semana o las vacaciones de verano, puesto que la discontinuación en el tratamiento podría interferir en este efecto.

Futuras investigaciones deben contribuir, como señalan Cardo y Servera [57], a la claridad diagnóstica, así como a la eficacia real de los tratamientos farmacológicos para la mejora del rendimiento neuropsicológico de esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson; 2002.
- Ramos-Quiroga JA, Bosch-Munsó R, Castells-Cervelló X, Nogueira-Morais M, García-Giménez E, Casas-Brugué M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: caracterización clínica y terapéutica. *Rev Neurol* 2006; 42: 600-6.
- Himelstein J, Schulz KP, Newcorn JH, Halperin JM. The neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Front Biosci* 2000; 5: 461-78.
- Díaz-Heijtz R, Mulas F, Forssberg H. Alteraciones de los patrones de los marcadores de la dopamina en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 2): S19-23.
- Lezak M. Neuropsychological assessment. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1995.
- Tranel D, Anderson SW, Benton A. Development of 'executive function' and its relationship to the frontal lobes. In Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology*. Vol. 9. New York: Elsevier; 1994. p. 125-48.
- Daigneault S, Braun CMJ, Whitaker HA. An empirical test of two opposing theoretical models of prefrontal functions. *Brain Cogn* 1992; 19: 48-71.
- Weyandt LL, Willis WG. Executive functions in school-aged children: potential efficacy of tasks in discriminating clinical groups. *Dev Neuropsychol* 1994; 10: 27-38.
- Aman CJ, Roberts RJ, Pennington BF. A neuropsychological examination of the underlying deficit in ADHD: the frontal vs. right parietal lobe theories. *Dev Psychol* 1998; 34: 956-69.
- Klorman R, Hazel-Fernández LA, Shaywitz SE, Fletcher JM, Marchione KE, Holahan JM, et al. Executive functioning deficits in attention deficit/hyperactivity disorder are independent of oppositional defiant or reading disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1148-55.
- Barkley RA, Grodzinsky G, DuPaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *J Abnorm Child Psychol* 1992; 20: 163-88.
- Carter CS, Krener P, Chaderjian M, Northcutt C, Wolfe V. Asymmetrical visual-spatial attentional performance in ADHD: evidence for a right hemispheric deficit. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 788-97.
- MacLeod D, Prior M. Attention deficit in adolescents with ADHD and other clinical groups. *Child Neuropsychol* 1996; 2: 1-10.
- Seidman LJ, Biederman J, Monuteaux MC, Weber W, Faraone SV. Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 2000; 109: 252-65.
- Houghton S, Douglas G, West J, Whiting K, Wall M, Langsford S, et al. Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype. *J Child Neurol* 1999; 14: 801-5.
- Pineda D, Ardila A, Rosselli M. Neuropsychological and behavioural assessment of ADHD in seven- to 12-year-old children: a discriminant analysis. *J Learn Disabil* 1999; 32: 159-73.
- Grodzinsky GM, Diamond R. Frontal lobe functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychol* 1992; 45: 427-46.
- Koziol LF, Stout, CE. Use of a verbal fluency measure in understanding and evaluating ADHD as an executive function disorder. *Percept Mot Skills* 1992; 75: 1187-92.
- Cornoldi C, Barbieri A, Gaiani C, Zocchi S. Strategic memory deficits in attention deficit disorder with hyperactivity participants: the role of executive processes. *Dev Neuropsychol* 1999; 15: 53-71.
- Ott DA, Lyman RD. Automatic and effortful memory in children exhibiting attention-deficit hyperactivity disorders. *J Clin Child Psychol* 1993; 22: 420-7.
- Douglas VI. Attentional and cognitive problems. In Rutter M, ed. *Developmental neuropsychiatry*. New York: Guilford Press; 1983. p. 280-328.
- Denckla MB. Biological correlates of learning and attention: what is relevant to learning-disability and attention deficit hyperactivity disorder? *J Dev Behav Pediatr* 1996; 17: 114-9.
- Aase H, Sagvolden T. Infrequent, but not frequent, reinforces produce

- more variable responding and deficit sustained attention in young children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 457-71.
24. Robertson IH, Ward T, Ridgeway V, Nimmo Smith I. The structure of normal human attention: the Test of Everyday Attention. *J Int Neuro-psychol Soc* 1996; 2: 525-34.
 25. Goldman-Rakic PS. Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Dev* 1987; 58: 601-22.
 26. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992; 255: 556-9.
 27. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. 2 ed. New York: Guilford Press; 1998.
 28. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. 3 ed. New York: Guilford Press; 2006.
 29. Greenhill LL. Clinical effects of stimulant medication in ADHD. In Solanto MN, Arnsten AFT, Castellanos FX, eds. *Stimulant drugs and ADHD*. New York: Oxford University Press; 2001. p. 31-71.
 30. Swanson JM, McBurnett K, Wigal T, Pfiffner LJ, Williams L, Christian DL. Effects of stimulant medication on children with attention deficit disorder: a 'review of reviews'. *Except Child* 1993; 60: 154-62.
 31. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Moreno-Acero N, Muñoz-Jareño N. Efectos del metilfenidato en los procesos cognitivo-atencionales. Uso de los test de ejecución continuada. *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl 1): S47-9.
 32. Barkley RA. A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 1977; 18: 137-65.
 33. DuPaul GJ, Barkley RA, McMurray MB. Response of children with ADHD to methylphenidate: interaction with internalizing symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 894-903.
 34. Klein RG. Pharmacotherapy of childhood hyperactivity: an update. In Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987. p. 1215-25.
 35. Rapport MD, Quinn SO, DuPaul GJ, Quinn EP, Kelly KL. Attention deficit disorder with hyperactivity and methylphenidate: the effects of dose and mastery level on children's learning performance. *J Abnorm Child Psychol* 1989; 17: 669-89.
 36. Pietrzak RH, Mollica CM, Maruff P, Snyder PJ. Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1225-45.
 37. Konrad K, Neufang S, Hanisch C, Fink, GR, Herpertz-Dahlmann B. Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 643-51.
 38. Arnsten AFT, Steere JC, Hunt RD. The contribution of α_2 noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive functions: potential significance to attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 448-55.
 39. Arnsten AFT, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1377-84.
 40. Conners CK. Rating scales for use in drug studies with children. *Psychopharmacol Bull* 1973; 9: 24-84.
 41. DuPaul G, Power A, Anastopoulos A, Reid R. *ADHD Rating Scale IV: checklist, norms, and clinical interpretation*. New York: Guilford Press; 1998.
 42. Cruz-López M, Cordero-Pando A. *Manual de la escala de inteligencia de Weschler para niños-revisada*. 3 ed. Madrid: TEA Ediciones; 1997.
 43. Harris AJ. *Test de dominancia lateral*. Madrid: TEA Ediciones; 1998.
 44. Seisdedos-Cubero N. *Manual d2, test de atención*. Madrid: TEA Ediciones; 2002.
 45. Siegel L, Ryan EB. The development of working memory in normally achieving and subtypes of learning disabled children. *Child Dev* 1989; 60: 973-80.
 46. Daneman M, Carpenter PA. Individual differences in working memory and reading. *J Verb Learn Verb Behav* 1980; 19: 450-66.
 47. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-Revised manual*. New York: Psychological Corporation; 1987.
 48. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 51-87.
 49. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48.
 50. Sonuga-Barke EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1231-8.
 51. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing and unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121: 65-94.
 52. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
 53. Brown T. Actualización de los trastornos por déficit de atención y sus comorbilidades. In Brown T, ed. *Trastornos por déficit de atención y comorbilidades en niños, adolescentes y adultos*. Barcelona: Masson; 2003. p. 1-5.
 54. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci* 2000; 20: RC65.
 55. Taylor M, Sunohara GA, Khan SC, Malone MA. Parallel and serial attentional processes in ADHD: ERP evidence. *Dev Neuropsychol* 1997; 13: 531-40.
 56. Gathercole SE, Alloway TP. Practitioner review: short-term and working memory impairments in neurodevelopmental disorders: diagnosis and remedial support. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 4-15.
 57. Cardo E, Servera M. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: estado de la cuestión y futuras líneas de investigación. *Rev Neurol* 2008; 46: 365-72.

NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF OROS-METHYLPHENIDATE IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Summary. Introduction. *There is wide evidence about dopaminergic and noradrenergic mechanisms in fronto-striatal circuits which are thought to be related with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) neurobiology. That dysfunction may explain core symptoms and part of executive deficits in cognitive functioning. Methylphenidate is effective in alleviating core symptoms, enhancing dopaminergic and noradrenergic biodisponibility. Less evidence in improving executive functions, specially working memory is found.* Aims. *To assess if methylphenidate-OROS has a potential effect increasing working memory and attention parameters in ADHD children, and to determine if initial working memory and attention differences between ADHD and control group disappear after one month of daily methylphenidate-OROS treatment.* Subjects and methods. *Eleven children with ADHD were selected and as control group was chosen eleven children compared in age, intelligence quotient, school grade, and social-demographic status. Neuropsychological battery was administered in naive ADHD patients at three times, before treatment, after the first methylphenidate-OROS dose, and after one month of daily treatment. Simultaneously neuropsychological battery was administered to control group.* Results. *Statistically significant differences were found in neuropsychological variables of working memory after one month daily treatment with methylphenidate-OROS and attention parameters after only one dose in ADHD group. Differences between naive ADHD and control group in terms of working memory were statistically significant before treatment but not after one month daily treatment.* Conclusion. *Methylphenidate-OROS improves attention achievement after the first dose and working memory after one month of daily treatment.* [REV NEUROL 2008; 46: 602-8]

Key words. ADHD. Attention. Child neuropsychology. Executive functions. Methylphenidate. Working memory.