

Efectos del metilfenidato en los procesos cognitivo-atencionales. Uso de los test de ejecución continuada

A. Fernández-Jaén ^a, D. Martín Fernández-Mayoralas ^a, B. Calleja-Pérez ^b,
N. Moreno-Acero ^a, N. Muñoz-Jareño ^c

EFFECTOS DEL METILFENIDATO EN LOS PROCESOS COGNITIVO-ATENCIONALES.
USO DE LOS TEST DE EJECUCIÓN CONTINUADA

Resumen. Introducción y desarrollo. Numerosos ensayos han demostrado la eficacia de los psicoestimulantes en pacientes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) sobre los excesivos niveles de inatención, impulsividad e hiperactividad para su edad. Los síntomas asociados externalizados (agresividad, problemas de conducta, oposicionismo) o internalizados (emocionales) también pueden mejorar bajo el tratamiento estimulante. El efecto de esta medicación puede observarse igualmente en diferentes medidas objetivas neuropsicológicas, especialmente en los test de ejecución continuada (CPT). Los CPT muestran una buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del TDAH, aunque no son diagnósticos en sí mismos. Los errores por omisión o comisión son claramente más frecuentes en pacientes con TDAH respecto a controles. Las respuestas a estos test también mejoran bajo el efecto del metilfenidato. Las recomendaciones generales sobre el tratamiento del TDAH incluyen la monitorización sistemática de los efectos de la medicación desde el punto de vista clínico. Conclusiones. Los CPT ofrecen algunas ventajas importantes en este control: buena validez, medidas objetivas y fácil administración. La evaluación neuropsicológica, especialmente los CPT, puede apoyar el diagnóstico clínico y la monitorización farmacológica del TDAH. [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S47-9]

Palabras clave. Déficit de atención. Estimulantes. Metilfenidato. Niños. TDAH. Test de ejecución continuada.

PSICOESTIMULANTES

El grupo farmacológico de los psicoestimulantes es el de mayor uso en la psicofarmacología infantil. Está básicamente constituido por metilfenidato, dextroanfetamina y pemolina. Aunque los mecanismos exactos de actuación de cada uno de ellos son desconocidos, todos muestran efectos sobre las vías centrales dopaminérgicas y noradrenérgicas. El aumento de los niveles sinápticos de dopamina en la corteza prefrontal podría explicar la mejora en el funcionamiento ejecutivo de estos pacientes, especialmente en la memoria de trabajo y control inhibitorio, funciones característicamente deficitarias en pacientes con el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) [1-11].

Aunque el tratamiento de un niño con TDAH debe englobar medidas psicoeducativas y farmacológicas, en el análisis realizado a los 14 y 24 meses del estudio del tratamiento multimodal de niños con TDAH –*Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA)*– quedó demostrado que el tratamiento farmacológico controlado adquiría una especial relevancia respecto a otras medidas terapéuticas aisladas; en los últimos datos aportados a los 36 meses, estas diferencias han quedado reducidas y sin significación estadística, posiblemente por la eficacia de las medidas psicoeducativas a medio-largo plazo, cambios en la medicación de estos pacientes en los 3 años o por la propia reducción sintomática a lo largo de la edad [10,11].

El efecto positivo del metilfenidato sobre el comportamiento inapropiado fue reflejado y observado en 1937; sin embargo, los estudios controlados-aleatorizados de los psicoestimulantes

frente a placebo en las últimas tres décadas han sido numerosos y han evidenciado una mejora bajo el efecto de los estimulantes en el 65-75% de los pacientes, frente al 15-30% de los niños tratados con placebo. Más de la mitad de estos estudios se han realizado con metilfenidato [2,5].

Clínicamente, el empleo de metilfenidato con frecuencia produce una mejoría inmediata en el comportamiento. También mejora la atención, el autocontrol, la agresividad y las relaciones interpersonales, especialmente a nivel familiar y escolar [8]. El rendimiento académico y las actividades escolares también pueden mejorar. En el análisis realizado por Schachter et al [5] sobre un total de 62 ensayos aleatorizados, en el que se incluyeron 2.897 pacientes, se observó que no sólo mejoraba la inatención y la impulsividad, sino también la agresividad, los problemas de conducta, el oposicionismo y la labilidad emocional, características que suelen estar asociadas al TDAH. El efecto sobre estos problemas, o sobre los síntomas que caracterizan este trastorno, es dependiente de la dosis; de este modo, dosis más elevadas generalmente se asocian con efectos más robustos.

Tanto las guías europeas como estadounidenses recomiendan un control clínico periódico y estrecho en pacientes tratados farmacológicamente. Entre estas recomendaciones, la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry recomienda el empleo de escalas de síntomas del TDAH, validadas y baremadas por edad y sexo, antes y durante el tratamiento con metilfenidato [12].

Sin embargo, el metilfenidato no sólo ha demostrado mejorar los aspectos clínicos de estos pacientes, sino que también ha demostrado ser eficaz en diferentes exámenes neuropsicológicos; reduce la impulsividad en tareas cognitivas, mejora la estabilidad o variabilidad, aumenta la memoria a corto plazo, la precisión, la resolución de problemas y el cálculo matemático, entre otros, y lógicamente, a razón de la respuesta clínica, incrementa los tiempos y calidad de la atención [2,13]. En este último apartado es donde los test de ejecución continuada –*Continuous Performance Test (CPT)*– han despertado un mayor interés.

Aceptado: 16.01.08.

^a Servicio de Neuropediatría. Hospital La Zarzuela. ^b Servicio de Pediatría. Atención Primaria. Madrid. ^c Servicio de Neuropediatría. Hospital de Guadalajara. Guadalajara, España.

Correspondencia: Dr. Alberto Fernández Jaén. Servicio de Neuropediatría. Hospital La Zarzuela. Pléyades, 25. E-28023 Madrid. E-mail: aferjaen@telefonica.net

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

TEST DE EJECUCIÓN CONTINUADA

Son los test más ampliamente empleados para la evaluación de la atención –y, en menor medida, la impulsividad– de los pacientes con TDAH. Fueron inicialmente desarrollados por Rosvold et al para valorar procesos diferentes al TDAH, diferenciando hasta el 85% de jóvenes con lesiones cerebrales [14]. Se han empleado para la evaluación cognitiva de pacientes epilépticos, psicóticos, etc.

La mayor parte de estos test están informatizados. El paciente debe atender a una pantalla sobre la que aparecen estímulos diferentes a una rápida velocidad, durante un tiempo variable (8-23 minutos) y debe responder cuando un determinado estímulo o una secuencia de estímulos aparecen. Estos estímulos pueden ser letras, números, dibujos o incluso estímulos auditivos. Los datos derivados de esta prueba son varios, pero los tres más constantes con diferencia del tipo de CPT son: omisiones, comisiones y tiempo de reacción; los errores por omisión señalan el número o porcentaje de errores cometidos al no haber indicado el estímulo que había que señalar; los errores por comisión apuntan el número o porcentaje de errores cometidos al haber indicado un estímulo que no había que señalar, y el tiempo de reacción señala la latencia de las respuestas en milisegundos [15].

Estos test aportan numerosas ventajas a la hora de evaluar la atención de pacientes con TDAH: presentan generalmente una buena validez para medir la atención sostenida, es una medida objetiva de la atención, son fáciles de realizar y no suelen estar condicionados por problemas visuoperceptivos, motores, dificultades de aprendizaje o anímicos (internalizantes o externalizantes) [16,17].

En el caso expreso del TDAH, son los test que han demostrado una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. Es indudable que ningún test psicométrico es diagnóstico en sí mismo del TDAH, pero los CPT han evidenciado una sensibilidad y una especificidad hasta del 90 y el 70%, respectivamente [2]. En numerosos estudios, tanto en preescolares como, especialmente, en niños en edad escolar, se ha observado un mayor número de errores por omisión y comisión en pacientes con TDAH respecto a grupos control. En el metaanálisis realizado por Losier et al [18] sobre un total de 23 estudios con CPT se observó que los pacientes con TDAH cometían 1,75-10 veces más errores por omisión que los controles, y 1,2-7 veces más errores por comisión; como media, los controles cometían el 50 y el 60% de errores por omisión y comisión, respectivamente, que cometían los niños sin TDAH. Esta situación también se ha evidenciado en estudios realizados en adultos; el estudio de Klee et al [19] demostró que los adultos con TDAH cometían más errores por omisión que sus controles; resultados similares fueron demostrados en el estudio de Arcia et al [20], a través del CPT en un grupo de 23 adultos con TDAH respecto a 25 adultos control. Sin embargo, la sensibilidad del CPT en adultos parece ser menor que en niños; aunque Epstein et al [21] comunicaron que los errores eran más frecuentes en 25 adultos con TDAH frente a 30 adultos control, prácticamente la mitad de los adultos con TDAH no hubieran sido diagnosticados por los resultados del CPT.

El diagnóstico del TDAH es eminentemente clínico y no debe basarse en observaciones exclusivamente escolares o test neuropsicológicos. Sin embargo, la evaluación neuropsicológica completa parece una medida altamente recomendable según diferentes autores. Ésta va a servir para establecer capacidades

cognitivas, cuantificar el funcionamiento académico e incluso establecer explicaciones alternativas a los síntomas que tiene el paciente. Con la aceptable sensibilidad y especificidad de los CPT en el apoyo diagnóstico del TDAH, parece razonable un empleo más generalizado, al no disponer de instrumentos o marcadores biológicos de este trastorno en este momento. Dicha recomendación no debe confundirse con el empleo del CPT u otros instrumentos neuropsicológicos como las únicas medidas diagnósticas o de cribado diagnóstico.

PSICOESTIMULANTES Y CPT

Los CPT han demostrado ser sensibles al efecto del metilfenidato [22]. En el metaanálisis previamente señalado se observó una reducción estadísticamente significativa de los errores cometidos en pacientes TDAH, cuando estaban bajo el efecto del metilfenidato [18]. Comparado frente a placebo, el metilfenidato reduce el número de errores por omisión o comisión un 39 y 29%, respectivamente. Estos resultados se han observado también en preescolares; en el estudio de Musten et al [23], realizado con 31 niños con TDAH de edades comprendidas entre los 4 y los 6 años, el metilfenidato redujo significativamente el número de errores por inatención, con las dosis de 0,3 y 0,5 mg/kg.

En pacientes con retraso mental también ha demostrado ser eficaz para evaluar la mejora en la capacidad atencional. Así, en el estudio de Pearson et al [24] sobre un grupo de 24 pacientes con retraso y TDAH asociado, el metilfenidato a 0,6 mg/kg redujo de forma estadísticamente significativa el número de errores por omisión y comisión.

El CPT no sólo ha demostrado ser útil en la evaluación de atención sin y con tratamiento, sino que también puede reflejar el efecto del metilfenidato durante los tiempos de actuación del fármaco, y estos efectos pueden ser contrastados frente a placebo. En el estudio realizado por Marti et al [25] se muestra cómo los pacientes tratados con 0,25 mg/kg de metilfenidato tenían una reducción significativa del número de errores por comisión y mejora de la atención a la hora y, especialmente, a las dos horas de la toma. Ante el placebo, estas variables se mantenían similares o empeoraban.

La sumación de la valoración observacional durante el CPT o la evaluación periódica durante la ejecución del test aporta datos añadidos que pueden ser de interés. En el análisis realizado por Teicher et al [26] con 60 niños en edad escolar se valoró la realización del CPT cada 30 segundos, y se estimó si el paciente estaba en una de estas cuatro fases: ‘en tarea’, ‘distráido’, ‘impulsivo’ y ‘en respuesta aleatoria’. Los pacientes TDAH estuvieron en tarea el 42% de la prueba, frente al 82% del grupo control. Bajo tratamiento con metilfenidato (0,4 mg/kg), el tiempo ‘en tarea’ mejoró un 77%, y la situación ‘distráido’, ‘impulsivo’ o ‘en respuesta aleatoria’ se redujo en un 79, 44 y 69%, respectivamente.

Otros estudios no han podido objetivar una reducción significativa del número de errores por omisión y/o comisión bajo el efecto del metilfenidato, o bien el ajuste de dosis no fue significativo en la mejora observada en dosis bajas [27]. En un estudio realizado por Kupietz y Balka [28] se demostró una reducción significativa de los errores, tanto con placebo como con metilfenidato, sugiriendo que parte de las mejoras observadas podrían deberse a la creencia por parte del propio paciente del beneficio del tratamiento sobre su capacidad de atención.

CONCLUSIONES

Indudablemente, la terapia psicoestimulante es un tratamiento de elección para el TDAH, y una vez iniciado, se debe controlar al paciente de forma periódica. Aunque la mejora debe contrastarse desde el punto de vista clínico (familiar, escolar y profesionalmente), los CPT pueden aportar una medida objetiva y fácil de emplear para apoyar estas apreciaciones. De igual modo,

la evaluación neuropsicológica, incluyendo CPT, parece muy recomendable en el apoyo diagnóstico de pacientes con TDAH. La evaluación neuropsicológica puede reflejar el funcionamiento cognitivo general, y el ejecutivo en particular, ayudar a conocer las habilidades académicas, pero especialmente puede mostrar explicaciones paralelas o alternativas que podrían justificar parte de la sintomatología observada en el niño.

BIBLIOGRAFÍA

- Shaywitz BA, Fletcher JM, Shaywitz SE. Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3: 229-35.
- Barkley R. Attention-deficit hyperactivity disorder. 3 ed. New York: Guilford Press; 2006.
- Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: S26-49.
- Gillberg C, Melander H, Von Knorring AL. Long term stimulant treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 857-64.
- Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165: 1475-88.
- Faraone S, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 24-9.
- Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Ezor SN. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 444-5.
- Chacko A, Pelham WE, Gnagy EM, Greiner A, Vallano G, Bukstein O, et al. Stimulant medication effects in a summer treatment program among young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 249-57.
- González de Dios J, Cardo E, Servera M. Metilfenidato en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad: ¿realizamos una práctica clínica adecuada? *Rev Neurol* 2006; 43: 705-14.
- The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
- Jensen P, Arnold E, Swanson J, Vitiello B, Abikoff H, Abikoff HB, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 989-1002.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1311-7.
- Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K. The neuropsychological effects of chronic methylphenidate on drug-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 954-62.
- Beck LH, Bransome ED, Mirsky AF, Rosvold H, Mirsky A, Sarason I. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 1956; 20: 343-50.
- Herrera JA, Quintero FJ, García AR. Evaluación neuropsicológica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en el niño. In Quintero FJ, Correas J, Quintero FJ, eds. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad a lo largo de la vida. Madrid: Ergon; 2006. p. 101-29.
- Bergman A, Winters L, Cornblatt B. Methylphenidate: effects on sustained attention. In Greenhill LL, Osman BB, eds. Ritalin: theory and management. New York: Mary Ann Liebert; 1991. p. 223-32.
- McGee RA, Clark SE, Symons DK. Does the Conners Continuous Performance test aid in ADHD diagnosis? *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28: 415-24.
- Losier BJ, McGrath PJ, Klein RM. Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 971-87.
- Klee SH, Garfinkel BD. The computerized continuous performance task: a new measure of inattention. *J Abnorm Child Psychol* 1983; 11: 487-95.
- Arcia E, Gualtieri CT. Neurobehavioural performance of adults with closed-head injury, adults with attention deficit, and controls. *Brain Inj* 1994; 8: 395-404.
- Epstein JN, Johnson DE, Varia IM, Conners CK. Neuropsychological assessment of response inhibition in adults with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001; 23: 362-71.
- Riccio CA, Waldrop JJ, Reynolds CR, Lowe P. Effects of stimulants on the Continuous Performance Test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 326-35.
- Musten LM, Firestone P, Pisterman S, Bennett S, Mercer J. Effects of methylphenidate on preschool children with ADHD: cognitive and behavioral functions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1407-15.
- Pearson DA, Santos CW, Roache JD, Casat CD, Loveland KA, Lachar D, et al. Treatment effects of methylphenidate on behavioral adjustment in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 209-16.
- Marti C, Guenther G, Bingcang C, Rayens M, Kelly T. Measurement of subjective effects of methylphenidate in 11- to 15-year old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 63-73.
- Teicher MH, Lowen SB, Polcari A, Foley M, McGreenery CE. Novel strategy for the analysis of CPT data provides new insight into the effects of methylphenidate on attentional states in children with ADHD. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14: 219-32.
- O'Toole K, Abramowitz A, Morris R, Dulcan M. Effects of methylphenidate on attention and nonverbal learning in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 531-8.
- Kupietz SS, Balka EB. Alterations in vigilance performance of children receiving amitriptyline and methylphenidate pharmacotherapy. *Psychopharmacology* 1976; 50: 29-33.

THE EFFECTS OF METHYLPHENIDATE ON COGNITIVE-ATTENTIONAL PROCESSES. THE USE OF CONTINUOUS PERFORMANCE TESTS

Summary. Introduction and development. Numerous trials have demonstrated the efficacy of stimulants on age-inappropriate levels of inattention, impulsivity and hyperactivity of patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Different externalizing (aggressive, conduct, oppositional) and internalizing (emotional) associated features can also get improved with stimulants. Effect of stimulant medication can be observed in different objective laboratory-neuropsychological test too, especially in Continuous Performance Tests (CPT). CPT have a good specificity and sensibility in diagnosis of ADHD although they are not diagnostic themselves. Errors of omissions and commissions are more frequent in ADHD patients than in controls. Responses to these tests improve under methylphenidate. General recommendations in ADHD treatment include systematic monitoring of medication effects from clinical point of view. Conclusions. CPT offer different advantages in this monitoring: good validity, objective measures and easy administration. Psychological measures, particularly CPT, can support clinical diagnosis and pharmacological monitoring in patients with ADHD. [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S47-9]

Key words. ADHD. Attention deficit. Children. Continuous Performance Test. Stimulants. Methylphenidate.