

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS EN LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO: POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS

MARÍA ANGELES IDIAZABAL, MONTSERRAT PALAU, ELENA FERNANDEZ, GALIT FIERRO

Instituto Neurocognitivo Incia. Barcelona

Resumen El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA) son trastornos del neurodesarrollo cuyo diagnóstico es clínico y con gran variabilidad en la presentación clínica. La posibilidad de identificar y validar biomarcadores en estos trastornos del neurodesarrollo ayudaría no sólo en su diagnóstico sino también a la hora de implementar tratamientos personalizados y monitorizar la respuesta al tratamiento. Exploraciones neurofisiológicas como los potenciales evocados cognitivos (PEC), son una de las herramientas más utilizadas para evaluar de forma objetiva y con una alta resolución temporal las funciones cognitivas y proporcionan información sobre los mecanismos neurobiológicos subyacentes, por lo que constituyen una herramienta de gran utilidad para valorar las alteraciones cognitivas asociadas a los trastornos del neurodesarrollo. Se han utilizado diferentes componentes de los PEC para el estudio de los trastornos del neurodesarrollo, como el componente P300, N400 o el componente N170 como biomarcador de la disfunción social en TEA. Revisamos los principales componentes de los PEC que se han estudiado como herramientas complementarias en el diagnóstico y en la monitorización de los tratamientos en los trastornos del neurodesarrollo.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista, Trastorno por Déficit de Atención, biomarcadores, potenciales evocados cognitivos

Abstract *Neurophysiological studies in neurodevelopmental disorders: event related potentials*

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) are neurodevelopmental disorders whose diagnosis is clinical and with great variability in clinical presentation. The possibility of identifying and validating biomarkers in these neurodevelopmental disorders would help not only in their diagnosis, but also when implementing personalized treatments and monitoring the response to treatment. Neurophysiological examinations such as event related potentials (ERP) are one of the most widely used tools to objectively assess cognitive functions with high temporal resolution and provide information on the underlying neurobiological mechanisms, making them a very useful tool to assess cognitive alterations associated with neurodevelopmental disorders. Different components of the ERP have been used for the study of neurodevelopmental disorders, such as the P300, N400 component or the N170 component as a biomarker of social dysfunction in ASD. We review the main components of ERP that have been studied as complementary tools in the diagnosis and monitoring of treatments in neurodevelopmental disorders.

Key words: autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, biomarkers, event related potentials

Los trastornos del neurodesarrollo se caracterizan por la presencia de retraso o alteración en la adquisición de habilidades en los dominios del desarrollo, incluyendo motor, social, lenguaje y cognición¹. En esta categoría diagnóstica se incluyen, entre otros, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro del autismo (TEA). El TDAH es el trastorno del neurodesarrollo más prevalente en la infancia y se manifiesta por la presencia de falta de atención, hiperactividad, impulsividad o una combinación de ellos en un grado tal que provoca un menoscabo funcional en

distintos contextos. El TEA se caracteriza por una díada de déficits en las habilidades de comunicación social y la presencia de patrones repetitivos de comportamiento o intereses restringidos. Ambos trastornos presentan una gran heterogeneidad clínica y su diagnóstico es clínico.

La posibilidad de identificar y validar biomarcadores en estos trastornos del neurodesarrollo representaría una vía emergente para su estudio y orientación diagnóstica, así como para la evaluación de la respuesta a tratamientos. La búsqueda de biomarcadores en los trastornos del neurodesarrollo se ha focalizado en medidas de conectividad cortical, tanto a nivel estructural como funcional. Un biomarcador cerebral en los trastornos del neurodesarrollo debe presentar diversas características: la medida debe tener viabilidad práctica, debe ser estable y resistente

a las variables, debe demostrar una alta sensibilidad y especificidad para distinguir una población clínica del desarrollo típico, debe variar continuamente en la población, debe ser sensible a cambios significativos a lo largo del tiempo, ya sea debido a la intervención, a la maduración o a cambios en el desarrollo. Y lo más importante, el biomarcador debe tener un significado neurobiológico, basado en los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo atípico².

La actividad bioeléctrica cerebral registrada en el electroencefalograma (EEG) podría configurar un posible biomarcador para calificar a los trastornos del neurodesarrollo. El EEG proporciona una medida directa de la actividad cerebral postsináptica y tiene una excelente resolución temporal, a escala de milisegundos. Los potenciales evocados (PE) representan las variaciones de la actividad bioeléctrica cerebral que se encuentran sincronizadas con un estímulo sensorial, motor o cognitivo y constituyen un indicador neurofisiológico del procesamiento subyacente a dicho estímulo. Existen dos grandes categorías de PE. Los PE exógenos, determinados por los parámetros de la estimulación y los PE endógenos o cognitivos dependientes de los procedimientos cerebrales exigidos por la tarea y de la información del estímulo, los cuales están vinculados con las acciones cognitivas de procesamiento cerebral, siendo útiles para la valoración de las alteraciones cognitivas asociadas a trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Los potenciales evocados cognitivos (PEC) son respuestas bioeléctricas cerebrales asociadas temporalmente a un estímulo cognitivo y conforman un indicador neurofisiológico del procesamiento subyacente al estímulo³. Se obtienen a partir del registro electroencefalográfico, promediando la respuesta eléctrica cerebral ante un estímulo concreto a lo largo de varios ensayos. Los PEC incluyen distintos componentes que se correlacionan con las etapas del procesamiento sensorial y cognitivo de un estímulo.

Dado que los PEC nos permiten conocer los patrones temporales de la actividad neuronal y cuantificar la secuencia de diversos procesos cognitivos, numerosos estudios destacan su eficacia para entender la asociación entre el desarrollo cerebral y del comportamiento en niños, así como su utilidad como biomarcadores en trastornos del neurodesarrollo. Dichos trastornos se relacionan con factores tales como el curso del desarrollo, la heterogeneidad etiológica y clínica, así como la respuesta al tratamiento. Por tanto, la identificación de biomarcadores para facilitar el diagnóstico y predecir la respuesta al tratamiento es fundamental en este campo⁴. Además, los PEC son métodos de evaluación no invasivos, económicos y útiles tanto para el abordaje clínico como para la investigación en niños y adolescentes.

Potenciales evocados cognitivos en TDAH

El potencial evocado P300 se obtiene cuando un estímulo resulta relevante o inesperado para la tarea que realiza el sujeto. El P300 (P3) tiene dos componentes: P3a y P3b. El P3a es una onda positiva con máxima amplitud en la región fronto-central y con latencia entre los 250-280 ms. Refleja la actividad eléctrica cerebral relacionada con la toma de decisiones, atención y procesamiento de la novedad. El P3b tiene una amplitud positiva que alcanza su punto máximo alrededor de los 300 ms en áreas centroparietales⁵.

El potencial P300 permite analizar electrofisiológicamente las funciones cognitivas y atencionales, evaluando procesos cognitivos como la capacidad de análisis, valoración y discriminación de estímulos. Esto posibilita medir la actividad neuronal inducida por la tarea antes de que se vislumbre la respuesta final. La amplitud del P300 se relaciona, con la cantidad de información transmitida por el estímulo y con los procesos cognitivos implicados en la comparación entre el estímulo diana o infrecuente con la representación mental previamente adquirida del estímulo. La amplitud disminuye a medida que decrece la relevancia de la tarea y se incrementa conforme se reduce la probabilidad de aparición del estímulo. La latencia P300 está relacionada con el procesamiento de la información, concretamente con la velocidad de procesamiento y la clasificación del estímulo. El potencial P300 se obtiene ejercitando varias tareas. El P300 obtenido mediante tareas Go/NoGo es un indicador biológico de control conductual y respuesta de inhibición motora⁶. Otro proceso cognitivo implicado en la generación del potencial P300 es la actualización de la memoria inmediata, disminuyendo a medida que aumenta la probabilidad del estímulo infrecuente o estímulo diana.

Los estudios en niños con TDAH han evidenciado alteraciones en la amplitud, la latencia y la distribución topográfica de diferentes componentes de los PECs. Estas diferencias sugieren que determinadas fases del procesamiento cognitivo de la información son disfuncionales en niños con TDAH. En niños con TDAH se observa una disminución de la amplitud e incremento de la latencia del componente P300 respecto a los niños sin TDAH. Estos resultados se obtienen tanto en los PEC registrados mediante paradigmas simples de atención selectiva (paradigma oddball) como en paradigmas de inhibición (paradigmas Go-NoGo). El incremento de la latencia de la P300 presenta una correlación positiva con la gravedad de la falta de atención. La disminución de la amplitud del P300 se ha asociado con impulsividad elevada, disminución de la capacidad de concentración y dificultad para inhibir respuestas motoras. Así mismo, se relacionaría con una alteración de los mecanismos atencionales, disminución de la activación neuronal que origina un estímulo infrecuente en la actualización de la

memoria y con incremento en el tiempo requerido para la evaluación del estímulo⁷.

A pesar del uso generalizado de estimulantes para tratar el TDAH, la respuesta al tratamiento varía considerablemente entre los pacientes y se conocen pocos predictores de respuesta.

La identificación de biomarcadores fiables y clínicamente viables facilitaría una aproximación médica más precisa al tratamiento farmacológico. Se ha observado un aumento de la amplitud de la P300 acercándose a niveles normales después de la administración de metilfenidato⁸. Al comparar la latencia P300 en niños con TDAH sin tratamiento, con la obtenida tras la administración de metilfenidato de liberación inmediata, se observa una mejora de la latencia respecto a la obtenida sin tratamiento. También observamos diferencias en la amplitud antes y después del tratamiento farmacológico, incrementándose tras su administración^{9,10}. Por tanto, los PEC constituyen índices electrofisiológicos de la efectividad clínica del tratamiento con metilfenidato sobre la atención y la impulsividad, pudiéndose utilizar para valorar la respuesta clínica al tratamiento farmacológico. La posibilidad de realizar una valoración del efecto del metilfenidato previa al tratamiento sistemático, permite ser más exhaustivos y exactos en la toma de decisiones, así como realizar evaluaciones posteriores que permitan saber si el efecto del fármaco sigue siendo beneficioso tras un periodo prolongado de tratamiento.

Potenciales evocados cognitivos en TEA

En la mayoría de los estudios realizados en TEA, se ha observado una disminución de la amplitud de la onda P300, sin embargo las alteraciones en la latencia P300 han sido menos consistentes. Sabemos que la amplitud P300 refleja la cantidad de recursos involucrados en el procesamiento cognitivo. De acuerdo con la teoría de la actualización del contexto, la P300 se genera cuando se detecta un nuevo estímulo y se produce una actualización de la representación de estímulos previos que se rigen por el proceso atencional. La reorientación hacia los estímulos diana es esencial al realizar un cambio conductual o mental. La disminución de la amplitud P300 en el TEA puede indicar una menor participación de los recursos neuronales. En general, la amplitud disminuye cuando se activan menos neuronas relacionadas con la atención y la cognición, aunque también puede observarse cuando la tarea es difícil, porque se involucran más recursos mentales en mejorar el desempeño de la misma en lugar de en el procesamiento cognitivo de la información. Las personas con TEA es más probable que se centren en la información detallada del estímulo, lo que puede añadir dificultad a la demanda de la tarea. Por tanto, la falta de recursos atencionales asignados puede deberse

a un excesivo procesamiento de la información junto a la existencia de una disfunción atencional y cognitiva¹¹.

El potencial cognitivo N400 es un potencial negativo provocado por una palabra semánticamente incongruente o inesperada dentro del contexto de una frase y representa el procesamiento de la información del lenguaje, en particular el procesamiento semántico. Su amplitud es sensible a la predicción semántica y al contexto, y aumenta cuando el final de la frase no tiene sentido (p. ej., 'la gente reza en el nido') o cuando se trata de pares de palabras no relacionados semánticamente (p. ej., 'médico-árbol'), pero no aumenta cuando la terminación de la frase tiene sentido (p. ej., 'la gente reza en la iglesia') o cuando los pares de palabras se relacionan semánticamente ('médico-enfermera'). El potencial N400 se obtiene a partir de la utilización de frases con baja probabilidad semántica y a partir de frases semánticamente incoherentes. La amplitud es mayor cuanto mayor resulta la incoherencia y tiene su máxima amplitud en el hemisferio derecho. El potencial N400 se obtiene con la utilización de protocolos tanto con lenguaje escrito como hablado, independientemente de la lengua empleada.

En cuanto a la especificidad de la relación del componente N400 con el procesamiento semántico, se ha demostrado que la 'anomalía semántica' es una condición suficiente para evocar una respuesta N400, dependiendo la aparición del N400 de la predicción o expectativa de la palabra dentro de la frase, de forma que su amplitud es inversamente proporcional al grado de predicción de la última palabra de las frases coherentes. Diferentes estudios relacionan la amplitud del N400 con la facilidad o intensidad del procesamiento, de tal forma que la amplitud es menor para estímulos facilitados por el contexto, estímulos repetidos o estímulos congruentes, los cuales requieren un acceso a la memoria o una integración menos complicada que el estímulo presentado inicialmente. Además, la amplitud del N400 se incrementa conforme las tareas requieren un procesamiento más complejo para la identificación del estímulo¹².

Una disfunción lingüística característica en el TEA, aunque sin ser patognomónica, es la que afecta a la semántica¹³. Diversos estudios evidencian la existencia de alteraciones en el procesamiento semántico de la información en niños y adultos con TEA mediante el registro del componente N400 utilizando tanto paradigmas de estimulación visual como de estimulación auditiva. En TEA se han descrito alteraciones en la latencia, la amplitud y la distribución cortical de la respuesta N400 ante estímulos incongruentes¹⁴. Tales resultados están en línea con hallazgos previos sobre el procesamiento pragmático y semántico en población TEA¹⁵. Estos resultados son consistentes con las dificultades que presentan estos pacientes para la detección de incongruencias entre el lenguaje y el contexto. Por tanto, la amplitud de la N400

puede ser un marcador sensible de las diferencias en el procesamiento del lenguaje entre niños con y sin TEA¹⁶.

El TEA es una condición del neurodesarrollo caracterizada por dificultades en la comunicación social, pero también por una gran heterogeneidad. Para ofrecer enfoques de medicina individualizados, necesitamos orientar mejor las intervenciones estratificando a las personas con TEA en subgrupos con diferentes perfiles biológicos y/o pronósticos. El TEA se caracteriza por una disfunción en el reconocimiento de caras y una disminución en la atención a éstas, con menor capacidad para el reconocimiento de dibujos de rostros o para su posterior memorización. Son capaces de reconocer las facciones independientemente, pero no consiguen procesarlas visual y espacialmente, reconocen los rasgos faciales, pero tienen dificultad para integrarlos en una cara específica. Muchas de las disfunciones sociales que se observan precozmente en el TEA, como el contacto ocular, la atención conjunta, la respuesta a las emociones y el reconocimiento de caras, implican a la capacidad de atender a éstas y de procesar su información¹⁷.

La alteración en el procesamiento de caras puede ser uno de los marcadores más precoces del TEA. A los seis meses de edad se pueden observar diferencias en los PEC durante el procesamiento de caras familiares en comparación con las no familiares, así como durante el procesamiento de objetos familiares frente a objetos no familiares. Los estudios neurofisiológicos en el TEA aportan información sobre las bases neuronales subyacentes en la alteración del procesamiento de caras y no requieren una respuesta verbal, siendo por tanto apropiados para niños con TEA¹⁸.

El componente N170 de los potenciales cognitivos refleja la base neuronal del reconocimiento de caras y tiene su máxima expresión en las regiones cerebrales occipito-temporales, incluyendo el córtex fusiforme bilateral y el córtex temporal superior derecho, especializados para el reconocimiento de las caras. Este componente permite valorar cambios en el desarrollo del reconocimiento de caras ya durante el período posnatal. Su registro no requiere una respuesta verbal y es sensible en la valoración del reconocimiento de caras en niños según su nivel de desarrollo madurativo. Estudios mediante el potencial N170 en respuesta a caras y a objetos en niños con y sin TEA de 3 y 4 años de edad muestran que en niños sin TEA, la latencia del componente N170 es menor durante el procesamiento de caras que de objetos, mientras que los niños con TEA presentan unas respuestas evocadas con menor latencia a objetos que a caras¹⁹. Lo mismo ocurre cuando se estudia el procesamiento de caras neutras y con expresión de miedo. Tanto las respuestas evocadas a caras neutras como de miedo fueron significativamente más lentas en el hemisferio izquierdo que en el derecho en niños con TEA, mientras que en el hemisferio derecho no se encontraron diferencias entre niños con y sin TEA,

lo que sugiere la existencia de respuestas neuronales aberrantes a ambas caras, neutras y de miedo. Por otra parte, la latencia N170 predijo un cambio en las habilidades de socialización adaptativa durante un período de seguimiento de 18 meses en niños con TEA. Los niños con respuestas cerebrales más lentas presentaban peor pronóstico social.

Un reciente metaanálisis sugiere que el retraso de la latencia N170 en el procesamiento de caras es un biomarcador de TEA. Es sensible, específico (en el contexto de las tareas de estímulo facial) y resistente a la edad, al sexo y al funcionamiento cognitivo, lo que sugiere un procesamiento atípico precoz en el procesamiento de caras que es patognomónico. A pesar de que no hay una alteración constante de la amplitud N170, la atenuación relativa de la amplitud N170 que se encuentra en los TEA puede aumentar con la edad y la capacidad cognitiva. En resumen, el potencial N170 es un biomarcador plausible de los mecanismos neurales del procesamiento facial en el TEA y puede constituir un factor de estratificación para identificar subgrupos definidos desde un punto de vista biológico y pronóstico²⁰. Así como orientar en los objetivos del tratamiento, al proporcionar una evaluación más fiable, objetiva y rápida del resultado del mismo y los cambios que se producen a lo largo del desarrollo, ya que la realización de intervenciones tempranas que mejoren aspectos como la atención social, originarán cambios en la actividad cerebral que quedarían reflejados en los PEC. Se ha observado que los niños que muestran mayor mejoría social presentan mayores mejoras en la actividad cerebral. Esto convierte a los PEC en herramientas útiles para la evaluación individualizada de cada niño y para el control del efecto de las intervenciones sobre la función cerebral.

Conclusión

En resumen, la medición de las funciones cognitivas mediante técnicas neurofisiológicas, las cuáles posibilitan el registro de la actividad cerebral con gran resolución temporal, es decisiva para conocer las disfunciones existentes, así como su grado, en las diferentes áreas del procesamiento cognitivo en trastornos del neurodesarrollo como el TDAH y el TEA, constituyendo un posible biomarcador neurofisiológico cerebral. Por ello, la utilización de técnicas neurofisiológicas como la electroencefalografía y los potenciales evocados cognitivos tienen gran relevancia en el diagnóstico temprano de los trastornos del neurodesarrollo. Esto permite su detección temprana y la implementación de tratamiento específico, así como, la realización de controles evolutivos. Todo ello contribuya a mejorar la calidad de vida y reducir el efecto de estos trastornos en las diferentes áreas de desarrollo en esta población..

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
2. Jeste SS, Frohlich J, Loo SK. Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 110-6.
3. Chiapa KH, ed. Evoked potentials in clinical medicine. New York: Raven Press; 1989.
4. Al-Ezzi A, Kamel N, Faye I, Gunaseli E. Review of EEG, ERP, and brain connectivity estimators as predictive biomarkers of social anxiety disorder. *Front Psychol* 2020; 11: 730.
5. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2128-48.
6. Kim EJ, Kwon YJ, Lee HY, Yoon HJ, Kim JS, Shim SH. The relationship between response-inhibitory event-related potentials and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients with major depressive disorder. *Psychiatry Investig* 2020; 17: 996-1005.
7. Cheung CHM, McLoughlin G, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, Kuntsi J. Neurophysiological Correlates of Attentional Fluctuation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Brain Topogr* 2017; 30: 320-32.
8. Peisch V, Rutter T, Wilkinson CL, Arnett AB. Sensory processing and P300 event-related potential correlates of stimulant response in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A critical review. *Clin Neurophysiol* 2021; 132: 953-66.
9. Idiazábal-Alecha MA, Rodríguez-Vázquez S, Guerrero-Gallo D, Vicent-Sardinero X. Utilidad de los potenciales evocados cognitivos en la valoración de la efectividad del tratamiento con metilfenidato en niños con trastorno de déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S37-42.
10. Dolu N, Altinkaynak M, Güven A, et al. Effects of methylphenidate treatment in children with ADHD: a multimodal EEG/fNIRS approach. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2019; 29: 285-92.
11. Cui T, Wang PP, Liu S, Zhang X. P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26:177-90.
12. Bentin S, Kutas M, Hillyard SA. Electrophysiological evidence for task effects on semantic priming in auditory word processing. *Psychophysiology* 1993; 30: 161-9.
13. Perkins MR, Dobbins S, Boucher J, Bol S, Bloom P. Lexical knowledge and lexical use in autism. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 795-805.
14. Coderre EL, Chernenok M, Gordon B, Ledoux K. Linguistic and non-linguistic semantic processing in individuals with autism spectrum disorders: An ERP study. *J Autism Dev Disord* 2017; 47: 795-812.
15. Pijnacker J, Geurts B, van Lambalgen M, Buitelaar J, Hagoort P. Exceptions and anomalies: An ERP study on context sensitivity in autism. *Neuropsychologia* 2010; 48: 2940-51.
16. Marquez-García AV, Vakorin VA, Kozhemiako N, et al. Children with autism spectrum disorder show atypical electroencephalographic response to processing contextual incongruencies. *Sci Rep* 2022; 12(1): 8948.
17. Dawson G, Webb SJ, McPartland J. Understanding the nature of face processing impairment in autism: insights from behavioral and electrophysiological studies. *Dev Neuropsychol* 2005; 27: 403-24.
18. Dawson G, Webb SJ, Carver L, Panagiotides H, McPartland J. Young children with autism show atypical brain responses to fearful versus neutral facial expressions of emotion. *Dev Sci* 2004; 7: 340-59.
19. Webb SJ, Dawson G, Bernier R, Panagiotides H. ERP evidence of atypical face processing in young children with autism. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 881-90.
20. Kang E, Keifer CM, Levy EJ, Foss-Feig JH, McPartland JC, Lerner MD. Atypicality of the N170 Event-Related Potential in Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018; 3: 657-66.