

# Perfil neuropsicológico y conductual de los déficit de atención en el síndrome X frágil

K. Cornish<sup>a</sup>, F. Munir<sup>b</sup>, J. Wilding<sup>c</sup>

## A NEUROPSYCHOLOGICAL AND BEHAVIOURAL PROFILE OF ATTENTION DEFICITS IN FRAGILE X SYNDROME

**Summary.** Introduction. *Fragile X syndrome is a well-recognised cause of developmental delay in males and to a lesser extent females. The aim of the present study was to present a detailed cognitive and behaviour analysis of the core attention impairments frequently associated with fragile X. Patients and methods. Two complementary studies were conducted. Study 1 examined the severity and range of behavioural problems in a group of 25 fragile X boys with fragile X compared with five control groups: a learning disabled comparison group (Down's syndrome-Trisomy 21) and four groups of normal developing control children. Two well-validated rating scales were used as measures of behaviour: Study 2 examined performance by the above groups on a novel computerised task of attention that measured the ability to inhibit irrelevant responses. Results. Findings from Study 1 revealed that fragile X children were significantly more hyperactive, inattentive and impulsive in comparison with the Down's syndrome children but not in comparison to the poor attention control groups. The findings from Study 2 revealed that the main impairment in fragile X was in inhibiting repetition of successful responses and in switching attention from one type of response to another in a sequence, whether it has been successful or not. Conclusion. Emerging evidence now supports the hypothesis that the fundamental deficit in fragile X is in controlling the flow of sequences of input and output. It is suggested that this control require inhibition.* [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S24-9]

**Key words.** Behavioural problems. Down syndrome. Fragile X syndrome. Hyperactivity. Poor attention.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es un trastorno del neurodesarrollo que ha recibido considerable atención en los recientes años, no sólo porque su punto de origen es el cromosoma X sino también porque el síndrome representa una bien reconocida causa de retraso de desarrollo y deficiencia mental en niños y en menor medida en niñas. Las características clínicas del síndrome están ampliamente documentadas pero sus efectos pueden ser tan sutiles como para evitarlos como indicadores diagnósticos útiles. Las características físicas más notables incluyen cara alargada, orejas y frente grandes y prominentes, hiperextensibilidad de las articulaciones, y, en varones (>8 años) macroorquidismo [1,2]. Las anomalías físicas se acompañan de un retraso mental de moderado a intenso en casi todos los varones (IQ<70), aunque en las mujeres puede cursar con un espectro mucho más amplio de dificultades, yendo desde un retraso mental intenso hasta únicamente dificultades leves en el aprendizaje.

Junto con las características clínicas del fenotipo, los recientes avances en tecnología y metodología han comenzado a definir el SXF a diferentes niveles: genético, de estructura cerebral, cognitivo y conductual. El presente trabajo se centra en definir los recientes avances en nuestra comprensión del fenotipo cognitivo y conductual del SXF.

## EL FENOTIPO CONDUCTUAL

Actualmente hay ya numerosos estudios que han intentado identificar un fenotipo cognitivo-conductual específico asociado al SXF. Aproximadamente el 90% de los varones afectados presentan retraso mental, habitualmente de medio a moderado, a diferencia de las mujeres afectas, que presentan un espectro mayor de afectación intelectual con, aproximadamente un tercio de ellas, en el nivel de normalidad. Otras características centrales en varones incluyen alta incidencia de conductas motoras estereotipadas, timidez, aislamiento social y un contacto visual extraño [3,4]. Sin embargo, el problema de conducta más notable y consistentemente asociado al joven con SXF son los trastornos de atención e hiperactividad que incluyen una tríada de inatención, exceso de actividad e impulsividad severa y persistente [5]. Esta tríada de síntomas lleva a que muchos niños con SXF, especialmente varones, reciban el diagnóstico clínico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Estudios anteriores para evaluar el déficit de atención e hiperactividad en niños con SXF tendían a utilizar cuestionarios de conducta como el CBCL (*Achenbach Child Behaviour Checklist*) la escala de Conners y los criterios DSM-III-R para trastorno por déficit de atención e hiperactividad [6]. Estos estudios sugieren de manera consistente que los trastornos de atención e hiperactividad son muy prevalentes en los niños con SXF. Por ejemplo, Fryns et al [6] notificaron que la hiperactividad y las dificultades de concentración eran los problemas de conducta más llamativos hallados en una muestra de 21 varones con SXF, y Bregman et al [7] encontraron que el 93% de sus 41 varones con SXF cumplían los criterios DSM-III para déficit de atención e hiperactividad. Hagerman [8] también halló que un 73% de 37 niños con SXF mostraban puntuaciones más elevadas en las escalas de atención e hiperactividad de la escala de Conners. Sin embargo, pocos de los estudios anteriores han utilizado grupos control y esto hace difícil de establecer la especificidad del TDAH en el SXF.

En un estudio controlado, Borghraef et al [9] hallaron que los

Recibido: 25.09.01. Aceptado: 08.10.01.

<sup>a</sup> Section of Developmental Psychiatry, Division of Psychiatry, <sup>b</sup> Institute of Work, Health and Organisations, University of Nottingham, Jubilee Campus, Nottingham. <sup>c</sup> Department of Psychology, Royal Holloway, University of London, Surrey, United Kingdom.

Correspondencia: Kim Cornish PhD, Section of Developmental Psychiatry, Division of Psychiatry, University of Nottingham, Nottingham NG7 2UH, United Kingdom.

© 2001, REVISTA DENEUROLOGÍA

varones con X frágil presentaban más síntomas de trastorno por déficit de atención que los grupos controles con retraso mental. Baumgardner et al [5] hallaron que tanto las puntuaciones de padres como de maestros demostraban un nivel significativamente mayor de hiperactividad en SXF que en controles normales. Sin embargo, Lachiewicz et al [10] no hallaron ninguna diferencia significativa en varios cuestionarios de conducta entre varones con SXF y un grupo control con retraso mental variado. Pero ambos grupos tenían puntuaciones medias muy elevadas en los ítems de hiperactividad. Esto sugiere que quizás el grupo control incluía un amplio abanico de otros síndromes que quizás también cursan con trastornos de atención e hiperactividad, lo que contribuyó a la falta de diferencia estadística entre ambos grupos. Más recientemente, Turk [11] comparó niños con SXF con niños con síndrome de Down y otras deficiencias intelectuales de etiología desconocida. El autor halló que los niños con SXF tenían puntuaciones significativamente más elevadas que los dos grupos control en los ítems relacionados con hiperactividad e inquietud en los cuestionarios *Child Behaviour Checklist*, versión de maestros, y *Parental Account of Childhood Symptoms* (informe de los padres de los síntomas del niño). Además, esto no disminuía en los niños con SXF que tenían mayor edad de desarrollo. Turk concluyó que existe un componente atencional en el fenotipo conductual del SXF que necesita ser explorado.

El problema de utilizar únicamente escalas de conducta para evaluar el trastorno de atención radica en que sólo se puede establecer un perfil conductual. Estos estudios no examinan los diferentes aspectos cognitivos de la atención y por ello no nos dan información sobre las dificultades que los niños con SXF encuentran en las tareas que requieren atender a un estímulo mientras se ignora otro estímulo distractor (atención selectiva), o sobre su capacidad para mantener la atención en el tiempo durante la tarea. Estudios en niños que tienen un diagnóstico primario de TDAH documentan no sólo sus perfiles conductuales sino también su capacidad para seleccionar/centrar y mantener la atención utilizando tests específicos para la atención [12].

Aunque se han realizado intentos para evaluar los déficit de atención en mujeres con SXF [13], este tipo de estudios no se ha hecho con varones. Es crucial obtener un perfil más específico del déficit de atención en los varones con SXF para determinar la naturaleza de dicho déficit y poder quizás explicar algunas de las dificultades que presentan los niños con SXF en otras áreas de funcionamiento como la memoria y el control conductual.

Desde un punto de vista nivel cognitivo investigaciones neuropsicológicas recientes han intentado clarificar aspectos de la atención que diferencien el SXF de otros grupos de síndromes [14] y también diferenciar los grupos de niños con desarrollo normal en el aula ordinaria clasificados por sus profesores en buena o mala capacidad de atención [15]. El principal objetivo de este trabajo fue identificar de manera más precisa la naturaleza de los déficit cognitivos subyacentes en el mal funcionamiento en el aula. Los autores concluyeron que el grupo con SXF mostraba déficit específicos en 'atención selectiva, atención dividida e inhibición, con una especial dificultad en la capacidad de planificar y organizar la búsqueda, desviar la atención de un concepto a otro, retrasar la respuesta e inhibir respuestas irrelevantes para la tarea'. Este patrón de déficit sugiere una alteración en la función ejecutiva. Hay un consenso creciente en que el término 'función ejecutiva' necesita definirse más detalladamente si queremos entender completamente las causas de los trastornos conductuales en un síndrome como el X frágil. El término se ha utilizado

para especificar un amplio abanico de habilidades cognitivas que van desde capacidades generales como planificación, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo hasta capacidades más específicas como cambiar, actualizar e inhibir [16].

Si utilizamos definiciones más estrictas de las dimensiones de las tareas cognitivas superiores como las 'funciones ejecutivas' para evaluar la disfunción cognitiva en el SXF podremos determinar si el perfil, tanto en la esfera cognitiva como conductual, es el resultado del trastorno de un sistema dedicado al procesamiento de 'funciones ejecutivas' o bien, si ha habido una disfunción a un nivel más inferior, de manera más indirecta, por ejemplo un funcionamiento inhibitorio reducido, que ha repercutido en el desarrollo en varios niveles (genético, cerebro, entorno cognitivo y conductual) para producir las expresiones fenotípicas que asociamos al SXF.

## EL ESTUDIO ACTUAL

El objetivo del presente estudio era doble:

- Exponer las diferencias entre SXF, un grupo control con retraso mental y niños controles con desarrollo normal en las principales dimensiones subrayadas en la evaluación de trastornos de conducta.
- Examinar si el perfil neuropsicológico de los profundos déficit de atención en el SXF pueden ser atribuidos a un trastorno fundamental en el control de la respuesta inhibitoria a información irrelevante.

## ESTUDIO 1: ESTUDIO CONDUCTUAL PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio 1 incluía seis grupos de participantes: 1. 25 niños con SXF (margen de edad 8,06-15,09 años; media de edad 10,88 años) contactados a través del *UK Parent Support Group* (grupo de apoyo de padres del Reino Unido). El diagnóstico de SXF se realizó mediante test de ADN que confirmó la presencia de mutación completa para el *FMR1*; 2. 25 niños con síndrome de Down (margen de edad 7,04-15,10 años; media de edad 11,17 años) contactados a través de un grupo de apoyo de padres del Reino Unido. El diagnóstico de síndrome de Down había sido previamente establecido a través de una prueba citogenética que confirmó un cariotipo con la trisomía 21; 3 y 4. 50 niños control de escuela ordinaria aparejados por edad mental (EM) y por lo tanto biológicamente menores que el grupo SXF (margen de edad 5,02-10,09; media de edad 7,78 años –DE= 1,62–). 25 de estos niños fueron asignados al grupo EM y 'buena' atención según la valoración de sus profesores a través de la escala *Comprehensive Teacher Rating Scale* (ACTeRS) (ver las medidas más abajo), los otros 25 niños fueron asignados al grupo EM y 'mala' atención según la valoración de sus profesores con la escala ACTeRS; 5 y 6. 50 niños control de escuelas ordinarias aparejados por edad cronológica (EC) con el grupo SXF (margen de edad 8,02-15,08 años; media de edad 11,53 años –DE= 2,34–). 25 de estos niños fueron asignados al grupo EC y 'buena' atención según la valoración de sus profesores a través de la escala ACTeRS', los otros 25 niños fueron asignados al grupo EC y 'mala' atención según la valoración de sus profesores con la escala ACTeRS.

### Condiciones médicas

Ninguno de los niños de los grupos control (grupos 3, 4, 5 y 6) tenía historia específica de trastornos cognitivos. Además, ninguno de los niños de ningún grupo tenía déficit sensorial, incluidos los déficit auditivos, ni disminución de la agudeza visual o cualquier otro trastorno neurológico como epilepsia. Tampoco había ninguno que estuviera tomando medicación estimulante como metilfenidato para la hiperactividad, que pudiera influir en el rendimiento cognitivo y la conducta.

Para el apareamiento en edad verbal mental (EVM) se utilizó la escala *British Picture Vocabulary Scale* (BPVS) [17].

### Medidas conductuales

- Se utilizó una versión reducida de la escala ACTeRS [18] para obtener las

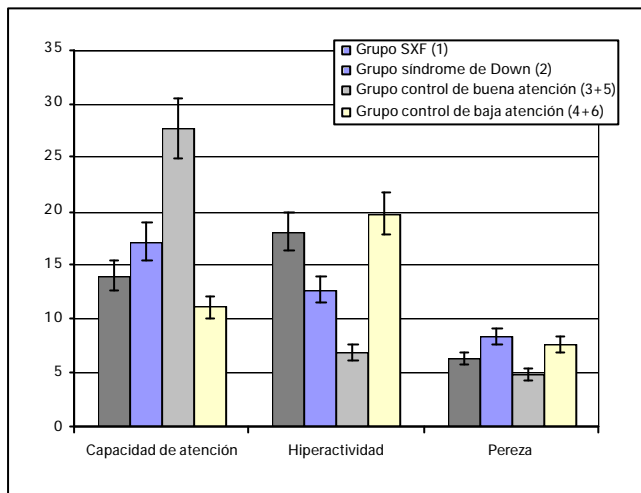


Figura 1. Puntuación media en la escala ACTeRS para los diferentes grupos.

valoraciones de atención e hiperactividad de los profesores. La escala de atención consta de seis ítems, cada uno de ellos se valora en una escala de 5 puntos ('casi nunca' a 'casi siempre'), dando lugar a una puntuación total entre 6 y 30, en la que una elevada puntuación indica buena atención. La escala de hiperactividad consta de cinco ítems, dando lugar a una puntuación total entre 5 y 25, donde las puntuaciones elevadas indican mayor nivel de hiperactividad. Los niños con una puntuación en atención de 17 o menos y una puntuación en hiperactividad de 15 o más (equivalente al percentil 25) eran los seleccionados para el grupo de mala atención.

– El cuestionario para maestros de conducta, de Achenbach (CBCL, del inglés *Child Behavior Checklist-Teachers' Form*) [19] consta de 113 ítems puntuables en una escala de 3 puntos ('no es cierto', 'algo cierto o a veces', 'muy a menudo cierto') y ofrece nueve puntuaciones estandarizadas: retraimiento, quejas somáticas, ansioso/deprimido, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta delictiva, agresión y otros problemas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para analizar las potenciales diferencias de grupo se utilizaron los siguientes contrastes ortogonales: 1. Grupo SXF frente a grupo con síndrome de Down; 2. Ambos grupos síndrómicos (SXF y Down juntos) frente a los grupos control de buena atención (grupos 3 y 5 juntos) 3. Ambos grupos síndrómicos frente a los grupos control de mala atención (grupos 4 y 6 juntos); 4. Grupos control de buena atención (grupos 3 y 5 juntos) frente a grupos control de mala atención (grupos 4 y 6 juntos). Se utilizó el test de Bonferroni para reducir la posibilidad de errores tipo I considerando únicamente los resultados en un nivel alfa  $0,05/11 = 0,004$  estadísticamente significativos. Los resultados de los contrastes ortogonales se presentan en las figuras 1 y 2.

### Escala de ACTeRS

El grupo SXF demostró significativamente peores habilidades de atención ( $p < 0,0001$ ) y significativamente mayor hiperactividad ( $p < 0,0001$ ) que el grupo con síndrome de Down. Ambos grupos síndrómicos mostraron significativamente peores habilidades de atención ( $p < 0,0001$ ) y significativamente mayor grado de hiperactividad ( $p < 0,0001$ ) que el grupo de buena atención. Sin embargo, el grupo de mala atención mostró significativamente peores habilidades de atención ( $p < 0,0001$ ) que el grupo síndrómico aunque no se hallaron diferencias significativas en hiperactividad ( $p > 0,007$ ; ns). Dado que el grupo SXF mostró significativamente mayor hiperactividad que el grupo Down, se utilizaron las comparaciones *post hoc* de Scheffe (ajustadas para grupos de tamaño desigual) para analizar las potenciales diferencias entre los tres grupos para esta medida (SXF, síndrome de Down y grupo de mala atención). Esto reveló que no existían diferencias significativas entre el grupo SXF y el de mala atención ( $p > 0,052$ ), pero comparándolo con el grupo de síndrome de Down el grupo de mala atención mostraba significativamente mayor hiperactividad ( $p < 0,0001$ ).

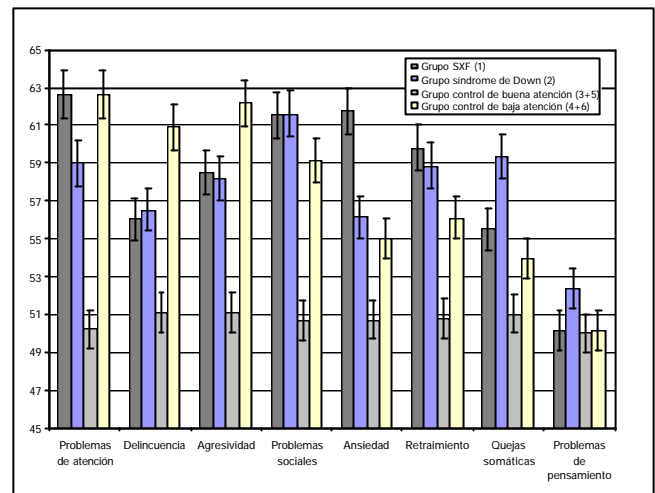


Figura 2. Puntuación media del cuestionario CBCL para los diferentes grupos.

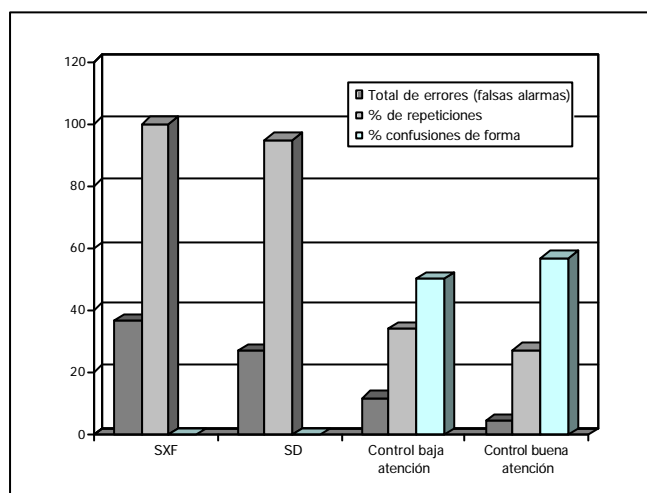
### Categorías del CBCL

El grupo SXF mostró significativamente mayores problemas de atención ( $p < 0,004$ ) y significativamente mayor ansiedad ( $p < 0,0001$ ) que el grupo de síndrome de Down. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos para el resto de categorías del CBCL. Ambos grupos síndrómicos mostraron significativamente mayores problemas comparados con el grupo de buena atención en todas las categorías del CBCL ( $p < 0,0001$ , para todas las puntuaciones). Comparándolo con el grupo control de mala atención, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a problemas de atención, pero el grupo de síndromes mostró significativamente mayores problemas sociales, ansiedad y retraimiento ( $p < 0,001$ , para las tres categorías). Por el contrario, el grupo control de mala atención mostró significativamente mayor delincuencia y agresión ( $p < 0,001$ , para ambas categorías).

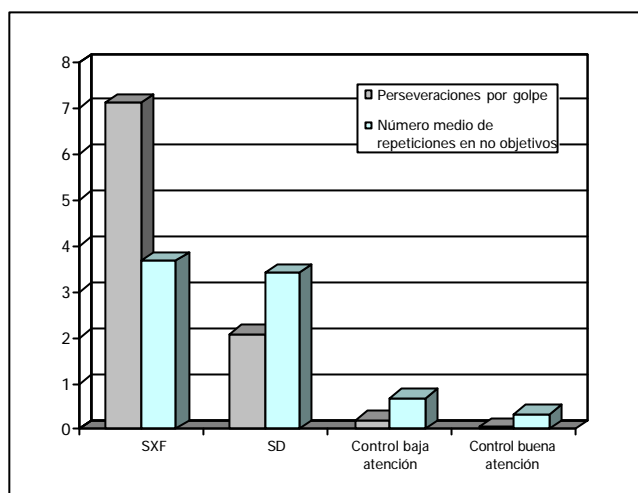
Los resultados del cuestionario de conducta ACTeRS indican que el grupo SXF y el grupo control de mala atención presentaban niveles similares de hiperactividad. Ambos grupos también presentaban niveles similares de problemas de atención en los resultados del CBCL. Estos dos grupos mostraron significativamente mayores puntuaciones en hiperactividad (ACTeRS) y problemas de atención (CBCL) que el grupo con síndrome de Down y el grupo control de buena atención. Aunque el grupo con síndrome de Down no mostró un nivel similar de hiperactividad y problemas de atención que los grupos SXF y grupo control de mala atención, sí puntuaron significativamente peor en estas dos escalas que el grupo control de buena atención. Este hallazgo es compatible con anteriores estudios que demuestran que los niños con síndrome de Down presentan mayores problemas de hiperactividad y atención que los controles normales [20]; pero no cuando se les compara con controles SXF [11], y en una medida similar a otros controles con retraso mental no debido al síndrome de Down [21].

Los resultados del resto de categorías de conducta del CBCL indican un perfil algo diferente para cada uno de los tres grupos: SXF, síndrome de Down y grupo control de mala atención. El grupo control de mala atención mostró significativamente mayor delincuencia y agresión que todos los otros grupos. En contraste, el grupo con SXF mostró significativamente mayor puntuación en problemas de ansiedad que todos los otros grupos, y ambos grupos síndrómicos mostraron mayores problemas sociales y retraimiento que los grupos control.

Las puntuaciones de los profesores revelaron mayores problemas de ansiedad en el grupo SXF. Esto es compatible con estudios anteriores que revelaron a los niños con SXF como altamente ansiosos [22]. También coinciden con anteriores investigaciones los resultados de mayores problemas sociales y retraimiento en ambos grupos síndrómicos; hay estudios que indican que las personas con retraso de desarrollo y retraso mental tienen menores habilidades sociales [23,24]. Un posible motivo por el que los profesores dan puntuaciones más elevadas a los afectos de SXF en ansiedad, problemas sociales y retraimiento que en delincuencia y agresión puede ser que estos problemas sociales y ansiosos sean más pronunciados en este grupo debido a su retraso mental y fenotipo. Un estudio de Turk [11] reveló que los niños SXF tendían



**Figura 3.** Proporción de cada tipo de errores en la tarea de búsqueda para cada grupo: síndrome X frágil (SXF), síndrome de Down (SD), grupo control baja atención y grupo control de buena atención.



**Figura 4.** Perseveraciones y repeticiones en no objetivos en la tarea de búsqueda para cada grupo: síndrome X frágil (SXF), síndrome de Down (SD), grupo control baja atención y grupo control de buena atención.

a mostrar mayor inatención, agitación e inquietud pero no mayor nivel de actividad, y puede ser este último atributo el que los distinga del grupo control de mala atención.

En resumen, los grupos SXF y grupo control de mala atención (grupos 4 y 6) estaban apareados por niveles similares de hiperactividad y de problemas de atención según los resultados del ACTeRS y del CBCL, y ambos grupos puntuaron más elevado en estas dos conductas que en el resto de conductas medidas en el CBCL.

## ESTUDIO 2: ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio 2 incluía cuatro de los seis grupos del estudio 1. 1. 25 niños SXF; 2. 25 niños con síndrome de Down; 3. 25 niños control apareados por edad mental y por consiguiente biológicamente más pequeños que el grupo SXF. Estos niños estaban apareados con el grupo SXF por grado de hiperactividad y déficit de atención, y constituían el grupo control de 'mala atención', y 4. 25 niños control, también apareados por edad mental pero que demostraron media-buena capacidad de atención. Éstos constituían el grupo control de 'buena atención'.

### Medida

Se trata de una tarea computarizada en la que se presenta una imagen consistente en un río, árboles y varios 'hoyos' de diferentes colores sobre un fondo. Los objetivos eran, o bien una elipse negra vertical (objetivo 1) o una elipse marrón-rosada (objetivo 2). Había 25 objetivos repartidos al azar en la imagen entre un total de 100 formas.

Las instrucciones eran: 'Tienes que encontrar el monstruo rey, encontrando primero todos los monstruos escondidos, se esconden de pie detrás de los huevos negros y estirados detrás de los huevos rosas'. En todos los casos el veintavo objetivo localizado era siempre el rey, pero el programa finalizaba si el ratón era clicado 50 veces sin localizar 20 objetivos. Cuando se alcanzaba un objetivo, aparecía un monstruo cuadrado de cara roja. Después de las demostraciones y las prácticas se hacían dos partidas, una con el objetivo 1 y otra con el objetivo 2. Se calculaba la puntuación media de ambos resultados. En la tarea de doble objetivo los objetivos eran elipses verticales negras y elipses horizontales marrón-rosado. Había 15 ejemplos de cada una de ellas. Al niño se le pedía que clicara alternativamente en los objetivos negros y marrón-rosado.

### Procedimiento

Se evaluó a todos los niños de forma individual en una habitación silenciosa en la escuela, en dos sesiones de 35 minutos con un intervalo de 15 minutos. Para las tareas computarizadas se establecía, a través de padres y profesores, si el niño tenía experiencia previa en el uso del ratón y todos los niños la tenían.

## RESULTADOS

Para el presente análisis se dividieron los errores (falsas alarmas) en las siguientes categorías:

- Repetidas respuestas sobre los objetivos (incluyendo repeticiones inmediatas y retornos a un objetivo previamente detectado).
- Respuestas a objetivos de la misma forma pero diferente color que el objetivo.
- Respuestas a objetivos de diferente forma pero igual color.

La figura 3 muestra el número total de errores (falsas alarmas a no objetivos), que aumenta desde cuatro en el grupo de buena atención a 36 errores en el grupo SXF. Esta figura también muestra que la naturaleza de estos errores difiere entre los grupos de síndromes (SXF y síndrome de Down) y los niños control, predominando las repeticiones de objetivos en el grupo de síndromes. Por el contrario, la mayoría de los errores de ambos grupos eran 'confusiones de forma', caracterizadas por respuestas a objetivos del mismo color pero diferente forma. Es interesante observar que los grupos de síndrome sólo cometieron errores de repetición, no de confusión de forma.

Posteriores análisis de los datos revelaron que la principal diferencia entre el grupo SXF y los otros grupos radicaba en la proporción de perseveraciones, es decir, continuar respondiendo al mismo objetivo después de una respuesta correcta en lugar de cambiar. El número medio de estas respuestas por respuesta correcta para los cuatro grupos (SXF, síndrome de Down, grupo control de mala atención y grupo control de buena atención) fue 7,12 (DE= 5,44), 2,09 (1,09), 0,19 (0,22) y 0,06 (0,11) (Fig. 4). Un análisis de univarianza mostró que los dos grupos de síndromes diferían significativamente entre ellos ( $p < 0,01$ ) y de los controles ( $p < 0,001$ ). Los dos grupos control no diferían significativamente.

El examen de los errores mostró que el único error de los grupos de síndromes consistía en respuestas repetidas sobre los objetivos. Muchas de estas respuestas seguían a la respuesta inicial a un objetivo, pero en el grupo SXF también eran frecuentes los casos de retorno a un objetivo previamente detectado. Estas repeticiones eran raras en los grupos control en términos absolutos y constituían únicamente un tercio del total de errores, mientras que las confusiones de forma eran el error más frecuente de estos grupos.

El patrón de hallazgos es muy sugerente de un problema específico de inhibición, que es más agudo en el grupo SXF que el de síndrome de Down. Esta hipótesis se ve reforzada por los resultados en cuanto al número de perseveraciones en el objetivo erróneo que caracterizó la realización del grupo SXF. Específicamente, los niños SXF mostraron significativamente mayor incapacidad en cambiar de una respuesta que acababan de realizar a una nueva respuesta en la secuencia, hubiera sido o no correcta. Se ha sugerido que el cambio es un componente clave en la función ejecutiva y estos hallazgos se añaden a las crecientes publicaciones que indican que los déficit en función ejecutiva son los déficit más constantes en el SXF, tanto en varones como en mujeres [13,25,26].

## DISCUSIÓN

Estudios anteriores sobre SXF habían explicado importantes problemas de conducta en atención e hiperactividad en los niños con SXF, utilizando únicamente cuestionarios de conducta para determinar la gravedad y persistencia de estos problemas de conducta [6, 11], sin considerar las implicaciones neuropsicológicas de estos síntomas conductuales. Por ejemplo, actualmente, está ya bien estudiado que, como entidad, el TDAH se caracteriza a nivel conductual por una tríada de síntomas: inatención, exceso de actividad e impulsividad. Sin embargo, los recientes estudios neuropsicológicos también han identificado una escasa respuesta de inhibición en este grupo y lo han considerado el déficit central de este trastorno [27, 28]. En una vertiente similar, el presente trabajo une los conocimientos anteriores acerca de los problemas conductuales de atención en el SXF y los recientes hallazgos de sus déficit neuropsicológicos de atención. Por ejemplo, el nivel y persistencia de la conducta impulsiva en el SXF debe ser considerado una consecuencia del déficit de su sistema inhibitorio identificado a través de su mala realización en las tareas de atención que requieren elevados niveles de control atencional. Así pues, la función ejecutiva identificada más arriba puede mostrar una visión más completa y comprensible del fenotipo conductual en los varones SXF.

Una posible explicación para este patrón de déficit de atención es que las tareas que requieren la organización de la información de manera secuencial exigen no sólo un mayor grado de habilidades de resolución de problemas y planificación, sino también la capacidad de imitar nuevas y complejas conductas y

mantener los acontecimientos en mente [29, 30]. De acuerdo con Bennetto y Pennington [29], esto sugiere que las tareas que necesitan la utilización de la función ejecutiva como representación interna para dirigir la conducta pueden ser particularmente difíciles para los varones con SXF. Dado que las investigaciones anteriores no han explorado los posibles déficit de atención, no se había podido especificar si las dificultades de los varones con SXF subrayadas más arriba eran debidas a un déficit de la función ejecutiva. Por lo tanto, el presente estudio ha ayudado a clarificar que los varones con SXF pueden tener un déficit de atención en la función ejecutiva y sugieren que el tipo de dificultades que manifiestan los niños SXF—inhibición de respuestas, planificación y búsqueda organizada, atención cambiante y trabajar con información múltiple o compleja—podrían ser responsables de algunos de los déficit cognitivos en memoria, planificación motora e información secuencial, como se pone de manifiesto en su perfil cognitivo global.

Estos datos, además, pueden aumentar la información a los profesionales que tratan a estos niños en épocas tempranas (en la época de atención precoz) y puede permitir optimizar el desarrollo potencial y mejorar el pronóstico. Por ejemplo, el uso de medicación estimulante como las que se utilizan habitualmente para tratar niños con TDAH (p. ej., metilfenidato) puede ser útil en algunos niños con SXF dada la gravedad de sus problemas en el control inhibitorio e hiperactividad. Asimismo, puede ser beneficioso para el niño con SXF el desarrollo de estrategias cognitivas que promuevan la atención y aprendizaje reduciendo los estímulos distractores visuales y auditivos en el aula.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cronister AR, Schreiner R, Wittenberger M, Amiri K, Harris K, Hagerman RJ. The heterozygous fragile X female: historical, physical, cognitive and cytogenetic features. *Am J Med Genet* 1991; 38: 269-74.
- Lachiewicz AM, Dawson DV, Spiridigliozzi GA. Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males. *Am J Med Genet* 2000; 92: 229-36.
- Cohen IL, Fisch DS, Wolf-Schein EG, Sudhalter V, Hanson D, Hagerman RJ, et al. Social avoidance and repetitive behaviour in fragile X males: a controlled study. *Am J Ment Retard* 1998; 92: 436-46.
- Hagerman RJ. Physical and behavioural phenotype. In Hagerman RJ, Cronister A, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 2 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996.
- Baumgardner T, Reiss AL, Freund LS, Abrams MT. Specifications of the neurobehavioural associations in males with fragile X syndrome. *Pediatrics* 1995; 95: 744-52.
- Fryns JP, Jacobs J, Kleczkowska A, van de Berghe H. The psychological profile of the fragile X syndrome. *Clin Genet* 1984; 25: 131-4.
- Bregman JD, Leckman JF, Ort S. Fragile X syndrome: genetic predisposition to psychopathology. *J Autism Dev Disord* 1988; 18: 342-54.
- Borghgraef M, Fryns JP, Dielkens A, Dyck K, van den Berghe H. Fragile X syndrome: a study of the psychological profile in 23 prepubertal patients. *Clin Genet* 1987; 32: 179-186.
- Hagerman RJ. Fragile X syndrome. *Curr Problems in Pediatrics* 1987; 17: 627-74.
- Lachiewicz AM, Spiridigliozzi A, Guillion CM, Ransford SN, Rao K. Aberrant behaviours of young boys with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 1994; 98: 567-79.
- Turk J. Fragile X syndrome and attentional deficits. *J Appl Res Intellect Disabil* 1998; 11: 175-91.
- Van der Meere JJ. The role of attention. In Sandberg S, ed. *Hyperactivity disorders in childhood*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
- Mazzocco MM, Pennington BF, Hagerman RJ. The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: additional evidence for specificity. *J Dev Behav Pediatr* 1993; 14: 328-34.
- Munir F, Cornish KM, Wilding J. A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. *Neuropsychologia* 2000; 38: 1261-70.
- Wilding J, Munir F, Cornish KM. The nature of attentional differences between groups of children differentiated by teacher ratings of attention and hyperactivity. *Br J Psychol* 2001. (In press).
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerker A. The unity and diversity of executive functions and their contribution of complex 'frontal lobe' tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol* 2000; 41: 49-100.
- Dunn L, Whetton C, Pintilie D. *British Picture Vocabulary Scale*. Windsor: NFER; 1982.
- Ullman RK, Sleanor EK, Sprague RL. A new rating scale for diagnosis and monitoring of ADD children. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 160-4.
- Achenbach TM. *Manual for the Child Behaviour Checklist/4-18*. Department of Psychiatry: University of Vermont; 1991.
- Pueschel SM, Bernier JC, Pezzullo JC. Behavioural observations in children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1991; 35: 502-11.
- Stores R, Stores G, Fellows B, Buckley S. Daytime behaviour problems and maternal stress in children with Down's syndrome, their siblings, and non-intellectually disabled and other intellectually disabled peers. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 228-37.
- Einfield SL, Tonge BJ, Florio T. Behavioural and emotional disturbances in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 51: 386-91.
- Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Trajectory of adaptive behaviour in males with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 1992; 23: 135-45.
- Dykens EM, Hodapp RM, Leckman JF. *Behaviour and development in fragile X*. Newbury Park, CA: Sage Publications; 1994.
- Cornish KM, Munir F, Cross G. Differential impact of the FMR-1 full mutation on memory and attention functioning: a neuropsychological perspective. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 1-7.
- Sobesky WE, Pennington BF, Porter D, Hull CE, Hagerman RJ. Emotional and neurocognitive deficits in fragile X. *Am J Med Genet* 1994; 51: 378-84.
- Barkley R. Impaired delayed responding: a unified theory of attention deficit/hyperactivity disorder. In Routh DK, ed. *Disruptive behaviour disorders in childhood*. New York: Plenum; 1994.
- Schachar R, Tannock R, Marriot M, Logan G. Deficient inhibitory control in attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 1995; 23: 411-37.
- Bennetto L, Pennington BF. The neuropsychology of fragile X syndrome. In Hagerman RJ, Cronister A, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 2 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996.
- Barkley RA. Behavioural inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997a; 121: 65-94.

**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO Y CONDUCTUAL  
DE LOS DÉFICIT DE ATENCIÓN  
EN EL SÍNDROME X FRÁGIL**

**Resumen.** Introducción. El síndrome X frágil es una bien reconocida causa de retraso del desarrollo en niños y algo menos en niñas. El objetivo del presente estudio es presentar un detallado análisis cognitivo y de conducta del núcleo de los trastornos de atención frecuentemente asociados al X frágil. Pacientes y métodos. Se llevaron a cabo dos estudios complementarios. El estudio 1 examina la gravedad y rango de los problemas de conducta en un grupo de 25 niños con síndrome X frágil comparándolo con cinco grupos control: un grupo con retraso mental (con síndrome de Down-trisomía 21) y cuatro grupo de niños con desarrollo normal. Se utilizaron dos escalas validadas como medida de conducta. El estudio 2 examina la realización, en estos mismos grupos, de una nueva tarea computarizada de atención que mide la capacidad de inhibir respuestas irrelevantes. Resultados. Los hallazgos del estudio 1 revelaron que los niños con X frágil eran significativamente más hiperactivos, desatentos e impulsivos comparándolos con los niños con síndrome de Down, pero no lo eran más que los niños de los grupos control con déficit de atención. Los resultados del estudio 2 revelaron que la mayor dificultad en el X frágil era la inhibición de la repetición de respuestas correctas y la atención dividida de un tipo de respuesta a otra en una secuencia, haya sido o no correcta. Conclusiones. La evidencia que emerge de este estudio apoya la hipótesis de que el déficit fundamental en el X frágil es controlar el flujo de secuencias de input y output. Se sugiere que este control requiere inhibición en varias vías y que la naturaleza y gravedad de este déficit parece ser específica de esta entidad. Se discuten las implicaciones clínicas y educacionales de estos hallazgos. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S24-9]  
**Palabras clave.** Baja atención. Hiperactividad. Problemas conductuales. Síndrome de Down. Síndrome X frágil.

**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO E COMPORTAMENTAL  
DOS DÉFICES DE ATENÇÃO  
NA SÍNDROMA X FRÁGIL**

**Resumo.** Introdução. A síndrome X frágil é uma causa conhecida de atraso no desenvolvimento de homens e, em menor medida, de mulheres. O presente trabalho tem por objectivo apresentar uma análise cognitiva e comportamental das perturbações essenciais de atenção frequentemente associadas ao cromossoma X frágil. Doentes e métodos. Realizaram-se dois estudos complementares. O estudo 1 examinou a gravidade e o alcance dos problemas comportamentais num grupo de 25 crianças X frágil em comparação com cinco grupos de controlo: um grupo com dificuldades de aprendizagem (síndrome de Down-trissomia 21) e quatro grupos de controlo de crianças com desenvolvimento normal. Foram utilizadas duas escalas de avaliação bem validadas como medidas de comportamento. O estudo 2 examinou a realização por parte dos grupos anteriores de uma nova tarefa informática de atenção que media a capacidade para inibir respostas irrelevantes. Resultados. Os resultados do estudo 1 revelaram que as crianças com o cromossoma X frágil eram significativamente mais hiperactivas, distraídas e impulsivas em comparação com as crianças com a síndrome de Down, mas não em comparação com os grupos de atenção baixa. Os resultados do estudo 2 revelaram que a lesão principal na síndrome X frágil era a inibição da repetição de respostas certas e a mudança da atenção de um tipo de resposta para outro em sequência, quer a resposta tivesse sido certa, quer não. Conclusões. Os dados resultantes reforçam a hipótese de que o défice fundamental da síndrome X frágil consiste no controlo das sequências de estímulos e respostas. Sugere-se que este controlo requer a inibição de maneiras diferentes e que a natureza e a gravidade deste défice parece ser específico da condição. As implicações clínicas e educativas encontram-se em discussão. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S24-9]  
**Palavras chave.** Baixa atenção. Hiperatividade. Problemas comportamentais. Síndrome de Down. Síndrome X frágil.