

NEUROBIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN

DRA. ISABEL MARGARITA LÓPEZ S.
DRA. ELIANA RODILLO B.
DRA. KARIN KLEINSTEUBER S.
UNIDAD DE NEUROLOGÍA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
ilopez@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es la condición neurobiológica más prevalente en niños y adolescentes, asociada a importante impacto funcional, personal, familiar y social. La evidencia científica actual provee de fundamentos sólidos acerca de sus bases neurobiológicas: alta heredabilidad, identificación de varios genes implicados en su etiología; perfil neuropsicológico con evidencias de disfunción ejecutiva, desregulación motivación/recompensa, déficits en activación; alteraciones estructurales y de funcionamiento de la corteza prefrontal (CPF) y sus conexiones con el striatum y cerebelo; desbalances de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico, blancos de los tratamientos farmacológicos. En esta revisión se destaca los aportes de las aproximaciones multidisciplinarias (p.e. genética/neuropsicológica/imágenes funcionales) para la comprensión de esta condición heterogénea que se conceptualiza hoy como multifactorial en su origen y con múltiples procesos fisiopatológicos subyacentes. La activa investigación en curso, acerca la posibilidad de contar con marcadores biológicos para el diagnóstico de TDAH y con información genética de valor para la elección de fármacos de mayor efectividad y menos efectos adversos.

SUMMARY

Attention-deficit/hyperactivity disorder is the most prevalent neurobiological condition in children and adolescents, with significant personal and social functional impairments.

There is now strong scientific data providing foundation to its biologic basis. High heritability, several genes involved in its etiology; neuropsychological profile showing executive dysfunction, motivation/reward, dysregulation and activation deficits; altered structure and function of prefrontal cortex and its striatal and cerebellar connections, imbalance of dopaminergic and noradrenergic systems, target of pharmacologic treatment. In this review the contribution of multidisciplinary studies (genetic/neuropsychology/functional imaging) to the comprehension of this complex and multifactorial condition is highlighted. Ongoing active research promises new important developments such as biologic diagnostic markers for clinical purposes and useful genetic data in order to select pharmacologic treatment, improve efficiency and reduce side effects.

Key words: Attention Deficit Disorders, Neurobiology of ADHD, genetics of ADHD, endophenotypes.

INTRODUCCIÓN

En 1902 el Dr. George Still (1) reportó en la revista Lancet a un grupo de 43 niños, mayormente varones con dificultades para focalizar la atención, sobreactivos, "apasionados, rencorosos, sin ley, ni inhibición voluntaria", catalogándolos como portadores de un "defecto mórbido del control moral". Still especulaba acerca de la existencia de una susceptibilidad biológica subyacente a esta "corrupción moral", marcando así una diferencia fundamental con las visiones prevalentes en

ARTÍCULO RECIBIDO: 13-08-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 26-09-08

su tiempo, que atribuían esta clase de dificultades a problemas de mala crianza y proponían el castigo físico como "tratamiento" necesario. Desde ese momento hasta hoy, ha habido una enorme evolución en la comprensión del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), el desorden neurobiológico más diagnosticado en niños, caracterizado por deficiencias funcionales significativas (inmediatas y remotas) derivadas de síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad. Con una prevalencia variable en diferentes estudios epidemiológicos, estimada entre 4-12% (2), en Chile se estima una prevalencia mayor de un 5% en la población menor de 18 años (3), afecta a niños y adolescentes de todas las razas y ámbitos socio-culturales en todo el mundo, es más frecuente en varones y disminuye con la edad (4). Hoy se entiende el TDAH como una condición heterogénea en su etiología y en sus manifestaciones clínicas, con elevada comorbilidad (5), de curso crónico y persistencia de sus manifestaciones hasta la adolescencia y vida adulta en más de la mitad de los casos. Sus consecuencias cognitivas y emocionales tienen impacto en todos los ámbitos del desarrollo del individuo: relaciones interpersonales, logros académicos y laborales, inserción social, realización vocacional. Desde la perspectiva de la Neurología, se ha enfatizado el estudio etiológico, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones neuropsicológicas y de funcionamiento cognitivo de este trastorno y de los mecanismos neurales subyacentes.

El TDAH se ha constituido en un importante problema de salud pública, en consideración al alto costo que significa para la población afectada, sus familias y los sistemas de Salud y Educación (6). En la actualidad es una de las condiciones que genera mayor interés de investigación, con un producción de más de 1000 artículos en el último año dedicados al tema desde diferentes disciplinas, cuyas proyecciones para el diagnóstico y tratamiento se revisan a continuación.

EPIDEMIOLOGÍA

Investigar incidencia y prevalencia de TDAH ha sido una tarea difícil para los epidemiólogos, básicamente por la falta de una prueba objetiva de fácil aplicación o de un marcador biológico de diagnóstico. Su prevalencia se ha estimado entre 4-12% en menores de 18 años (7). Los estudios basados en muestras clínicas arrojan cifras mayores que aquellos llevados a cabo en la comunidad, estimándose que entre la población infanto-juvenil que consulta a servicios de salud mental entre 30-50% tienen esta sospecha diagnóstica. En los últimos años, tanto las cifras de diagnóstico como de tratamiento de TDAH muestran una clara tendencia al aumento, en parte obedeciendo a cambios en los criterios de identificación de los casos. En los años 2003-2004, estudios realizados en los Estados Unidos de América señalaban que alrededor del 14% de los niños y 6% de las niñas tenían el diagnóstico de TDAH, con tasas de tratamiento de 9 y 4% respectivamente (CDC 2005). Estimaciones recientes señalan una prevalencia de 2-7% en pre-escolares, dato cuestionable si se considera la enorme variabilidad de las manifestaciones analizadas en este grupo etario (8). La prevalencia tiende a disminuir con la edad, con cifras cercanas a un 4% en población adulta (9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TDAH es clínico y se fundamenta en una cuidadosa historia personal y familiar, en un detallado examen físico, mental y neurológico y en la realización de estudios y evaluaciones complementarias que apoyan el diagnóstico.

Los criterios de diagnóstico del TDAH son descriptivos y se basan en la identificación de niveles de atención, actividad e impulsividad inapropiados para la edad de desarrollo, y que interfieren en forma significativa en el desempeño escolar, funcionamiento cognitivo, habilidades sociales o desempeño ocupacional, durante al menos 6 meses y que se han iniciado antes de los 7 años de vida (10). Estos criterios han sido operacionalizados para su uso clínico por el sistema europeo de *Clasificación Internacional de Enfermedades* (International Classification of Diseases 10th edition) (ICD-10) y por el *Manual Diagnóstico y Estadístico de la Academia Americana de Psiquiatría* (DSM-IV, 1994, DSM-IV-TR, 2000 (4, 9)). EL ICD-10 aplica criterios más exigentes y reconoce solamente el "Desorden Hiperquinético", a diferencia del DSM-IV que en la actualidad reconoce tres subtipos fenomenológicos de TDAH: de predominio inatento, de predominio hiperactivo-impulsivo o combinado (Tabla 1). Sin duda estos sistemas de clasificación han aportado una metodología estructurada y confiable para el diagnóstico en manos de clínicos bien entrenados, sin embargo sus debilidades se hacen evidentes cuando su uso se extiende indiscriminadamente a profesionales sin calificación para el diagnóstico neuropsiquiátrico en niños y adolescentes, con consecuencias de sobre y sub-diagnóstico y tratamiento.

Las manifestaciones del TDAH no son específicas del cuadro, corresponden a los extremos de un continuo que incluye un amplio rango de normalidad, mayor a menor edad. En muchos casos la condición emerge ya en la edad pre-escolar (11), su expresión conductual cambia en relación a las diferentes etapas del desarrollo, probablemente reflejando la maduración del sistema nervioso central (SNC) en permanente interacción con factores ambientales, que incluyen las intervenciones terapéuticas formales o incidentales. Por otra parte su valoración se realiza recolectando información proveniente de diferentes fuentes (el niño, su familia, profesores, psicólogos), lo cual agrega un grado de subjetividad al diagnóstico que el clínico debe tener siempre presente.

Si a lo señalado se agrega que no se dispone en la actualidad de marcadores biológicos de uso clínico, y que las manifestaciones del TDAH pueden ser originadas por otros cuadros generales, neurológicos o psiquiátricos, cobra enorme relevancia los conocimientos y habilidades del clínico para dimensionar integralmente la situación, siempre enfatizando una perspectiva desde el desarrollo. Estamos entonces frente a un diagnóstico de exclusión que requiere de un proceso de diagnóstico diferencial con una multiplicidad de condiciones que van desde una variante normal hasta déficit sensoriales no diagnosticados, trastornos de sueño, epilepsias, maltrato, abuso, o trastornos de ansiedad entre otros.

Igualmente importante es el diagnóstico de las comorbilidades, presentes en más de un 50% de los casos en algún momento de la evolución. Entre las más frecuentes se encuentran trastornos de aprendizaje, tics,

TABLA 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (adaptado DSM –IV-TR, American Psychiatric Association 2000)

A. Síntomas de desatención:

1. No presta atención a los detalles e incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
2. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades de juego.
3. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
4. A menudo sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en la escuela o trabajo (ello no se debe a falta de comprensión de las instrucciones o a conducta negativista).
5. A menudo tiene dificultad para organizar tareas y actividades.
6. Evita o se siente disgustado con tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (trabajos escolares o domésticos).
7. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (útiles escolares, herramientas, etc.).
8. A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
9. A menudo es descuidado y olvida sus actividades diarias.

B. Síntomas de hiperactividad:

1. A menudo mueve manos y pies, sin control en su asiento.
2. A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
3. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que

ello es inapropiado.

4. A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse a actividades tranquilas de ocio.
5. A menudo está en movimiento.
6. A menudo habla en exceso.

C. Síntomas de impulsividad:

1. A menudo responde precipitadamente, antes de haber sido completada la pregunta.
2. A menudo tiene dificultades para respetar turno.
3. A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (conversaciones o juegos).

Para concluir el diagnóstico anamnéstico y de observación es necesario:

1. Que la sintomatología se haya expresado antes de los 7 años de edad (de lo contrario el diagnóstico diferencial incluirá otras enfermedades)
2. Que la sintomatología esté presente en dos o más ambientes (en la escuela, en el hogar y/o en otras instancias). (Si estuviere en un sólo ambiente cabría destacar un trastorno reactivo específico de la conducta).
3. Que exista clara evidencia clínica de que este cuadro produce dificultades significativas en el ámbito académico, laboral, social y familiar.

trastornos de sueño, trastornos de coordinación y percepción, rasgos autistas, trastorno opositor-desafiante, trastornos por ansiedad, depresión, trastornos de conducta. Algunos enfoques actuales conceden tal importancia a las comorbilidades que proponen la clasificación de TDAH en una serie de subtipos etiológicos con diferentes evoluciones y factores de riesgo pronóstico, que demandan abordajes terapéuticos específicos.

En conclusión, el TDAH es una condición heterogénea y compleja que se da en el contexto de importantes cambios evolutivos. Su diagnóstico permanece aún en el nivel fenomenológico, por lo tanto requiere de un clínico con conocimientos acabados y específicos.

NEUROBIOLOGÍA DEL TDAH

Existe hoy un importante cuerpo de conocimiento proveniente de estudios epidemiológicos, clínicos, de genética molecular, neuropsicología, neurociencias cognitivas, neuroimagenología, neurofarmacología, que fundamenta las alteraciones neurobiológicas de una o varias redes que

resultan en las manifestaciones de TDAH. La integración de este cuerpo de información para generar modelos coherentes ha sido, y será en los próximos años, un arduo y complejo trabajo que demanda la integración de científicos básicos y clínicos. El TDAH es una condición de alta heredabilidad y existen varios genes implicados en su etiología. Los estudios neuropsicológicos muestran a menudo disfunción ejecutiva, sugiriéndose alteraciones en el funcionamiento de la corteza prefrontal (CPF) y sus conexiones con el cuerpo estriado (striatum) y cerebelo. La CPF ha sido una de las regiones que ha concitado mayor interés por ser crítica para la regulación de las emociones, el comportamiento y la atención. Igual importancia ha tenido el estudio de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico, blancos de los tratamientos farmacológicos.

Revisar la información neurobiológica actualmente disponible en TDAH, representa un desafío para los clínicos por la complejidad de las disciplinas, las metodologías involucradas y las dificultades en la interpretación de los datos. De este modo, esta revisión no pretende ser exhaustiva, sino ofrecer una mirada actualizada y de utilidad.

Modelos neuropsicológicos y endofenotipos conductuales en TDAH

Los niños con TDAH tienen menor rendimiento que los controles en tareas de vigilancia y atención sostenida, con más errores por comisión y omisión; muestran menor control inhibitorio o menor habilidad para detenerse, en concordancia con las manifestaciones conductuales observadas por la familia y que a menudo motivan la consulta: dificultades para mantenerse quieto, necesidad de tocarlo todo, interrupciones inapropiadas, problemas para esperar turnos, locuacidad, hiperactividad. Los déficits observados en TDAH, no se explican por diferencias en la habilidad cognitiva, comorbilidad psiquiátrica o neurológica o trastornos de aprendizaje.

Diferentes teorías neuropsicológicas se han propuesto para dilucidar el origen y las principales determinantes de TDAH, cada una enfatiza la alteración de una función que se presume vía causal para el síndrome. Los modelos que se han postulado incluyen:

- **Dificultades de control inhibitorio:** el control inhibitorio se refiere a la habilidad de inhibir una respuesta inapropiada o dominante, favoreciendo una alternativa más apropiada. Esta habilidad se considera requisito para el autocontrol, la regulación emocional y la flexibilidad cognitiva. El mecanismo que se pone en juego es la modulación de la sensibilidad de los circuitos neurales (top-down sensitivity control of modulation) que representan una determinada información. Se mejora así la relación señal-ruido en todos los dominios de procesamiento de información: sensorial, motora, estado interno, memoria (12). Barkley (13) ha propuesto un modelo que asigna a la dificultad de control inhibitorio un rol causal en los síntomas del TDAH. La falta de una inhibición apropiada, provocaría una disrupción de los sistemas de control neurocognitivo, afectando secundariamente procesos ejecutivos que requieren inhibición, tales como memoria de trabajo, autorregulación mental, control de la conducta y de la actividad motora. En particular el rendimiento en pruebas de inhibición ejecutiva de respuestas, es decir aquella mediada por el control voluntario en pos de un objetivo futuro (tareas de go/no go o tareas de señal de detención) está disminuida en niños con TDAH, quienes muestran además un enlentecimiento en tiempo de reacción a señales de detención (14 15). Esta lentitud en la inhibición de respuesta tiene alta correlación con los síntomas de inatención, y no así con los de hiperactividad/impulsividad.

- **Alteración en mecanismos cerebrales que median recompensa-respuesta:** el refuerzo contingente es otro factor que afecta significativamente el rendimiento. La baja tolerancia a la espera se representa en el niño que prefiere la recompensa inmediata versus la espera en pos de un beneficio mayor. La recompensa pierde progresivo interés a medida que el retardo aumenta. Las diferencias entre controles y TDAH son marcadas en pruebas que evalúan esta habilidad. Los niños con TDAH tienen mayor intolerancia al retardo, es decir a la espera de resultados motivacionalmente importantes. Su rendimiento disminuye frente a tareas con refuerzo intermitente versus refuerzo continuo, con esquemas de refuerzo fijo versus variable o con refuerzo diferido versus

inmediato (16). Algunos autores han señalado que este menor poder y eficiencia para enfrentar una acción presente, cuando la recompensa es futura, es independiente de los déficits inhibitorios y jugaría un rol central como causa del TDAH (17).

- **Déficits en arousal, activación y control de esfuerzo:** se ha llamado también el modelo energético de TDAH, y reúne a estos tres constructos que representarían pools de energía. Arousal se refiere al estado de vigilia, es una respuesta fásica relacionada temporalmente al procesamiento de estímulos e influenciada por la intensidad y novedad de la señal. Activación es la prontitud (readiness) fisiológica para responder, se afecta por las características de la tarea, hora del día. Esfuerzo se refiere a la carga cognitiva que se requiere para realizar una tarea, cuando el estado del organismo no es apropiado. Estas capacidades permiten lograr y sostener un estado de alerta, a la vez que detectar y responder a estímulos inesperados. Se apunta aquí a problemas de regulación y modulación de las funciones cognitivas, por ejemplo por un nivel de arousal cortical disminuido, y no al déficit específico de alguna función (18). Este menor arousal y activación subyacería a las dificultades de persistir en una tarea de bajo interés, que se evalúan por ejemplo en aquellas que miden rendimientos continuos.

- **Variabilidad de respuesta intra-sujeto:** esta es una de las características llamativas de los niños con TDAH. Ha sido observada en tareas que evalúan atención y capacidad de inhibición o, que requieren de respuestas en múltiples ensayos (19). La variabilidad es más evidente en las medidas de tiempo de reacción, con alta frecuencia de respuestas lentas. Estos hallazgos concuerdan con las observaciones clínicas de aparentemente "inexplicadas" fluctuaciones en los rendimientos de niños con TDAH. Entre los factores asociados a esta variabilidad se ha identificado: la hora del día, los rendimientos son más pobres por la tarde que por la mañana; las situaciones con bajo nivel de estímulos; abordaje de tareas que requieren de habilidades de organización o de restricciones de la actividad motora (20 21). Visto más globalmente, estas dificultades se relacionarían con alteraciones en procesamiento temporal, habilidades de discriminación y de reproducción de intervalos temporales. Se ha propuesto similares problemas subyacentes a los déficits de procesamiento fonológico asociados a dislexias.

- **Déficit de Funciones Ejecutivas (FE):** Es el modelo más investigado. Las FE son procesos cognitivos de alto orden involucrados en el control consciente de la conducta, pensamiento y emociones, que posibilitan la evaluación y selección de acciones orientadas al logro de un objetivo en un contexto futuro simulado (22). Estas acciones compiten con otras alternativas que, si bien maximizan los beneficios inmediatos, no son funcionales a los objetivos de largo plazo. Entre las operaciones claves incluidas en las funciones ejecutivas se encuentran: capacidad de desplazamiento ó flexibilidad (entre tareas u operaciones), control de la interferencia, inhibición de respuesta, planificación y memoria de trabajo. Se ha propuesto también la inclusión de variabilidad de tiempo de reacción, por su importancia en los sistemas regulatorios aunque no forma parte del modelo clásico.

En el ser humano, el desarrollo de estos procesos de control cognitivo ocurre en forma gradual y con grandes variaciones interindividuales en los tiempos requeridos para su maduración. En niños con desarrollo típico, las habilidades de control inhibitorio se completan adecuadamente alrededor de los 10-12 años (23), las habilidades de atención ejecutiva alrededor de los 7 años, en tanto que las funciones de planificación, desplazamiento y memoria de trabajo siguen en proceso de cambio durante la adolescencia e incluso la adultez temprana (24). El desarrollo de procesos estructurales cerebrales subyace a muchos de estos importantes logros funcionales: la mielinización de la corteza frontal que se inicia en el período postnatal, continua hasta la adultez; la densidad dendrítica y sináptica de los lóbulos frontales, alcanza su peak en los primeros años de vida y sufre una poda selectiva del exceso de conexiones durante la niñez y adolescencia (25). El uso de neuroimágenes estructurales y funcionales ha permitido establecer relaciones entre conducta, estructura y actividad cerebral y así profundizar en la comprensión de estas funciones.

Muchos autores han propuesto que la disfunción ejecutiva, en uno o varios de sus dominios, sería un componente neuropsicológico importante en las manifestaciones de TDAH; esta presunción se originó en las observaciones clásicas de pacientes con lesiones frontales que presentan hiperactividad, impulsividad y déficit en tareas de función ejecutiva (26) y se ha fundamentado en múltiples estudios neuropsicológicos, además de la evidencia existente de diferencias cerebrales estructurales, funcionales y neuroquímicas en TDAH que afectan regiones y sistemas considerados críticos para las FE. El meta-análisis de 83 estudios en que se evaluó el rendimiento en pruebas de funciones ejecutivas de niños con TDAH versus controles (27), encontró diferencias significativas entre ambos grupos en desmedro del grupo con TDAH, en 13 diferentes tareas de FE que evaluaban los siguientes constructos: inhibición de respuesta, vigilancia, desplazamiento, planificación/organización, memoria de trabajo verbal y memoria de trabajo espacial. Las diferencias más consistentes fueron para inhibición de respuesta y vigilancia, seguidas de planificación y memoria de trabajo espacial. Los dominios con menores diferencias y mayor variabilidad fueron la memoria de trabajo verbal y habilidades de desplazamiento. Estas diferencias permanecieron significativas aún al controlar por CI, nivel lector, y síntomas de desórdenes comórbidos. Tanto los niños clasificados como TDAH del subtipo inatento como subtipo combinado se diferenciaron significativamente de los grupos controles, sin embargo no se diferenciaron entre sí en su rendimiento en funciones ejecutivas. Por otra parte los estudios que incluyeron niños del subtipo hiperactivo-impulsivo describen déficit mínimos de FE. De este modo los déficits en FE se relacionarían con los síntomas de inatención y no con los de hiperactividad-impulsividad. Es importante señalar que la magnitud de las diferencias observadas entre TDAH y controles en FE si bien significativa, es pequeña y no apoya la hipótesis que el déficit de FE sea la causa única, necesaria y suficiente para explicar las alteraciones en todos los individuos. O sea, FE tienen importante rol en la compleja neuropsicología de TDAH, pero no suficiente.

La información existente permite concluir que ninguno de los modelos propuesto es suficiente para explicar por sí solo los déficit neuropsicológicos observados en TDAH. A la vez existe consenso en que los dominios críticos en que se manifiestan déficits son: atención/vigilancia, control cognitivo (memoria de trabajo e inhibición de respuesta) y motivación (aproximación a la recompensa).

Endofenotipos conductuales en TDAH

El término endofenotipo, o fenotipo intermedio, se refiere a un índice cuantitativo de susceptibilidad o riesgo de enfermar, que se aproxima a la etiología biológica de una condición, más que a sus síntomas y signos, y que es influenciado por uno o más de sus mismos genes susceptibles. Para calificar como endofenotipo un rasgo o característica debe cumplir los siguientes criterios: ser cuantificable, predecir un riesgo significativo para la condición en estudio, ser heredable, ser estable en el tiempo y estar basado en un modelo de las neurociencias.

La definición de endofenotipos conductuales para TDAH ofrece un promisorio camino para conocer las causas genéticas y ambientales de esta condición, en tanto permite aproximaciones integradoras. Castellanos (28) ha propuesto los siguientes endofenotipos conductuales para TDAH:

- **Déficit en la inhibición de respuesta**
- **Aversión por el retardo:** Se proponen un modelo causal con tres posibles alteraciones cerebrales: exceso de transportador de dopamina estriatal, hipoplasia de vermis cerebeloso, alteración estructural de núcleo caudado. La primera de ellas se relacionaría con el efecto sobre la densidad del transportador estriatal del polimorfismo del gen DAT1, entre los factores etiológicos (ver Figura 1).
- **Déficit de procesamiento temporal:** Conductualmente relacionado a la variabilidad de respuesta. La alteración principal en este caso, sería una disfunción cerebelosa, considerando la importancia de regiones del neocerebelo en la representación de relaciones temporales tanto en respuestas motoras como de anticipación sensorial.
- **Memoria de trabajo:** se refiere a los procesos que nos permiten disponer y manejar por un lapso breve de tiempo, de toda la información requerida para llevar a cabo tareas cognitivas complejas, sean éstas nuevas o conocidas. Se trata de un registro de información relevante, en permanente actualización que guía la toma de decisiones, la atención y conducta durante una actividad. Se ha descrito alteraciones en la memoria de trabajo especialmente en su modalidad visoespacial, en sujetos con TDAH (29). En tareas de memoria de trabajo auditiva, los sujetos con TDAH muestran patrones de activación diferentes que los controles. (30). La memoria de trabajo está mediada por la CPF y modulada por los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. Sus déficits resultarían de lesiones estriatales, y de una disfunción de la modulación dopaminérgica de CPF causada por polimorfismos genéticos que influyen las funciones dopaminérgica y noradrenérgica.

Mecanismos neurales en TDAH: áreas cerebrales y sistemas de neurotransmisores con un rol en su fisiopatología

La corteza prefrontal (CPF) es una región crítica para la regulación de las emociones, el comportamiento y la atención, permite sostener y dividir la atención inhibiendo la respuesta a distractores. Recibe aferencias de muchas áreas corticales de asociación, por ejemplo corteza temporal inferior, relevante en el procesamiento de estímulos sensoriales, y corteza parietal posterior, encargada de localizar los recursos atencionales, y que nos permite orientar la atención temporal y espacialmente. Con aferencias desde estas y otras áreas sensoriales y en estrecha interconexión con ellas, con circuitos de alimentación prospectiva (feed-forward) y retroalimentación (feed-back), la CPF está en posición de cumplir con la tarea de inhibir los estímulos irrelevantes y de regular la atención, creando así una experiencia atencional unificada (31). Su lesión determina dificultades en la coordinación, control y ejecución de procesos cognitivos y emocionales, que están a la base de la regulación de impulsos, y de funciones de lenguaje, atención y toma de decisiones (32). Las neuronas prefrontales tienen la habilidad de mantener información "en línea" durante la espera -aún en presencia de distractores- y de utilizar esta información para guiar la conducta, en ausencia de claves ambientales (33); estas son las bases celulares del

conocimiento representacional o memoria de trabajo. Las principales proyecciones de la CPF y áreas de asociación temporales y parietales son:

- a) Hacia ganglios de la base, en particular núcleo caudado, conformando el así llamado circuito cognitivo o circuito ejecutivo, vía compleja con múltiples niveles de retroalimentación, que tiene la dopamina como neuromodulador crítico (34).
- b) Hacia cerebelo, vía núcleos pontinos, que proyectan de vuelta vía tálamo, hacia corteza de asociación.

Ambas estructuras ganglios de la base y cerebelo tiene una reconocida función en la regulación motora, sin embargo desde hace algún tiempo se ha generado información que también les asigna importancia en los procesos cognitivos. Como se verá más adelante, cerebelo y striatum son estructuras que muestran consistentes alteraciones en los estudios de imágenes en TDAH.

Sistemas de neurotransmisores y TDAH

La evidencia empírica ha mostrado una alta efectividad en el tratamiento del TDAH con fármacos psicoestimulantes que aumentan acción dopaminérgica. Estas observaciones han sido claves en la generación de

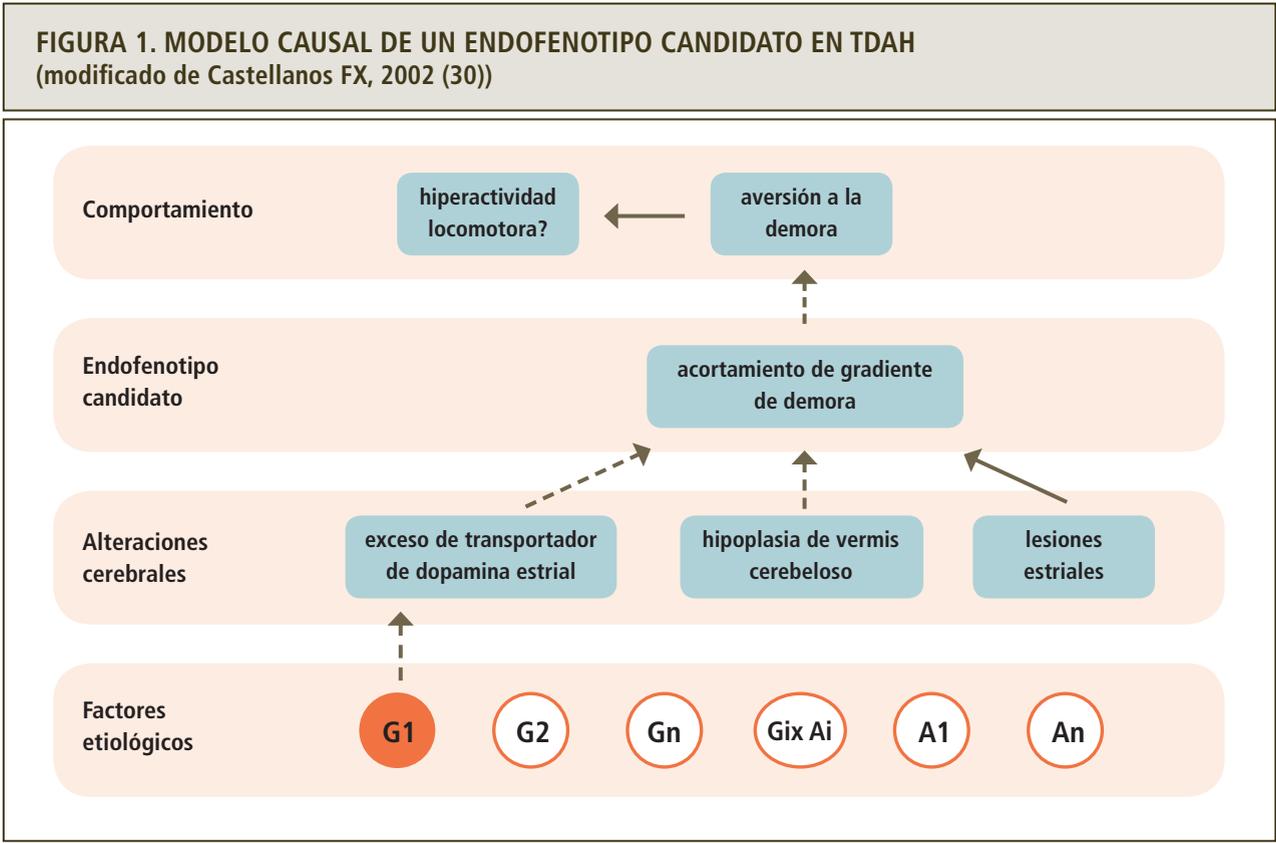


Figura 1: Modelo que ejemplifica un endofenotipo candidato para TDAH y su manifestación conductual primaria que es la aversión a la demora. Entre las anomalías cerebrales, sólo existe evidencia de alteraciones estructurales estriales. Aunque hay información sobre exceso de transportador de dopamina en striatum y de alteraciones cerebelosas, su relación causal con este endofenotipo deberá demostrarse. G1 representa al polimorfismo del transportador de dopamina (DAT1), G2 y Gn factores genéticos aditivos, G1 x Ai interacción genes/ambiente; A1 y An factores ambientales. (modificado de Castellanos FX, Neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. Nature Reviews 2002, 3:617-628).

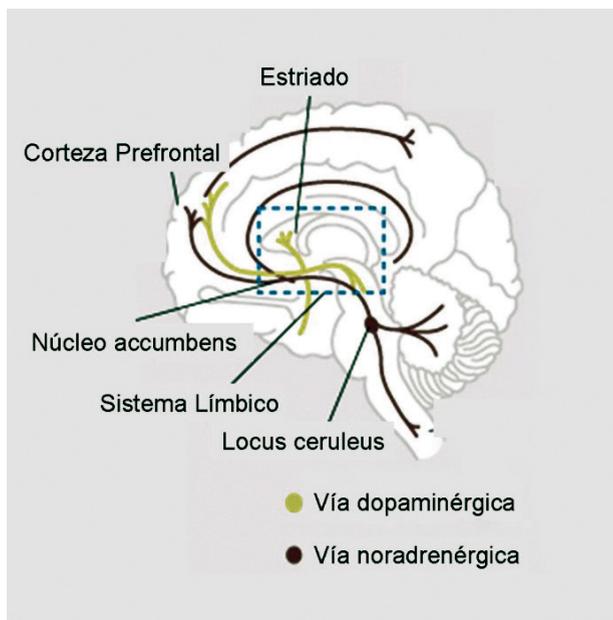


Figura 2: Distribución de vías dopaminérgica y noradrenérgica en el cerebro.

una "hipótesis de déficit de dopamina" para esta condición. El sistema dopaminérgico está localizado en el mesencéfalo, principalmente en sustancia nigra (SN) y área ventral tegmental (VTA) (ver Figura 2). Las neuronas de SN proyectan hacia el striatum dorsal (funciones de inicio de movimiento). En tanto que las neuronas de VTA proyectan a striatum ventral (núcleo accumbens, parte del circuito de recompensa), amígdala (codificación emocional), CPF (funciones ejecutivas), corteza cingulada anterior (monitoreo de errores). El sistema dopaminérgico tiene entonces múltiples dominios de acción: en control, aprendizaje y modulación de conductas motoras; en control cognitivo; en mecanismos de motivación y en procesos de aprendizaje (35). Por otra parte tanto la liberación de dopamina como noradrenalina en CPF, se relacionan con el estado de arousal y condiciones ambientales, actuando como moduladores de los circuitos corticales (36).

Los receptores de dopamina se dividen en dos familias: D1 y D5 son receptores excitatorios no diferenciables entre sí por agentes farmacológicos. Su estimulación produce un efecto de tipo U invertida sobre el rendimiento en memoria de trabajo y procesos atencionales. D2, D3 y D4 son la segunda familia, de ellos el más estudiado ha sido D4, receptor con alta afinidad también por noradrenalina, y que tiene una función inhibitoria de la transmisión GABA. En TDAH se ha encontrado una asociación entre un alelo de 7 repeticiones del gen para el receptor D4 (37) que determina una debilidad de funcionamiento de este receptor, sugiriéndose una déficit en la inhibición de GABA que conduciría a menor descarga de neuronas prefrontales. Los psicoestimulantes aumentan la estimulación dopaminérgica y noradrenérgica de estos receptores D4, normalizando esta situación (38).

También el sistema noradrenérgico se ha involucrado en la patogenia del TDAH. De hecho el fármaco atomoxetina, inhibidor de la recaptación de noradrenalina que determina aumentos de noradrenalina y dopamina en CPF, aceptado para el tratamiento de TDAH, tiene efectos significativos sobre los síntomas del cuadro (39). La Noradrenalina actúa en 3 familias de receptores: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y β , con acciones diferenciadas sobre CPF dependientes de las concentraciones que alcance (38).

Tanto los déficit de control inhibitorio como de capacidad de espera por la recompensa observados en grupos de niños con TDAH, se han relacionado a alteraciones en circuitos cortico-estriato-talámicos, modulados por dopamina (40). La CPF es altamente sensible al ambiente neuroquímico que la rodea, es así como tanto el déficit como el exceso de catecolaminas debilita el control cognitivo de la conducta y de la atención. Por una parte la acción de noradrenalina produciría un aumento de señal en CPF a través de los $\alpha 2A$ adrenoreceptores postsinápticos que refuerzan la conectividad funcional de esta región. Por otra parte la acción de dopamina, por estimulación de receptores D1, determina una disminución del ruido. De hecho los desbalances de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico son el foco de los tratamientos farmacológicos usados en TDAH, los cuales a través de un aumento de las acciones de estos neurotransmisores, producen una mejoría de los déficits.

Evidencias desde el tratamiento del TDAH

Dilucidar el mecanismo de acción de psicoestimulantes (metilfenidato (MFD) y anfetaminas) en TDAH ha sido un tema de controversia. Se ha propuesto que el efecto estaría mediado por una mayor estimulación sobre receptores adrenérgicos $\alpha 2$ y dopaminérgicos D1 en CPF, y el consiguiente aumento de la estimulación noradrenérgica y dopaminérgica (41). Estudios realizados con PET seriados demuestran que el sitio de acción de metilfenidato (MFD) es a nivel del transportador de dopamina (DAT) y que MFD tiene una elevada afinidad por el receptor (42). Metilfenidato impide la remoción de dopamina en la sinapsis y produce sus efectos a través de un aumento extracelular del neurotransmisor (43). Aunque MFD comparte el mecanismo de acción de cocaína, la lenta aparición y desaparición de los efectos hace que su potencial de abuso con la administración oral sea muy bajo, aumentando con el uso intranasal o inyectable. Las formulaciones de liberación inmediata provocan un bloqueo máximo de DAT en menor tiempo que las de liberación lenta (44).

Ambos sistemas neurotransmisores, dopamina y noradrenalina, están involucrados en la fisiopatología de TDAH. Como señalan Brennan y Arnsten (38), la CPF es muy sensible al ambiente neuroquímico, de modo que tanto una liberación muy disminuida como una aumentada, potencialmente debilita el control conductual y los procesos atencionales. Probablemente se requiere de un nivel óptimo de ambos neurotransmisores, que en pacientes con TDAH se normalizaría con la administración de fármacos que mejoran la relación señal-ruido, y permiten una sintonía fina en las neuronas blanco.

Alteraciones estructurales cerebrales en TDAH

La resonancia magnética es el recurso de mayor uso y confiabilidad en los estudios estructurales en niños, puesto que a pesar de su alto costo tiene las ventajas de proporcionar una alta resolución y de no utilizar radiaciones. Con esta técnica se ha delineado con mayor precisión los cambios cerebrales durante el desarrollo normal, estableciendo los patrones esperados a cada edad, por ejemplo en el desarrollo de sustancia gris y sustancia blanca en diferentes regiones del cerebro, patrones que se utilizan para su comparación con poblaciones que cumplen criterios clínicos homogéneos. Los trabajos publicados en TDAH estudian en su mayoría a niños y adolescentes utilizando metodologías y definiciones diversas, principalmente en búsqueda de diferencias volumétricas en regiones de interés. Esto ha generado inconsistencias entre los resultados, que han sido zanjadas a través de estudios meta-analíticos (45). El meta-análisis (46) de los muchos estudios realizados ha concluido que un hallazgo incuestionable es la reducción del volumen cerebral total en niños con TDAH comparados con sujetos controles pareados por sexo y edad (47). Esta reducción alcanza a cerca de un 3% y afecta a todos los lóbulos cerebrales por igual, con un efecto mayor sobre hemisferio derecho. De alto interés ha sido el estudio de regiones frontales, en particular la corteza pre-frontal (CPF) por su relevancia para las funciones ejecutivas. Se ha descrito disminuciones significativas de volumen regional global de hasta un 8% (48), de áreas prefrontales, premotoras y de sustancia blanca profunda (49). La corteza cingulada anterior, región de importancia en la regulación cognitiva y emocional del comportamiento, muestra reducciones significativas en sujetos no tratados farmacológicamente versus aquellos con tratamientos con psicoestimulantes por más de un año o controles, sugiriéndose que la mejoría en el control de impulsos como efecto beneficioso del tratamiento, tendría un efecto plástico por aumento en la formación de conexiones sinápticas y el consiguiente aumento de volumen en esta región (50).

Los niños con TDAH tienen núcleos caudados de menor volumen, especialmente a derecha (49,51), sin embargo estas diferencias disminuyen hacia la adolescencia proponiéndose un paralelo con la disminución gradual de las manifestaciones motoras durante la evolución de TDAH.

El cerebelo, en especial sus lóbulos VIII-X y vermis postero-inferior, es la estructura con las diferencias de mayor significación al comparar TDAH y controles (52,53). El cerebelo se ha relacionado clásicamente con coordinación y control motor, sin embargo estudios de imágenes funcionales han demostrado su activación en tareas de control cognitivo (54). Es así como en el último tiempo ha cobrado fuerza la noción que en la fisiopatología del TDAH estaría involucrada la alteración de una red cerebelo-CPF-estriado encargada de la selección, inicio y desarrollo de respuestas motoras y cognitivas complejas.

Estudios de Neuroimágenes funcionales en TDAH

Los estudios de neuroimágenes funcionales en TDAH se iniciaron hace cerca de 30 años, las técnicas más empleadas han sido: tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT), requiere de la inyec-

ción de un radiofármaco que se distribuye en todo el organismo y emite radiaciones típicamente gamma, las regiones de mayor actividad cerebral recibirán mayor flujo y tendrán mayores cantidades del trazador radioactivo. Tomografía por emisión de positrones (PET), utiliza un radiofármaco inyectado, la cámara de PET detecta las emisiones de positrones de los isótopos radioactivos; dependiendo del método esta técnica evalúa flujo o tasas de metabolismo. En la última década tanto SPECT como PET han cobrado gran importancia en el estudio de procesos metabólicos y neuroquímicos del cerebro, en especial en la medición de objetivos moleculares como receptores, transportadores y enzimas involucradas en la síntesis de neurotransmisores; para ello se usa compuestos marcados en bajas concentraciones sin efecto farmacológico y por lo tanto no afectan a los sistemas (55).

La resonancia magnética funcional (fMRI), es actualmente la técnica dominante en neurociencias cognitivas, por tratarse de un procedimiento no invasivo, que no requiere del uso de radiofármacos y cuya resolución espacial y temporal supera a las técnicas previas. Dado su perfil de seguridad, es posible repetir estudios en el mismo sujeto, y por lo tanto la realización de seguimientos longitudinales de particular importancia en condiciones que afectan al cerebro en desarrollo, sin embargo su uso se ve limitado en niños por su sensibilidad a los movimientos. De uso más reciente son las técnicas de espectroscopía de resonancia magnética (MRS) y DTI (diffusion-tensor image).

Ninguna de las técnicas de imágenes mencionadas ha demostrado utilidad para el diagnóstico de TDAH, de tal modo que su uso se limita a descartar condiciones médicas o neurológicas cuya presentación clínica simule las manifestaciones de TDAH.

En líneas generales los estudios de neuroimágenes funcionales utilizan dos aproximaciones: registro de imágenes de tipo basal -en estado de reposo- o registro de cambios en patrones de activación cerebral frente a tareas con demandas específicas. La orientación de los estudios en TDAH, enmarcados en los avances que proveen otras áreas del conocimiento como neuropsicología, fenomenología, neurociencias cognitivas, neurofarmacología, se ha focalizado progresivamente hacia regiones cerebrales que en sujetos normales subtienden procesos de atención, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, control motor, inhibición de respuesta y mecanismos de recompensa y motivación. Concordante con lo anterior las regiones que han merecido mayor atención son CPF dorsolateral, CPF ventrolateral, corteza cingulada anterior y striatum, agregándose más recientemente el cerebelo (56).

Los primeros hallazgos, provenientes de estudios con SPECT en niños con TDAH, mostraron una disminución del flujo cerebral en regiones estriales, hallazgo que, aunque cuestionado metodológicamente, se repitió en varios estudios sucesivos (57). En 1990, Zametkin (58) publicó un estudio que marcó un hito en las investigaciones en TDAH, en el cual realizó PET a 75 adultos, 25 de ellos portadores de TDAH no tratados, mientras realizaban una tarea de atención auditiva. Reportó una disminución global de un 8.1% del metabolismo de glucosa cerebral en los sujetos con TDAH, más importante en corteza premotora y

CPF superior. Si bien los estudios anteriores se mencionan en razón de su importancia pionera, la literatura de los últimos años está dominada por estudios de fMRI, siendo del mayor interés aquellos que evalúan patrones de activación cerebral en sujetos sometidos a demandas cognitivas específicas. La mayoría, sino todos los estudios incluyen muestras pequeñas y con frecuencia evalúan tareas de control cognitivo, diferentes tareas de go/no go, paradigma de Stroop, de inhibición de respuesta y de tiempo de reacción motora, dominios frecuentemente alterados en sujetos con TDAH. Los datos muestran que las diferencias en tareas de control cognitivo, se relacionan a una menor activación de CPF y regiones estriales (para revisión ver Bush 2005 (60)) postulándose que los déficits en estas regiones son centrales al TDAH. Asimismo la evaluación de otros aspectos del control conductual, con paradigmas que cubren dominios de atención y de motivación, también muestra alteraciones en la activación prefrontal y estriatal (59) además de cambios en regiones parietales y frontotemporales (60). Una región que ha sido objeto de varios estudios recientes es la corteza cingulada anterior; se ha observado consistentes disminuciones de activación de esta área frente a tareas de control cognitivo (inhibición de respuesta) en sujetos con TDAH. Esta región cerebral es relevante en tareas de atención, cognición, control motor y toma de decisiones, basadas en la recompensa (61).

Dickstein y cols (62) realizó un meta-análisis cuantitativo de 16 estudios de neuroimágenes funcionales, en su mayoría en niños y adolescentes con TDAH y sus controles, 14 usaron técnicas de fMRI y 2 utilizaron PET. El análisis de 134 focos de activación en pacientes con TDAH y 180 focos de controles frente a tareas de control inhibitorio y otras funciones ejecutivas, mostró en los pacientes con TDAH patrones significativos de hipoactivación en corteza cingulada anterior, dorso-lateral prefrontal e inferior prefrontal, así como en ganglios basales, tálamo y porciones de la corteza parietal. El análisis por separado de 4 estudios que sólo incluían pacientes con TDAH sin tratamiento previo, demostró la mantención de las diferencias observadas, sugiriendo que estas no son atribuibles al tratamiento con psicoestimulantes.

La integración de los factores genéticos, además de los paradigmas neuropsicológicos, a los diseños de investigación en neuroimágenes funcionales ha sido un aporte relevante de los últimos años. La incorporación de díadas padre/madre-hijo con TDAH a los estudios de neuroimágenes funcionales es un ejemplo de ello. Epstein (63) ha reportado menor actividad frontoestriatal en tareas de go/no go tanto en niños como en sus padres con TDAH. El uso de metilfenidato aumentó la activación frontoestriatal y cerebelosa en los niños, pero sólo en el striatum y cerebelo y en menor magnitud en los adultos. Los autores proponen la presencia de un endofenotipo con proyecciones para la investigación genética y terapéutica de TDAH. En otro interesante estudio (64) en el cual se utilizó la técnica de DTI se identificó los tractos de sustancia blanca adyacente a regiones de CPF y striatum indicadoras de conectividad frontal, relevantes a una tarea de control cognitivo, en díadas de padres/hijos con TDAH y controles. Se observó que esta medida de conectividad frontal, diferente en ambos grupos

de estudio, tenía una elevada correlación al interior de las díadas y además se relacionaba estrechamente con el rendimiento en la tarea solicitada, es decir mientras un sujeto con TDAH más se aproximaba al grupo control, el rendimiento era mejor. Estas observaciones sumadas a los estudios estructurales que muestran disminuciones en volumen de sustancia blanca en sujetos con TDAH, ponen de relieve el rol de la conectividad cortical en las alteraciones de este cuadro, además de sugerir la presencia de un factor hereditario en la mielinización y regularidad de fibras frontoestriales.

En síntesis, los estudios de neuroimágenes funcionales han aportado significativamente al estudio de las bases neurobiológicas del TDAH creando puentes entre la información proveniente de diferentes disciplinas, principalmente neuropsicología y neuroimágenes estructurales. La incorporación progresiva de variables genéticas, de criterios de selección clínica más refinada de los sujetos y las modalidades combinadas de estudio, promete importantes avances en el conocimiento en el futuro cercano.

GENÉTICA DEL TDAH

El TDAH tiene un fuerte componente genético, con una heredabilidad que se aproxima al 80% (65). Su patrón de herencia no es mendeliano sino complejo, probablemente contribuye más de un gen a una carga genética que provee de susceptibilidades en interacción con factores ambientales. Tiende a repetirse en familias y su incidencia es mayor en parientes de primer y segundo grado de los individuos afectados. Los hermanos de niños con TDAH tiene un riesgo 3-5 veces mayor de presentar la alteración (66), similar a lo observado en gemelos dizigotos. La concordancia en gemelos monozigotos en cambio alcanza entre un 50-80%.

La genética molecular ha aportado principalmente a través del estudio de genes candidatos seleccionados por su hipotética importancia biológica para los mecanismos moleculares a la base de TDAH y por lo tanto se centran en genes involucrados en vías dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas. Con diseños de tipo caso-control y de familias, se compara la frecuencia de alelos (forma alternativa de un gen que puede ocurrir en un determinado locus del gen. Los alelos difieren en su secuencia nucleotídica, heredándose un alelo único para cada locus de cada progenitor) que confieren riesgo entre pacientes con TDAH y controles, o bien entre los alelos que transmiten los padres a sus hijos con TDAH y aquellos que no transmiten. Se derivan así medidas de oportunidad relativa (*odds ratio* en inglés) y riesgo relativo que dimensionan la magnitud de la asociación entre TDAH y el alelo evaluado. A la fecha se ha identificado siete genes candidatos que tienen alelos de riesgo con *odds ratios* que superan 1.0, es decir se sobretransmiten en TDAH. Estos incluyen cinco genes catecolaminérgicos: receptor de dopamina-4 y de dopamina-5 (DRD4, DRD5), transportador de dopamina (DAT1), dopamina-b-hidroxilasa (DBH) y el gen SNAP-25, y dos genes serotoninérgicos: transportador de serotonina (5-HTT) y receptor 1B de serotonina (HTR1B) (67) cuyas posibles funciones en la patogénesis de

TABLA 2. GENES CON VARIACIONES ALOICAS TEÓRICAMENTE INVOLUCRADAS EN FISIOPATOLOGÍA DE TDAH

GEN CANDIDATO		ROL TEÓRICO EN TDAH
DRD4	Receptor 4 dopamina	Respuesta lenta a dopamina por menor sensibilidad del receptor post -sináptico al neurotransmisor.
DAT1, SLC6A3	Transportador de dopamina tipo 1	Hipoactividad dopaminérgica debido a un transportador anormalmente eficiente en el proceso de recaptación.
DRD5	Receptor 5 de dopamina	?
DBH	Dopamina β hidroxilasa	Involucrado en la regulación del metabolismo dopaminérgico, responsable de la conversión de dopamina a noradrenalina. La actividad de DBH está disminuída en TDAH.
SNAP25	Proteína asociada a sinaptosomas	Mutaciones de este gen afectan funciones de fusión de vesículas sinápticas y liberación de neurotransmisores. Se producirían variaciones en tono dopaminérgico por alteración de la razón noradrenalina /dopamina.
5-HTT;SLC6A4	Transportador de serotonina	Disminución de la transcripción y menores niveles de proteína transportadora.
HTR1B	Receptor 1B de serotonina (5HT1B)	Mutación produce disminución de la actividad de la enzima que convierte triptofano a serotonina. Menor actividad serotoninérgica se asocia a impulsividad, agresión, conducta desinhibida.

TDAH se resumen en la tabla 2. Se ha agregado a esta lista dos genes relacionados con noradrenalina: el gen transportador de noradrenalina (SLC6A2), regulador de transmisión y homeostasis de noradrenalina (68) y el gen receptor adrenérgico alfa-2A, (69). Vale mencionar un estudio realizado en Chile, que incluyó parejas discordantes de hermanos con TDAH. Mostró una significativa mayor presencia simultánea del alelo DRD4 7R heterocigoto y del alelo DAT1 10R homocigoto (70). La revisión de 215 estudios de 94 polimorfismos en 33 diferentes genes candidatos, muestra asociaciones importantes para 4 genes: de receptores de dopamina D4 y D5, y genes de transportadores de dopamina y serotonina (71). En comparación con las altas estimaciones de heredabilidad de TDAH, los estudios de genética molecular dan cuenta de un porcentaje no mayor al 10% de la varianza. De allí que en la actualidad se mire con gran interés las interacciones genes/ambiente, como se verá más adelante. Por otra parte, y como ha señalado Castellanos, es esencial reducir la heterogeneidad de los sujetos en estudio, con el uso de endofenotipos como criterios de selección.

Factores de riesgo ambiental en TDAH

Es una observación clínica frecuente, la presencia de un trastorno de

atención como secuela de enfermedades que afectan al sistema nervioso, entre ellas traumatismo encéfalo-craneano, accidentes vasculares cerebrales, tumores de SNC tratados. Por otra parte, las complicaciones pre, peri y postnatales tales como prematuridad, eclampsia o hemorragias cerebrales (72, 73), elevan el riesgo de presentar trastornos atencionales. En muchas de estas condiciones, se propone como etiología, el daño de los ganglios basales, estructuras muy sensibles a la hipoxia temprana. Los niños que han sufrido la exposición a alcohol durante la vida fetal tienen mayor prevalencia de trastornos de aprendizaje y de atención, asimismo la probabilidad de haber estado expuesto a alcohol in útero es mayor en niños con TDAH (74). Otros factores ambientales de importancia son la privación temprana, pertenecer a una familia en alto riesgo social y el tabaquismo materno durante el embarazo. Aunque es probable que estos factores interactúen, puesto que las madres con TDAH tienen a su vez mayor riesgo de ser fumadoras o de abusar de drogas, la evidencia indica que la exposición prenatal a nicotina tiene una contribución independiente en cuanto a alterar el desarrollo cerebral temprano. Los receptores nicotínicos de acetilcolina se expresan precozmente en el cerebro humano y son probablemente relevantes para los procesos de crecimiento dendrítico y de estableci-

miento de conexiones sinápticas durante el desarrollo. Además la exposición a nicotina tendría diversos efectos nocivos, afecta la liberación y recaptación de glutamato en células cerebelosas y produce cambios duraderos en los sistemas catecolaminérgicos. Estos efectos impactan la función cognitiva, en particular las funciones ejecutivas.

Probablemente los efectos de un factor de riesgo ambiental son dependientes de su interacción con factores genéticos. Kahn (75) específicamente evaluó el impacto del hábito tabáquico en mujeres durante el embarazo en relación al gen DAT. Observó que los síntomas de TDAH en los hijos tenían mayor severidad en individuos homocigotos para su alelo más frecuente (genotipo 10R/10R) y no así cuando había otro alelo presente (genotipo 9R/10R o 9R/9R), sugiriendo que la presencia de al menos un alelo del gen DAT provee de un efecto genético protector en contra del tabaquismo materno. Los estudios en esta línea son aún escasos, pero prometen proveer de claves para la prevención de estas y otras condiciones.

CONCLUSIONES

Las investigaciones en TDAH han convocado a disciplinas diversas, provocándose interfases de conocimiento fructíferas y complejas. Si bien los avances en el conocimiento de las bases biológicas de TDAH son significativos, se constata la persistencia de una brecha entre la investigación en TDAH y su aplicación clínica. Avances destacables son: la evolución desde modelos simples de causa-efecto, hacia complejos modelos multifactoriales con factores de riesgo genéticos, biológicos, ambientales y sociales y múltiples procesos patológicos subyacentes, lo cual resulta coherente con la heterogeneidad clínica de esta condición; la búsqueda y validación de endofenotipos candidatos, que aportará a una mejor selección de sujetos para los estudios y contribuirá a la descripción de fenotipos clínicos de relevancia terapéutica y pronóstica. La activa investigación en curso, acerca la posibilidad de contar con marcadores biológicos para el diagnóstico de TDAH y con información genética de valor para la elección de fármacos de mayor efectividad y menos efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Still G F. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*, 1902; 1: 1008.
2. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, and Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?. *World Psychiatry*. 2003, 2: 104–113.
3. García R, Almonte C. Epidemiología de los Trastornos Psiquiátricos de Niños y Adolescentes. En: Almonte C., Montt, ME., Correa A, "Psicopatología del Niño y del Adolescente". Ed. Mediterráneo, 2003.
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde L A. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and

Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*, 2007; 164: 942-948.

5. Banaschewski T, Neale BM, Rothenberger A, Roessner V. Comorbidity of tic disorders & ADHD: Conceptual and methodological considerations. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2007; Suppl 1:5-14.
6. López I. Introducción al Síndrome de Déficit Atencional. En: López I, Böehme V, Förster J, Troncoso L, Mesa T, García R. (eds). "Síndrome de Déficit Atencional". Editorial Universitaria, Santiago de Chile, 2006. pp 13-23.
7. American Psychiatric Association 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition-Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
8. Egger, H. L., Kondo, D., & Angold, A. The epidemiology and diagnostic issues in preschool attention-deficit/hyperactivity disorder—A review. *Infants and Young Children*, 2006, 19:109–122.
9. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am. J. Psychiatr* 2006, 163: 716–723.
10. American Psychiatric Association, 1994, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
11. Connor DF. Preschool attention deficit hyperactivity disorder: A review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23: S1–S9.
12. Knudsen E. Fundamental Components of Attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30:57-78.
13. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121:65–94.
14. Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *Am. J. Psychiatr* 2001; 158:1884–1890.
15. Chhabildas N, Pennington BF, Willcutt EG. A comparison of the neuropsychological profiles of the DSM-IV subtypes of ADHD. *J Abnorm. Child Psychol* 2001; 29: 529–540.
16. Tripp G, Alsop B. Sensitivity to reward delay in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42:691–698.
17. Sagvolden T, Aase H, Zeiner P, Berger D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 1998; 94:61–71.

18. Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts, Scdheres A, Oosterlaan J. The top and bottom of ADHD: A neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27:583–592.
19. Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: Deficient inhibitory motor control? *J Abnorm Psychol* 2005; 114: 216–222.
20. Stefanatos GA, Baron IS. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Neuropsychological Perspective Towards DSM-V. *Neuropsychol Rev* 2007; 17:5–38.
21. Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Scheres A, Di Martino A, Hyde C, Walters JR. Varieties of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Related Intra-Individual Variability. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1416-1423.
22. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37:51– 87.
23. Brocki KC, Bohlin G. Executive Functions in children aged 6 to 13: a dimensional and developmental study. *Dev. Neuropsychol.* 2004; 26: 571–593.
24. Rueda MR, Fan J, McCandliss BD, Halparin JD, Gruber DB, Lercari LP, Posner MI. Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1029–1040.
25. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990; 28: 517– 527.
26. Benson FD, Miller BL. Frontal lobes: clinical and anatomical aspects. En: Feinberg TE, Farah MJ (eds) "Behavioral Neurology and Neuropsychology". McGraw-Hill, New York, 1997, pp 401-408.
27. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005; 57, 1336–1346.
28. Castellanos FX, Tannock R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Review Neuroscience* 2002; 3:617–628.
29. Barnett R, Maruff P, Vance A, Luk ES, Costin J, Wood C, et al. Abnormal executive function in attention deficit hyperactivity disorder: the effect of stimulant medication and age on spatial working memory. *Psychol. Med.* 2001; 31:1107–1115.
30. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2000;157, 278–280.
31. Brennan AR, Arnsten AFT. Neuronal Mechanisms Underlying Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The Influence of Arousal on Prefrontal Cortical Function. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1129: 236–245.
32. Godefroy O, Rousseaux M. Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain Cogn.* 1996; 30: 155–174.
33. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 477–485.
34. Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: A key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:53–59.
35. Schultz W. Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007. 30:259–88.
36. Brennan AR, Arnsten AFT. Neuronal Mechanisms Underlying Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The Influence of Arousal on Prefrontal Cortical Function. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1129: 236–245.
37. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol. Psychiatry* 2000; 5: 396–404.
38. Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:564-74.
39. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry K. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; . 27: 699–711.
40. Sonuga-Barke EJS. Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biol Psychiat* 2005;57:1231–1238.
41. Arnsten AFT, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through $\alpha 2$ adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioral and Brain Functions* 2005; 1:2.
42. Volkow N D, Wang GJ, Fowler JS, Gatley JS, Logan J, Ding YS, et al. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced

by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatr* 1998; 155: 1325–1331.

43. Volkow N, Wang G, Fowler J, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. (2001). Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001; 21: U1–U5.

44. Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am. J. Psychiatr* 2003; 160: 1909–1918.

45. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of adult ADHD. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1263–1272.

46. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-Analysis of structural imaging findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol. Psych.* 2007; 61:1361–1369.

47. 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; 288:1740–1748.

48. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 785–9.

49. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003; 362: 1699–707.

50. Semrud-Clikeman M, Pli zka SR, Lancaster J, Liotti M. Volumetric MRI differences in treatment-naïve vs chronically treated children with ADHD. *Neurology* 2006; 26:67:1023–1027.

51. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis: Comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48:589–601.

52. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study. *Neurology* 1998; 50:1087–1093.

53. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:289–295.

54. Valera EM, Faraone SV, Biederman J, Poldrack RA, Seidman LJ (2005): Functional neuroanatomy of working memory in adults with

attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:439–447.

55. Volkow N, Rosen B, Farde L. Imaging the living human brain: Magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997; 94:2787–2788.

56. Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biological Psychiatry* 2005; 57: 1273–1284.

57. Lou HC, Andresen J, Steinberg B, McLaughlin T, Friberg L. The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. *Eur J Neurol* 1998; 5:67–74.

58. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990; 323:1361–1366.

59. Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B., & Castellanos, F. X. (2007). Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61:720–724.

60. Tamm, L., Menon, V., & Reiss, A. L. (2006). Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: Event-related fMRI evidence. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1033–1043.

61. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, et al (2002): Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99:523–528.

62. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47:1051–1062.

63. Epstein JN, Casey BJ, Tonev S, et al. ADHD- and medication-related brain activation differences in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48:899–913.

64. Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, Liston C, Davidson MC, Tonev ST, Spicer J, Niogi S, Millner AJ, Reiss A, Garrett A, Hinshaw SP, Greenhill LL, Shafritz KM, Vitolo A, Kotler LA, Jarrett MA, Glover G. Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatr* 2007; 164:1729–36.

65. Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., & Harrington, R. (1999). Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999; 174:105–111.

66. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, Guite J, Ablon JS, Reed E, Warburton R. High risk for attention deficit

hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry*. 1995;152:431-5.

67. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005; 57:1313–1323.

68. Kim CH, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2006;103: 19164–19169.

69. Deupree JD, Smith SD, Kratochvil CJ, Bohac D, Ellis CR, Polaha J, Bylund DB, UNMC Collaborative ADHD Research Team. 2006. Possible Involvement of Alpha-2A Adrenergic Receptors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Radioligand Binding and Polymorphism Studies. *Am J Med Genet Part B* 2006; 141B:877–884.

70. Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Chakraborty R, Aboitiz F, Rothhammer F. Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 5;141B:51-4.

71. Bobb, A.J., Castellanos, F.X., Addington, A.M., & Rapoport, J.L. (2006). Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genetics* 2006; 132: 109–125.

72. Hack M, Yougstrom EA, Cartar L. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 2004; 114:932-40.

73. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatrics* 2002; 23:16-22.

74. Autti-Ramo I. Twelve-year follow-up of children exposed to alcohol in utero. *Dev. Med. Child. Neurol*. 2000; 42:406-411.

75. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 2003; 143, 104–110.