

## BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE LA ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

Dr. Omar Felipe Dueñas García<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

El **Trastorno por Déficit de la Atención e Hiperactividad (TDAH)** es un desorden psiquiátrico de inicio en edad temprana, generalmente entre los 3 y 7 años de edad, clínicamente heterogéneo, caracterizado por inatención, hiperactividad e impulsividad. Numerosos estudios muestran que este trastorno afecta al 3%-9% de niños menores de 18 años lo que lo hace tal vez, el diagnóstico psiquiátrico más común en este grupo de edad (*Schachter y col. 2001*). Otros estudios muestran que entre un 31% y un 71.5% de pacientes con TDAH diagnosticado en la niñez, continúan teniendo el diagnóstico en la adolescencia (*Hansen y col. 1999*) mientras que aproximadamente 50% de los mismos seguirán presentando síntomas discapacitantes al entrar en la edad adulta (*Cuffe y col. 2001*).

El concepto del trastorno ha evolucionado durante el siglo pasado desde el de daño cerebral mínimo, reacción hiperquinética de la niñez, hasta el de trastorno por déficit de la atención y ahora TDAH, en relación con la teoría causal y síntomas predominantes (*Spencer, 2002*). Aún desde la etapa preescolar, los niños presentan problemas de conducta, menor habilidad para relacionarse socialmente y mayores niveles de estrés al interior de sus familias (*DuPaul y col. 2001*), son expulsados de la escuela con mayor frecuencia y presentan más fricciones con la justicia (*Hansen y col.1999*). El costo del

---

<sup>1</sup> Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Correo electrónico: dugof1@yahoo.com.mx

cuidado de un niño con TDAH puede superar el doble que el de un niño sin el trastorno (Leibson y col. 2001).

El diagnóstico se obtiene mediante la evaluación de 18 síntomas agrupados en dos apartados de 9 síntomas cada uno: *inatención* e *hiperactividad/impulsividad*. Si el paciente cumple con al menos 6 síntomas de un apartado se obtiene el diagnóstico de TDAH del subtipo desatento o hiperactivo/impulsivo, según corresponda. El tercer subtipo, el mixto, es positivo si hay 6 o más síntomas en ambos apartados. Además los síntomas actuales deben tener al menos 6 meses de vigencia y haberse presentado antes de los 7 años de edad (American Psychiatric Association, 1994).

Hasta el momento, las anfetaminas son el grupo de medicamentos más ampliamente utilizado en el tratamiento. El metilfenidato mejora la atención y la conducta social, reduce la impulsividad y las conductas disruptivas e incrementa el rendimiento escolar, mejorando las capacidades de aprendizaje (O'Toole y col. 1997)

Con un interés creciente en la comunidad psiquiátrica, prensa, y público en general, debido al gran número de niños con el diagnóstico y al extenso y aún controvertido uso de anfetaminas en niños, el TDAH apunta a ser la patología psiquiátrica del presente siglo, una vez que las modernas técnicas de genética molecular y estudios cerebrales permiten iniciar el reconocimiento de las bases biológicas de la misma.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el año de 1902 el doctor George Still presentó la primera descripción coherente de esta enfermedad, definiéndola como un “*defecto anormal en el control moral en los niños*”. Definió también el control moral como “*el control de las acciones en conformidad con la idea de la bondad... [que] sólo puede existir cuando hay un vínculo*

*consciente con el medio ambiente*". Así, el control moral requería de la existencia de una *"conciencia"* que informara a una *"voluntad inhibitoria"*. Still describió a 20 niños con disfunción de la voluntad inhibitoria, pero con inteligencia normal, realizando una observación básica de la enfermedad: *"yo apuntaría que una característica notable de muchos de estos casos de déficit moral sin deterioro general del intelecto es una incapacidad anormal para mantener la atención"* (Spencer, 2002).

Otras observaciones, también al inicio del siglo pasado, encontraron que después de un episodio de encefalitis epidémica aguda o de trauma cerebral en niños, estos presentaban trastornos de la conducta como hiperactividad, conducta explosiva, fatiga y déficit de atención (Strecker y Ebaugh en 1924 y Ebaugh y Franklin en 1923). Blau en 1938 también describió trastornos crónicos de la conducta en niños que sufrieron lesiones cefálicas: al estudiar un grupo de doce casos, al menos en cinco pudo demostrar fractura del frontal en la placa de rayos x. La alteración esencial en estos niños fué un cambio en la personalidad y el carácter *"la conducta se torna hiperquinética, irresponsable, irrestricta, inmanejable y antisocial, con una relativa conservación de las facultades intelectuales"*. Levin en 1938, describió la relación entre la falta de descanso en niños y lesiones cerebrales, principalmente del lóbulo frontal, y comentó la consistencia con estudios realizados años antes en primates. En efecto, en 1876 Ferrier había publicado que primates con lesiones del lóbulo frontal presentaban sobreactividad sin descanso, alternando momentos de apatía con agitación y deambulación sin propósito, fenómeno que explicó como defecto de una función *motor-inhibitoria* del lóbulo frontal (Spencer, 2002).

Además otros autores ya habían comparado este tipo de alteración de la conducta con la de adultos que habían sufrido traumatismo frontal, lo que motivó la búsqueda de la asociación del estado hiperquinético con lesiones de este tipo.

En la década de 1930, Charles Bradley realizaba estudios de trabajo con un grupo de escolares de inteligencia normal pero con problemas neurológicos y de conducta, a los cuales había realizado punción lumbar. Bradley supuso que la administración de benzedrina, una amfetamina racémica, estimularía la secreción del plexo coroides, con lo que disminuirían los dolores de cabeza provocados por la punción. El efecto sobre el dolor de cabeza fue insignificante, pero para su sorpresa, los profesores reportaron una mejoría en el aprendizaje y la conducta de algunos niños, que cesó cuando la benzedrina fue suspendida. Bradley utilizó entonces la benzedrina en un ensayo abierto en 1937; el resultado fue que la mitad de los jóvenes mostraron *“dramático mejoramiento en el aprendizaje y conducta; estaban más interesados en su trabajo y lo realizaban más rápido y eficientemente”*. Bradley apuntó que el mejoramiento escolar era notable debido a que los niños eran de inteligencia normal. Además del beneficio escolar, Bradley observó mejoría en la conducta social y familiar con aparente incremento del control voluntario. A pesar de esta evidencia *“el uso del medicamento en niños fue condenado y repleto de controversias, falsos reportes y antagonismos”*, por lo que este revolucionario descubrimiento fue largamente ignorado hasta la década de 1960 cuando el metilfenidato se encontró efectivo en el tratamiento de los trastornos de atención (Spencer, 2002).

Por otra parte, los intentos por localizar un sitio de lesión sucesivamente fracasaron por lo que el término inicial de Daño Cerebral Mínimo fue sustituido por el de Disfunción Cerebral Mínima, el cual, progresivamente insatisfactorio, dió paso a una

definición basada en la conducta: Síndrome Hiperquinético de la Niñez, término adoptado en 1963 (*Sandberg, 1996*).

Progresivamente la tecnología permitió la identificación de las bases biológicas de otros trastornos psiquiátricos, lo que revivió los intentos por asociar el estado hiperquinético con lesiones cerebrales. Satterfield y Dawson en 1971 fueron los primeros en proponer que los síntomas del TDAH eran causados por un débil control inhibitorio de la corteza frontal sobre las funciones límbicas (*Spencer, 2002*).

En 1980 la Asociación Psiquiátrica Americana definió, en la tercera edición del Manual de Estadística y Diagnóstico de Trastornos Mentales (DSM-III), el término Trastorno por Déficit de la Atención, el cual podía presentarse con o sin hiperactividad. La revisión del DSM-III en 1987 presentó el término actual Trastorno por Déficit de la Atención e Hiperactividad (*Hill, 1998*).

Por otra parte, estudios de imagen han permitido mostrar alteraciones morfológicas y metabólicas, en áreas cerebrales asociadas con la atención y control de la conducta, en pacientes con TDAH.

Sin embargo, a pesar de que existe cierta consistencia entre los estudios de imagen, estructurales y funcionales, no hay convergencia entre los investigadores acerca de la localización o lateralización de las alteraciones observadas. En lugar de esto, tomados en conjunto, los estudios de imagen concuerdan bien con la teoría de que el TDAH es ocasionado por una disfunción en las vías frontosubcorticales.

Interesantemente, estas vías, que controlan la atención y la conducta motora, son ricas en catecolaminas, las cuales resultan involucradas mediante la evidencia del tratamiento exitoso del TDAH con drogas estimulantes. Estudios preclínicos recientes han mostrado

que los medicamentos estimulantes ejercen su efecto sobre los neurotransmisores dopamina, norepinefrina y serotonina elevando los niveles extracelulares de estas monoaminas en el espacio extraneuronal (Faraone y Biederman, 1998).

Recientemente las investigaciones en biología molecular, han logrado asociar al TDAH con dos proteínas responsables del metabolismo de la dopamina: el transportador de dopamina DAT1, responsable de la recaptura de dopamina, y el receptor de dopamina DRD4. Los genes que codifican para la síntesis de estas proteínas, así como los polimorfismos de las mismas, están recibiendo actualmente una gran atención, debido a que no existe duda de que el TDAH es una enfermedad con factores genéticos.

El presente trabajo de investigación se dedicará a revisar los últimos hallazgos en el campo de la biología del TDAH dentro de la Teoría Frontosubcortical. Se presentan las evidencias de la herencia del trastorno, estudios de asociación y ligamiento a genes candidatos, estudios de imagen cerebral y electroencefalografía, así como un modelo animal del TDAH, en el que se logran reproducir y controlar algunas de las características de la enfermedad.

## HERENCIA

Varios estudios sistematizados entre los que destacan los trabajos de Biederman, permiten evidenciar que el TDAH presenta agregación familiar. En su presentación de la Neurobiología del TDAH, Faraone y Biederman (1998) reúnen los datos de heredabilidad de TDAH y otros rasgos relacionados, obtenidos de once estudios realizados en gemelos. Los *estudios de concordancia en gemelos* se emplean para estimar la *heredabilidad*, que es la proporción de factores etiológicos de tipo genético, dentro de un trastorno. Estos once estudios arrojan un promedio de heredabilidad del

0.80 o del 80%, lo cual indica claramente que los genes tienen un papel importante en la etiología del TDAH. El hecho de que la heredabilidad no alcance 1.0 señala que hay otros factores ambientales que también están implicados en la etiología.

Otro método muy útil para conocer si un trastorno es influido por los genes, son los *estudios de adopción*. El estudio recientemente publicado por *Sprich y col. (2000)* es el último de una serie del mismo equipo en los que se aplican las categorías diagnósticas del DSM-III-R con la metodología de casos y controles. Mediante el reclutamiento de candidatos referidos al especialista, se evaluó a 25 niños de entre 5 y 18 años de edad con diagnóstico de TDAH, y que además eran adoptados, así como a sus 62 familiares adoptivos (hermanos y padres). Este grupo fue comparado con otros dos grupos: uno de 101 niños con TDAH y sus 310 familiares biológicos de primer grado, y otro de 50 controles sin TDAH y sus 153 familiares biológicos de primer grado. Se buscó que las poblaciones comparadas tuvieran distribuciones similares con respecto al sexo, edad y estado socioeconómico. El autor encontró que la proporción de casos de TDAH en los familiares adoptivos de niños con TDAH fue menor que en los familiares biológicos de niños con TDAH, y similar a la de familiares biológicos de los controles, por lo que concluye que los parientes adoptivos tienen el mismo riesgo para TDAH que el de cualquier familiar de los controles sanos. El estudio mostró además una frecuencia elevada de trastornos del estado de ánimo y ansiedad entre los padres biológicos de niños con TDAH pero no entre los padres adoptivos de niños TDAH. Estos hallazgos proporcionan soporte a la hipótesis de que ciertas psicopatologías en las familias con TDAH son manifestaciones variables de los genes que influyen en la presentación del trastorno. Por otra parte, el que los padres adoptivos de niños con TDAH no tengan riesgo mayor para estos trastornos, es evidencia contraria a la idea de que criar a un niño con TDAH cause ansiedad y trastornos del estado de ánimo (*Sprich y col. 2000*)

Mediante la valoración del TDAH entre familiares de primer grado de pacientes y de controles sanos, la mayoría de estudios familiares muestra que los familiares de primer grado de pacientes, poseen mayores riesgos para TDAH que sus similares al control, sin embargo, la mayoría de los estudios son realizados con casos índice masculino. El estudio de *Faraone y col. (2000)* evalúa a un grupo de niñas con TDHA. Mediante una entrevista ciega al diagnóstico, se valoró la presencia de TDAH entre los 417 familiares de primer grado de 149 niñas con TDAH, y entre los 369 familiares de primer grado de 122 niñas control sanas. Las niñas con TDAH fueron diagnosticadas según los criterios del DSM-III-R. 127 de estas cumplían además con los criterios del DSM-IV con la siguiente distribución: 37 del subtipo desatento, 9 del hiperactivo-impulsivo, y 81 del mixto. La frecuencia del trastorno en los familiares de las niñas con TDAH (21%) fue mayor que en familiares de controles (4%), pero no fue significativamente más alta que la reportada en estudios con caso índice masculino. De acuerdo a este resultado se puede afirmar que el *género no influye en la transmisión* familiar del TDAH. Aunque una de las hipótesis del autor fue que los familiares de los casos en cada subtipo de TDAH estarían en mayor riesgo para ese subtipo en especial, esto no pudo ser demostrado. Aparentemente, los subtipos de TDAH comparten el mismo juego de factores genéticos etiológicos (*Faraone y col. 2000*).

Las evidencias anteriores muestran la clara participación de la herencia en el TDAH; sin embargo, el patrón de transmisión es aún desconocido. Aunque los estudios más recientes señalan índices de prevalencia de hasta el 10%, el riesgo estimado para los familiares de primer grado de apenas el 15-20% permite suponer que el mecanismo de transmisión es complejo.

## ESTUDIOS DE LA GENÉTICA MOLECULAR DEL TDAH

Las investigaciones de la genética molecular han sufrido un dramático impacto sobre el estudio de patologías con patrones Mendelianos de herencia. Hasta el momento se han identificado y clonado más de 100 genes que son la causa única o principal de estos trastornos. Sin embargo, aunque entidades como el TDAH presentan indudablemente factores genéticos, su herencia no se ajusta a patrones Mendelianos de segregación, situación que se conoce como herencia compleja. Diversos estudios han sugerido que el TDAH podría presentar lo que se conoce como *herencia poligénica* o *herencia oligogénica*, es decir, que múltiples o unos pocos genes contribuirían a la expresión del trastorno (*Asherson y Curran, 2001*).

Ante estos patrones no Mendelianos de herencia no se puede utilizar estadística simple ni métodos comunes genéticos para buscar asociación entre el TDAH y posibles genes causales. Actualmente los investigadores utilizan el concepto de *susceptibilidad genética* con respecto al trastorno para indicar que un determinado gen contribuye a su presencia.

Los *estudios de asociación* miden la frecuencia de un gen dentro de una población, en contraste con los *estudios de ligamiento* que examinan la transmisión conjunta de un marcador y un fenotipo dentro de las familias. Un polimorfismo está asociado con el trastorno si ocurre en combinación con el fenotipo en mayor proporción significativamente que la que se encuentra en una población control. Por otra parte un trastorno está *ligado* a una región de DNA (marcador), si existe mayor probabilidad de que un *locus* muy cercano a esa región contribuya a la expresión del trastorno. Esto implica evaluar distintos polimorfismos dentro de un *gen candidato*. Un gen candidato se elige, por ejemplo, porque se sabe que es biológicamente relevante en el trastorno.

Actualmente los investigadores utilizan una combinación de estos dos métodos, evaluando tríos de los dos padres y un hijo afectado por el trastorno. Los participantes son genotipados y se determina cuál alelo se está transmitiendo con mayor frecuencia a la descendencia. Por supuesto se deben evaluar grandes cantidades de tríos para obtener resultados significativos. Este método es llamado *Test de Desequilibrio de Transmisión (TDT)* (State y col. 2000).

El estudio de la genética molecular del TDAH se inició enfocando la atención sobre genes candidatos dentro del sistema de la dopamina basado en hipótesis *a priori* de estudios neurofarmacológicos y neuroquímicos (Asherson y Curran, 2001).

La dopamina es un neurotransmisor pequeño y de corta acción del tipo de las catecolaminas. Es sintetizado dentro de la neurona presináptica a partir la descarboxilación de la dopa por la enzima dopa-decarboxilasa y se almacena en vesículas (Guyton y Hall, 2000; Ernst y col. 1999). Ejercido el estímulo adecuado, el neurotransmisor es liberado de la membrana presináptica, difunde en la hendidura sináptica, y se liga a receptores para dopamina en la membrana postsináptica, generando señales específicas de excitación/inhibición. Inmediatamente después de su liberación los transportadores de dopamina recapturan la monoamina en la terminación presináptica de modo que pueda reiniciarse el proceso (Gainetdinov y col., 2001).

#### RECEPTORES DE DOPAMINA Y DRD4

Desde la clonación del gen para el receptor D4 de la dopamina (DRD4) en 1991, este receptor ha sido investigado en su relación con diferentes fenotipos psiquiátricos como la esquizofrenia, trastorno bipolar, abuso de drogas y por supuesto TDAH.

En 1996, los estudios de Benjamín y Ebstein sobre los rasgos de personalidad del “*buscador de novedades*” asociaron este fenotipo, con el DRD4. Las personas con estos rasgos son impulsivos, exploradores y fácilmente excitables, rasgos compatibles con TDAH. Aunque tales resultados no han sido reproducidos, condujeron a posteriores investigaciones del DRD4 como factor de susceptibilidad para TDAH. Aunque en algunos estudios se concede la primicia a otros autores, la mayoría afirma que LaHoste en 1996 fué el primero en demostrar una asociación entre un polimorfismo del DRD4 y el TDAH. A partir de entonces numerosos investigadores se dedicaron a reproducir el hallazgo (*Barr, 2001*).

A la fecha, se han logrado clonar 5 distintos receptores para la dopamina (D1-D5), cada uno producido por un diferente gen. Los receptores D1 y D5 generalmente transmiten señales excitatorias, mientras que D2, D3 y D4 transmiten señales inhibitorias. Un mismo receptor puede variar entre diferentes poblaciones y aún entre distintos individuos de una misma etnia. En última instancia, las diferencias entre un mismo receptor se deben a alteraciones en la secuencia de nucleótidos del gen. Gracias a las modernas técnicas moleculares, es posible conocer estas diferencias secuenciando el gen en cuestión. Los cambios en la secuencia de nucleótidos de un gen se llaman *polimorfismos*, y pueden presentarse en cualquiera de las siguientes formas: a) *sustitución de una base nitrogenada por otra*, b) *eliminación de una base*, c) *inserción de una base* y d) *múltiples repeticiones de una secuencia específica de pares de bases*.

Como ya fue mencionado, una alteración de la secuencia de nucleótidos en el gen no afecta obligadamente la funcionalidad de la proteína que codifica. Si la alteración ocurre en la región de codificación existe mayor probabilidad de presentarse una consecuencia funcional debido a la alteración en el orden de aminoácidos en la proteína. Aunque los

cambios fuera de la región de codificación de un gen son menos probables que afecten la actividad del neurotransmisor, esto no es una regla; una alteración en la región promotora del gen afecta la tasa de transcripción, aumentando o disminuyendo la cantidad de mensajes producidos; asimismo, si el polimorfismo tiene lugar en un intrón, alterará la secuencia de nucleótidos que regulan el correcto acoplamiento del RNA mensajero (*Barr, 2001*).

De entre los polimorfismos encontrados en el gen que codifica para el DRD4, se encuentra una secuencia de 48 pares de bases (pb) en el exón III que, en la especie humana, se puede repetir 2, 3, 4, y 7 veces. El primer polimorfismo identificado del gen para DRD4 fue precisamente el que LaHoste reportara asociado al TDAH: una cadena de 7 repeticiones de dicha secuencia de 48 pares de bases, abreviado, *alelo-7R-48 pb-DRD4*. Diversos estudios han reportado esta variedad de repeticiones a través de diferentes grupos étnicos (*Barr, 2001*).

Otros polimorfismos del DRD4 incluyen una secuencia de repetición de 12 pb en el exón I, una delección de 21 pb y otra de 13 pb también en el exón I, una sustitución de arginina por glicina en la posición 11 de la proteína y otra de glicina por valina en la posición 194 (*Barr, 2001*).

Por otra parte, no todos los estudios que buscan encontrar asociación entre el DRD4 y el TDAH han tenido éxito. En julio del año pasado *Faraone y col. (2001)* publicaron los resultados de un meta-análisis sobre los estudios, publicados y no publicados, de asociación entre el alelo-7-R-48-pb-DRD4, y el TDAH. Los estudios de casos y controles, ocho en total, fueron separados de los estudios familiares, 14 en total, y se realizaron entonces dos meta-análisis. Una vez realizado el análisis combinado en cada grupo, se realizó un análisis de sensibilidad en el que se elimina un estudio a la vez y se

repite la estimación combinada de asociación. Este procedimiento tiene la finalidad de verificar si alguno de los estudios está ejerciendo influencia que modifique sustancialmente el resultado combinado. El análisis de sensibilidad mostró que las estimaciones combinadas no podrían atribuirse al peso de un estudio en particular.

El meta-análisis muestra una pequeña pero significativa asociación entre el TDAH y el alelo 7R de DRD4, tanto en el análisis de estudios de casos-contróles como en el de estudios familiares. Aunque el análisis sugiere que DRD4 es un gen de susceptibilidad para TDAH, esta evidencia no es suficiente para afirmar que la presencia del alelo 7-R 48-pb de DRD4 confiera susceptibilidad para TDAH. La estimación combinada de 1.9 y 1.4 y el riesgo atribuible a población de 0.14 y 0.09, para los estudios de casos-contróles y estudios familiares respectivamente, concuerdan con el concepto del TDAH como un trastorno afectado por varios genes de efectos modestos (*Faraone y col. 2001*).

Otros autores han sugerido también la multifactoriedad del TDAH. Posiblemente futuros estudios localicen las variantes del DRD4 o genes en la vecindad del cromosoma, que incrementan la susceptibilidad para TDAH.

*Barr (2001)* presenta un análisis alternativo de transmisión con un modelo de marcador de 2 alelos. Al comparar la transmisión de la secuencia de 48 pb de 4 y 7 repeticiones, observó que ante la presencia del 7R, el 4R no se transmitía más de lo normal. Esto es, si el 7R es transmitido preferentemente, entonces en 4R no se transmitirá. Este hallazgo podría sugerir que este alelo de 4R podría tener algún tipo de papel protector.

Hasta aquí cabe la pregunta *¿Cuál es el interés sobre esta proteína?*

*¿Qué efectos tiene la presencia del polimorfismo 7R-48pb del DRD4 en el ser humano?*

Si bien se sabe que las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra son los principales moduladores de la función de los ganglios basales mediante la liberación de dopamina en la sinapsis distal con las neuronas del estriatum, globo pálido y subtálamo, también se sabe que la liberación local de dopamina hiperpolariza la neurona presináptica de la sustancia negra mediante la liberación dendrítica de dopamina, lo que conduce primariamente a la auto-inhibición de la neurona dopaminérgica (*Falkenburger y col. 2001*). Los especialistas concuerdan en que el polimorfismo confiere al receptor una especie de sub-sensibilidad a la dopamina endógena. Al disminuir el efecto inhibitorio el resultado final es un estado de excitación motora por arriba de lo normal. En este sentido, el incremento en los niveles de dopamina que produce la administración de metilfenidato sería el mecanismo mediante el cual se compensaría la deficiente actividad del DRD4 lo que se observa por el efecto calmante de esta amfetamina en el paciente con TDAH (*Barr, 2001*).

Evidencia de este mecanismo de subsensibilidad a la dopamina es proporcionada por el estudio de *Ernst y col. (1999)*. Mediante la administración de un análogo de la dopa, el trazador [ $^{18}$ F]DOPA a un grupo de 10 niños con TDAH y 10 controles, y su seguimiento con la técnica de tomografía de emisión de positrones, se demostró que el grupo con TDAH presentaba una acumulación significativamente mayor (48%) del trazador en la región medial-cerebral, que incluye los cuerpos celulares de las neuronas ricas en dopamina de la sustancia negra y del tegmentum ventral. El resultado sugiere una mayor actividad de la enzima dopa-descarboxilasa y consecuentemente una mayor síntesis de dopamina en esa región, lo cual, fisiológicamente, ocurre en respuesta a niveles extracelulares bajos de dopamina y al bloqueo de los receptores de la misma.

Esto concuerda con la teoría de *subsensibilidad del receptor*; esta subsensibilidad conduce a mecanismos de transmisión y señalización inadecuados en la neurona postsináptica, que mediante un sistema de retroalimentación negativa estimula al cerebro medial a producir más dopamina. (Ernst y col. 1999).

Dado que el DRD4 es hasta el momento el marcador genético más robusto para el TDAH y que la presencia del alelo 7R-DRD4 no es condición necesaria ni suficiente para causar TDAH, los autores también concuerdan con que otras variantes genéticas dentro o en las cercanías del gen están contribuyendo a la presencia del trastorno (Barr, 2001).

#### TRANSPORTADORES DE DOPAMINA

Otro marcador lógico del sistema de la dopamina asociado al TDAH, es el gen que produce el *transportador de dopamina DAT1*. Existe aún mayor razón para elegir el gen que codifica DAT1 como candidato para asociarlo con TDAH debido a que se ha demostrado que los estimulantes como el metilfenidato inhiben a los transportadores de las monoaminas (Volkow y col. 1998) provocando elevación de los niveles extracelulares de dopamina (y de las otras monoaminas), el cual, como ya se mencionó, se considera el mecanismo primario mediante el cual los estimulantes son capaces de controlar la locomoción y ejercer su efecto benéfico en el paciente con TDAH, lo que de hecho proporciona la base de una teoría hipodopaminérgica del TDAH (Gainetdinov y col. 2001).

El polimorfismo del DAT1 que se ha encontrado asociado al TDAH es una repetición de 480 pb en un número variable de repeticiones. En un resumen no publicado de Curran, 5 estudios encuentran asociación de este polimorfismo con el TDAH, mientras

4 no. El meta-análisis de estos estudios es consistente con un efecto pequeño del polimorfismo pero los resultados no son significativos (Asherson y Curran, 2001).

Al igual que para el DRD4, la presencia del polimorfismo del DAT1 no es condición suficiente para presentar el trastorno, e inversamente algunos pacientes con TDAH no presentan el polimorfismo.

Finalmente, para terminar el capítulo de dopamina, me referiré al estudio de Winsberg y Comings, (1999) en el que se examina la frecuencia de presentación de tres polimorfismos asociados al TDAH, el alelo 7R-48pb del DRD4, el alelo Taq1-A del DRD2, y el alelo 10R-480pb del DAT1 en una muestra de pacientes con TDHA que se subdividieron entre los que presentaban buena y mala respuesta al metilfenidato. Únicamente el polimorfismo del DAT1 se mostró asociado con la mala respuesta al metilfenidato cuando los pacientes fueron homocigotos para el alelo del DAT1 (86% en los de mala respuesta contra 31% en los de buena respuesta).

Este resultado aporta dos notas a nuestro estudio: 1) apoya la evidencia de que el sitio de acción del metilfenidato es el DAT1 (bloqueo) y 2) en aquellos pacientes homocigotos y que sí respondieron al metilfenidato, esta droga probablemente ejerza su efecto a través de otras vías y de otros neurotransmisores.

#### UN MODELO ANIMAL PARA EL TDAH

Un modelo útil para explicar la conexión entre los sitios de acción y efectos de las drogas en el TDAH podría ser el presentado por Gainetdinov y col. (2001) conocido como el *modelo del TDAH del ratón hiperdopaminérgico*. Manipulados mediante ingeniería genética, estos ratones (knockout) tienen inactivado el gen que codifica para

el transportador de dopamina. El animal muestra una notable hiperactividad, asociada a una elevación de más de 5 veces en los niveles de dopamina extracelular en el striatum, la mayor área motora cerebral. Notablemente, este ratón se comporta esencialmente normal cuando se le coloca en un ambiente familiar; pero al colocarse en ambientes nuevos, el ratón se comporta mucho más activo. Sin embargo, no existe una correspondencia entre la elevación de la dopamina extraneuronal y la sobreactividad que se presenta en ambientes nuevos, lo que sugiere que el cambio conductual provocado por factores ambientales no es regulado únicamente por el sistema de la dopamina.

Además este ratón exhibe un deterioro significativo de las funciones cognoscitivas: son marcadamente perseverantes en los errores, lo que sugiere una deficiente inhibición de la conducta.

Por supuesto, la pregunta clave es *¿Cual fue el resultado de administrar estimulantes a este ratón, ya de suyo hiperdopaminérgico?*

La respuesta tiene dos vertientes. En primer lugar, la administración de estimulantes, o cocaína, ejerce un efecto calmante, similar al visto en humanos con TDAH y, al igual que en humanos normales, la droga provoca hiperactividad al ser administrada en ratones normales. En segundo lugar, los niveles cerebrales extracelulares de dopamina se incrementan según lo esperado cuando la droga se aplica a ratones normales. Sin embargo, la administración en el ratón knockout, no produce ningún cambio en tal medio, lo que sugiere firmemente que los estimulantes no afectan al sistema de la dopamina en este ratón, y por lo tanto ejercen su efecto calmante posiblemente a través de la modulación de otros neurotransmisores afectados por estas drogas.

Para probar esta hipótesis se evaluó un inhibidor selectivo del transportador de norepinefrina (NE): nisoxetina: no hubo ningún efecto sobre la hiperactividad, lo que, al menos en este ratón, sugiere que probablemente la NE no esté implicada en el mecanismo mediante el cual ejercen su efecto los estimulantes. Por el contrario, un inhibidor de la recaptura de serotonina, fluoxetina causó dramática reducción de la hiperactividad, al igual que lo hicieron otras drogas que incrementan la actividad de los receptores de serotonina (quipazine) o que incrementan los niveles cerebrales de serotonina (el precursor de serotonina triptofano y el 5-hidroxitriptofano). Las conclusiones a las que llega el autor son 1) la hiperactividad inducida por altos niveles de dopamina puede reducirse elevando el tono serotoninérgico 2) los estimulantes probablemente modulen la conducta aumentando los niveles de serotonina mas que inhibiendo la recaptura de dopamina (Gainetdinov y col. 2001).

Determinar si el ratón hiperdopaminérgico es o no un modelo adecuado para representar el TDAH escapa a las posibilidades de nuestro conocimiento. Seguramente que el equipo original, y otros, ya trabajan en mejorar el concepto del modelo animal.

## NOREPINEFRINA Y DISFUNCIÓN COGNOSCITIVA

No obstante que una considerable proporción de la investigación de las bases moleculares del TDAH se ha orientado hacia el estudio de la dopamina (DA), es bien sabido que el sistema de la norepinefrina (NE) ejerce una influencia crítica sobre las funciones cognoscitivas de la corteza prefrontal (CPF). Arnsten y col. (1996), proponen que la conducta impulsiva, desorganizada y distraída del TDAH puede ser vista como una incapacidad para regular las respuestas mediante las representaciones internas apropiadas y sostenidas. Caplan y col. (2001) mostraron que los niños con

TDAH organizan deficientemente su pensamiento, utilizando pensamiento ilógico, con menor uso de conjunciones y más uniones léxicas para conectar ideas en enunciados. Tienen dificultad para mantener un tema de conversación sin interrupción y para reproducir mensajes hablados sin ambigüedad.

*¿Cuales son estas funciones de la CPF? y ¿Cómo se relaciona su disfunción con el TDAH?*

Las últimas dos décadas de investigación sobre las funciones de la CPF y de como estas regulan las actividades mentales que facilitan los procesos cognoscitivos y el auto-control, han logrado “aislar” dichas actividades con el nombre de *funciones ejecutivas* (FE), las cuales involucran:

Voluntad, planeación y acción con propósito, dirigida a una meta.

Inhibición y resistencia a la distracción.

Desarrollo de estrategia y solución de problemas, elección y monitoreo.

Flexibilidad de dirigir acciones de acuerdo a demanda.

Mantenimiento de la persistencia hacia conseguir la meta.

Auto-conocimiento durante el tiempo.

En la publicación de Barkley (2000) se sugiere, que cada FE surge naturalmente mediante un proceso similar: se originan en una clase general de conducta observable hacia otros, como medio de predecir y controlar el mundo externo. Esta clase de conducta se torna después hacia la persona, como medio de dirigir la conducta propia; la conducta original aún puede ser pública. Progresivamente la conducta se hace privada,

se interioriza formalmente y se suprimen los movimientos físicos asociados, mientras el programa ejecutivo se mantiene en el cerebro.

El resultado de la maduración de este proceso también recibe el nombre de autorregulación (AR) cuyo objetivo es la modificación del futuro social del individuo. Aunque existen diferencias en el número y definición de las FE, dos son las principales y que además nos interesan en nuestro estudio: memoria de trabajo e inhibición de respuesta.

La memoria de trabajo es la capacidad para mantener una representación mental para guiar la conducta. Es “recordar con el propósito de”. Frecuentemente el recordar, debe esperar un periodo de tiempo hasta que los eventos externos asociados ya no estén presentes.

Inhibición de respuesta es la capacidad para retrasar una respuesta a un evento ambiental inmediato. La AR es prácticamente imposible sin este retraso que permite el reforzamiento de la respuesta. Además permite la interiorización de las demás FE, suprimiendo los movimientos músculo-esqueléticos asociados con la dirección de la conducta de las FE (*Barkley, 2000*).

La mayor información acerca de la localización de estas funciones proviene del estudio con ratas y primates (*Arrnsten y col. 1996*). La depleción de NE en primates, inducida experimentalmente o debido a la edad, produce déficit de la memoria de trabajo, incrementando la distractibilidad. En estos animales este déficit puede mejorarse con la administración de agonistas del receptor  $\alpha_2$  de NE como la clonidina y la guanfesina, y se agrava con los antagonistas  $\alpha_2$  pero no con los  $\alpha_1$ .

Tres subtipos de receptores  $\alpha_2$  en humanos se han descubierto y clonado a la fecha:  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$ , y  $\alpha_2C$ . El efecto final de administrar un agonista, corresponde al sitio(s) de mayor concentración del subtipo de receptor dentro del encéfalo. Así, se ha encontrado que el subtipo  $\alpha_2A$  presenta la mayor densidad de influencia en la CPF, incluyendo el área 46, y en el locus coeruleus. De esta forma, en primates viejos, la guanfesina demostró que mejora la ejecución de una prueba de respuesta retrasada, sin los efectos sedativos e hipotensores que acompañan a la clonidina. Resultados similares se replicaron en primates jóvenes. Los agonistas  $\alpha_2$  se muestran más efectivos bajo condiciones de alta interferencia o distracción, cuando la CPF esta bajo presión. Además, aún dosis muy bajas de guanfesina pueden proteger la actividad de los primates del efecto negativo de estímulos irrelevantes.

De esta forma, la teoría de la depleción de NE ha encontrado fuerza en experimentos clínicos en humanos, al encontrar que los agonistas de NE mejoran las funciones cognoscitivas de la CPF. La clonidina ya ha sido probada en el TDAH, pero sus efectos hipotensivos y sedativos han limitado considerablemente su utilidad clínica. La guanfesina se ha iniciado en ensayos abiertos con pacientes con TDAH con resultados alentadores (Arnsten y col. 1996).

Sin embargo la participación de la CPF en el deterioro de las funciones cognoscitivas y afectivas del TDAH no puede atribuirse únicamente a una deficiente actividad de los receptores  $\alpha_2$ . Existe evidencia de que la estimulación de los receptores  $\alpha_1$  interfiere con la función de la CPF a través de la activación de la vía del segundo mensajero intracelular fosfatidil-inositol-proteincinasa-C. La sobreactividad de este segundo mensajero también ha sido ligada a la manía, un trastorno que comparte algunas similitudes con síntomas del TDAH. Por lo tanto se trata mas bien de una transmisión

alterada del sistema de NE la que contribuye a los síntomas del TDAH: deficiente estimulación  $\alpha_2$  y/o excesiva estimulación  $\alpha_1$  (Arnsten, 2000).

## ESTUDIOS DE IMAGEN

La aplicación de las técnicas de imagen cerebral en psiquiatría se inició en 1920 con el uso de la neumoencefalografía. En la década de los 1970 se agregó el uso de la tomografía computarizada y en la década siguiente el de resonancia magnética. A partir de entonces aparecieron estudios más sofisticados llamados de Imagen Funcional: *imagen de flujo sanguíneo cerebral regional(RCB)*, *tomografía computarizada de emisión de fotón simple(SPECT)*, *tomografía de emisión de positrones(PET)*, *espectroscopía de resonancia magnética(SSMR)*, y *magnetoencefalografía*, que permiten identificar estructuras específicas mediante la administración de contrastes o de radioisótopos de vida corta. Sin embargo su aplicación en niños se halla muy limitada, por la necesaria exposición a radioactividad. Las muestras por lo general son pequeñas lo que dificulta encontrar diferencias significativas. Además no existe un método estandarizado de medición de las estructuras cerebrales.

Hendren y col. (2000) revisaron la literatura sobre imagen cerebral en el TDAH en los diez años anteriores, en los cuales se han estudiado las siguientes regiones:

Dos estudios que evaluaron las medidas del *cerebelo*, reportaron tendencia hacia un menor volumen de esta estructura en el TDAH. La diferencia no fué significativa.

En el año 1996, dos estudios distintos publicaron medidas globales de los *hemisferios cerebrales y del ventrículo lateral*: mientras uno de ellos encontró menor volumen de tales estructuras en el grupo TDAH, el otro no encontró diferencia significativa.

Una región específica, la *frontal anterior derecha* fue encontrada con menor volumen en dos estudios distintos, aunque previamente el grupo que publicara uno de estos estudios no había encontrado tal diferencia, sin que el autor explicara tal discrepancia.

Otros hallazgos han sido: inversión del patrón normal (izquierdo>derecho) de asimetría del *ventrículo lateral*, menor volumen de la región *frontal inferior anterior*, y de la región *retrocallosal parieto-occipital*, y alargamiento de la porción posterior del *ventrículo lateral*.

Acerca de los *ganglios basales*, varios grupos reportan asimetría anormal en las estructuras que los conforman, sin que exista acuerdo en cuál patrón de asimetría es el normal. En un estudio, las medidas del *circuito frontoestriatal* (*corteza frontal, núcleo caudado y globo pálido*) que fueron observadas anormales en el grupo de TDAH, se correlacionaron con la ejecución de tres tareas de inhibición de respuesta.

## IMAGEN FUNCIONAL

Aunque al inicio han presentado mayor número de controversias, los estudios de imagen funcional parecen converger con mayor precisión a sugerir disfunción, e incluso hipoplasia del circuito frontoestriatal, dentro de la etiopatogenia del TDAH.

El estudio inicial de Zametkin en 1990, en el que demostró reducción significativa del metabolismo cerebral global de glucosa en adultos con hiperactividad de inicio en la niñez, principalmente en corteza motora y premotora, no han podido ser reproducido en menores. En una muestra de 10 adolescentes con TDAH y 10 controles utilizando PET, el mismo grupo de *Zametkin y col. (1993)*, no pudo demostrar diferencia significativa en el metabolismo cerebral de glucosa, global ni regional, y al extender la muestra a un grupo mixto de 20 adolescentes con TDAH, en 1995, solo encontraron un 15% de

reducción del metabolismo global de glucosa en las niñas (5 TDAH contra 6 controles) no habiendo diferencia en el grupo de varones.

Intentando confirmar este hallazgo en niñas Ernst y col. (1997) estudiaron una muestra independiente de 10 niñas con TDAH y 11 controles. Esta vez no encontraron diferencias en el metabolismo cerebral global de glucosa. Sin embargo hubo diferencia significativa en el patrón de lateralización del metabolismo regional en las regiones subcorticales parietal y frontal: izquierdo<derecho en el grupo TDAH. La mayor contribución provino del putamen anterior y, notablemente, la acentuación de la simetría del metabolismo en el putamen anterior correspondió al mayor número de síntomas de hiperactividad.

El mismo estudio de Ernst y col. (1997) se encontró aumento del metabolismo en el hipocampo de niñas con TDAH, aunque el mismo autor en 1994 había previamente reportado menor metabolismo en el hipocampo derecho de niñas y mujeres.

Existe otra revisión de imagen cerebral del TDAH cuyas conclusiones son similares: *“Aunque prevalecen problemas metodológicos, cada vez existe más acuerdo en el papel del circuito prefrontal-estriatum-tálamo-corteza en el TDAH, primariamente, al menos en los ganglios basales, la responsabilidad recae en el hemisferio derecho”* (Santosh, 2000).

## IMAGEN FUNCIONAL Y PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Tal vez de mayor interés sean los estudios de imagen que se realizan durante pruebas neuropsicológicas. Rubia y col. (1999) aplicaron dos pruebas: de inhibición motora y de motora retrasada, con la técnica de imagen por resonancia magnética a un grupo de 7

adolescentes con TDAH y 9 controles. En adultos normales, estas pruebas activan preferentemente el hemisferio derecho: corteza frontal mesial e inferior y núcleo caudado la primera, y región prefrontal dorsolateral, frontal mesial y parietal, la segunda. El grupo hiperactivo mostró menor actividad cerebral, especialmente en corteza frontal medial derecha durante ambas pruebas y de la corteza prefrontal inferior derecha y el núcleo caudado izquierdo durante la prueba de inhibición.

Esta hipofrontalidad está en relación con la hipótesis de retraso en la maduración como causa de TDAH, particularmente desarrollo tardío de los lóbulos frontales. Esta menor activación de la corteza prefrontal inferior y del núcleo caudado durante la prueba de inhibición puede ser la responsable del deficiente control inhibitorio del TDAH (Rubia y col. 1999).

Otro estudio (Schweitzer y col. 2000) encontró que adultos con TDAH presentaban menores cambios en el flujo sanguíneo de las regiones frontal y temporal durante una prueba sobre la memoria de trabajo, comparados con adultos sanos, pero en cambio mostraban mayores cambios de flujo sanguíneo en la región occipital. Esta aparente falta de activación de la normal frontal, sugiere disminución de la habilidad en los mecanismos cognoscitivos de retroalimentación. La activación extra-estriatal sugiere el uso primario de imágenes visuales para realizar la tarea: es decir se utilizan estrategias visuales, en lugar de usar la memoria de trabajo de la corteza frontal, más efectiva para el procesamiento de la información mediante circuitos de retroalimentación y memoria antigua.

En concordancia con una hipótesis de subdesarrollo de las estructuras frontales, este estudio sugiere que el paciente adulto con TDAH, durante el desarrollo en juventud, ha perdido cierta capacidad de utilizar las áreas frontales para mayor eficiencia de

planeación e inhibición de estímulos irrelevantes y uso de lenguaje interiorizado para guiar la conducta, y en cambio ha desarrollado estrategias compensatorias, no solo mentales sino neuronales, para el procesamiento de la información (Schweitzer y col. 2000).

Otra región también implicada en pruebas cognoscitivas en adultos es la corteza cingulada anterior. Esta región modula la selección de estímulos y media la selección de respuesta, desempeñando un papel central en el proceso de la atención. Bush y col. (2000) mostraron que adultos con TDAH fallan en activar esta región, mientras que adultos normales mostraron activación significativamente mayor durante un test cognoscitivo y de atención. Sin embargo el grupo TDAH activó preferentemente la red frontoestriatal-insular, en concordancia con el estudio anterior que indica que los adultos con TDAH, debido a un estado crónico de tal falla, han encontrado alternativas en el uso de áreas neuronales, aunque tal vez no las mas eficientes, pero ontológicamente hablando, ¿quién lo sabe?

## ELECTROENCEFALOGRAFÍA

Finalmente, describiré que los estudios de electroencefalografía en el TDAH, están en línea con los resultados de estudios de imagen. Baving y col.(1999) valoraron una población de 117 niños con TDAH mediante registro electroencefalográfico. El análisis del registro basal, mostró que los varones con TDAH exhiben un patrón de activación frontal menos lateralizado hacia la derecha que los controles, mientras que por el contrario, las niñas con TDAH presentan un patrón de activación frontal más lateralizado a la derecha. Los patrones de activación de otras áreas, no difieren entre TDAH y controles.

Silberstein y col. (1998) utilizan un método de registro relativamente novedoso para explorar la actividad cerebral. Se colocan electrodos en 64 sitios diferentes en la cabeza del examinado y se le aplica una tarea de ejecución continua (por ejemplo, presionar un botón cuando aparezca una X, siempre y cuando esta X fuera precedida por una letra A). Se mide entonces la variación del registro durante el intervalo entre la aparición de la A y la X. En sujetos normales, la reducción de la amplitud del registro se asocia con incremento de la actividad eléctrica regional, mientras que la reducción de la latencia sugiere aumento de la velocidad en el proceso de información. En una muestra de 17 niños con TDAH y 17 controles, únicamente los controles mostraron reducción transitoria en la latencia del registro en las regiones prefrontales derechas, mientras que el grupo de TDAH no mostró cambio alguno en el registro en tales regiones. El autor comenta la consistencia con estudios de imagen acerca de la participación disfuncional de la corteza prefrontal, y sugiere una posible relación con déficit de procesos neuronales dopaminérgicos.

## DISCUSIÓN

La Teoría Fronsobcortical del TDAH propone que este trastorno se debe primariamente a anormalidades en el sistema dopaminérgico que se origina en el cerebro medial sustancia negra y ganglios basales, y es posible que las regiones que dependen funcionalmente de entradas de esta región (estriatum, corteza prefrontal, estructuras límbicas) sean afectadas durante su desarrollo, e incluso después de que éste se ha completado (Ernst y col. 1999).

La sobreactividad en la síntesis de dopamina de los ganglios basales (sustancia negra) posiblemente corresponda a disfunción de sistemas o regiones que regulan la actividad metabólica, o el desarrollo dopaminérgico de esta región.

En cuanto a los genes involucrados es justo decir que la ambigüedad en los estudios de asociación no es un caso fortuito en psiquiatría. Muchos trastornos psiquiátricos son conceptualizados como el resultado de la acción conjunta de muchos genes, cada uno de los cuales ejerce un pequeño efecto en el trastorno.

Probablemente la diversidad de marcadores actualmente asociados al TDAH apunten a definir la etiología del TDAH como el desequilibrio en la neurotransmisión del sistema de las catecolaminas más que al encuentro de un gen causal.

Además debe tomarse en cuenta que todos los estudios aquí presentados se refieren al diagnóstico del TDAH en base a los criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría descritos en el DSM-III, DSM-III-R y DSM-IV, los cuales, al menos en esta cuarta edición, acumulan una variedad de críticas debido a la dificultad operacional en experimentos clínicos y a su incapacidad para discriminar la amplia comorbilidad que se presenta con el TDAH. Aunque no evidente, al parecer permiten una cantidad de diagnósticos erróneos. En este sentido el síndrome Hiperquinético definido en el ICD-10 de la Organización Mundial de la Salud, engloba un trastorno más severo y menos común.

Aunque en estos momentos estemos considerando al TDAH como una sola patología, muchos estudios muestran, tan solo en el DRD4, una variedad de polimorfismos que se distribuyen por diferentes etnias de todo el mundo. Si estamos suponiendo que otros genes están involucrados en la etiología, aunque no se hayan descubierto, debemos pensar que una amplia gama de rasgos compatibles con TDAH se encuentran en este momento en proceso de combinación y recombinación natural en todo el mundo.

Por otra parte los estudios mas recientes que informan de prevalencias mayores de hasta el 10%, en comparación con el máximo de 5% de finales de los 1980's nos sugieren dos cosas: 1) se está realizando mayor diagnóstico de la enfermedad motivado por un mayor conocimiento entre la población, y 2) esta "anormalidad", se esta haciendo cada vez más frecuente, ya que al parecer nuestras sociedades se están adaptando más a algunas conductas impulsivas, y aparentemente rebeldes del grupo de edad afectado por el TDAH, permitiendo que el fenotipo no sea un obstáculo en la diseminación del factor genético de las mismas.

Si esto es cierto, dentro de algunos cientos de años estaremos utilizando preferentemente regiones cerebrales que en este momento no nos resultan las más eficientes, o las más lógicas para el razonamiento científico.

## CONCLUSIONES

Los estudios de genética clásica que indagan sobre la presencia de factores genéticos en el TDAH indiscutiblemente ilustran que este padecimiento presenta factores genéticos en su desarrollo.

Aunque su descubrimiento se realizara en forma casi fortuita, la asociación de mutaciones en las proteínas principales encargadas de la neurotransmisión de la dopamina también es indiscutible.

La hipótesis hipodopaminérgica del TDAH continúa siendo un concepto teórico inferido de una concepción simplificada del mecanismo de acción de los estimulantes en individuos normales.

Sin duda la línea de imagen y actividad eléctrica cerebral es la que se mantiene más consistente en la discriminación cada vez más específica de las áreas involucradas.

No parece que la terapéutica con estimulantes pudiera dar un giro espectacular en el corto plazo. El metilfenidato y otras nuevas sales anfetamínicas han mostrado amplios rangos de seguridad y eficacia.

Probablemente, debido también a los alcances del Proyecto Genoma Humano, veremos que en no mucho tiempo, quedarán redefinidos no solo los marcadores y categorías genéticas, sino la patología en si misma y por supuesto los criterios diagnósticos del Trastorno por Déficit de la Atención e Hiperactividad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association (1994), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Anderson GM, Dover MA, Yang BP, Holahan JM, Shaywitz SE, Marchione KE, Hall LM, Fletcher JM, Shaywitz BA. Adenomedullary Function During Cognitive Testing in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 2000; 39(5): 635-643
3. Arnsten A, Stere J, Hunt R. The contribution of alfa2-Noradrenergic Mechanisms to Prefrontal Cortical Cognitive Function. Potencial significance for Attention-Deficit Hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 1996; 53: 448-453
4. Arnsten A. Genetics of Childhood Disorders: XVIII. ADHD, Part 2: Norepinephrine Has a Critical Modulatory Influence on Prefrontal Cortical Function. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000; 39(9): 1201-1203
5. Asherson PJ, Curran S. Approaches to gene mapping in complex disorders and their application in child psychiatry and psychology. Br J Psychiatry. 2001; 179: 122-128
6. Bagwell CL, Molina BS, Pelham WE, Hoza B. Attention-Deficit Hyperactivity and Problems in Peer Relations: Predictions From Childhood to Adolescence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001; 40(11): 1285-1292
7. Barkley R. Genetics of Childhood Disorders XVII. ADHD, Part 1: The Executive Functions and ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000; 39(8): 1064-1068
8. Barr CL. Genetics of Childhood Disorders: XXII. ADHD, Part 6: The Dopamine D4 Receptor Gene. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001; 40(1): 118-1121
9. Baving L, Laucht M, Schmidt M. Atypical Frontal Brain Activation in ADHD: Preschool and Elementary School Boys and Girls. 1999; 38(11): 1363-1371
10. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Burbach M. Patterns of Remission and Symptom Decline in Conduct Disorder: A four-Year Prospective Study of an ADHD Sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001; 40(3): 290-298

11. Biederman J, Spencer TJ. Genetics of Childhood Disorders: XIX. ADHD, Part 3: Is ADHD a Noradrenergic Disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39(10): 1330-1333
12. Bush G, Frazier JA, Rauch SL. Anterior Cingulate Cortex Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Year Book of Psychiatry and Applied Mental Health*. 2000; 2000: 337
13. Caplan R, Guthrie D, Tang B, Nuechterlein KH, Asarnow RF. Thought Disorder in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40(8): 965-972
14. Castellanos F, Giedd J, Eckburg P, Marsh W, Vaituzis A, Kaysen D, Hamburger S, Rapoport J. Quantitative Morphology of the Caudate Nucleus in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1791-1796
15. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, Vaituzis A, Blumenthal JD, Nelson J, Bastain TM, Zijdenbos A, Evans AC, Rapoport JL. Quantitative Brain Magnetic Resonance Imaging in Girls With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(3): 289-295
16. Cravchik A, Goldman D. Neurochemical Individuality: Genetic Diversity Among Human Dopamine and Serotonin Receptors and Transporters. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(12): 1105-1114
17. Crosbie J, Schachar R. Deficient Inhibition as a Marker for Familial ADHD. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(11): 1884-1890
18. Cuffe SP, McKeown RE, Jackson KL, Addy ChL, Abramson R, Garrison CZ. Prevalence of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a Community Sample of Older Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40(9): 1037-1044
19. Dennis P, Cantwell. Attention Deficit Disorder: A review of the Past 10 Years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35: 978-987
20. DuPaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, VanBrakle J. Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Impairments in Behavioral, Social and School Functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001. 40(5); 508-515
21. Durston S, Hulshoff Pol H, Casey B, Giedd J, Buitelaar J, Van Engeland H. Anatomical MRI of the Developing Human Brain: What have we learned? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40: 1012-1020
22. Ernst M, Cohen RM, Liebenauer LL, Jons PH, Zametkin AJ. Cerebral Glucose Metabolism in Adolescents Girls With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 1997; 36(10) 1399-1406
23. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High Midbrain [(18)F]DOPA Accumulation in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(8): 1209-1215
24. Falkenburger BH, Barstow KL, Mintz IM. Dendrodendritic Inhibition Through Reversal of Dopamine Transport. *Science*. 2001; 293(5539): 2465-2470
25. Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, Spencer TJ, Wilens TE, Frazier J, Cleves M, Sakai J. Dopamine D4 Gene 7-Repeat Allele and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(5): 768-770

26. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 951-958
27. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-Analysis of the Association Between the 7-Repeat Allele of the Dopamine D4 Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(7): 1052-1057
28. Faraone SV, Biederman J, Mick E, Williamson S, Wilens T, Spencer T, Weber W, Jeton J, Kraus I, Pert J, Zallen B. Family Study of Girls With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(7): 1077-1083
29. Faraone SV. Genetics of Childhood Disorders: XX. ADHD, Part 4: Is ADHD Genetically Heterogeneous? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39(11): 1455-1457
30. Gainetdinov RR, Caron MG. Genetics of Childhood Disorders: XXIV. ADHD, Part 8: Hyperdopaminergic Mice as an Model of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40(3): 380-382
31. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of Serotonin in the Paradoxical Calming Effect of Psychostimulants on Hyperactivity. *Science*. 1999; 283(5400): 397-401
32. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica-Décima Edición*. McGrawHill. 2001; pp 709, 820.
33. Halpein JM, Newcorn JH, Koda VH, Pick L, McKay KE, Knott P. Noradrenergic Mechanisms in ADHD Children With and Without Reading Disabilities: A Replication and Extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(12): 1688-1697
34. Hansen Ch, Weiss D, Last CG. ADHD Boys in Young Adulthood: Psychosocial Adjustment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38(2): 165-171
35. Heilman K, Voeller K, Nadeau S. A possible Pathophysiologic Substrate of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Neurol*. 1991;6(Suppl): S74-S79
36. Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ. Review of Neuroimaging Studies of Child and Adolescents Psychiatric Disorders From the Past 10 Years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39(7): 815-828
37. Jacobsen LK, Staley JK, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, Innis RB, Gelernter J. Prediction of Dopamine Transporter Binding Availability by Genotype: A Preliminary Report. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(10): 1700-1703
38. Kempton S, Vance A, Maruff P, Luk E, Costini J, Pantelis C. Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychological Medicine*. 1999; 29(3): 527-538
39. Leibson CL, Katusic SK, Barabresi WJ, Ramsosn JBS, O'Brien PC. Use and cost of Medical Care for children and adolescents with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*. 2001; 285: 60-66
40. Lockhart P. Fetal alcohol spectrum disorders for mental health professionals-a brief review. *Current Opinion in Psychiatry*. 2001; 14: 463-469
41. Lombroso PJ, Quist JF, Kennedy JL. Genetics of Childhood Disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The Serotonin System. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40(2): 253-256

42. Meere J, Vreeling J, Sergeant J. A Motor Peseing Study in Hyperactive Learning Disabled and Control Children. *J Child Psychol Psychiat.* 1992; 33: 1347-1354
43. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statemente Diagnosis and Treatment of Attention-Deficit/hyperactivity Disorder(ADDH). *J Am Ac Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39:182-193
44. Nigg JT, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Rappley MD. Neuropsychological Executive Functions and DSM-IV ADHD Subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002; 41(1): 59-66
45. O'Toole K, Abramowitz A, Morris R, Dulcan M. Effects of Methylphenidate on Attention and Nonverbal Learning in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36(4): 531-538
46. Owens J, Maxim R, Nobile Ch, McGuinn M, Msall M. Parental and Self-report of sleep in children with Attention-Deficit-Hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154: 549-555
47. Price T, Simonoff E, Waldman I, Asherson P, Plomin R. Hyperactivity in preschool children is highly heritable. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001; 40: 1362-1364
48. Rasmussen P, Gillberg C. Natural Outcome of ADHD With Dvelopmental Coordination Disorder at Age 22 Years: A Controlled, Longitudinal, Community-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39(11): 1424-1431
49. Ring H, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72: 12-21
50. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams S, Simmons A, Bullmore ET. Hypofrontality in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder During Higher-Order Motor Control: A Study With Functional MRI. *Am J Psychiatry.* 1999; 156(6): 891-896
51. Rubia K, Smith A. Attention deficit/hyperactivity disorder: current findings and treatment. *Currente Opinon In Psychiatry.* 2001; 14(4): 309-316
52. Sandberg, S. Hyperkinetic or Attention-Deficit Disorder. *Br J Psychiatry.* 1996; 169(1): 10-21
53. Santosh PJ. Neuroimaging in child and adolescents psychiatric disorders. *Arch Dis Childhood.* 2000; 82(5): 412-419
54. Schachter H, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in chlidren and adolescents? *Can Med Assoc.* 2001; 165: 1475-1488
55. 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(2): 278-280
56. Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Filipek P, Biederman J, Bekken K, Renshaw PF. Using MRI to Examine Brain-Behavior Relationships in Males With Attention Deficit Disorder With Hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39(4): 477-484
57. Sheppard DM, Bradshaw JL, Mattingley JB, Lee P. Efects of stimulant medication on the lateralisation of line bisection judgements of children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurology Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66(1): 57-63

58. Siedman LJ, Biederman J, Faraone SV, Weber W, Mennin D, Jones J. A pilot Study of Neuropsychological Function in Girls With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36(3): 366-373
59. Silberstein RB, Farrow M, Levy F, Pipingas A, Hay D, Jarman F. Functional Brain Electrical Activity Mapping in Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55(12): 1105-1112
60. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, Doyle R, Parekh A, Kagan J, Bearman S. Efficacy of a mixed Amphetamine salts compound in adults with Attention-Deficiti/Hiperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58: 775-782
61. Spencer T. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Neurol.* 2002; 59:314-316
62. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39(11): 1432-1437
63. State MW, Lombroso PJ, Pauls DL, Leckman JF. The Genetics of Childhood Psychiatric Disorders: A Decade of Progress. *J Am Acad Chil Adolesc Psychiatry.* 2000; 39(8): 946-962
64. Sunohara GA, Roberts W, Malone M, Schachar RJ, Tannock R, Basile VS, Wigal T, Wigal SB, Schuck S, Moriarty J, Swanson JM, Kennedy JL, Barr CL. Linkage of the Dopamine D4 Receptor Gene and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39(12): 1537-1542
65. Swanson J, Flodman P, Kennedy J, Spencer M, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M. Dopamine genes an ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2000; 24:21-25
66. Thapar A, Harrington R, McGuffin P. Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *Br J Psychiatry.* 2001; 179: 224-229
67. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry.* 1999; 174(2): 105-111
68. The MTA Cooperative Goup. Moderators and mediators of treatment response for children with Attention-deficit/hyperactivity disorder:The multimodal treatment study of children wit Attention-Deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56: 1088-1096
69. Todd RD, Rasmussen ER, Neuman RJ, Reich W, Hudziak JJ, Bucholz KK, Madden P, Health AD. Familiality and Heritability of Subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a Population Sample of Adolescent Female Twins. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(11): 1891-1898
70. Todd RD. Genetics of Childhood Disorders XXI. ADHD, Part 5: A Behavioral Genetic Perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39(12): 1571-1573
71. Volkow ND, Wang J, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N. Dopamine Transporter Occupancies in the Human Brain Induced by Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate. *Am J Psychiatry.* 1998; 155(10): 1325-1331

72. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, et al. Association and Linkage of the Dopamine Transporter Gene and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: Heterogeneity Owing to Diagnostic Subtype and Severity. Year Book of Psychiatry and Applied Mental Health. Vol 2000: 43-44
73. Weinberg W, Harper C, Schraufnagel C, Brumback R. Attention Deficit Disorder: A Disease or a symptom complex? J Pediatr. 1997; 130: 665-669
74. Winsberg BG, Comings DE. Association of the Dopamine Transporter Gene (DAT1) With Poor Methylphenidate Response. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999; 38(12): 1474-1477
75. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkukas DV, Herscovitch P, Yamada EM, Cohen RM. Brain Metabolism in Teenagers With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Arch Gen Psychiatry. 1993; 50(5): 333-340



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons](#)  
[4.0](#).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso comercialmente, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe reconocer el crédito de una obra de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios . Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace.

[Resumendelicencia](#) - [Textocompletodelalicencia](#)