ENCICLOPEDIA
sobre el Desarrollo de
la Primera Infancia



Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Actualización Octubre 2016
Editor del Tema:
Russell Schachar, MD, University of Toronto, Canadá

Tabla de contenidos

Síntesis 5

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y cognición 9
NANDA ROMMELSE, PHD, FEBRERO 2010

TDAH y Genética 16
PHILIP ASHERSON, PHD, NOVIEMBRE 2010

TDAH y Neurociencia 25
[1]SAMUELE CORTESE, MD, PHD, [2]FRANCISCO XAVIER CASTELLANOS, MD, DICIEMBRE 2010

Niños con Déficit Atencional Trastorno de Hiperactividad: Epidemiología, Comorbilidad y Evaluación 33
ALICE CHARACH, MSC, MD, MARZO 2010

TDAH y Tratamiento 44
MEGHAN MILLER, MA, STEPHEN P. HINSHAW, PHD, FEBRERO 2012

©2010-2026 ABILIO | DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

Tema patrocinado por:



Síntesis

¿Por qué es importante?

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por un desarrollo atípico, inquietud persistente y perjudicial, impulsividad e inatención que comienza desde temprana edad. El TDAH puede ser clasificado en tres subtipos de acuerdo al tipo de comportamiento que es más prominente: 1) déficit de atención; 2) hiperactivo-impulsivo; y 3) combinado. El trastorno es diagnosticado cuando los síntomas del niño se presentan y perjudican en más de un contexto, ya sea la escuela, el hogar o fuera de éste. Se estima que el TDAH afecta entre el 3 y el 7% de los niños en edad escolar del mundo, y que los hombres muestran mayores tasas de TDAH que las mujeres. El TDAH tiende a presentarse en conjunto con otros trastornos psiquiátricos o del desarrollo (e.j. ansiedad, desorden de ánimo, discapacidades de aprendizaje o lenguaje, desorden de conducta o trastornos del sueño) en un 50 a 66% de los casos. El TDAH persiste en la etapa adulta en más de la mitad de los individuos afectados. Los síntomas del TDAH y sus trastornos concurrentes interfieren con el rendimiento y comportamiento en la escuela, por lo que las tasas de educación secundaria completa son inferiores en el caso de los niños con TDAH. Los niños con TDAH tienen también más probabilidades de experimentar dificultades laborales a medida que llegan a la adultez. Otras consecuencias negativas relacionadas al TDAH incluyen dificultades en las relaciones interpersonales y mayor prevalencia de lesiones accidentales, accidentes de tránsito y embarazo adolescente. En síntesis, el TDAH es un importante problema de salud pública y puede generar altos costos sociales y personales.

¿Qué sabemos?

Se cree que el TDAH es causado por la interacción de factores genéticos y medioambientales. Los síntomas del TDAH son altamente heredables (76%), aunque la naturaleza de la influencia genética aún es desconocida. Resultados de estudios publicados indican que el TDAH comparte influencias genéticas con otras condiciones, por ejemplo, existe influencia genética compartida entre los síntomas de déficit de atención y dislexia, los de hiperactividad-impulsividad y problemas de oposición, y entre los síntomas del TDAH y los síntomas de autismo. Además, se cree que los genes responsables de la división celular, adhesión celular y migración neuronal,

están relacionados con la aparición del TDAH. Entre los factores de riesgo medioambientales, investigadores han notado la influencia negativa del consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo, la depresión materna, bajo peso al nacer, prácticas paternales deficientes y condiciones económico-sociales desventajosas.

Los niños con TDAH experimentan más problemas académicos que sus compañeros de clases debido a sus deficiencias neuro-cognitivas y comportamiento. El TDAH suele estar asociado con déficit en funciones ejecutivas (e.j. planificación, organización, atención al detalle y la inhibición de impulsos). En consecuencia, los niños con este desorden son más propensos a presentar problemas de aprendizaje y/o de lenguaje. Resultados de estudios que examinan el trabajo del cerebro sugieren que el TDAH está asociado con una actividad atípica en la corteza frontal, el área del cerebro responsable de los procesos cognitivos. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que sólo un subgrupo de niños en edad escolar con TDAH (30%) presenta dificultades en las funciones ejecutivas, lo que sugiere que no es necesario ni suficiente para causar el trastorno.

¿Qué podemos hacer?

Diagnóstico

Usualmente el TDAH es identificado y tratado por primera vez en niños en edad escolar. Sin embargo, la presencia de impulsos hiperactivos o síntomas de déficit de atención durante los años de preescolar se consideran centrales para establecer el diagnóstico. La observación directa del niño puede sugerir el diagnóstico pero incluso el niño más sintomático puede estar calmado y atento en una situación inusual como en la oficina del médico. En consecuencia, la evaluación debería enfocarse en obtener la historia del comportamiento del niño en el hogar, jugando y en la escuela desde temprana edad hasta el momento de la evaluación. Una típica entrevista de evaluación ofrece la oportunidad de discutir cómo los padres y profesores deben responder a las dificultades de los niños, y a identificar las estrategias que han funcionado y aquellas que no. La evaluación no debería limitarse a los síntomas del TDAH sino que debería también indagar acerca de síntomas asociados que podrían ser evidentes como ansiedad, problemas de conducta o de estado de ánimo. Los padres no siempre están conscientes de la cantidad de circunstancias que pueden alterar a sus hijos; por lo tanto, una entrevista directa con el niño puede ser una parte importante de la evaluación. Los trastornos concurrentes son un foco importante del tratamiento y su presencia puede alterar la efectividad de la terapia.

Muchos médicos consideran que las escalas de evaluación de los padres y profesores son útiles en el proceso de diagnóstico para obtener una descripción del comportamiento del niño que puede fácilmente ser comparado con las normas de la edad. Algunos niños con altos niveles de intranquilidad, déficit de atención e impulsividad tienen problemas médicos o atrasos de desarrollo que deben ser identificados como parte de la evaluación. Los niños con dificultades de aprendizaje pueden presentar síntomas en la escuela y durante las sesiones de tareas porque experimentan dificultades académicas. Mientras que otros niños pueden presentar síntomas sólo en el hogar lo que sugiere problemas parentales, sociales o ambientales. Puede ser bastante difícil identificar los niños con dificultades específicas de aprendizaje en la oficina del médico. En consecuencia, puede ser de mucha ayuda consultar con un psicólogo educacional para tener una idea completa de las fortalezas y dificultades del niño.

Intervenciones

La medicación estimulante (como el metalfenidato, Ritalin™) en preparaciones de liberación inmediata o prolongada juegan un rol importante en el tratamiento del TDAH. Desde hace poco medicaciones no-estimulantes, como la Atomoxetina están disponibles y cumplen un importante rol en el tratamiento. Estos medicamentos pueden ayudar a un gran número de individuos afectados mejorando su nivel de atención, control de impulsos y reduciendo sus niveles de actividad. También son efectivas las intervenciones de comportamiento intensivas que involucran una combinación de entrenamientos de auto-control para el niño y educación en estrategias parentales para los padres. La atención parental positiva, recompensas por comportamientos adecuados, y consecuencias negativas por malos comportamientos (e.j. prohibición de jugar con un juguete favorito) son procedimientos recomendados en los tratamientos de comportamiento. Los profesores también pueden aplicar estrategias similares en sus salas de clases. La evidencia disponible indica que las mejores intervenciones son una combinación de medicamentos, intervenciones conductuales y la programación de la escuela basada en el comportamiento y el aprendizaje. Estos tratamientos deben ser intensivos y a largo plazo para tener un óptimo impacto. El entrenamiento directo de funciones cognitivas como la memoria de trabajo (la habilidad de mantener y manipular información en la memoria de corto plazo) promete ser una intervención potencialmente efectiva. Algunos niños muestran mejoras en su comportamiento después de eliminar ciertos alimentos de sus dietas, pese a que se desconoce la generalidad de estos efectos y que el entrenamiento de las actividades eléctricas cerebrales puede mejorar el estado de alerta y el comportamiento en algunos niños. Sin embargo, un problema importante con estos tratamientos se refiere a la generalización de las mejoras en distintas situaciones. Es

recomendable que se realicen en el futuro investigaciones que examinen los factores que afectan los resultados de tratamiento (individuales y contextuales) para mejorar los resultados de los tratamientos a través del tiempo y en diferentes contextos.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y cognición

Nanda Rommelse, PhD

Radboud University Medical Center, Department of Psychiatry, Países Bajos

Febrero 2010

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se caracteriza por una triada de síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad.[1] El trastorno es altamente heredable y afecta alrededor del 3-5% de los niños en edad escolar.[2,3] En décadas recientes, los problemas cognitivos del TDAH han sido ampliamente estudiados. La cognición puede ser definida como la ganancia de conocimiento y comprensión, incluyendo pensamiento, sabiduría, recordación, juicio y resolución de problemas.

Materia

Varios modelos de causalidad han sido propuestos, tratando de combinar los descubrimientos de anormalidades biológicas y cognitivas frecuentemente encontradas en el TDAH. Todos los modelos cognitivos tienen en común que el déficit en funciones ejecutivas (FE) es una de las características más prominentes del TDAH. Las FE han sido definidas como las capacidades que permiten a una persona de adoptar con éxito un comportamiento autónomo e interesado en un objetivo dado.[4] Los efectos de las FE han sido reportados en varios estudios de pacientes con TDAH, siendo los problemas de inhibición y memoria de trabajo los más frecuentemente replicados.[5] Los déficits en FE están fuertemente vinculados a anormalidades en el lóbulo prefontal y circuitos fronto-subcorticales, observadas en pacientes con TDAH.[6,7]

Problema

A pesar de que la mayoría de los modelos de causalidad sobre el TDAH consideran los déficits en FE como un factor importante, actualmente se desconoce si, o hasta qué punto, los déficits en FE causan el TDAH. En otras palabras, dado que el TDAH es altamente heredable, ¿son las FE un rasgo heredable que aumenta el riesgo de desarrollar TDAH y en qué porcentaje de pacientes puede suponer un factor causal?

Preguntas de investigación claves

Existen dos temas que son centrales para estudiar si los déficits en FE están causalmente relacionados con el TDAH:

- Dado que el TDAH es altamente heredable, ¿son los problemas de FE por sí mismos también heredables y están vinculados a los mismos genes que el TDAH?
- ¿Qué porcentaje de niños con TDAH realmente sufre de problemas de FE?

Resultados de Investigación Recientes

¿Son los problemas de FE heredables y están vinculados a los mismos genes que el TDAH?

Un primer paso necesario para determinar si los déficits de FE son heredables es estudiar el rendimiento de FE a través de un estudio de gemelos. Un estudio de gemelos permite desenredar la influencia de lo heredable y la influencia medioambiental en las FE. Varios estudios de gemelos han examinado el rendimiento de las FE.[12-16] A las edades de 5 y 12, alrededor del 50% del rendimiento en varios test de FE aparecieron atribuible a factores genéticos.16 Otros estudios han atribuido porcentajes similares a alrededor de 40% a 50%,[12,13,15] sugiriendo que el rendimiento de las tareas de FE es moderadamente heredable. Además, factores genéticos parecen ser mediadores de la estabilidad de las FE durante la infancia.[14]

Un segundo paso para determinar si los déficits de FE son heredables y vinculados a los mismos genes que los del TDAH es estudiar el rendimiento de las FE en parientes de pacientes con TDAH. Esto arroja luces en la familiaridad de los déficits de FE en el TDAH. Por ejemplo, los hermanos comparten en promedio 50% de sus genes. Por lo tanto es probable que hermanos no afectados de un niño con TDAH posea genes de riesgo de TDAH sin tener expresiones fenotípicas del trastorno. Si efectivamente los déficits de FE están familiarmente vinculados al TDAH, hermanos no afectados mostrarían los mismos déficits de FE, probablemente en un menor grado que sus hermanos afectados con TDAH.

Una serie de estudios se han centrado en las FE dentro de familias con TDAH y los resultados sostienen la hipótesis de que los déficits de FE son familiares y también están presentes (en un menor grado) en parientes no afectados de pacientes de TDAH.[5,17-21] Estudios que se han centrado específicamente en la inhibición o control de la interferencia como una función ejecutiva también han reportado resultados prometedores, con parientes no afectados mostrando déficits sutiles en

esta área y parientes asemejándose el uno al otro en sus desempeños.[22-26] Estos descubrimientos sugieren que los déficits de FE son familiares. Pese a que no es suficiente para sugerir que los problemas de FE son heredables; al menos es consistente con ello.

Un paso final para examinar si los déficits de FE están vinculados a los mismos genes que el TDAH es examinar el desempeño de FE en relación a los genes candidatos del TDAH y/o usar el desempeño de FE en análisis vinculantes usando pedigrís de TDAH. Ambas estrategias raramente han sido llevadas a cabo debido a los grandes tamaños de muestras que son requeridos para generar suficiente poder para el análisis. Resultados preliminares indican que polimorfismos en un gen (Gen Receptor de dopamina D4) que ha sido replicado más frecuentemente en relación al TDAH de hecho también se relaciona a FE.[15,27-30] Un estudio vinculado encontró una señal de vínculo significante en todo el genoma en el cromosoma 13q12, [11] usando una medición FE (memoria de trabajo verbal) en pedigrís de TDAH, sugiriendo que los genes en esta ubicación influirían tanto en el desarrollo de TDAH y de las FE.[31] Adicionalmente, otro estudio vinculado indicó que una región en el cromosoma 3q13 fue relacionada a una medición compuesta tanto de FE como a síntomas de inatención de TDAH, sugiriendo que estos déficits de FE podrían estar relacionados a los mismos genes que TDAH.[32]

¿Qué porcentaje de niños con TDAH sufren de problemas de FE?

El porcentaje de niños sufriendo de problemas de FE depende fuertemente de la definición de déficit de función ejecutiva (DFE).[8] No existe consenso en que lo actualmente constituye una DFE, pero la mayoría de las definiciones implican un desempeño menor al décimo percentil de un grupo de control pareado en al menos uno, dos o tres tareas de FE. A nivel de grupo, niños con TDAH prácticamente siempre tienen desempeños peores en mediciones de FE que niños en el grupo de control. Sin embargo, a nivel individual, una proporción de niños con TDAH superan a una proporción de los niños en el grupo de control.[9] En otras palabras, no todos los niños con TDAH sufren una DFE. Las deficiencias en FE no son ni necesarias ni suficientes para causar todos los casos de TDAH.[9] Más bien, otras funciones cognitivas, problemas motivacionales o, en algunos casos, la reacción frente a problemas familiares o con compañeros, pueden constituir patrones de TDAH.[10,11] Alrededor de un tercio de los niños muestran DFE moderadamente severos, entendido como el ser vulnerables a tres o más mediciones de FE.[11]

Déficit en la investigación

Con el fin de determinar si los déficits de FE encontrados en un grupo de pacientes con TDAH son efectivamente causantes del trastorno en este grupo, se requiere un enfoque más amplio que el que se ha desarrollado actualmente. Lo anterior tiene relación con que solo algunos estudios examinaron las FE en un contexto familiar y la mayoría de los estudios han UNDERPOWERED por análisis genéticos. Incluso un problema mayor es que los resultados son difíciles de comparar debido al uso de diferentes pruebas y métodos para medir las mismas funciones ejecutivas. Esto es particularmente problemático para intentos de combinar conjuntos de datos cognitivos a través de sitios para incrementar el poder estadístico en análisis genéticos. Así, con objeto de determinar si los déficits de FE encontrados en un grupo de pacientes de TDAH son efectivamente causantes del trastorno, es necesario administrar pruebas de FE que tengan buena validez, confiabilidad, heredabilidad y datos normados. Usando los mismos "estándares de oro" las pruebas podrían hacer posible combinar diferentes muestras a través de los sitios de búsqueda. Esto podría mejorar bastante la comparación de datos y podría aumentar la potencia de los análisis genéticos, llevando a resultados más robustos y ojalá aplicables en prácticas clínicas.

Conclusiones

El rendimiento en tareas de FE es moderadamente heredable y los factores genéticos parecen ser un importante mediador de la estabilidad de las FE durante la infancia. Los déficits de FE están familiarmente vinculados al TDAH y son posiblemente relacionados a, entre otras cosas, el gen receptor de dopamina D4, el cual también está relacionado a TDAH. En otras palabras, (una parte) de los déficits en FE basados en la genética pueden causar TDAH. Sin embargo, solo un subgrupo de pacientes de TDAH (alrededor del 30%) sufre de problemas de FE moderados a severos, sugiriendo que las debilidades en FE no son ni necesariamente ni suficientemente la causa de todos los casos de TDAH.

Implicaciones para padres, servicios y políticas

Las pruebas cognitivas aun no son suficientemente sensibles o específicas para ser usadas en la práctica diaria para el diagnóstico de TDAH. Aun debemos basarnos en los informes de los padres y profesores (o autoinformes en adolescentes y adultos con sospecha de TDAH) para realizar un diagnóstico. Sin embargo, datos longitudinales recientes indican que las FE infantiles predicen los logros académicos futuros, el funcionamiento social y el funcionamiento global en pacientes con TDAH.[33] Estos resultados sugieren que podría beneficiar a la práctica clínica

cuando los impedimentos en FE son juzgados y tratados, particularmente en aquellos con alto riesgo de resultados negativos, con objeto de prevenir dificultades a largo plazo a través de un rango de importantes dominios funcionales.[33]

Estrategias de intervención para déficits de FE aún se encuentran en sus primeras fases de desarrollo, pero ya se han obtenidos resultados positivos.[34,35] Un subgrupo de niños con TDAH que sufre de déficits de FE de moderado a severo (+/- 30%) puede beneficiarse de esas intervenciones.

Referencias

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV.* 4th ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1994.
2. Faraone S, Biederman J, Mick E. The age dependent decline of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 2006;36(2):159-165.
3. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.
4. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment.* 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
5. Rommelse NN, Altink ME, Oosterlaan J, Buschgens CJ, Buitelaar J, Sergeant JA. Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychological Medicine* 2008;38(11):1595-1606.
6. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3(2):617-628.
7. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2003;9(3):184-195.
8. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(5):757-766.
9. 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. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(11):551-564.
10. Wåhlstedt C, Thorell LB, Bohlin G. Heterogeneity in ADHD: neuropsychological pathways, comorbidity and symptom domains. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(4):551-564.
11. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1224-1230.
12. Anokhin AP, Heath AC, Ralano A. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport* 2003;14(15):1975-1978.
13. Taylor J. Heritability of Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Color-Word Test performance in normal individuals: implications for the search for endophenotypes. *Twin Research and Human Genetics* 2007;10(6):829-834.
14. Polderman TJ, Posthuma D, De Sonneville LM, Stins JF, Verhulst FC, Boomsma DI. Genetic analyses of the stability of executive functioning during childhood. *Biological Psychology* 2007;76(1-2):11-20.

15. Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J, Biederman J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(7):774-803.

16. Polderman TJ, Gosso MF, Posthuma D, Van Beijsterveldt TC, Heutink P, Verhulst FC, Boomsma DI. A longitudinal twin study on IQ, executive functioning, and attention problems during childhood and early adolescence. *Acta Neurologica Belgica* 2006;106(4):191-207.

17. Seidman L, Biederman J, Monuteaux M, Weber W, Faraone SV. Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;109(2):252-265.

18. Nigg JT, Blaskey LG, Stawicki JA, Sachek J. Evaluating the endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: Results for parents and siblings of children with ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of Abnormal Psychology* 2004;113(4):614-625.

19. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici K. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2006;6(1):18-30.

20. Bidwell LC, Willcutt EG, DeFries JC, Pennington BF. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;62(9):991-998.

21. Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Börger NA, Butler L, Chen W, Christiansen H, Heise A, Kuntsi J, Schäfer U, Andreou P, Manor I, Marco R, Miranda A, Mulligan A, Oades RD, van der Meere J, Faraone SV, Rothenberger A, Banaschewski T. Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010;51(2):210-218.

22. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Buitelaar J. Familial clustering of executive functioning in affected sibling pair families with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(4):385-391.

23. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(10):1242-1248.

24. Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(11):1884-1890.

25. Schachar RJ, Crosbie J, Barr CL, Ornstein TJ, Kennedy J, Malone M, Roberts W, Ickowicz A, Tannock R, Chen S, Pathare T. Inhibition of motor responses in siblings concordant and discordant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(6):1076-1082.

26. Goos LM, Crosbie J, Payne S, Schachar R. Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *American Journal of Psychiatry* 2009;166(6):711-717.

27. Boonstra AM, Kooij JJS, Buitelaar JK, Oosterlaan J, Sergeant JA, Heister JG, Franke B. An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147(3):397-402.

28. Altink ME, Rommelse NNJ, Slaats-Willemse DIE, Arias Vasquez A, Franke B, Buschgens CJM, Fliers EA, Faraone SV, Sergeant JA, Oosterlaan J, Buitelaar JK. The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. In press.

29. Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*2009;33(5):674-689.

30. Loo SK, Rich EC, Ishii J, McGough J, McCracken J, Nelson S, Smalley SL. Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(9):950-957.

31. Rommelse NN, Arias-Vásquez A, Altink ME, Buschgens CJ, Fliers E, Asherson P, Faraone SV, Buitelaar JK, Sergeant JA, Oosterlaan J, Franke B. Neuropsychological endophenotype approach to genome-wide linkage analysis identifies susceptibility loci for ADHD on 2q21.1 and 13q12.11. *American Journal of Human Genetics* 2008;83(1):99-105.

32. Doyle AE, Ferreira MA, Sklar PB, Lasky-Su J, Petty C, Fusillo SJ, Seidman LJ, Willcutt EG, Smoller JW, Purcell S, Biederman J, Faraone SV. Multivariate genomewide linkage scan of neurocognitive traits and ADHD symptoms: suggestive linkage to 3q13. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1399-1411.

33. Miller M, Hinshaw SP. Does childhood executive function predict adolescent functional outcomes in girls with ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*. In press.

34. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ, Araguez N. Training of executive function in preschool children with combined attention deficit hyperactivity disorder: a prospective, controlled and randomized trial. *Revista de Neurologia* 2009;48(suppl 2):S119-S122.

35. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, Gillberg CG, Forssberg H, Westerberg H. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(2):177-186.

TDAH y Genética

Philip Asherson, PhD

Kings College London, Reino Unido

Noviembre 2010

Introdución

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno común que comienza en la infancia y frecuentemente persiste en la adultez, asociado al desarrollo de déficits cognitivos y funcionales y trastornos comórbidos. El trastorno tiende a presentarse en familias y numerosos estudios de gemelos indican que el TDAH es altamente heredable, lo que implica el predominio de influencias genéticas en la etiología del trastorno. Si bien dichos estudios no excluyen la importancia de factores medioambientales, ellos sugieren que en la mayoría de los casos estos factores interactúan con factores genéticos. No obstante, factores medioambientales excepcionales como los que se presentan en una situación con severas carencias,[1] o factores genéticos de riesgo excepcionales como variaciones raras en el número de copias[2] pueden en algunos casos ejercer un gran efecto en el riesgo de enfermedades. La naturaleza de la influencia genética en el TDAH es ampliamente desconocida a pesar de que se cree que en gran medida esto resulta de los efectos aditivos e interactivos de la variación genética común.

Materia

Los estudios genéticos del TDAH son relevantes principalmente por dos motivos. En primer lugar, los estudios genéticos cuantitativos permiten investigar el grado de los efectos genéticos en el TDAH y el grado en que estos son compartidos con impedimentos cognitivos asociados, déficits en funciones cerebrales, trastornos y rasgos comórbidos. En segundo lugar, los estudios genéticos moleculares permiten la identificación de los factores de riesgo específicos involucrados, permitiendo una comprensión detallada de los mecanismos moleculares y neurobiológicos subyacentes.

Preguntas Clave de Investigación

¿Cuáles son las influencias genéticas del TDAH y los mecanismos que median los efectos genéticos en el comportamiento? ¿Cómo interactúan los factores genéticos y medioambientales

en la etiología del TDAH y en el comportamiento asociado y rasgos cognitivos?

Resultados de Investigación Recientes

Estudios de familias y gemelos delinean un trastorno que tiende a presentarse en familias con un riesgo para familiares de primer grado en el orden de cinco- a diez veces la tasa de población.[3,4] La proporción de diferencia fenotípica explicada por factores genéticos (heredabilidad) promedia alrededor del 76%.[5] El análisis de población gemela y las muestras de hermanos-proband con TDAH sugieren que la genética influye en los niveles de TDAH en toda la población y que el TDAH es mejor percibido como el extremo de uno o más rasgos distribuidos de forma continua.[3] Los dos síntomas dominantes del TDAH, inatención e hiperactividad-impulsividad, comparten la mayoría pero no todas sus influencias genéticas, lo que sugiere que los procesos genéticos y neurobiológicos únicos y comunes, están involucrados.[6] Otros estudios han investigado el grado en que las influencias genéticas son compartidas entre el TDAH y otros trastornos y rasgos asociados. Dichos estudios descubrieron que el TDAH, en particular los síntomas de inatención, comparten influencias genéticas con la dislexia;[7] síntomas de impulsividad-hiperactividad con problemas de oposición;[8] y con los síntomas del trastorno del espectro autista.[9] Se cree que estos corresponden a efectos pleiotrópicos de genes que se expresan en más de un trastorno clínico.

Más recientemente, la superposición de los efectos familiares sobre el TDAH y los déficits de rendimiento cognitivo identificaron dos factores cognitivos familiares.[10] El màs importante, que refleja 85% de la diferencia familiar en el TDAH, englobaba todas las influencias familiares a propósito del tiempo de reacción y su variabilidad en un ejercicio de tiempo de reacción; el segundo factor, menos importante, reflejaba 12,5% de la diferencia en el trastorno y englobaba todas las influencias familiares a propósito de los errores de omisión y 60% de las influencias familiares sobre los errores cometidos en un ejercicio go/no-go.

Más aún, se encontró que los factores cognitivos eran independientes de los efectos de genética compartida entre TDAH y CI.[11] Por lo tanto, estos dos factores de desempeño cognitivo parecen clasificar la mayoría de las influencias familiares en el TDAH y se piensa que primeramente son el resultado de factores genéticos. Como tal, se necesitan más trabajos para delinear los factores genéticos que subyacen estos dos factores familiares cognitivos y los procesos neurobiológicos involucrados, y para clarificar si estos median los efectos genéticos en el comportamiento o si representan efectos pleiotrópicos.

Estudios genéticos moleculares sobre el TDAH comenzaron con estudios de asociación de genes candidatos a mediados de los 1990, con las primeras dos asociaciones reportadas entre variaciones genéticas en el receptor de dopamina D4 (DRD4) y los genes trasportadores de dopamina (DAT1). Con posterioridad, fueron reportadas asociaciones con un marcador microsatélite cerca del gen receptor de dopamina D5 (DRD5). Desde entonces han habido numerosas replicaciones de estudios con solo unas pocas replicaciones independientes. Sin embargo el meta-análisis de datos disponibles reporta importante evidencia para la asociación con DRD4 y DRD5 que alcanzaron niveles de significancia de todo el genoma en el estudio de Li y colegas.[12] La evidencia de la asociación con DAT1 ha sido por lejos menos consistente, mostrando solo débil evidencia de asociación,[12] a pesar de que hay varias posibles fuentes de heterogeneidad que podrían dar cuenta de esto, incluyendo: asociación específica con TDAH que no es comórbido con trastorno de conducta, 13 asociación con haplotipos específicos (secuencias correlativas de variaciones genéticas correlativas),[14,15] y la interacción con medidas medioambientales como tabaquismo materno durante el embarazo.[16-18] Estos descubrimientos de genes candidatos son importantes porque fueron la primera evidencia directa de que genes que regulan neurotransmisiones, particularmente dopamina, están involucradas directamente en el riesgo de TDAH, y porque confirmaron a priori hipótesis derivadas de los efectos inmediatos y marcados de estimulantes en síntomas de TDAH que se cree están relacionados con los efectos de estimulantes en la disponibilidad de dopamina en la sinapsis neuronal.

Ha habido numerosos otros estudios de genes candidatos enfocados principalmente en los sistemas de dopamina, serotonina y noradrenalina. Estos estudios fueron recientemente revisados por Gizer y colegas,[19] quienes reportaron asociación significativa seguida del meta-análisis para varios genes (DRD4, DAT1, DRD5, DBH, ADRA2A, 5FTT, TPH2, MAOA, y SNAP25). Investigaciones previas han estimado el impacto en general de la mayoría de los hallazgos de genes replicados y han encontrado que alrededor del 3,3% de las variaciones se explicaba por los efectos aditivos de estos genes; lo que representa solo el 4,3% del 76% de la estimación de heredabilidad del TDAH.[20] Claramente es necesario contar con trabajo adicional para explicar el resto de las influencias genéticas del TDAH.

Otros estudios han tomado ventaja de los rasgos de polimorfismo de nucleótido simple (SNP) que permiten el genotipado de marcadores de información genética a través del genoma humano completo. Dependiendo de la densidad de los rasgos estos pueden dar cuenta del 80% o más de las variaciones genéticas comunes. En el TDAH, los estudios de asociación del genoma completo

(en inglés GWAS) aún no han establecido asociaciones novedosas, ya que ningún SNP ha alcanzado aún niveles significativos en todo el genoma. El problema es que los niveles convencionales de significancia en la región de .05 a .011 podrían ser encontrados por casualidad con SNPs por todo el genoma, debido al amplio número de haplotipos independientes (secuencias correlativas de variaciones genéticas correlativas) a través del genoma. Como resultado, niveles mayores de significancia, en la región de 5x10-8, son recomendadas para ajustarse a las bajas probabilidades previas de asociación.[21] Esto ha significado que para los trastornos complejos más comunes, se necesita 12.000 o más muestras para identificar confiablemente unas pocas SNPs asociadas, dado que en casi todos los casos solo se han identificado pequeños riesgos genéticos para riesgos de alelos específicos con razón de probabilidades en la región de 1.1 – 1.4 o menos. El primer estudio GWAS de TDAH investigó 438.784 SNPs en 958 trios formados de niños afectados por le TDAH (todos los tipos confundidos) y de sus padres. No se identificaron genes de efecto moderado a extenso[22] ni se obtuvieron resultados sobre los niveles de significancia en todo el genoma. Sin embargo, cuando se investigó un set de 51 genes candidatos, se obtuvo evidencia de grupo significativa para la asociación de los SNPs seleccionados, implicando principalmente genes neurotransmisores de dopamina, noradrenalina y serotonina. Resultados similares fueron reportados posteriormente en un estudio que combinó datos de asociación de todo el genoma de varios estudios.

Interés particular reside es el gen Cadherina (CDH13), el cual se ha encontrado estar asociado con el TDAH en más de un estudio GWAS y se encuentra dentro de la única región que alcanza significancia en todo el genoma en un meta-análisis de vinculación de estudios de TDAH.[23-25] Estos descubrimientos y otros indicios de GWAS indican que los genes involucrados en la división celular, adhesión celular, migración neuronal y plasticidad neuronal también pueden conferir un riesgo para el TDAH.[26]

En general hay un largo camino que recorrer para delinear los factores genéticos específicos que explican la alta heredabilidad del trastorno. Sin embargo, esto es un fenómeno común en investigaciones de trastornos comunes y se han propuesto varias potenciales explicaciones para la llamada “materia-oscura” de heredabilidad. Algunas de las potenciales razones incluyen numerosos genes de efectos muy pequeños, heterogeneidad genética con riesgo conferido por muchos genes diferentes y variantes con genes, interacciones de orden superior entre los genes y con el medioambiente, y la heterogeneidad etiológica. Adicionalmente, aun no comprendemos la contribución hecha al TDAH por una rara variación en el número de copias (CNVs) u otro tipo

de variaciones genéticas raras; a pesar de que los datos recientes sugieren que en unos pocos casos CNVs puede ser la principal causa del trastorno.[2]

Finalmente, el foco de muchas de las investigaciones genéticas se ha movido a la identificación de fenotipos intermedios, mediciones de funciones neurobiológicas que median efectos genéticos en el TDAH y pueden ser más próximos a la función genética. Por ejemplo, existe evidencia de estudios de IRMf de mayores tamaños del efecto de las variaciones genéticas específicas.[27,28] Si este fuese también el caso de variables cognitivas que comparten efectos genéticos con TDAH se podría identificar variantes genéticas asociadas con el TDAH siguiendo investigaciones genéticas de los fenotipos intermedios. Como se ha mencionado, las influencias genéticas sobre el TDAH parecen estar indexadas principalmente por dos factores cognoscitivos familiares medidos por el bajo rendimiento que lleva a reducir la velocidad y los tiempos de reacción variables y a un aumento en la comisión y omisión de errores en tareas de rendimiento cognitivo,[10] por lo que ese fenotipo intermedio podría útilmente enfocarse en los procesos que subyacen estos impedimentos en el rendimiento cognitivo del TDAH.

Es interesante que la asociación genética con el rendimiento cognitivo medido en el TDAH más replicada sea una asociación inversa entre funciones cognitivas y el alelo de riesgo de TDAH de DRD4. Entre los niños con TDAH el alto riesgo de repetir el alelo para el TDAH está asociado con menos impedimentos cognitivos que aquellos que cargan con alelos sin riesgo.[29] Este resultado inesperado también ha sido obtenido con el gen ZNF804A y esquizofrenia,[30] lo que sugiere que podría ser un factor común en trastornos neurosiquiátricos. Estos resultados sugieren que el rendimiento cognitivo puede indicar importantes fuentes de heterogeneidad con el grupo menos afectado cognitivamente indicando una patogénesis molecular discreta.

Déficit en la investigación

Es necesario seguir trabajando para identificar variaciones genéticas comunes y raras asociadas con la heredabilidad del TDAH; utilizando muestras muy grandes y futuras tecnologías de secuenciación de todo el genoma. La investigación neurobiológica necesita enfocarse en medidas que son genéticamente relacionadas con el TDAH y en usar los datos de asociación genética para determinar la naturaleza de los procesos cognitivos, neurológicos y celulares que median los riesgos genéticos en el comportamiento.

Los estudios genéticos del TDAH en adultos son incipientes, pero se espera que algunos factores genéticos influyan en el riesgo de persistencia y remisión del trastorno durante los años de transición de la niñez hacia la adultez. Finalmente, se necesita seguir trabajando para identificar los riesgos medioambientales que actúan de forma aditiva o interactiva con los riesgos genéticos del TDAH.

Conclusiones

El TDAH es un trastorno altamente heredable que comienza en la niñez y a menudo persiste en durante la edad adulta. Estudios genéticos cuantitativos nos ayudan a entender los vínculos etiológicos entre el TDAH y los trastornos y rasgos concurrentes; y los procesos cognitivos que median los efectos genéticos en el comportamiento. Es necesario seguir trabajando para entender los procesos que subyacen los déficits de rendimientos cognitivos asociados tales como los déficits de rendimiento en el tiempo de reacción y error. Los genes del sistema de dopamina han estado implicados en la etiología del TDAH, particularmente los genes DRD4 y DRD5, y hay evidencia de estudios de GWAS de otros genes involucrados en la regulación de neurotransmisores y neurodesarrollo, como el SNAP-25 y CDH13. Estudios recientes han identificado raras variaciones en el número de copias raras como un riesgo importante del TDAH, pero esto solo pareciera afectar a pocos casos. Se necesitan más trabajos para explicar la “materia oscura” de la heredabilidad, la cual no ha sido explicada por la variante genética asociada con el TDAH hasta la fecha.

Implicancias

Los estudios de familia, gemelos y de adopciones han tenido una gran influencia en la manera en la que percibimos el TDAH, y esto a su vez ha influido en la toma de decisiones clínicas. Sabemos que el trastorno es altamente heredable y que las influencias genéticas influyen la estabilidad del TDAH a través del tiempo. Además los estudios genéticos han contribuido a nuestro entendimiento sobre el desarrollo de trastornos comórbidos. Futuros estudios usarán datos genéticos para identificar etiológicamente distintos subgrupos con la intención de aumentar la predicción de los resultados clínicos, desarrollando novedosas estrategias de intervención específicas para tratar el trastorno y prevenir su progresión en la adultez. Estas son estrategias críticas debido a los altos costos personales y sociales del TDAH, incluyendo problemas educacionales y laborales, altas tasas de accidentes y riesgo de desarrollar ansiedad, depresión, adicción a las drogas y el alcohol y comportamiento antisocial.

Referencias

1. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2008;36(3):385-98.
2. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, D'arcy M, deBerardinis R, Frackelton E, Kim C, Lantieri F, Muganga BM, Wang L, Takeda T, Rappaport EF, Grant SF, Berrettini W, Devoto M, Shaikh TH, Hakonarson H, White PS. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry* 2010;15(6):637-46.
3. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, Fleischman K, Knight J, Andreou P, Arnold R, Altink M, Boer F, Boholst MJ, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Fliers E, Howe-Forbes R, Gabriëls I, Heise A, Korn-Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Müller UC, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse N, Sethna V, Uebel H, McGuffin P, Plomin R, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8): 1450-60.
4. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 2000;18(1):1-16.
5. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
6. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(6):999-1008.
7. Paloyelis Y, Rijsdijk F, Wood AC, Asherson P, Kuntsi J. The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: The role of inattentiveness and IQ. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2010;38(8):1083-95.
8. Wood AC, Rijsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Hyperactive-impulsive symptom scores and oppositional behaviours reflect alternate manifestations of a single liability. *Behavior Genetics* 2009;39(5):447-60.
9. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(5):535-42.
10. Kuntsi J, Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Separation of cognitive impairments in attention deficit hyperactivity disorder into two familial factors. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(11):1159-67.
11. Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. The relationship between ADHD and key cognitive phenotypes is not mediated by shared familial effects with IQ. *Psychological Medicine* 2010:1-11.
12. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15(14):2276-84.
13. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, Franke B, Sonuga-Barke E, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Lasky-Su J, Taylor E, Brookes KJ, Xu X, Neale BM, Rijsdijk F, Thompson M, Asherson P, Faraone SV. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *AmericanJournal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1481-7.

14. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(4):674-7.

15. Brookes KJ, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Faraone SV, Asherson P. Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1519-23.

16. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(1):74-81.

17. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *Journal of Pediatrics* 2008;152(2):263-9.

18. 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. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):104-10.

19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics* 2009;126(1):51-90.

20. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Function* 2006;2:27.

21. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genetic Epidemiology* 2008;32(3):227-34.

22. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Asherson P, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke E, Mulas F, Taylor E, Laird N, Lange C, Daly M, Faraone SV. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1337-1344.

23. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1392-8.

24. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Daly M, Laird N, Lange C, Faraone SV.. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1345-54.

25. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, Craig DW, Romanos J, Heine M, Meyer J, Freitag C, Warnke A, Romanos M, Schäfer H, Walitza S, Reif A, Stephan DA, Jacob C. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission* 2008;115(11):1573-85.

26. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics* 2009;126(1):13-50.

27. Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008;63(9):852-7.

28. Green AE, Munafò MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J, Gray JR. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:710-720.

29. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2009;34(2):88-101.

30. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Moskvina V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjieva L, Morris DW, O'Donovan MC, Rujescu D, Donohoe G. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(7):692-700.

TDAH y Neurociencia

[1]**Samuele Cortese, MD, PhD,** [2]**Francisco Xavier Castellanos, MD**

[1,2]NYU Langone Medical Center Child Study Center, EE.UU., [2]Nathan Kline Institure for Psychiatric Research, EE.UU.

Diciembre 2010

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una condición neuropsiquiátrica con alta prevalencia durante la infancia que se estima afecta entre 3-7% de los niños en edad escolar en todo el mundo.[1] Debido a los síntomas y comorbilidades psiquiátricas frecuentemente asociadas al TDAH, quienes presentan esta condición están en riesgo de conflictos familiares, interacciones personales deficientes, y de fracaso académico y laboral. Por lo tanto, el TDAH puede tener un enorme costo social.[2]

Problemas

- Actualmente, el TDAH es diagnosticado de acuerdo a un set de criterios de comportamiento,[1] los cuales provocan controversia debido a la naturaleza “subjetiva” del diagnóstico.
- La presentación clínica de individuos con TDAH puede variar lo que provoca confusión en entornos clínicos y de investigación.
- La actual clasificación no toma en cuenta variaciones en el desarrollo de los síntomas.
- No existen actualmente disponibles tratamientos curativos a largo.[3]

Materia

Para pasar de una clasificación basada en la descripción clínica de los síntomas hacia un modelo basado en las causas del trastorno es necesario contar con mayor conocimiento generado desde el emergente campo de la neurociencia pediátrica. Se espera que tales modelos conduzcan hacia la caracterización objetiva de pacientes con subtipos de TDAH definidos con mayor precisión y eventualmente hacia el desarrollo de tratamientos efectivos basados en la fisiopatología.

Contexto de investigación

Es muy probable que las mayores contribuciones al avance del conocimiento sobre el TDAH deriven de un enfoque translacional multidisciplinario que incluya aportes desde la fisiología, psicología, neurología, psiquiatría, bioinformática, neurogenética, biología celular y molecular, y neurociencia de sistemas.

Preguntas de investigación claves

Entre los temas susceptibles de ser investigados a través de métodos de la neurociencia, los siguientes son claves:

- ¿El cerebro de los individuos con TDAH es morfológicamente distinto de los individuos control sin TDAH?
- ¿El cerebro de los individuos con TDAH funciona de forma diferente?
- ¿La neuroquímica del cerebro con TDAH es diferente?
- ¿Cuáles con las causas de las supuestas disfunciones?
- ¿Cuáles son las trayectorias del desarrollo de las anomalías cerebrales?

Resultados recientes de investigación

¿El cerebro de los individuos con TDAH es morfológicamente diferente?

Estudios de Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) de la estructura temprana han reportado varias diferencias morfológicas entre individuos con TDAH e individuos control, aunque los resultados no siempre han sido consistentes.[4] Un meta-análisis[5] demostró que comparado con los individuos control, en el cerebro de los individuos con TDAH las regiones con las áreas de mayor dimensión o reducción volumétrica incluyen algunas regiones específicas del cerebro relacionadas en el control del movimiento y organización, así como el volumen total y adecuado de cerebro. Sin embargo, la mayoría de estos estudios están centrados en una región de interés con una concentración excesiva en unas pocas estructuras cerebrales fácilmente medibles. Un meta-análisis más reciente[6] de estudios de morfometría basados en vóxel (que son espacialmente imparciales) encontraron que solo la pérdida de volumen de putamen era significativa en todos los estudios, aunque esta conclusión se mantiene como tentativa dado el número limitado (siete) de estudios disponibles. Recientemente, aspectos previamente ignorados tales como grosor, curvatura, profundidad de los pliegues del cerebro y forma de las estructuras cerebrales han sido también consideradas. Patrones atípicos y disminución en el área de la superficie así como

anomalías en la forma de las estructuras escasamente exploradas en estudios tempranos, tales como el sistema límbico y el tálamo, han sido reportados.[7]

Finalmente, estudios recientes de Imágenes con Tensor de Difusión, que permiten el estudio quantitativo de la materia blanca, apuntan a una alteración estructural de conectividad en la ruta que conecta la corteza prefrontal derecha al ganglio basal, así como el giro cingulado a la corteza entorrinal.[8]

¿El cerebro de los individuos con TDAH funciona de forma diferente?

La literatura sobre imaginología funcional en individuos con TDAH es muy extensa para ser analizada aquí. A continuación se presentan los resultados de las principales revisiones y meta-análisis disponibles.

Evidencia obtenida[9] en estudios funcionales de IRM muestran varias regiones de la corteza (cíngulo anterior, dorsolateral prefrontal, inferior prefrontal, y corteza orbitofrontal), así como otras regiones (tales como porciones del ganglio basal, tálamo y corteza parietal) afectadas por hipoactividad. Estos resultados en general coinciden con la anatomía implicada en los estudios de imaginología estructural.

Un meta-análisis de estudios quantitativos de EEG mostró un incremento de energía theta y disminución de energía beta en individuos con TDAH comparados con individuos control.[10] El resultado más consistente obtenido en estudios de potencial relacionado a eventos consiste en P3 posterior disminuida en una tarea oddball auditiva.[11] En conjunto los resultados estructurales y funcionales sugiere extensas anomalías incluyendo estructuras cerebrales múltiples.

De hecho, actualmente investigadores del área están centrados en el estudio de la disfunción en redes distribuidas. Este relativamente nuevo enfoque evalúa la connectividad functional en condiciones de reposo y esfuerzo y parece ser particularmente interesante para entender la compleja red de anomalías que estarían vinculadas con el TDAH[12] de acuerdo a las cuales la modulación deficiente de redes de fluctuaciones defectuosas interfiere con el óptimo funcionamiento de circuitos neuronales relacionados con el desarrollo de tareas específicas.[13]

¿La neuroquímica del cerebro con TDAH es diferente?

Un punto en común entre los datos de modelos genéticos, neuroimaginológicos, neuropsicofarmacologicos y de animales sugiere que varios sistemas neurotransmisores (e.j.

dopaminérgico, noradenérgico, serotonérgico y posiblemente sistemas nicotínicos colinérgicos) están relacionados con la patofisiología del TDAH.[14]

Proporciones alteradas de varios compuestos de creatina (compuestos de colina, N-acetil-aspartato y ácido glutámico/glutamina [un regulador de la dopamina]) han sido reportados en estudios espectroscópicos preliminares.[15]

¿Cuáles son las causas de las supuestas disfunciones?

El TDAH es altamente hereditario (heredabilidad ~0.76).[16] Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios genéticos hasta ahora han sido decepcionantes. Un meta-análisis de genoma encontró un importante vínculo entre el genoma solo para una región de cromosoma,[16] lo que sugiere que muchos genes con efecto moderadamente amplio son probables de existir.[17] Un estudio reciente de genoma no logró encontrar asociaciones significativas.[18] Una pequeña pero significativa contribución de algunos genes candidatos principalmente del sistema dopaminérgico (DRD4, DRD5, DAT1, HTR1B y SNAP25) ha sido evidenciada en algunos estudios aunque los datos son inconsistentes para muchos otros genes candidatos.[19] Recientemente, se ha planteado el potencial rol de un nuevo gen, latrofilina 3 (LPHN3) por asociación de genoma y vínculo identificado por clonación posicional y múltiples replicaciones.[20,21]

Una sistematización hecha recientemente[22] ha confirmado entre varios factores de riesgo medioambientales el posible rol del parto prematuro y consumo de tabaco durante el embarazo.

¿Cuáles son las trayectorias de desarrollo de las anomalías cerebrales?

Un reciente estudio longitudinal reportó un retraso en la maduración del cerebro en individuos con TDAH de cerca de tres años. El TDAH persistente fue caracterizado por una trayectoria de desarrollo desviada, mientras que la remisión tendía a estar asociada con la normalización de déficits anatómicos.[7]

Déficits en la investigación

- ¿Cómo están relacionadas las anomalías de conectividad estructurales y funcionales?
- ¿En qué etapa del desarrollo surgen y se manifiestan claramente las interrupciones en las redes neuronales?

- ¿Es posible identificar factores genéticos con pequeños efectos si se consideran en conjunto muestras amplias? ¿Cuáles serían los fenotipos relevantes para tales enfoques a gran escala?
- ¿Cuáles son los roles de los factores genéticos más allá de polifornismos nucleóticos únicos? Un estudio reciente encontró aumento en la variación del número de copias (CNVs) en TDAH.[23] Estas variaciones en la estructura del ADN, tales como inserciones, deleciones y duplicaciones, ocurren frecuentemente en la población, pero su importancia clínica específica es incierta.
- ¿Cómo es posible entender mejor las interacciones de los genes y las variables medioambientales (biológicas y psicosociales)?
- ¿Cómo factores etiológicos pueden provocar anomalías neuronales?
- ¿Cuáles son los potenciales beneficios de intervenciones patofisiológicas? Por ejemplo, neurofeedback[24] y en un menor grado, simulación magnética transcranial[25] se presentan como enfoques interesantes, aunque se requiere más evidencia.

Conclusiones

Estudios del área de la neurociencia han demostrado fehacientemente que el cerebro de los niños con TDAH es distinto del cerebro de individuos control. Recientemente, investigaciones neurobiológicas del TDAH han cambiado de un modelo basado en las diferencias de las regiones del cerebro a un marco caracterizado por alteraciones de conectividad entre varias áreas. En la actualidad, la información que se obtiene es principalmente sobre elementos individuales en estas redes. En el futuro próximo, es necesario generar conocimiento sobre cómo estos dos elementos funcionan en conjunto.

Igualmente, aunque existen obstáculos técnicos y metodológicos, se han descubierto las bases genéticas de estas disfunciones y los posibles factores medioambientales que interactúan de una manera compleja con los factores genéticos.

Costosos y complejos estudios longitudinales han comenzado a dar luces sobre las trayectorias de desarrollo de las anomalías cerebrales y su relación con los síntomas del TDAH. A medida que estos elementos se tornan más claros, el campo será capaz de diseñar intervenciones etipatrofisiológicas para el TDAH potencialmente con efectividad a largo plazo.

Implicaciones para padres, servicios y políticas

A pesar de que la neurociencia ha contribuido al avance del conocimiento sobre la etiopatofisiología del TDAH, hasta ahora no se han encontrado marcadores neurobiológicos sensibles y específicos. Por lo anterior, los padres necesitan estar conscientes de que el diagnóstico del TDAH aún está basado en un criterio de comportamiento.

Sin embargo, el aumento en la investigación sobre el TDAH en el área de la neurociencia y el aceleramiento de los avances tecnológicos proyecta para los próximos años posibles resultados que permitan entender mejor el TDAH. Las posibles pruebas neurobiológicas que se logren desarrollar para el TDAH en el futuro no reemplazarán el juicio clínico. No obstante, en el corto plazo, los servicios necesitarán integrar los métodos de las neurociencias en la práctica clínica. Es necesario desarrollar redes amplias de investigación en el campo de la imageniología y genética para enfrentar los desafíos de investigación. Para ello, será necesario contar con financiamiento suficiente que apoye este trabajo, cuyos potenciales resultados e implicaciones en términos de salud pública se espera justifiquen los costos económicos.

Referencias

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSMIV-TR).* 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing inc; 2000.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
3. Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001;11:25-34.
4. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*1997;36:381-393.
5. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;61:1361-1369.
6. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
7. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging.*Current Psychiatry Reports* 2009;11:393-398.
8. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* 2010;31:904-916.
9. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology Psychiatry* 2006;47:1051-1062.

10. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006;23:440-455.

11. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:184-198.

12. Castellanos FX, Kelly C, Milham MP. The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Canadian Journal of Psychiatry* 2009;54:665-672.

13. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2007;31:977-986.

14. Russell VA. Reprint of "Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder". *Journal of Neuroscience Methods* 2007;166(2):I-XIV.

15. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, Hesslinger B, Buechert M, Henning J, Ebert D, Tebartz Van Elst L. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10:355-365.

16. Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clinics of North America*2010;33:159-180.

17. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medicine Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B:1392-1398.

18. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schäfer H, Holmans P, Daly M, Steinhausen HC, Freitag C, Reif A, Renner TJ, Romanos M, Romanos J, Walitza S, Warnke A, Meyer J, Palmason H, Buitelaar J, Vasquez AA, Lambregts-Rommelse N, Gill M, Anney RJ, Langely K, O'Donovan M, Williams N, Owen M, Thapar A, Kent L, Sergeant J, Roeyers H, Mick E, Biederman J, Doyle A, Smalley S, Loo S, Hakonarson H, Elia J, Todorov A, Miranda A, Mulas F, Ebstein RP, Rothenberger A, Banaschewski T, Oades RD, Sonuga-Barke E, McGough J, Nisenbaum L, Middleton F, Hu X, Nelson S; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*2010;49:884-897.

19. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010;19:237-257.

20. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT, Shively S, Stanescu H, Wallis D, Domené S, Vélez JI, Karkera JD, Balog J, Berg K, Kleta R, Gahl WA, Roessler E, Long R, Lie J, Pineda D, Londoño AC, Palacio JD, Arbelaez A, Lopera F, Elia J, Hakonarson H, Johansson S, Knappskog PM, Haavik J, Ribases M, Cormand B, Bayes M, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Maher BS, Faraone SV, Seitz C, Freitag CM, Palmason H, Meyer J, Romanos M, Walitza S, Hemminger U, Warnke A, Romanos J, Renner T, Jacob C, Lesch KP, Swanson J, Vortmeyer A, Bailey-Wilson JE, Castellanos FX, Muenke M. A common variant of

the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry* 2010.

21. Ribasés M,Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Bosch R, Richart C, Palomar G, Gastaminza X, Bielsa A, Arcos-Burgos A, Muenke M, Castellanos FX, Cormand B, Bayés M, Casas M.Contribution of Latrophilin 3 (LPHN3) to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes Brain and Behavior*. In press.
22. Faraone SV. The aetiology of ADHD: Current challenges and future prospects. Paper presented at the 1st International EUNETHYDIS meeting. 26-28 May, 2010. Amsterdam, Netherlands.
23. Williams NM. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*. In press.
24. Arns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treaArns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical & EEG Neuroscience Journal* 2009;40:180-189.
25. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:755-758.

Niños con Déficit Atencional Trastorno de Hiperactividad: Epidemiología, Comorbilidad y Evaluación

Alice Charach, Msc, MD

Hospital for Sick Children, Canadá

Marzo 2010

Epidemiología del TDAH

Los niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), caracterizados por desarrollar altos niveles de inatención, hiperactividad e impulsividad, son más frecuentemente identificados y tratados en la escuela primaria. Estudios en todo el mundo identifican una tasa de prevalencia del TDAH equivalente a 5,29% (95% intervalo de confianza : 5,01 a 5,56) de los niños y adolescentes.[1] Estas tasas son más altas para los niños que para las niñas , y para los niños menores de 12 años de edad en comparación con adolescentes.[1,2] Las estimaciones de prevalencia varían según el método de determinación, los criterios de diagnóstico utilizados, y si se incluyen los criterios de daño funcional.1 En general, las estimaciones son muy similares en cada país, con la excepción de los países de África y Medio Oriente, donde las tasas son más bajas en comparación con Norteamérica y Europa.[1]

Los síntomas generalmente interfieren con el rendimiento académico y el comportamiento en la escuela, y a menudo perturban la vida familiar y la relación con los pares.[3,4] Los niños con TDAH utilizan más los servicios de salud y suelen tener más accidentes que los niños sin este transtorno.[5,6] Si bien los síntomas de hiperactividad disminuyen en la adolescencia, la mayoría de los niños con TDAH continúan mostrando algún deterioro cognitivo, (por ejemplo. deficiente funcionamiento ejecutivo, deterioro de la memoria de trabajo) en relación con sus compañeros de la misma edad y en la adultez.[7,8] Estudios de resultados identifican tasas más bajas en la finalización de la escuela secundaria, el inicio del consumo de alcohol y sustancias ilícitas a más temprana edad, aumento de las tasas del consumo de cigarrillos y más accidentes de tránsito entre los adolescentes con TDAH.[9-14] También se asocia a los niños con hiperactividad la posterior aparición de otros trastornos psiquiátricos, como ansiedad, problemas de conducta, trastornos del estado de ánimo, el comportamiento suicida, desorden de la personalidad y conductas

antisociales.[13,15-18] Los adultos con historial de TDAH en su infancia tienen tasas más altas de lesiones y accidentes que las esperadas, dificultades maritales y de empleo, de embarazo adolescente y niños nacidos fuera del matrimonio.[15,17,19-21] El TDAH es un importante problema de salud pública, no sólo por los impedimentos a largo plazo que enfrentan los individuos y las familias, sino también por las mayores exigencias que recaen en el sistema de educación, salud y de penal de justicia[22-24]

Los estudios de población identifican que el déficit de atención e hiperactividad en la niñez son más comunes en familias de madres solteras, con bajo nivel educacional de los padres, padres desempleados, y familias con bajos ingresos.[17,25,26] Evidencia obtenida en estudios de familias identifican que los síntomas del TDAH son altamente heredables,[27] sin embargo, los factores ambientales también contribuyen. Antecedentes de tabaquismo y consumo de alcohol prenatal materno, bajo peso al nacer, y problemas del desarrollo se asocian con altos niveles de déficit de atención e hiperactividad.[26-28] Más recientemente, el examen de datos longitudinales de la Encuesta Longitudinal Nacional Canadiense de la Infancia y Juventud, identifican que aproximadamente un 7% de los niños reportan altos niveles de hiperactividad desde los dos años hasta los primeros años de escuela.[29] El tabaquismo prenatal, depresión materna, las prácticas parentales deficientes y vivir en barrios desventajados en el primer año de vida están asociados a problemas posteriores de conducta en la infancia, incluyendo déficit de atenciónl e hiperactividad cuatro años más tarde.[29-31]

La identificación clínica y tratamiento del TDAH en Norteamérica puede variar geográficamente, aparentemente reflejando las diferencias en las prácticas comunitarias o el acceso a servicios.[32-34] El tratamiento medicamentoso con estimulantes para los síntomas de déficit de atención e hiperactividad aumentó desde principios y hasta mediados de la década de 1990, lo que probablemente refleja períodos de uso más largos con el tratamiento extendido en la adolescencia, así como un mayor número de niñas identificadas y tratadas.[35-38]

Trastornos Concomitantes (o comórbidos)

De la mitad a dos tercios de los niños de la escuela identificados con TDAH también tienen trastornos comórbidos psiquiátricos y de desarrollo, incluyendo conductas oposicionistas y agresivas, ansiedad, baja autoestima, tics, problemas motores y trastornos de aprendizaje o lenguaje.[39-46] Son comunes los trastornos del sueño, incluyendo la enuresis (orinarse en la cama), con trastornos respiratorios del sueño, una razón potencialmente corregible que aumenta el

déficit de atención.[47-48] El deterioro global en niños con TDAH aumenta con la concomitancia de trastornos asociados.13-49 Las condiciones concomitantes también aumentan la probabilidad de dificultades de desarrollo adicionales cuando los niños se convierten en adolescentes y jóvenes adultos.[10,15,16,50-55]

Las dificultades neurocognitivas son una causa importante de deterioro en niños con TDAH. Las áreas de la función ejecutiva y la memoria de trabajo, así como un lenguaje específico y trastornos del aprendizaje son comunes en los grupos de clínica.[56,57-64] Aproximadamente un tercio de los niños que son derivados por problemas psiquiátricos, a menudo por trastornos de conducta, puede haber tenido trastornos de lenguaje sin detectar.[65] Siempre que sea posible la detección de problemas cognitivos se requiere una evaluación para que se puedan implementar las adecuadas intervenciones académicas.

TDAH en niños en edad preescolar

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, generalmente comienza antes de que los niños entren a la escuela. Sin embargo, el grupo de edad de preescolares con TDAH, se caracteriza no sólo por el deterioro en la capacidad de atención, impulsividad excesiva y la hiperactividad, que con frecuencia también se acompaña de rabietas temperamentales severas, comportamiento no cooperativo, exigente y agresividad que pueden interferir con la asistencia a la guardería o al jardín de infantes, y reuniones familiares, y significar una alta exigencia de cuidado y emocional para la familia.[66,67,68] Estas conductas disruptivas son a menudo el foco de preocupación de los padres, y muchos[66] reciben un diagnóstico de trastorno oposicionista desafiante. La identificación temprana puede ser útil para abordar la gama de trastornos del desarrollo que los niños con TDAH puedan tener.

Evaluación del TDAH en niños en edad escolar

A menudo los profesores plantean a los padres preocupación por las dificultades de estilo de aprendizaje y de conducta de los niños en la escuela primaria. Los educadores generalmente anticipan que al finalizar el jardín de infantes y en primer grado, los niños deberían ser capaces de seguir las rutinas del aula, e instrucciones simples, jugar de forma cooperativa con los compañeros, y permanecer concentrados durante 15 a 20 minutos en tareas académicas. Las preocupaciones planteadas por los profesores, especialmente los experimentados, proporcionan detalles importantes sobre el rendimiento académico y social de un niño.

El diagnóstico formal de TDAH refleja niveles generalizados y perjudiciales de déficit de atención, distracción, hiperactividad e impulsividad. Los síntomas del niños deben ser exacerbados y provocar deterioro funcional,

afectando frecuentemente las habilidades académicas o sociales, de relación con pares y familiares. Estas dificultades generalmente han estado presentes desde preescolar, aunque no siempre se reconocen. Los comportamientos problemáticos están presentes en más de un contexto, en el hogar, en la escuela o en la comunidad, por ejemplo en salidas al parque o al supermercado.

Existen dos conjuntos de reglas formales de diagnóstico utilizados en Canadá, el DSM IV TR (Manual diagnóstico y estadístico, cuarta edición, texto revisado) y la CIE-10 (Clasificación Internacional de los Trastornos, Décima Edición). El diagnóstico del DSM IV de Trastorno de déficit de atención / hiperactividad (TDAH) es usado mayormente en los Estados Unidos. Hay tres subtipos de TDAH, el tipo de déficit de atención, donde el niño presenta seis de nueve síntomas de déficit establecidos, el tipo hiperactivo-impulsivo, donde el niño presenta seis de los nueve síntomas hiperactivos-impulsivos, y el tipo combinado, donde el niño muestra altos niveles de ambos tipos de síntomas (véase gráfico 1 para los síntomas de diagnóstico). El diagnóstico del CIE-10 de trastorno hipercinético es utilizado más a menudo por los médicos que no ejercen en Norteamérica. Hay una gran cantidad de superposición en el concepto subyacente, con la CIE-10 el trastorno hipercinético identifica un grupo más pequeño de los niños que deben cumplir con criterios comunes, los altos niveles de actividad, así como la falta de atención y distracción. Sin embargo, cuando se toman en cuenta los aspectos del cuadro clínico general, los niños con TDAH, especialmente aquellos con el tipo combinado, muestran deficiencias similares en funcionamiento y la necesidad de la intervención que aquellos con desorden hiperactivo.[69]

Un profesional de la salud familiarizado con la salud mental pediátrica y evaluaciones psicosociales es quien está mejor preparado para realizar la evaluación clínica de un niño con TDAH, ya que los niños frecuentemente responden a situaciones estresantes con un incremento en los niveles de actividad y distracción así como con dificultades de aprendizaje y de interacción. Se requiere evaluar los contextos de desarrollo, familiar y social para identificar explicaciones alternativas para los síntomas de desarrollo cuando sea apropiado. Algunas condiciones físicas tales como problemas del sueño, o condiciones médicas crónicas también deben ser consideradas como factores que explican o contribuyen a las dificultades

experimentadas por el niño. Idealmente, el médico puede obtener información sobre el funcionamiento social y académico del niño de más de un informante que conoce al niño en diferentes situaciones, por ejemplo, de los padres y un profesor. Los auto informes de padres y profesores son ampliamente utilizados para obtener información acerca de los comportamientos específicos del niño, de comportamientos en el hogar o de la escuela, respectivamente.[4] Además, una entrevista clínica detallada con los padres de los niños más pequeños, en el caso de los niños mayores, con los mismos niños o jóvenes es esencial. La revisión de informes de la escuela durante varios años también es útil para proporcionar una perspectiva longitudinal, idealmente de varios profesores. Un aspecto importante de la evaluación incluye la identificación de los trastornos concomitantes, incluyendo trastornos de aprendizaje y del lenguaje, tal como fue revisado en el apartado anterior. Antecedentes psicosociales o del desarrollo también deben ser identificados, ya que pueden complicar el tratamiento del TDAH y afectar el pronóstico a largo plazo.

Gráfico 1: Criterios DSM IV TRª para el Trastorno de Déficit de Atencional e Hiperactividad

A. (1) o **(2)** :

(1) Seis o más de los siguientes síntomas de déficit de atención se han mantenido por al menos 6 meses con una intensidad que indica inadaptación e inconsistencia con el nivel de desarrollo:

Déficit de atención

- Frecuentemente es distraído, no presta atención suficiente a los detalles o comete errores por descuido
- Frecuentemente tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades de juego
- Frecuentemente cuando se le habla directamente parece no escuchar
- Frecuentemente no sigue instrucciones y no finaliza sus tareas escolares, encargos u obligaciones del hogar (que no se debe a comportamiento negativista o a la incapacidad para comprender instrucciones)
- Frecuentemente tiene dificultades para organizar tareas y actividades

- Frecuentemente evita, le disgusta o es renuente a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido a menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (por ejemplo, juguetes, tareas escolares, lápices , libros o artículos)
- Frecuentemente se distraen fácilmente con estímulos externos
- Frecuentemente es descuidado en las actividades diarias

(2) seis o más de los siguientes síntomas de hiperactividad - impulsividad se han mantenido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que indica inadaptación e inconsistencia con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad

- Frecuentemente mueve en exceso manos o pies, o se mueve en el asiento
- Frecuentemente abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera permanecer sentado
- Frecuentemente corre o salta excesivamente en situaciones en las cuales es inadecuado
- Frecuentemente tiene dificultades para jugar o dedicarse a actividades de ocio en silencio
- Frecuentemente actúa sobre la marcha o suele actuar como si fuese "impulsado por un motor"
- Frecuentemente habla en exceso

Impulsividad

- Frecuentemente precipita respuestas antes de las preguntas terminen
- Frecuentemente tiene dificultades para esperar su turno
- Frecuentemente menudo interrumpe o se inmiscuye (e.j. entromete en conversaciones o juegos)

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o déficit atencional que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años.

C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (e.j. en la escuela y el hogar).

D. Deben existir claras evidencias de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un Trastorno Generalizado del Desarrollo (TGD), Esquizofrenia u otro Trastorno Psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (e.j. Trastorno del Estado de Animo, Trastorno de Ansiedad, Trastorno Disociativo o un Trastorno de la Personalidad).

Referencias

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(6):942-948.
2. Waddell C, Offord DR, Shepherd CA, Hua JM, McEwan K. Child psychiatric epidemiology and Canadian public policy-making: the state of the science and the art of the possible. *Canadian Journal of Psychiatry* 2002;47(9):825-832.
3. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108(4):1033-1044.
4. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
5. Bruce B, Kirkland S, Waschbusch D. The relationship between childhood behaviour disorders and unintentional injury events. *Paediatrics & Child Health* 2007;12(9):749-754.
6. Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brien PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA-Journal of the American Medical Association* 2001;285(1):60-66.
7. Brassett-Harknett A, Butler N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clinical Psychology Review* 2007;27(2):188-210.
8. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology* 2007;32(6):631-642.
9. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock C, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria— III. Mother-child interactions, family conflicts and maternal psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1991;32(2):233-255.
10. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1990;29(4):546-557.
11. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L, Mennin D, Marrs A, Ouellette C, Moore P, Spencer T, Norman D, Wilens T, Kraus I, Perrin J. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related

disorders. *Archives of General Psychiatry* 1996;53(5):437-446.

12. Mannuzza S, Klein RG, Konig PH, Giampino TL. Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1989;46(12):1073-1079.
13. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997;92(3):279-296.
14. Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos AD, DuPaul GJ, Shelton TL. Driving-related risks and outcomes of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a 3- to 5-year follow-up survey. *Pediatrics* 1993;92(2):212-218.
15. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Show me the child at seven: the consequences of conduct problems in childhood for psychosocial functioning in adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(8):837-849.
16. Copeland WE, Miller-Johnson S, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Childhood psychiatric disorders and young adult crime: a prospective, population-based study. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(11):1668-1675.
17. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Exposure to single parenthood in childhood and later mental health, educational, economic, and criminal behavior outcomes. *Archives of General Psychiatry* 2007;64(9):1089-1095.
18. Woodward LJ, Fergusson DM, Horwood LJ. Driving outcomes of young people with attentional difficulties in adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000;39(5):627-634.
19. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1993;50(7):565-576.
20. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry* 1998;155(4):493-498.
21. Biederman J, Petty CR, Fried R, Kaiser R, Dolan CR, Schoenfeld S, Doyle AE, Seidman LJ, Faraone SV. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69(8):1217-1222.
22. Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, Swensen AR. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Current Medical Research & Opinion* 2005;21(2):195-206.
23. Leibson CL, Long KH. Economic implications of attention-deficit hyperactivity disorder for healthcare systems. *Pharmacoeconomics* 2003;21(17):1239-1262.
24. Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics* 2005;23(1):93-102.
25. St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79(9):1124-1131.
26. Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with attention deficit disorder: findings from the Ontario Child Health Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1989;30(2):205-217.
27. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.
28. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(8):721-727.
29. Romano E, Tremblay RE, Farhat A, Cote S. Development and prediction of hyperactive symptoms from 2 to 7 years in a population-based sample. *Pediatrics* 2006;117(6):2101-2110.

30. Elgar FJ, Curtis LJ, McGrath PJ, Waschbusch DA, Stewart SH. Antecedent-consequence conditions in maternal mood and child adjustment: a four-year cross-lagged study. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* 2003;32(3):362-374.

31. Kohen DE, Brooks-Gunn J, Leventhal T, Hertzman C. Neighborhood income and physical and social disorder in Canada: associations with young children's competencies. *Child Development* 2002;73(6):1844-1860.

32. Brownell MD, Yogendran MS. Attention-deficit hyperactivity disorder in Manitoba children: medical diagnosis and psychostimulant treatment rates. *Canadian Journal of Psychiatry* 2001;46(3):264-272.

33. Rappley MD, Gardiner JC, Jetton JR, Houang RT. The use of methylphenidate in Michigan. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1995;149(6):675-679.

34. Jensen PS, Kettle L, Roper MT, Sloan MT, Dulcan MK, Hoven C, Bird HR, Bauermeister JJ, Payne JD. Are stimulants overprescribed? Treatment of ADHD in four U.S. communities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38(7):797-804.

35. Charach A, Cao H, Schachar R, To T. Correlates of methylphenidate use in Canadian children: a cross-sectional study. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51(1):17-26.

36. Miller AR, Lalonde CE, McGrail KM, Armstrong RW. Prescription of methylphenidate to children and youth, 1990-1996. *CMAJ – Canadian Medical Association Journal* 2001;165(11):1489-1494.

37. Robison LM, Sclar DA, Skaer TL, Galin RS. National trends in the prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and the prescribing of methylphenidate among school-age children: 1990-1995. *Clinical Pediatrics* 1999;38(4):209-217.

38. Safer DJ, Zito JM, Fine EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 1996;98(6 Pt 1):1084-1088.

39. Fliers E, Vermeulen S, Rijsdijk F, Altink M, Buschgens C, Rommelse N, Faraone S, Sergeant J, Buitelaar J, Franke B. ADHD and Poor Motor Performance From a Family Genetic Perspective. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009;48(1):25-34.

40. Drabick D, Gadow K, Sprafkin J. Co-occurrence of conduct disorder and depression in a clinic-based sample of boys with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2006;47(8):766-774.

41. Baeyens D, Roeyers H, Van Erdeghem S, Hoebeke P, Vande Walle J. The prevalence of attention deficit-hyperactivity disorder in children with nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a 4-year followup study. *Journal of Urology* 2007;178(6):2616-2620.

42. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1999;40(1):57-87.

43. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38(10):1285-1293.

44. Kadesjo B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001;42(4):487-492.

45. Shreeram S, He JP, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas KR. Prevalence of enuresis and its association with attention-deficit/hyperactivity disorder among U.S. children: results from a nationally representative study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009;48(1):35-41.

46. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *American Journal of Psychiatry* 1991;148(5):564-77.

47. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1998;37(6):637-646.

48. Owens JA, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2000;154(6):549-555.

49. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon JS, Warburton R, Reed E, Davis SG. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1995;34(11):1495-1503.

50. Fischer M, Barkley RA, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic, attentional, and neuropsychological status. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 1990;58(5):580-588.

51. Fischer M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children: predictors of psychiatric, academic, social, and emotional adjustment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993;32(2):324-332.

52. Fergusson DM, Horwood LJ. Early conduct problems and later life opportunities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1998;39(8):1097-1108.

53. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. The effects of unemployment on psychiatric illness during young adulthood. *Psychological Medicine* 1997;27(2):371-381.

54. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Klein KL, Price JE, Faraone SV. Psychopathology in females with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, five-year prospective study. *Biological Psychiatry* 2006;60(10):1098-1105.

55. Costello EJ, Erkanli A, Federman E, Angold A. Development of psychiatric comorbidity with substance abuse in adolescents: effects of timing and sex. *Journal of Clinical Child Psychology* 1999;28(3):298-311.

56. Solanto MV, Gilbert SN, Raj A, Zhu J, Pope-Boyd S, Stepak B, Vail L, Newcorn JH. Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(5):729-744.

57. Hinshaw SP, Carte ET, Fan C, Jassy JS, Owens EB. Neuropsychological functioning of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder followed prospectively into adolescence: evidence for continuing deficits? *Neuropsychology* 2007;21(2):263-273.

58. Thorell LB, Wahlstedt C. Executive functioning deficits in relation to symptoms of ADHD and/or ODD in preschool children. *Infant and Child Development* 2006;15(5):503-518.

59. Loo SK, Humphrey LA, Tapio T, Moilanen IK, McGough JJ, McCracken JT, Yang MH, Dang J, Taanila A, Ebeling H, Jarvelin MR, Smalley SL.. Executive functioning among Finnish adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(12):1594-1604.

60. Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology* 2001;29(6):541-556.

61. Beitchman JH, Brownlie EB, Inglis A, Wild J, Ferguson B, Schachter D, Lancee W, Wilson B, Mathews R.. Seven-year follow-up of speech/language impaired and control children: psychiatric outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996;37(8):961-970.

62. Clark C, Prior M, Kinsella G. The relationship between executive function abilities, adaptive behaviour, and academic achievement in children with externalising behaviour problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2002;43(6):785-796.

63. Calhoun SL, Dickerson Mayes S. Processing speed in children with clinical disorders. *Psychology in the Schools* 2005; 42(4):333-343 .

64. Rabiner D, Coie JD, Conduct Problems Prevention Research Group. Early attention problems and children's reading achievement: a longitudinal investigation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000;39(7):859-867.

65. Cohen NJ, Davine M, Horodezky N, Lipsett L, Isaacson L. Unsuspected language impairment in psychiatrically disturbed children: prevalence and language and behavioral characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993;32(3):595-603.

66. Cunningham CE, Boyle MH. Preschoolers at risk for attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder: family, parenting, and behavioral correlates. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30(6):555-569.

67. Keown LJ, Woodward LJ. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30(6):541-553.

68. Greenhill LL, Posner K, Vaughan BS, Kratochvil CJ. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2008;17(2):347-366.

69. Lee SI, Schachar RJ, Chen SX, Ornstein TJ, Charach A, Barr C, Ickowicz A. Predictive validity of DSM-IV and ICD-10 criteria for ADHD and hyperkinetic disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(1):70-78.

Nota:

[a] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders Text Revision (DSM-IV-TR)*. 4th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.

TDAH y Tratamiento

Meghan Miller, MA, Stephen P. Hinshaw, PhD

University of California, Berkeley, EE.UU.

Febrero 2012

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un desorden del neurodesarrollo que se origina en la infancia y tiende a mantenerse en el tiempo. El TDAH en la mayoría de los casos es hereditario, afecta aproximadamente al 5-8% de los jóvenes, y se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres. Según la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales,[1] el TDAH se presenta con síntomas de extremo desarrollo, altamente dañinos y que varían de acuerdo al entorno. Dichos síntomas se clasifican en dos categorías: (a) déficit de atención/desorganización y (b) hiperactividad/impulsividad. Se considera que los individuos que presentan síntomas significativos de déficit de atención/desorganización poseen el subtipo de TDAH con predominio de déficit de atención. Mientras que aquellos que presentan síntomas significativos de hiperactividad/impulsividad poseen el subtipo de TDAH con predominio de impulsividad-hiperactividad. La forma clínica de presentación del TDAH es el tipo combinado, en el cual el individuo presenta síntomas significativos de los dos subtipos. Intervenciones basadas en evidencia para el TDAH consisten en medicación de psicotrópicos y terapia de comportamiento.[2,3,4,5]

Materia

Determinar cuáles son las estrategias de intervención más efectivas para el TDAH es sumamente relevante. Saber cuáles son los componentes de los tratamientos basados en evidencia más efectivos (incluyendo la evaluación de las estrategias para hacer esta determinación) permite identificar cómo las estrategias de tratamiento pueden ser combinadas de una manera óptima; establecer los medios más adecuados para promover que los beneficios del tratamiento sean generalizados y se mantengan en el tiempo; y determinar los factores que contribuyen a obtener los resultados de tratamiento ideales.

Problemas

A través de investigación intervención a lo largo de los años se han identificado y mejorado tratamientos basados en evidencia para el TDAH, incluyendo intervenciones del comportamiento y tratamiento medicamentoso. Sin embargo, estos tratamientos, aunque basados en evidencia, no son curativos y no traen como resultado mejoras significativas para todos quienes son tratados. Igualmente, los efectos de tratamientos basados en evidencia actuales no son por lo general de largo plazo y tienden a no ser efectivos en todos los entornos.

Contexto de investigación

Existe un gran número de investigaciones sobre los factores de riesgo, que correlaciona los resultados a largo plazo y procesos subyacentes vinculados al TDAH, aunque esta relación aún no se ha traducido completamente en intervenciones con mecanismos específicos. No obstante, varios informes de casos específicos de pruebas clínicas controladas y aleatorias, demuestran la viabilidad de la terapia de comportamiento y las intervenciones con medicamentos para el tratamiento del TDAH.

Preguntas de investigación claves

Una pregunta de investigación clave se refiere a la efectividad de las intervenciones para tratar el TDAH, incluyendo medicación del comportamiento y una combinación de medicación e intervenciones del comportamiento. Otros temas importantes de investigación se centran en identificar factores que expliquen cómo y cuán bien funcionan los tratamientos, y para quien.[6] Estos factores pueden incluir sexo, subtipo de TDAH, nivel de desarrollo, comorbilidad, factores de parentesco, dosis de medicación, cambios cognitivos, y estilos de disciplina familiar.[6,7,8,9,10]

Resultados recientes de Investigación

Tratamientos basados en evidencia para el TDAH incluyen medicación e intervenciones del comportamiento. Los tratamientos medicamentosos para el TDAH típicamente consisten en psicoestimulantes, aunque frecuentemente al mismo tiempo también son prescritos otro tipo de medicamentos con el objeto de tratar desordenes comorbidos. Los psicoestimulantes usados para tratar los síntomas del TDAH incluyen metilfenidato, dextroanfetamina, y una mezcla de sales de anfetamina, las cuales mejoran la transmisión de dopamina. La atomoxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, también ha demostrado ser efectiva. Tanto la dopamina como la noradrenalina son neutotransmisores (mensajeros del cerebro) que están relacionados con muchos procesos mentales. Si bien estos medicamentos han mostrado ser

efectivos para reducir los síntomas relacionados con el TDAH y deterioros funcionales en distintas situaciones,[4] los efectos tienden a prolongarse solo mientras la medicación está activa dentro del cuerpo y el cerebro.

En consecuencia, y para promover una activa construcción de habilidades, los tratamientos no medicamentosos son frecuentemente recomendados también. La terapia de comportamiento es la única intervención basada en evidencia para el TDAH que existe además de la medicación. Este tipo de tratamiento generalmente involucra intervenciones con los padres, profesores y el niño.[2,11] Los componentes específicos de las intervenciones de comportamiento para el TDAH incluyen manejo directo de contingencia y terapia clínica de comportamiento. El manejo directo de contingencia consiste en que los profesores y consejeros directamente recompensen habilidades específicas y apliquen disciplina efectiva cuando surjan problemas. Los procedimientos más comunes para la terapia clínica de comportamiento involucra (1) capacitación para padres sobre temas tales como manejo del comportamiento (e.g. atención parental positiva, recompensas por comportamiento apropiado, consecuencias negativas por mal comportamiento) y (2) capacitación para profesores sobre temas tales como uso de recursos y recompensas en la sala de clases. La mayoría de las investigaciones más relevantes apuntan a que existe una mayor probabilidad de que los síntomas se normalicen cuando la medicación y los tratamientos de comportamiento se combinan, particularmente con respecto a los resultados funcionales.[12,13,14]

Aunque las intervenciones basadas en evidencia para el TDAH han sido identificadas, unas pocas pruebas aleatorias controladas se han centrado en identificar factores específicos individuales que influyen en el resultado del tratamiento. Los factores claves que emergen del Estudio Tratamiento Multimodal de niños con TDAH (MTA por sus siglas en inglés) incluyen la presencia de un desorden de ansiedad comorbido, ayuda pública familiar, etnicidad/raza, severidad del TDAH, sintomatología depresiva de los padres, CI del niño, atención, uso de medicación en la comunidad y disciplina parental negativa/no efectiva.[6]

Finalmente, las mejoras cognitivas a partir de intervenciones basadas en la contingencia (e.g. capacitación de habilidades sociales con capacitación para padres) así como capacitación cognitiva para aminorar déficits neuropsicológicos comúnmente asociados con el TDAH (i.e. déficit de funciones ejecutivas, los cuáles incluyen dificultades para planificar, mantenerse organizado, respuestas inapropiadas inhibidoras, definir y cumplir metas) pueden ser viables, pero la evidencia actual es limitada. Un tema importante con respecto las actuales

intervenciones de comportamiento basadas en evidencia para tratar el TDAH, incluyendo la combinación de tratamiento medicacamentoso e intervenciones del comportamiento, es que los avances que puedan lograrse con el tratamiento a menudo no perduran en el tiempo, ni son generalizados.[3]

Déficit en la investigación

Un tema importante en relación a los actuales tratamientos basados en evidencia para el TDAH se refiere a la generalización.[16] Específicamente, individuos con TDAH tienden a no traspasar los avances alcanzados de una situación a otra situación clave de la vida. Un asunto adicional involucra desarrollar tratamientos que sean capaces de actuar sobre deterioros funcionales que a menudo acompañan el TDAH (e.g. dificultades sociales, académicas, déficit de habilidades sociales). Intervenciones exitosas en estos aspectos pueden tener efectos significativos a largo plazo, con el potencial de contribuir hacia el esquivo objetivo de mantener los avances logrados. Finalmente, existe un déficit importante en la literatura sobre las intervenciones preventivas tempranas. Estas intervenciones, si son exitosas, podrían alterar la trayectoria del TDAH desde el comienzo, previniendo problemas posteriores. Aunque esta forma de abordar el tema está siendo usada en otros desordenes del neurodesarrollo (e.g. desordenes de espectro autista), dicha metodología ha sido escasamente usada en un estudio sobre el TDAH.[17] Un problema clave se relaciona con los falsos positivos, es decir, ¿cómo muchos niños en edad preescolar que están en riesgo de presentar TDAH van a transitar hacia el desorden declarado?

Conclusiones

El TDAH es un desorden común que afecta el neurodesarrollo y que requiere intervención. Gran cantidad de la investigación se ha centrado en identificar intervenciones basadas en evidencia para el TDAH. Las actuales opciones de tratamiento basadas en evidencia incluyen intervenciones del comportamiento y tratamiento medicamentoso (principalmente con psicoestimulantes). Existe evidencia que los síntomas disminuyen mayormente cuando se aplica una combinación de medicación e intervenciones del comportamiento. Aunque estas opciones de tratamiento son útiles para disminuir la principal sintomatología (i.e., desatención/desorganización, hiperactividad/impulsividad), estas no parecen remediar los déficits más importantes relacionados con el TDAH, y no tienden a producir avances generalizados ni a largo plazo. Será necesario promover investigación translacional asociaciando factores de riesgo biológicos y ambientales para desarrollar mejores estrategias de tratamiento.

Importantes áreas de investigación futura incluyen identificar factores específicos que afecten los resultados del tratamiento; desarrollar intervenciones que produzcan efectos que puedan ser generalizados y mantenidos en el tiempo; encontrar maneras de tratar deterioros funcionales comúnmente presentados en individuos con TDAH; y verificar los beneficios potenciales de las medidas preventivas.

Implicaciones para padres, servicios y políticas

Organizaciones profesionales (e.g. Asociación Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente, y la Academia Americana de Pediatría)[18,19] han publicado directrices de evaluación y tratamiento para el TDAH, pero existe escasa aplicación de tales directrices, además no es claro que los seguros cubran siempre o al menos generalmente los cuidados correspondientes a dichos estándares. Las familias necesitan ser conscientes de la necesidad que los profesionales de la salud tengan experticia demostrada en el TDAH, sus comorbilidades y efectos; y los hacedores de políticas necesitan asegurar estándares adecuados de evaluación y tratamiento. De hecho, existen grandes variaciones regionales en las tasas de diagnóstico y tratamiento del TDAH en Estados Unidos[20] e internacionalmente.[21]

Factores relacionados con las políticas, tales como el alto interés en pruebas de aptitud, el entrenamiento de profesionales, la cobertura de seguros y publicidad sobre tratamientos (particularmente medicamentos) pueden ser relevantes con respecto a la amplia variación.

Los objetivos primordiales para que los jóvenes y sus familias reciban servicios de calidad es generar conocimiento sobre el TDAH; reducir el estigma asociado a su identificación y tratamiento; contar con políticas que apunten a proveer servicios basados en evidencia; y medios apropiados para evaluar los resultados del tratamiento.

Referencias

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed., text rev. Washington, DC: Author; 2000.
2. Hinshaw, S. P., Klein, R. G., & Abikoff, H. Childhood attention-deficit hyperactivity disorder: Nonpharmacologic treatments and their combination with medication. In: Nathan, P. E. & Gorman, J. M. eds. *A guide to treatments that work* , 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2007:3-27.
3. Miller, M. & Hinshaw, S. P. Treatment for children and adolescents with ADHD. In Kendall, P. C. ed. *Child and Adolescent Therapy*, 4th Edition: Cognitive-Behavioral Procedures. New York: Guilford Press; 2011:61-91.
4. Paykina, N., & Greenhill, L. L. (2007). Pharmacological treatments for attention-deficit/ hyperactivity disorder. In Nathan. P. E. & Gorman, J. M. eds. *A guide to treatments that work*, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2007:29-70.

5. Evans, S. W., & Hoza, B. (Eds.) *Treating attention deficit hyperactivity disorder: Assessment and intervention in developmental context*. Kingston, NJ: Civic Research Institute; 2011.

6. Hinshaw, S. P. Moderators and mediators of treatment outcome for youth with ADHD: Understanding for whom and how interventions work. *Journal of Pediatric Psychology*. 2007;32(6):664-675.

7. Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Lenora, N., Abikoff, H. B., Conners, C. K. et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: Comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):147–158.

8. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with ADHD: The MTA Study. *Archives of General Psychiatry*. 1999a;56(12):1088-1096.

9. Owens, E. B., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Arnold, L. E., Abikoff, H. B., Cantwell, D. P. et al. Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2003;71(3):540-552.

10. Kazdin, A. E., & Weisz, J. R. Identifying and developing empirically supported child and adolescent treatments. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1998;66(1):19–36.

11. Pelham, W. E., & Fabiano, G. A. Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2008;37(1):184-214.

12. Conners C. K., Epstein J. N., March, J. S., Angold, A., Wells, K. C., Klaric, J. et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: An alternative outcome analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):159–167.

13. Swanson, J. M., Kraemer, H. C., Hinshaw, S. P., Arnold, L. E., Conners, C. K., Abikoff, H. B. et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):168–179.

14. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1999b;56(12):1073-1086.

15. Hinshaw, S. P., Owens, E. B., Wells, K.C., Kraemer, H.C., Abikoff, H.B., Arnold, L.E., et al. Family processes and treatment outcome in the MTA: Negative/ineffective parenting practices in relation to multimodal treatment. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2000;28:555-568.

16. Abikoff, H. ADHD psychosocial treatments: Generalization reconsidered. *Journal of Attention Disorders*. 2009;13(3):207-210.

17. Sonuga-Barke, E. J. S. & Halperin, J. M. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: Potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51(4):368-389.

18. American Association of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.

19. American Academy of Pediatrics. ADHD: Clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-1022.

20. Fulton, B. D., Scheffler, R. M., Hinshaw, S. P., Levine, P., Stone, S., Brown, T. T., et al. National variation of ADHD diagnostic prevalence and medication use: Health care providers and educational policies. *Psychiatric Services*. 2009;60(8):1075-1083.

21. Hinshaw, S. P., Scheffler, R. M., Fulton, B. D., Aase, H., Banaschewski, T., Cheng, W., et al. International variation in treatment procedures for ADHD: Social contexts and recent trends. *Psychiatric Services*. 2011;62(5):459-464.