

DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

TDAH y Neurociencia

¹Samuele Cortese, MD, PhD, ²Francisco Xavier Castellanos, MD

^{1,2}NYU Langone Medical Center Child Study Center, EE.UU., ²Nathan Kline Institute 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 son 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-análisis⁵ 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 reciente⁶ 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 cuantitativo 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 obtenida⁹ 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 cuantitativos 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 conectividad funcional en

condiciones de reposo y esfuerzo y parece ser particularmente interesante para entender la compleja red de anomalías que estarían vinculadas con el TDAH¹² 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, neuroimagingológicos, neuropsicofarmacológicos y de animales sugiere que varios sistemas neurotransmisores (e.j. dopaminérgico, noradenérgico, serotoninérgico 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 recientemente²² 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 poliformismos 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, neurofeedback²⁴ y en un menor grado, simulación magnética transcranial²⁵ 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 etipatofisiológicas 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 imagenología 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 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.