

DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

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 anomalías 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 anomalías en el lóbulo prefrontal 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 significativa 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, Forsberg 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.