

# Trastorno con déficit de atención e hiperactividad: neurobiología a lo largo de la vida.

Autor:

Dra. María T. Acosta <sup>1</sup>

Recibido para publicación: 30 de mayo 2017

Aceptado para publicación 05 de junio 2017

## Resumen

*El trastorno con déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el más frecuente motivo de consulta en neurología y psiquiatría en niños en edad escolar. Las manifestaciones clínicas incluyen niveles de inatención, hiperactividad e impulsividad más elevados que los esperados para la edad y el nivel de desarrollo. Desde las descripciones iniciales por un médico pediatra alemán, hasta nuestros días, existe cada día una mayor evidencia de que esta condición es una entidad neurobiológica, resultado la interacción de factores genéticos y medio ambientales que impactan el desarrollo y maduración cerebral del individuo. Muchas áreas científicas han proporcionado evidencia clara de esta base neurobiológica. Así mismo es claro que el TDAH es una entidad clínica que se presenta en todas las razas y estratos económicos con manifestaciones clínicas que cambian a lo largo de la vida del individuo. Entender y conocer las variaciones clínicas, los aspectos neurobiológicos y los factores que determinan el pronóstico a corto y largo plazo es el primer paso en el éxito de la intervención. En esta publicación se revisan algunos aspectos neurobiológicos a la luz del conocimiento actual en el contexto del impacto en el desarrollo y las manifestaciones a lo largo de la vida.*

**Palabras clave:** TDAH, Neurobiología, Maduración Cerebral, Genética

## Abstract

*Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is the most frequent cause of consultation in clinical child neurology and child psychiatry in the school age group. The clinical manifestations include elevated levels of inattention, hyperactivity and impulsivity, above of what is expected for their age and level of development. First descriptions of this conditions to our days, it is growing evidence that support the notion that this is a strong neurobiological condition. Clinical manifestations in ADHD are the result of complex interaction of genetic factors and environmental aspects that impact the presentation and severity of the symptoms as well the development and the brain maturation of the affected individual. This neurobiological evidence comes from many sources of science from genetics, to neuroimaging. In addition, it is also clear that ADHD is present in all ethnicities and socio-economic groups, with clinical manifestations that change along the life associated with the maturation processes of the brain. Understanding and recognizing clinical variations, the neurobiological aspects and the aspects that will determine the prognosis to the long and short term is the first step for the success of any intervention. This publication will review the current knowledge of some neurobiological aspects in the context of the impact in brain development and clinical manifestations along the life of the affected individual.*

**Keywords:** ADHD, Neurobiology, Brain Maturation, Genetics

**Conflictos de interés:** El autor certifica que no existen conflictos de interés que impidan la correcta publicación de este artículo y que el artículo es original y no ha sido publicado previamente en ninguna revista científica médica.

<sup>1</sup> Profesor Asociado, Departamento de Neurología y Pediatría, Escuela de Medicina de la Universidad George Washington University, Washington DC, EE UU. Children's National Health System, Department of Neurology, 111 Michigan Avenue NW, Washington DC 20010. Correo electrónico: macosta@childrensnational.org

## Introducción

### Epidemiología y medio ambiente

El TDAH es una condición neurobiológica descrita en todas las latitudes y en todos los países en el mundo. Estudios en Europa, África, Latinoamérica, Norteamérica y Asia han reportado esta condición. Existen controversias sobre el diagnóstico y la posibilidad de sobre diagnóstico es motivo de extensa discusión entre la población general y extensa investigación entre la comunidad científica.

En general, varios estudios meta-analíticos han encontrado una prevalencia de TDAH de 5.3% (95% CI:5.01-5.56).<sup>1</sup> Con algunas diferencias en prevalencia reportada de TDAH relacionadas con tres factores fundamentales: 1. La selección de los criterios diagnósticos utilizados, 2. La fuente in formación considerada para el diagnóstico, 3. Los criterios considerados como déficit funcional. Sin embargo, cuando se hacen ajustes en estos criterios, la prevalencia es similar en todas las latitudes.<sup>2</sup>

A pesar de que el TDAH ha sido descrito como una condición que afecta especialmente a los niños en edad escolar, es hoy claramente establecido que no se limita a este grupo de edad, sino que muchos de estos niños continúan siendo afectados en la vida adulta. La prevalencia de TDAH en adultos se ha estimado en un 2.5%.<sup>3,4</sup>

Recientes cambios en los criterios de clasificación utilizados para el diagnóstico, han ocasionado un impacto en la frecuencia de presentación de esta condición clínica. Estos cambios fueron introducidos en la nueva edición del Manual de Diagnóstico Estadístico de la Academia Americana de Psiquiatría (DSM-5) en 2013,<sup>5</sup> e incluyen la edad de inicio de los síntomas ha cambiado de los 7 a los 12 años, el número de síntomas necesarios para el diagnóstico en los adultos puede ser 5 en lugar de 6, y la posibilidad de co-ocurrencia de síntomas del espectro autista que anteriormente no era posible. Así mismo, el diagnóstico de TDAH, ahora se considera dentro del grupo de desórdenes del neurodesarrollo y no dentro de los desórdenes de la conducta y del comportamiento, como había sido clasificado anteriormente. Estos nuevos cambios en la clasificación clínica, han ocasionado cambios en la frecuencia de presentación de esta condición clínica especialmente en la población infantil.<sup>6,7</sup>

**TABLA # 1. Criterios para el Diagnóstico de Desorden por Déficit de Atención/Hiperactividad de acuerdo al DSM V**

- A. Un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, caracterizado por (1) y/o (2):
- 1. Inatención:** Seis o más de los siguientes síntomas de falta de atención han estado presentes durante por un periodo mayor de 6 meses en un grado mayor que es inconsistente con el nivel de desarrollo y que impacta negativamente y directamente las actividades sociales académicas y ocupacionales.
- Note:** Los síntomas no son únicamente una manifestación de una conducta oposicional, desafiante, hostil o falla en entender las tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores o adultos (17 años o más) por lo menos cinco síntomas son necesarios.
- A menudo no presta atención a los detalles y comete errores por descuido en las actividades escolares, el trabajo o en otras actividades
  - A menudo tiene problemas para mantener la atención en tareas o actividades recreativas
  - A menudo parece que no escucha cuando se le habla directamente
  - A menudo no cumple con las instrucciones y no logra completar las actividades escolares, las tareas del hogar o las responsabilidades del lugar de trabajo (pierde la concentración, se desvía)
  - A menudo tiene problemas para organizar sus actividades
  - A menudo evita, le disgustan o no quiere hacer cosas que requieren realizar un esfuerzo mental durante un periodo prolongado (como las actividades o las tareas escolares)
  - A menudo pierde cosas necesarias para las tareas y actividades (p. ej., juguetes, tareas escolares, lápices, libros o herramientas)
  - A menudo se distrae con facilidad
  - A menudo olvida de las cosas durante las actividades diarias
- 2. Hiperactividad e Impulsividad:** Seis o más de los siguientes síntomas de hiperactividad e impulsividad han estado presentes durante por un periodo mayor de 6 meses en un grado mayor que es inconsistente con el nivel de desarrollo y que impacta negativamente y directamente las actividades sociales académicas y ocupacionales.
- Note:** Los síntomas no son únicamente una manifestación de una conducta oposicional, desafiante, hostil o falla en entender las tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores o adultos (17 años o más) por lo menos cinco síntomas son necesarios.
- A menudo mueve nerviosamente las manos o los pies, o se retuercen el asiento cuando espera que este sentado quieto.
  - A menudo deja su asiento en situaciones en las que se espera que se quede sentado
  - A menudo corre o trepa excesivamente en lugares o momentos en los que no es adecuado (los adolescentes o adultos se pueden sentir muy inquietos)
  - A menudo le cuesta jugar o participar en actividades recreativas de manera tranquila
  - A menudo se encuentra en movimientos y actúa como si lo impulsara un motor
  - A menudo habla e manera excesiva
  - A menudo suelta una respuesta antes que de termine la pregunta
  - A menudo le cuesta esperar su turno
  - A menudo interrumpe a otros o se entromete (p.ej., se mete en conversaciones o juegos)
- B. Varios de los síntomas de inatención o hiperactividad/impulsividad estaban presentes antes de los 12 años de edad
- C. Varios de los síntomas de inatención o hiperactividad/impulsividad están presentes en dos o más ambientes (p.ej., hogar, escuela, trabajo, con amigos o familiares, en otras actividades).
- D. Existe una clara evidencia de que los síntomas interfieren o reducen la calidad y funcionamiento social académico u ocupacional.
- E. Los síntomas no ocurren exclusivamente durante el curso de esquizofrenia u otro desorden psicótico y los síntomas no son explicados mejor por otro trastorno mental.

Otros factores que juegan un papel fundamental en la frecuencia de presentación de este diagnóstico incluyen, factores ambientales y externos al individuo, como la edad, el sexo, la raza, el estado socio-económico; estos se deben tener en cuenta al considerar la prevalencia del TDAH. En niños y adolescentes el TDAH es más común en hombres que en mujeres en una proporción que varía entre 2:1 a 4:1 de acuerdo con diferentes estudios. <sup>1</sup> En adultos, esta diferencia por sexo, tiende a desaparecer. No es muy claro las razones para esta igualdad en genero desaparece en la vida adulta. De la misma manera, la deprivación socio-económica, incrementa los riesgos de comorbilidades y pobre pronostico a largo plazo, así como los riesgos de accidentes, baja escolaridad, desempleo, incrementa el riesgo de uso de sustancias ilícitas entre otros problemas asociados con pobres resultados a largo plazo en pacientes con TDAH. <sup>3</sup>

### Diagnóstico

Sin lugar a duda uno de los problemas fundamentales que enfrenta el clínico al momento de hacer el diagnóstico de TDAH es la carencia de un marcador biológico que permita identificar o confirmar el diagnóstico clínico de TDAH. Así, hoy como hace más de 100 años, <sup>8</sup> el diagnostico de TDAH continúa siendo eminentemente clínico, sin que exista un examen de laboratorio que ayude a confirmarlo con certeza. Esta carencia de un marcador biológico, genera confusión e incertidumbre especialmente en los padres al momento de la toma decisiones sobre la necesidad de tratamiento farmacológico.

De ahí la importancia de dedicar el tiempo necesario a establecer un proceso de diagnóstico adecuado, para evitar confusiones en las causas reales del comportamiento anormal del niño examinado. El proceso diagnóstico del TDAH se inicia con una extensa evaluación clínica y entrevista con los padres o cuidadores del niño. Una detallada historia de inicio de los síntomas, relación temporal, comportamiento en casa y colegio, duración de los síntomas, procesos de desarrollo, impacto del comportamiento en su autoestima. La entrevista estructurada también evalúa los criterios de inatención, hiperactividad e impulsividad en base a la evidencia de impedimento funcional qué los síntomas producen en el individuo, comparados con otros de su misma edad.

Adicionalmente, la aparición de los síntomas debe haber estado presentes en el comportamiento del individuo antes de los 12 años de vida. <sup>5</sup>

A pesar que el TDAH está muy frecuentemente asociado con otros déficits como problemas en la regulación emocional o en las funciones ejecutivas, estos últimos no se consideran fundamentales, ni parte de los síntomas centrales que son necesarios para el diagnóstico de TDAH.

En la tabla Nº. 2 se muestra algunas de las evaluaciones normalizadas y estandarizadas que se utilizan para el diagnóstico de TDAH algunas de estas se encuentran disponibles en español.

Tabla # 2. Entrevistas estructurada y escalas de evaluación para TDAH para niños y adultos

NOMBRE	OTROS COMENTARIOS
<b>ENTREVISTAS ESTRUCTURADAS</b>	
(DISC) Diagnostic Interview Schedule for Children	. Una entrevista estructurada usando el DSM IV para evaluar psicopatología en niños y adolescentes
(K-SADS) Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia in School Age Children	. Una entrevista semi-estructurada . Evalúa la presencia de psicopatología presente o pasada en niños o adolescentes de acuerdo con el DSM III y DSM IV
(CAPA) Child and Adolescent Psychiatric Assessment	. Una entrevista semi-estructurada que evalúa la psicopatología actual en niños y adolescentes . Está basada en el DSM IV . Versiones para pre-escolares . Versiones en Español y Portugués
(DIVA 2.0) Diagnostic Interview for Adult ADHD, second edition	. Una entrevista estructurada para TDAH de acuerdo con el DSM IV
Adult (ACDS) v1.2	. Una entrevista estructurada sobre los síntomas actuales de ADHD en adultos . Proporciona sugerencias específicas para evaluar los síntomas niños y adultos
<b>ESCALAS</b>	
(VARS) Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scales (VARS)	. Versiones para padres y maestros . Hace parte del paquete de la Academia Americana de Pediatría para TDAH . Existe una versión en Español
<b>SDQ</b>	
(SNAP – IV) Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale	. Una escala de evaluación para los síntomas de TDAH y ODD . Puede ser contestada por los padres, maestros o cualquier otro cuidador . Se considera sensible a los cambios resultado del tratamiento farmacológico . Existen Versiones en Español, Portugués y Francés
(SWAN) Strengths and Weaknesses of ADHD Symptoms and Normal Behavior Scale	. Versión para maestro, padres o cuidador . Basada en DSM IV . Las frases están construidas positivamente y cubren las fortalezas y las dificultades en los síntomas de TDAH y de ODD.
(WURS) Wender Utah Rating Scale	. Escala retrospectivamente diagnostica los síntomas de TDAH en la infancia en adultos
(ASRS) Adult ADHD Self Report Scale	. Desarrollada por la OMS para medir los síntomas de TDAH en individuos > 18 y/o . Los 18 items cubren los síntomas del DSM IV. . Tiene una versión telefónica de 6 items, útil como cribaje.

Dos tipos de evaluaciones se utilizan en la práctica clínica para el diagnóstico:

Las entrevistas clínicas estandarizadas y las escalas de evaluación estandarizadas. Estas herramientas son necesarias para darle validez al diagnóstico y así mismo excluir otras condiciones que pueden manifestarse clínicamente con síntomas similares al TDAH pero que constituyen diagnósticos diferentes con aproximaciones terapéuticas específicas a cada caso en particular. Otro punto importante de considerar es que las evaluaciones son edad específica para niños y adultos y estas deben ser utilizadas acorde con la edad del individuo que está siendo evaluado.

### Niños y Adolescentes

El diagnóstico de TDAH se basa en los síntomas clínicos descritos por los padres o informantes incluyendo los maestros, lo cual constituye los estándares de evaluación de la mayoría de las condiciones psiquiátricas en este grupo de edad.<sup>5</sup> La revisión sistemática de esta práctica, ha demostrado que este proceso es válido y que permite establecer el diagnóstico con un alto grado de certeza si se siguen los pasos apropiados y se adhieren a las recomendaciones desarrolladas. El diagnóstico está basado en la información obtenida a partir de una entrevista clínica detallada que aún continúa siendo el "estándar de oro" para la evaluación.<sup>9</sup>

En esta entrevista, se pregunta por cada uno de los síntomas de TDAH, el tiempo de inicio de los síntomas y el grado de impedimento funcional que el síntoma ocasiona en las actividades del niño. La entrevista clínica busca establecer si los síntomas son más intenso y persistentes que lo esperado para el nivel de desarrollo del paciente. Las escalas de evaluación son herramientas adicionales que confirman los hallazgos de la entrevista estructurada, al permitir obtener información de otros ambientes que pueden no ser entrevistados al mismo tiempo; por ejemplo, obtener información del colegio, abuelos u otros ambientes en los que se desempeña el niño en sus actividades cotidianas.

Factores de tipo ambiental como factores de tipo étnico, edad, aptitud de los padres, nivel de tolerancia pueden impactar la percepción de la conducta del niño e impactar las respuestas en estas evaluaciones. Es en estos casos en los cuales, información de múltiples observadores es importante para corroborar las observaciones en más de un ambiente en el cual se desenvuelve el niño.<sup>10,11</sup>

Adicionalmente, el clínico, debe considerar como parte del diagnóstico diferencial aquellas condiciones médicas o psicológicas que puedan simular los síntomas de TDAH y de acuerdo con los síntomas tomar las medidas necesarias para eliminar esas posibles causas como parte del diagnóstico.

Entre las condiciones médicas que pueden confundirse con TDAH, se incluyen convulsiones, especialmente crisis de ausencias, trastornos del sueño, hipertiroidismo, déficits sensoriales como déficits auditivos o visuales, deficiencias intelectuales, así como historia de maltrato físico o sexual. Solo cuando se han excluido causas orgánicas y otras causas emocionales como causantes de los problemas y de acuerdo con los resultados de la entrevista estructurada en cuando podemos hablar del diagnóstico de TDAH.

### Diagnóstico en adultos

Por mucho tiempo se consideró que el TDAH era una condición exclusiva de la infancia y de la adolescencia. Hoy es claro que muchos niños con TDAH continúan teniendo problemas a lo largo de la adolescencia y la vida adulta. Adicionalmente, para los clínicos es reconocido que muchos padres de niños con TDAH tienen problemas similares a los observados en los niños por los cuales consultan.

A pesar de que muchos adultos con TDAH aún no son reconocidos y tratados, se han hecho avances importantes en el reconocimiento e identificación de este grupo de pacientes. Los síntomas en adultos varían comparados con los observados en los niños. Los adultos presentan grados menos severos de hiperactividad como la expresada en los niños como "subirse en las mesas" y mejor descrita como la presencia de una necesidad de estar en movimiento continuo o la incapacidad de relajarse. Sin embargo, a pesar de la diferencia en los síntomas de presentación, el proceso de diagnóstico es muy similar con una clara documentación de los síntomas, el grado de alteración funcional, y persistencia de los mismos, basados en una extensa entrevista estructurada y una recolección adicional de información obtenida por escalas de evaluación a partir de reportes de informantes que conozcan el paciente en diversos ambientes.<sup>12</sup>

En el adulto, algunas áreas adicionales que se pueden ver comprometidas o impedidas incluyen no solo su vida laboral, sino también social, familiar, como padres y esposo. Adicionalmente, como en los niños, estos adultos con TDAH también se manifiestan con déficits en funciones ejecutivas teniendo dificultades en planeamiento, organización, toma de decisiones, regulación emocional entre otras dificultades, lo que los hace propensos a tener problemas importantes de relaciones interpersonales a múltiples niveles.

## Mecanismos patofisiológicos

### Genes y medio ambiente

Es bien conocido que "TDAH se presenta en familias".

La frecuencia de TDAH en padres y hermanos de individuos afectados con TDAH es hasta 5-10 veces mayor que en la población general, no solo en niños sino también en adultos<sup>13</sup>. Además, estudios en gemelos han demostrado que la frecuencia en gemelos es tan alta como del 70-80%, con muy poca influencia de los factores ambientales en la modificación del riesgo genético.

Sin embargo, no existe un factor genético único que se haya podido identificar como el causante de las manifestaciones clínicas que se manifiestan como TDAH. Se considera que las interacciones de múltiples factores genéticos juegan un papel fundamental en la presentación de las manifestaciones genéticas y fenotípicas de la entidad clínica. De esta manera, la interacción de múltiples genes y de variados mecanismos de interacción genética, entre los cuales se destacan mecanismos de "pleiotropía", es decir el fenómeno por el cual un mismo gen es responsable de efectos fenotípicos distintos y no relacionados; y de "heterogeneidad genética", es decir mecanismos por el cual un mismo cuadro clínico puede tener causas genéticas diferentes, adicionan grados mayores de complejidad al diagnóstico y caracterización del cuadro clínico en los pacientes con TDAH.<sup>14-16</sup>

Además, es posible que para adicionar complejidad a la ecuación, factores ambientales jueguen un papel importante al modificar la severidad de los síntomas y el resultado a largo plazo, pudiendo modificar la presentación clínica de la condición como tal, pero modificando muy poco el riesgo de presentación de la condición clínica como tal. Adicionalmente, la presentación de las manifestaciones clínicas estaría influenciadas por factores genéticos, con presentación variables a lo largo de las diferentes etapas de desarrollo y que varían a lo largo de la infancia, adolescencia y vida adulta. Sin embargo, muchos de factores genéticos que se asocian con el TDAH, podrían estar también

asociados con otras características del desarrollo que se encuentran asociadas en otras condiciones clínicas como los desórdenes del espectro autismo, los trastornos del comportamiento y de la conducta y del estado del ánimo. De esta manera muchos factores genéticos podrían ser compartidos por estas condiciones de manera común e impactar diferencialmente etapas diferentes del desarrollo o manifestarse de manera diferente de acuerdo a influencias del medioambiente.<sup>17,18</sup>

En conclusión, existe evidencia clara que el TDAH es una condición genética con una inmensa variabilidad entre individual. Las expresiones fenotípicas no solo están mediadas por procesos genéticos intrínsecos, sino también por expresiones diferenciales de acuerdo a las etapas del desarrollo y factores medioambientales que van a modificar la expresión de la severidad de las manifestaciones clínicas. Se considera que muchos de estos factores genéticos no son exclusivos del TDAH, sino que son comunes a otros desórdenes del neurodesarrollo y su expresión diferencial puede ser el resultado de la múltiple posibles interacciones observadas de acuerdo a los múltiples aspectos intrínsecos y extrínsecos al individuo descritos anteriormente.

### Aspectos cognoscitivos asociados con TDAH

A pesar que el diagnóstico de TDAH requiere la exclusión de déficits cognoscitivos como disfunción intelectual, (termino que ha re-emplazado en el DSM V el antiguo diagnóstico de Retardo Mental)<sup>5</sup> déficits sensoriales como déficits auditivos o visuales, u otras condiciones médicas que puedan explicar los déficits en atención o el exceso de actividad motora; es extensamente reconocido que el TDAH está asociado con déficits en un número significativo de dominios cognoscitivos independientes unos de los otros. Una de las áreas con déficits cognoscitivos más sistemáticamente descritos y replicados en múltiples estudios tiene que ver con déficits en las funciones ejecutivas.<sup>19,20</sup> Déficit en funciones ejecutivas viso-espaciales y verbales, memoria de trabajo, control inhibitorio, vigilancia y planeamiento son algunos de los más comúnmente descritos déficits en esta población.

Funciones ejecutivas son definidas como el grupo de habilidades mentales que "hacen que las cosas pasen", que hagamos las acciones que tenemos que hacer. Estas habilidades están controladas primariamente por la corteza pre-frontal y han sido extensamente estudiadas desde el punto de vista madurativo y evolutivo. En la vida diaria, son fundamentales para el funcionamiento cotidiano y para ser más eficientes. Las funciones ejecutivas nos ayudan a prestar y mantener la atención, planear y organizar, recordar detalles, inhibir conductas

inapropiadas, actuar apropiadamente en el entorno social, cambiar de centro de atención de acuerdo a la necesidad entre otras habilidades. Las funciones ejecutivas tienen una trayectoria de desarrollo madurativo que corre paralelo al desarrollo de la corteza pre-frontal.

Adicionalmente, algunos estudios consideran que muchos de estos déficits se transmiten de una manera genética, 21 así que riesgos genéticos asociados con TDAH estarían potencialmente asociados con déficits en ciertos dominios cognoscitivos como déficits en funciones ejecutivas. Otros dominios cognoscitivos descritos como comprometidos en individuos con TDAH incluyen:

1. Déficit en los mecanismos de respuesta a recompensa-castigo. Se considera que existe un sistema de desregulación en estos individuos en estas vías neurales, que los hace reaccionar de una manera inusual a los mecanismos de recompensa tradicionales. En la mayoría de los casos estos individuos reaccionan mejor a los mecanismos de recompensa inmediata, y tienen dificultades con los mecanismos de recompensa tardío.<sup>22</sup>

Es frecuentemente descrito en múltiples experimentos como pacientes con TDAH, tienen dificultades para esperar por recompensas más gratificantes tardías, y como prefieren recompensas inmediatas, a pesar de ser menores. Padres y educadores con frecuencia refieren como los mecanismos de recompensa o castigo utilizados en otros niños de su edad no son efectivos en niños con TDAH, o tienen una respuesta temporal mucho menos efectiva cuando se compara con otros niños en similares condiciones.<sup>23</sup>

2. Déficit en el manejo del tiempo, unido a manejo de organización y planeamiento son déficits muy importantes en esta población y que pueden ocasionar problemas académicos severos<sup>24</sup>, especialmente en la adolescencia y en la vida adulta temprana.
3. Déficit en el procesamiento de la información espacial y temporal, que unido a los déficits anteriores, ocasiona mayor frustración y dificultades en el desempeño global.
4. Menor velocidad de reacción y de procesamiento.<sup>25</sup> Adicionalmente, las manifestaciones clínicas de estos compromisos clínicos pueden variar a lo largo de la vida y de acuerdo con el medio ambiente haciendo el cuadro clínico más complejo y variable.<sup>26</sup>

En resumen, el diagnóstico de TDAH, requiere la exclusión de un déficit intelectual como causa de las dificultades que presenta el individuo para relacionarse con su entorno. Sin embargo, los individuos con TDAH presentan una serie de déficits cognoscitivos principalmente asociados con trastornos en las funciones ejecutivas. Estas deficiencias en las funciones ejecutivas se manifiestan como conductas inadecuadas para la edad del individuo o inhabilidad para "hacer o concluir" determinadas acciones. Las respuestas a recompensas y castigos son inapropiadas y sus relaciones sociales pueden verse afectadas, afectando el desarrollo madurativo y conllevando problemas adicionales de pobre autoestima y dificultades para relacionarse con sus compañeros. De ahí la importancia de su identificación temprana para proporcionar la ayuda necesaria y oportuna que evite la presencia de problemas secundarios creados por este tipo de dificultades de interacción con el medio ambiente.

### Neurobiología y funcionamiento cerebral

Es hoy claro que todas estas manifestaciones clínicas son el resultado de un proceso biológico, que como se ha descrito anteriormente tiene su base en factores de tipo genético y que la expresión clínica está modificada por interacciones genéticas y ambientales.

Sin embargo, la posibilidad de demostrar estos procesos sobre el funcionamiento cerebral ha sido complejo y ha tomado mucho tiempo. Con la ayuda de estudios de neuro-imágenes, hoy podemos entender algunos de las vías neuronales que están comprometidas. Así mismo hemos podido entender la función de múltiples estructuras cerebrales y su participación en las manifestaciones clínicas observadas en los individuos afectados con TDAH.

Los estudios de neuroimágenes han permitido avanzar significativamente en el entendimiento de las vías neuronales comprometidas en las manifestaciones clínicas en el TDAH. Sin embargo, el proceso ha sido complejo y más difícil de lo esperado debido a factores: Relacionados con a. la técnica; b. la condición clínica; c. la variabilidad interindividual.

Desde el punto de vista técnico, los estudios de neuroimágenes, son costosos, limitados a centros especializados, con acceso a alta tecnología y altos presupuestos, requieren personal especializado y entrenado para este tipo de investigación. En estudios funcionales, es posible que cada grupo de investigación utilice paradigmas funcionales diferentes a pesar de estar midiendo un proceso cognoscitivo similar, lo cual puede resultar en mediciones de vías neuronales diferentes, difíciles de comparar.

En termino de aspectos clínicos, al analizar los resultados de los estudios de neuroimágenes, hoy sabemos que factores como edad, estado de maduración, sexo, comorbilidades, factores medio-ambientales entre otros, varia, el TDAH es una condición clínica muy heterogénea que puede manifestarse de manera muy heterogénea de individuo.<sup>15,26,27</sup>

Adicionalmente, la variabilidad técnica hace difícil comparar los resultados en muchos casos, así mismo, los costos hacen que la mayoría de los estudios se limiten a un número pequeño de casos y que la habilidad de acumular un número significativo de datos para poder ser analizado sea difícil para muchos investigadores.

Debido a la complejidad de las vías potencialmente afectadas, a la enorme variabilidad interindividual, los factores del desarrollo y el impacto ambiental, hace mucho más difícil que las manifestaciones clínicas de cada individuo sean similares y reproducible. Sin embargo, algunos hallazgos en general concuerdan que el cerebro de niños con TDAH muestra variaciones significativas cuando son comparados con niños controles.

Los estudios anatómicos sugieren que existen cambios estructurales en los cerebros de niños con TDAH, con una disminución del volumen total del cerebro en un 3-5% comparado con controles normales y que esta disminución en el volumen es dependiente con una disminución en la sustancia gris<sup>28-30</sup>. Las áreas del cerebro más frecuentemente afectadas con esa disminución del volumen son el cerebelo, el núcleo caudado, el putamen derecho y el globus pallidum derecho.

Sin embargo, algunos de estos resultados observados en la infancia, no persisten en la vida adulta. Como si algunas áreas cerebrales tendieran a "normalizar" su desarrollo, sin embargo, no todas lo hacen. Áreas de la corteza cerebral, especialmente en la corteza superior frontal, pre central, superior and inferior parietal polo temporal persisten más delgadas y menos "gruesas" que los controles en individuos con TDAH<sup>31,32</sup>. No es claro aún, si los cambios en el grosor de la corteza cerebral a lo largo de la vida tienen una implicación pronóstica y de resultados a largo plazo.

Estudios de resonancia magnética funcional han demostrado que individuos con TDAH tienen una menor activación de las vías fronto-estriatal, fronto-parietal en actividades que requieran control inhibitorio, memoria e trabajo y atención.<sup>33</sup>

De la misma manera, el estriatum ventral que se considera encargado de los mecanismos de recompensa, y que como se mencionó, clínicamente se han identificado como uno de los aspectos cognoscitivos claramente dis-regulados en este grupo de individuos, se encuentra menos activado en anticipación a procesos de recompensa cuando se compara con controles.<sup>34</sup>

Recientes estudios funcionales y de resonancia magnética funcional de reposo (r-fMRI) han permitido demostrar que estas diferencias van más allá de los cambios anatómicos. Cambios en la conectividad cerebral están presentes también en pacientes con TDAH comparados con sus compañeros sin TDAH.<sup>35</sup> Estas variaciones persisten a lo largo de la vida en un alto porcentaje de individuos, modulando los patrones de comportamiento a lo largo de la vida.

## Conclusión

Los datos actuales desde las ciencias cognoscitivas, neuroimágenes y teorías genéticas del TDAH han cambiado dramáticamente en los últimos años. De un modelo que postulaba la posibilidad de que el TDAH fuera causado por un gen único afectando una vía neurológica única, hemos evolucionado a un modelo mucho más heterogéneo en el cual múltiples interacciones genéticas sobre extensas vías neuronales en desarrollo, interactuando con múltiples factores ambientales que condicionan la diversidad de las manifestaciones clínicas observadas en los individuos afectados con TDAH.

Este modelo multifactorial produce un perfil de psicopatología, déficits cognoscitivos y anormalidades en las funciones cerebrales muy variado, con una característica común basada en la desregulación de la vía fronto-subcortical-cerebelar que controla los mecanismos de atención, recompensa control inhibitorio y conducta motora. La suma de factores acumulados que aumentan la vulnerabilidad del individuo son los que determinan la presentación final. En la mayoría de los casos un solo factor no determina la presentación del cuadro clínico.

El modelo actual neurobiológico sugiere que factores genéticos mediante interacciones pleiotropicas y de heterogeneidad genética pueden producir una extensa gama de manifestaciones clínicas, que a su vez pueden ser moduladas ambientalmente para aumentar o disminuir su severidad de expresión fenotípica. Los déficits fundamentales observados en los individuos con TDAH están relacionados con el funcionamiento de la corteza pre-frontal y sus conexiones.

Los estudios de neuroimágenes han permitido identificar, que estas vías neuronales son diferentes no solo neuro-anatómicas sino también funcionalmente y en los procesos de desarrollo cuando se comparan individuos con TDAH con controles. El futuro permitirá analizar el impacto que pudieran tener intervenciones tempranas para modificar el curso y pronóstico de esta condición clínica y medir por medio de estudios de neuroimágenes el resultado real en tiempo real de las intervenciones utilizadas en individuos con TDAH.

## Referencias

- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
- Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434-442.
- Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(6):663-678.
- Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):204-211.
- Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Edition ed: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Polanczyk G, Caspi A, Houts R, Kollins SH, Rohde LA, Moffitt TE. Implications of extending the ADHD age-of-onset criterion to age 12: results from a prospectively studied birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(3):210-216.
- Matte B, Anselmi L, Salum GA et al. ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. *Psychol Med*. 2015;45(2):361-373.
- Barkley RA, Peters H. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (*Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis*). *J Atten Disord*. 2012;16(8):623-630.
- Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26(6):753-765.
- Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Grossbard JR. How informative are parent reports of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms for assessing outcome in clinical trials of long-acting treatments? A pooled analysis of parents' and teachers' reports. *Pediatrics*. 2004; 113 (6): 1667-1671.
- Biederman J, Keenan K, Faraone SV. Parent-based diagnosis of attention deficit disorder predicts a diagnosis based on teacher report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(5):698-701.
- Das D, Velez JI, Acosta MT, Muenke M, Arcos-Burgos M, Eastale S. Retrospective assessment of childhood ADHD symptoms for diagnosis in adults: validity of a short 8-item version of the Wender-Utah Rating Scale. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2016; 8(4):215-223.
- Acosta MT, Arcos-Burgos M, Muenke M. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): complex phenotype, simple genotype? *Genet Med*. 2004;6(1):1-15.
- Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT et al. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(11):1053-1066.
- Jain M, Palacio LG, Castellanos FX et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders: evidence of pleiotropy and new susceptibility loci. *Biol Psychiatry*. 2007;61(12):1329-1339.
- Acosta MT, Velez JI, Bustamante ML, Balog JZ, Arcos-Burgos M, Muenke M. A two-locus genetic interaction between LPHN3 and 11q predicts ADHD severity and long-term outcome. *Transl Psychiatry*. 2011;1:e17.
- Doyle AE, Faraone SV. Familial links between attention deficit hyperactivity disorder, conduct disorder, and bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4(2):146-152.
- Cole J, Ball HA, Martin NC, Scourfield J, McGuffin P. Genetic overlap between measures of hyperactivity/inattention and mood in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1094-1101.
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1336-1346.
- Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1248-1255.
- Benca CE, Derringer JL, Corley RP et al. Predicting Cognitive Executive Functioning with Polygenic Risk Scores for Psychiatric Disorders. *Behav Genet*. 2017;47(1):11-24.

22. Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(4):345-355.
23. Beauchaine TP, Ben-David I, Sela A. Attention-deficit/hyperactivity disorder, delay discounting, and risky financial behaviors: A preliminary analysis of self-report data. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176933.
24. Sibley MH, Campey M, Perez A et al. Parent Management of Organization, Time Management, and Planning Deficits among Adolescents with ADHD. *J Psychopathol Behav Assess.* 2016;38(2):216-228.
25. Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med.* 2014;44(9): 1989-2001.
26. Pineda DA, Lopera F, Puerta IC et al. Potential cognitive endophenotypes in multigenerational families: segregating ADHD from a genetic isolate. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2011;3(3):291-299.
27. Acosta MT, Castellanos FX, Bolton KL et al. Latent class subtyping of attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(7):797-807.
28. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA.* 2002;288 (14): 1740-1748.
29. Greven CU, Bralten J, Mennes M et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(5):490-499.
30. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 43(3):332-340.
31. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2012;72(3):191-197.
32. Almeida LG, Ricardo-Garcell J, Prado H et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res.* 2010;44(16): 1214-1223.
33. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry.* 2012;169(10):1038-1055.
34. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:125-134.
35. Bos DJ, Oranje B, Achterberg M et al. Structural and functional connectivity in children and adolescents with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017; 58(7):810-818.