

## ASPECTOS CONTROVERTIDOS EN EL TRASTORNO DE DEFICIT DE ATENCION

MAXIMO C. ETCHEPAREBORDA, ANDRES DIAZ LUCERO

*Laboratorio para el estudio de las Funciones Cerebrales Superiores, Buenos Aires*

**Resumen** En las últimas décadas hemos visto como se han ido distanciando quienes están a favor de reconocer al TDAH como un trastorno del neurodesarrollo con fuerte base neurobiológica, que responde a un tratamiento específico de modalidad interdisciplinaria y por otro lado, quienes piensan, sostienen y defienden que la evidencia científica acumulada no es suficiente para justificar la presencia de este cuadro como una anomalía del desarrollo que merecería un abordaje terapéutico propio. Se describen las hipótesis del modelo atencional *versus* modelo de autorregulación. Se exponen las bases neurobiológicas del trastorno, haciendo un análisis desde las neuroimágenes funcionales, como por ejemplo el PET (tomografía por emisión de positrones), SPECT (tomografía de emisión de fotón único) y la RMF (resonancia magnética funcional), neuroanatomía, neurofisiología, neuroquímica de neurotransmisores hasta la genética. Luego se hace hincapié en las características del abordaje diagnóstico adecuado, analizando las áreas cognitivas involucradas en el trastorno, que nos posibilitará diferenciar los tipos de TDAH y en algunos casos el origen del trastorno, ya sea fenotipo o fenocopia. También se enumera una recopilación sobre la evidencia preexistente con respecto al tratamiento del TDAH y cuales tienen que ser las características de un abordaje completo e interdisciplinario. Por último se hace un análisis de toda la información y se dan conclusiones útiles para la comprensión del trastorno.

**Palabras clave:** déficit de atención con hiperactividad, etiología, diagnóstico, tratamiento

**Abstract** *Controversial aspects of the attention deficit disorder.* In the last decades there have been those in favor of recognizing the attention deficit disorder (ADD) as a neurodevelopment entity with a strong neurobiological basis responding to a specific interdisciplinary treatment *versus* those who think, sustain and defend that the accumulated scientific evidence is not sufficient to justify the disorder as a development anomaly in need of a specific therapeutic outline. The attention model *versus* the autoregulation model are described. The neurological basis of the disorder is discussed analyzing the use of functional neuroimages such as PET (positron emission tomography), SPECT (single photon emission tomography) and FMR (functional magnetic resonance) neuroanatomy, neurophysiology, neurochemistry of neurotransmitters up to genetics. The importance of an adequate diagnosis is emphasized, analyzing the cognitive areas involved and trying to differentiate the ADD types, and to determine in some cases the phenotype or phenocopy of the disorder. The different treatments advocated are discussed taking into account the interdisciplinary approaches. Finally, a complete analysis of the information available is presented and conclusions are drawn to facilitate the understanding of this disorder.

**Keywords:** attention deficit disorder, etiology, diagnosis, treatment

En las últimas décadas hemos visto como se han ido distanciando quienes están a favor de reconocer al TDAH como un trastorno del neurodesarrollo con una fuerte base neurobiológica, que responde a un tratamiento específico de modalidad interdisciplinaria y por otro lado quienes piensan, sostienen y defienden que la evidencia científica acumulada no es suficiente para justificar la presencia de este cuadro como una anomalía del desarrollo que merecería un abordaje terapéutico propio.

Muchos especialistas, psiquiatras y neurólogos no están de acuerdo en considerar al TDAH como un des-

orden objetivo y lo plantean como un desorden subjetivo.

Los que están a favor del desorden *subjetivo* enuncian los siguientes puntos para justificar su posición:

1. No se ha demostrado que las diferencias neurológicas observadas en los pacientes con TDAH tengan una causa de origen patológico. Más bien podría ser parte de un espectro de diferencias anatómicas y fisiológicas que existen en la raza humana. Cuestión de la diversidad en la curva normal del neuro-desarrollo.

2. No se sabe la causa del TDAH. Hasta ahora son especulaciones y hallazgos.

3. La descripción del trastorno es seudocientífica, porque no responde más que a observaciones del comportamiento a los ojos de especialistas entrenados, quie-

nes por otro lado no se ponen de acuerdo caso con caso.

4. Sería mejor aceptar la neurodiversidad que intentar obligar a estas personas que sigan la norma de la mayoría.

5. No se debe tratar con estimulantes, ya que la respuesta al tratamiento es arbitraria y no en todos los pacientes tratados

6. Separar los cuadros con enfermedades reales (por ejemplo: epilepsias, tumores, etc.) de los trastornos psicológicos o emocionales

7. Podría corresponder con un desorden del constructo social, debido a la falta de límites en las familias y escuelas, a los modelos de premios y recompensas inmediatas, a la falta de programación de las actividades futuras, al desarrollo de planes de mediano plazo, a la incapacidad de aguardar situaciones de espera y frustraciones del día a día, etc.

Por otro lado, los que están a favor de considerar al trastorno como un desorden *objetivo* enuncian los siguientes puntos:

1. Existe un consenso internacional en la comunidad médica de que el TDAH es un desorden objetivo.

2. Hay pruebas que demuestran que el TDAH tiene una base orgánica en especial referida a áreas cerebrales frontal y temporal entre otras y circuitos cortico-subcorticales con los ganglios de la base, estriado y caudado fundamentalmente.

3. Los estudios de neuroquímica demuestran el compromiso de por lo menos dos neurotransmisores, la dopamina y la noradrenalina.

4. Se ha probado la eficacia de los tratamientos con medicinas que responden a mejorar los estados hipofuncionantes de los neurotransmisores afectados.

5. La presencia de estados comórbidos en la adolescencia y en la edad adulta pueden ser evitados o atenuados con un tratamiento del trastorno en la edad infantil.

6. La evolución a largo plazo de los pacientes con TDAH no es buena, debido a que presentan mayores complicaciones en toda su vida, como accidentes de tránsito, trasgresiones sociales, inestabilidad afectiva y laboral, etc.

7. Existe evidencia suficiente sobre la base genética del TDAH y de la participación de los neurotransmisores, especialmente la dopamina en circuitos neuronales específicos que involucran entre otras a las vías fronto-estriadas.

En este trabajo trataremos de mostrar un resumen de la evidencia científica acumulada en el diagnóstico y tratamiento del TDAH y las controversias que se pueden generar desde la misma.

## Hipótesis sobre el TDAH

### *Modelo atencional versus modelo de autorregulación*

Dos hipótesis fisiopatológicas del TDAH, son las que han dominado en estas últimas décadas. Desde el constructo puramente atencional hasta el de la desinhibición conductual y un déficit de las funciones ejecutivas. Sin embargo, aún hoy no hay consenso y siguen siendo consideradas, por un lado en forma independiente uno del otro y por el otro, lado como modelos complementarios.

### *Modelo atencional de Virginia Douglas (1960-McGill, Canadá)*

Desde aquí se generó el concepto de TDAH con y sin hiperactividad

1. Incapacidad para dedicar atención y esfuerzo a tareas complejas
2. Tendencia a la búsqueda de estimulación y gratificación inmediata
3. Poca capacidad para inhibir respuestas impulsivas
4. Poca capacidad para regular la actividad que requiere la resolución de tareas determinadas

### *Modelo de autorregulación de Russell Barkley (1990)*

Propone un déficit motivacional y una interacción entre la desinhibición conductual y un déficit de las funciones ejecutivas

1. Desinhibición conductual:
  - a. Incapacidad para inhibir respuestas prepotentes (con reforzador presente)
  - b. Mantenimiento de respuestas a pesar de demostrarse ineficaces
  - c. Pobre control de interferencia (incapacidad para demorar respuestas y dirigirse a objetivos más lejanos)
2. Déficit de las funciones ejecutivas:
  - a. Débil memoria de trabajo
  - b. Retraso en la internalización del habla
  - c. Inmadurez en procesos de autorregulación
  - d. Reconstitución dañada (problemas en la capacidad para sintetizar acontecimientos y cadenas conductuales, lo que provoca una escasa capacidad de análisis).

## Bases neurobiológicas del TDAH

Gracias al advenimiento de los estudios por neuroimágenes, las técnicas electrofisiológicas y la combinación de éstas, se ha acumulado importante evidencia científica sobre las diferentes áreas cerebrales relacionadas con

el procesamiento cognitivo y el momento adecuado en el que se debe esperar que estas áreas se desarrollen.

Más allá de conocer la localización de las áreas y su función cognitiva, es importante conocer a qué edad el paciente desarrollará esta habilidad para poder diagnosticar a tiempo el déficit y establecer el tratamiento adecuado.

A la edad de 5 años se llega a desarrollar casi el 90 % del volumen total del cerebro de un adulto joven<sup>1, 2</sup>. Si bien parece que este desarrollo se estabilizaría en la infancia, una serie de cambios a nivel de la sustancia blanca (SB), sustancia gris (SG) y áreas subcorticales continuarían a lo largo de la vida<sup>3</sup>.

Fuster<sup>4</sup> y Miller y Cohen<sup>5</sup>, describen que la corteza prefrontal y las conexiones de ésta con el resto del cerebro intervienen en el control cognitivo.

El circuito de control de memoria de trabajo (fronto-temporo-parietal) culminaría a los 8 años<sup>6</sup>. Aunque aparentemente este desarrollo no se completa definitivamente hasta la edad adulta<sup>7, 8</sup>. El giro frontal medio, inferior y superior completan su desarrollo en la adolescencia<sup>9</sup>. El circuito de control atencional (corteza prefrontal-cíngulo anterior y corteza parietal) completaría su maduración alrededor de los 18 a 22 años.

Para ciertos autores el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) sería un incorrecto control inhibitorio<sup>10</sup> y se debería a una falta de nivel madurativo propio de la edad o bien una desviación del patrón normal<sup>11, 12</sup>.

El planteo de la maduración cerebral juega un papel dominante en la adquisición de procesos mentales en general y en particular en la atención. El momento en que se adquieren estos procesos varía entre los individuos y probablemente esté genéticamente determinado. La demora en ponerse de manifiesto puede ser de varios años y no por ello constituiría un trastorno patológico. Definir hasta cuando se debería esperar para considerar anormal un proceso es tema de estudio y de discusión.

### Neuroanatomía del TDAH

Se ha demostrado una importante disminución de la asimetría hemisférica derecha-izquierda<sup>13, 14</sup>, como también una disminución del tamaño de las regiones prefrontales del hemisferio derecho<sup>14, 15</sup>.

Por otro lado, también hay evidencia sobre una disminución de la SG en el giro frontal derecho y en el giro del cíngulo posterior derecho, así como en la SB central izquierda<sup>16</sup>. Aunque también se evidenció una menor cantidad de SB anterior derecha en los niños con TDAH<sup>17</sup>.

A nivel de los ganglios basales se ha observado un núcleo putamen más pequeño bilateralmente y una disminución del globo pálido derecho<sup>16</sup>. Filipek y colaboradores detectaron volúmenes reducidos en el núcleo caudado izquierdo<sup>14</sup>.

También en el cerebelo de los niños con TDAH se han detectado cambios significativos, como un menor volumen de los hemisferios cerebelosos<sup>15</sup> y particularmente en las porciones posteroinferiores (lóbulo VIII-X) del vermis<sup>18</sup>.

El circuito específico "implicado" en la clínica del TDAH estaría compuesto por regiones prefrontales derechas, el núcleo caudado, globo pálido y la región posteroinferior del vermis; estas áreas cerebrales y cerebelosas están disminuidas de tamaño y aparentemente serían hipofuncionantes.

Nopoulos y colaboradores detectaron alteraciones en la migración neuronal y anomalías de las fosas posteriores (exceso de LCR). Este trastorno del desarrollo tendría su origen en las primeras etapas de gestación, debido a que las alteraciones de la migración neuronal parecen estar causadas por una susceptibilidad genética acompañada de alteraciones ambientales que ocurrirían en el segundo trimestre del desarrollo prenatal<sup>15, 19, 20</sup>.

Evidentemente son muchos las áreas y los circuitos descriptos en el estudio del TDAH.

Probablemente, cada uno representaría un estado sintomático diferente dependiendo de variables que aún no conocemos.

### Neurofisiología del TDAH

Los estudios electrofisiológicos son de gran utilidad por su alta resolución temporal, es por eso que el uso de potenciales evocados visuales o auditivos, P300, electroencefalografía, mapeo cerebral y magnetoencefalografía (MEG) son un aporte importante a la hora de valorar la funcionalidad de ciertas áreas cerebrales.

Snyder y colaboradores realizaron una revisión del electroencefalograma cuantificado en función de la relación de las ondas theta/beta en niños con TDAH frente a niños control y confirmaron la hipótesis de que los niños con TDAH presentan mayores índices que los niños normales<sup>21, 22</sup>. También se ha evidenciado una reducción porcentual de la actividad alfa en regiones fronto-temporales y un aumento de la actividad theta<sup>23</sup>.

La onda P300 es uno de los potenciales más utilizados para estudiar las funciones cognitivas y atencionales, ya que pone de manifiesto distintos procesos cognitivos como la capacidad de análisis y la valoración y discriminación de estímulos<sup>24</sup>. Esto permite medir la actividad neuronal inducida por la tarea antes de que se vislumbre la respuesta final<sup>25</sup>. Frank y col.<sup>26</sup> no encuentran diferencias en la latencia ni en la amplitud del componente P300 entre niños con TDAH puros y niños control. Sin embargo, hay un incremento de la latencia y una disminución de la amplitud del componente P300 en los niños con TDAH que presentaban trastornos del aprendizaje y en niños con trastorno del aprendizaje sin TDAH, respecto a los controles<sup>27</sup>.

Un estudio reciente con niños con TDAH sin antecedentes de epilepsia, a los que se les realizó un estudio polisomnográfico reveló ciertas alteraciones, tales como punta-onda continua durante el sueño lento, actividad paroxística en forma de puntas-ondas agudas y lentas en la zona parietotemporal con generalización secundaria y frecuentes descargas paroxísticas generalizadas de ondas lentas y agudas en todas las fases del sueño<sup>20, 28</sup>.

Otra alternativa diagnóstica es la MEG, una técnica que permite registrar los campos magnéticos generados por el flujo de corriente eléctrica intracelular a través de las dendritas de las neuronas piramidales<sup>29</sup>. De esta manera, la MEG mide la actividad neuronal directa con una elevada resolución, tanto espacial como temporal<sup>30</sup>. Estas dos características la convierten en una técnica ideal para el estudio de las funciones cognitivas<sup>31, 32</sup>. En un estudio con magnetoencefalografía se detectaron patrones de respuesta del lóbulo temporal medial y el córtex cingulado anterior disminuidos en los niños con TDAH respecto a los controles; por lo contrario, los niños con TDAH mostraron una actividad temprana en el lóbulo parietal inferior izquierdo y el giro temporal superior posterior<sup>33</sup>.

Estos hallazgos fisiológicos que expresan un desorden de la actividad cerebral, indican un desvío de la normalidad en aquellos casos en donde existen grafoelementos como la punta-onda lenta durante el sueño lento, o como se demuestra en la MEG una falta de consecución de los circuitos normales en la tarea atencional, pero cuando la dominancia de la actividad de base cerebral se encuentra dentro de los valores de la banda theta a una edad inadecuada, sería correcto seguir considerándola como un simple retraso de la maduración. Este tema debería ser estudiado para aclarar el compromiso patológico o madurativo del cerebro de los pacientes con TDAH.

## Neuroimagen del TDAH

Varios son los estudios utilizados para la obtención de neuroimágenes funcionales, como por ejemplo el PET (tomografía por emisión de positrones), SPECT (tomografía de emisión de fotón único) y la RMf (resonancia magnética funcional). Aunque estas técnicas tienen importantes limitaciones como la necesidad de que el sujeto evaluado permanezca inmóvil o la eventual utilización de radiación ionizante.

Estos estudios de neuroimagen funcional revelan diferencias funcionales en la corteza prefrontal y en el estriado en pacientes con TDAH respecto a los controles, evidenciando la implicación de los circuitos fronto-estriales en la patogénesis del TDAH. Otro hallazgo se relaciona con un patrón inmaduro en la corteza prefrontal dorso-lateral y en los núcleos caudado y pálido del hemisferio derecho<sup>34</sup>.

Algunos de los resultados obtenidos con SPECT<sup>35, 36</sup> evidencian un incremento en la capacidad de unión al transportador de dopamina, y ocasionaría que la dopamina disponible en la brecha sináptica se removiera más rápido en individuos con TDAH en el núcleo estriado, donde la recaptación por medio de los transportadores de dopamina es la manera más importante de remover dopamina de la sinapsis, en comparación con la corteza prefrontal, donde la actividad dopaminérgica sináptica disminuye primariamente por difusión y captación por transportadores de norepinefrina<sup>37, 38</sup>.

Otros investigadores han medido el flujo sanguíneo cerebral, con una variedad de técnicas que incluyen inhalación de <sup>133</sup>Xenón y SPECT, evidenciando una disminución del flujo sanguíneo en el núcleo estriado<sup>39</sup> y en regiones prefrontales<sup>40</sup> en sujetos con TDAH.

Por otro lado, algunos autores utilizaron estudios de RMf con el método que mide el nivel de oxigenación sanguínea BOLD (de *Blood Oxygenation Level Dependent*), que consiste en la determinación de la presencia de un aumento en la perfusión cerebral local que ocurre varios segundos después del incremento en la actividad neuronal<sup>41</sup>. Sobre una muestra de siete adolescentes varones con TDAH libres de medicación y nueve controles, se evaluaron los circuitos frontoestriales por medio de RMf<sup>11</sup>. Los sujetos se examinaron mientras realizaban la prueba del Stop Task<sup>42</sup> y una prueba en la que hay que esperar un período de tiempo definido antes de responder (Delay Task), que requería de la sincronización de las repuestas motoras ante la aparición de estímulos visuales intermitentes. Los sujetos hiperactivos mostraron menos actividad cerebral, especialmente en la corteza media derecha, durante ambas tareas y en la corteza prefrontal inferior derecha y el núcleo caudado izquierdo durante la prueba de stop. Con estos hallazgos, los autores concluyen que el lóbulo frontal inferior derecho y sus proyecciones en el caudado se han relacionado con inhibición de respuestas; de esta manera parecería que el sistema de frenos del cerebro estaría localizado en el lóbulo prefrontal derecho y su hipofuncionalidad en TDAH sería la explicación neurológica de un control inhibitorio motor menos eficiente<sup>11, 44</sup>.

Una propuesta alternativa involucra la medición de T2 relaxometry, que modifica los parámetros de evaluación del RMf como, por ejemplo, con la obtención de un tiempo T2 máximo de relajación por regiones de interés.

Esta técnica se usó para investigar el estado de perfusión sanguínea basal en 11 niños varones con TDAH, comparado con seis controles sanos<sup>43</sup>. Se encontraron tiempos T2 de relajación significativamente mayores en los niños varones con TDAH en el putamen, bilateralmente. Esto evidencia la existencia de un menor estado de perfusión basal en estas estructuras en niños varones con TDAH<sup>44, 45</sup>.

La utilización de imágenes con radiomarcadores es una de las maneras prácticas de evaluar la neuroquímica del cerebro humano *in vivo*. Por ejemplo, se utilizó [fluorine-18] fluorodopa ([18F]F-dopa) para marcar terminales catecolaminérgicas en 17 adultos con TDAH<sup>46</sup>. La captación de [18F]F-dopa se observó disminuida de manera significativa en la corteza prefrontal medial izquierda. Aparentemente estos y otros trabajos sustentan la idea de que una alteración en la regulación catecolaminérgica sería la causante de la fisiopatología del TDAH.

Con este tipo de evidencia de la hipofunción de la región prefrontal derecha, de los circuitos fronto-estriatales y de ambos putámenes realizados en adolescentes y adultos confirmaría la persistencia del trastorno en la edad adulta y se descartaría la idea que sostiene el efecto de inmadurez sobre el sistema atencional y de control motor en los pacientes con TDAH.

### Neuroquímica del TDAH

Recientes propuestas han enfatizado el papel primario de la dopamina<sup>47</sup> y norepinefrina<sup>48</sup> en el TDAH. Castellanos describe<sup>47</sup> una propuesta basada en la existencia de diferentes anomalías en dos regiones dopaminérgicas: una hipoactivación de las regiones corticales (cíngulo anterior), responsable del déficit cognitivo, y una sobre actividad de regiones subcorticales (núcleo caudado), que se evidencia en un exceso motor. Por otro lado, Arnsten y colaboradores<sup>49</sup> describen la teoría noradrenérgica del TDAH y postulan que diferentes anomalías existirían en dos regiones noradrenérgicas: una hipoactividad cortical (dorsolateral prefrontal), que resulta en déficit primarios de atención (memoria de trabajo) y sobreactividad en los sistemas subcorticales (locus ceruleus), que resulta en una sobrealerta.

Las neuronas noradrenérgicas del Locus Ceruleus (LC) tienen dos modos de funcionamiento, descritos como tónicos y fásicos. La actividad tónica es de relativa baja y sostenida frecuencia y asociada con los cambios en la alerta. Durante los períodos de alerta, las neuronas del LC también tienen fluctuaciones en respuesta a estímulos ambientales<sup>50</sup>. Niveles moderados de actividad tónica en el LC predicen la aparición de descargas fásicas en el LC, que influyen en el desempeño durante el estado de vigilia<sup>51</sup>.

También se han descrito niveles adicionales de complejidad en estas conexiones neuroanatómicas-neurobioquímicas que se relacionan con la localización<sup>48</sup> y tipo<sup>52</sup> de receptores dopaminérgicos. La localización de los receptores dopaminérgicos, receptores presinápticos en neuronas dopaminérgicas o receptores dopaminérgicos postsinápticos en neuronas dopaminosensibles, determinarán si el efecto neto de la dopamina sináptica es de

tipo agonista o antagonista<sup>48</sup>. También es fundamental el tipo de receptor dopaminérgico implicado; se clasifican como tipo D1 (receptores D1 y D5) y tipo D2 (receptores D2, D3, y D4). Adicionalmente, cada tipo de receptor tiene variaciones genéticas (polimorfismos) que introducen potencialmente una mayor complejidad a las vías dopaminérgicas<sup>53</sup>.

Se ha demostrado con estudios de hibridación *in situ* la distribución neuroanatómica de los tipos de receptores<sup>54, 55</sup>, y se ha evidenciado que los receptores D3 y D4 son escasos en comparación con los receptores D1 y D2 y se localizan especialmente en las vías dopaminérgicas mesocorticolímbicas<sup>52</sup>.

Los receptores dopaminérgicos D4 se localizan en las interneuronas gabaérgicas inhibitorias en la corteza, los ganglios basales y el tálamo<sup>56</sup>, así como en el vermis cerebeloso<sup>57</sup>.

La bioquímica también aporta elementos para reconocer el sustrato neuroquímico del TDAH, en especial sobre dos sistemas, el dopaminérgico y el noradrenérgico. Los trabajos con fármacos que modifican los niveles cerebrales de estos neurotransmisores y que mejoran los síntomas del TDAH, arrojan una explicación para el conocimiento de la génesis del TDAH y de sus posibilidades terapéuticas.

### Genética del TDAH

Los estudios de gemelos y familias han demostrado un factor hereditario del TDAH<sup>20</sup>.

Los hijos de padres con TDAH tiene el 50% de probabilidades de sufrir el mismo trastorno y los estudios con gemelos revelan que los factores genéticos explican entre un 50 y 70% de los síntomas<sup>58, 59</sup>.

Los genes candidatos más estudiados son:

- El gen del receptor D2 situado en el cromosoma 11 (11q22-23)<sup>60</sup>.
- El gen transportador de la dopamina DAT1 situado en el cromosoma 5 (5p15.3)<sup>61</sup>.
- Variante alélica del gen del receptor D4 de la dopamina DRD4 situado en el cromosoma 11 (11p15.5)<sup>62</sup>.
- El gen del transportador de la norepinefrina NET1
- El gen del receptor D1 de la dopamina DRD1<sup>63</sup>.

Si bien es claro el planteo de la herencia en este tipo de trastorno, los mismos padres con sus dificultades podrían estar ofreciendo un modelo social que hace más compleja la interpretación de los datos.

### Tratamientos del TDAH

Barkley (1998), ha diferenciado los procedimientos en eficaces e ineficaces. Dentro de estos últimos podemos enumerar a la estimulación vestibular, el hacer ejercicio o correr, el biofeedback, el entrenamiento y la relajación,

el neurofeedback, las dietas variadas, las psicoterapias tradicionales y la terapia cognitivo-conductual.

Con respecto a este último procedimiento, comenta que luego de 20 años de aplicarse a pacientes con TDAH, los estudios de metaanálisis sólo han podido atribuir un tercio de la variabilidad de los efectos del tratamiento a la intervención cognitivo-conductual. La mayoría de las mejoras solo afectan a medidas de laboratorio y son poco relevantes desde el punto de vista clínico, a pesar de ser estadísticamente significativas. También son limitadas en la generalización y en el mantenimiento.

El problema principal se constituye en un trastorno de la ejecución, y entonces no es un problema de saber qué o como hacer las cosas, sino más bien una dificultad del cuando hacerlas.

Para Barkley, el entrenamiento en resolución de problemas, o en habilidades sociales (con modelado, percepción de las necesidades de los demás, del propio estado de ánimo, etc.) ofrecen un sobreentrenamiento en estrategias y repertorios conductuales que ya conoce pero que no ejecuta en el momento oportuno.

Un tratamiento ideal debería incluir:

1. estructurar el ambiente para que pueda proveer estímulos y señales que puedan favorecer desde afuera la regulación de la conducta.

2. permitir que los pacientes con TDAH puedan contar con representaciones externas de las contingencias futuras para poder organizarse conductualmente.

3. proporcionar fuentes de motivación externa (sistema de premios) para lograr incrementar el nivel de motivación interna para llevar adelante la generación de conductas gobernadas por reglas, las que puedan intentar conseguir los objetivos planificados.

Para Barkley, los únicos tratamientos que han logrado ser eficaces son:

1. psicofármacos
2. el entrenamiento de padres en el manejo de contingencias
3. las técnicas de manejo de contingencias aplicadas en el aula
4. procedimientos combinados o multimodales
5. programas de educación especial

En el año 2004 salieron publicados en *Pediatrics* los resultados del estudio más importante realizado en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de TDAH<sup>64</sup>.

Bajo el nombre de MTA estudio (Multimodal Treatment Study of ADHD) se realizó un estudio multicéntrico con un diseño de ensayo clínico randomizado (RCT) para comparar los tratamientos más empleados en el tratamiento de pacientes con TDAH.

Un total de 597 niños con el diagnóstico de TDAH de tipo combinado con edades entre los 7 y los 9,9 años fueron distribuidos de forma randomizada en uno de los 4 grupos terapéuticos (M: medicación, MC: modificación de conducta, M+MC: la combinación de éstos, y CC: cui-

dados comunitarios). La primera evaluación sobre el seguimiento se hizo por los primeros 14 meses y los resultados fueron los siguientes:

1. Los síntomas del trastorno del TDAH mejoraron significativamente para los pacientes de los grupos M+MC y M. Estos no diferían entre sí por comparación directa.

2. El tratamiento M+MC fue superior al MC y al CC cuando se lo relacionó con las escalas de comportamiento oposicionista desafiante, síntomas de agresividad, síntomas internalizantes, escalas sociales y relación de los niños con sus padres. El grupo tratado con M no mostró diferencias como las mencionadas.

3. Los autores concluyen que los síntomas del TDAH mejoran con la medicación mantenida por los 14 meses y que esta regresión de los mismos es superior a lo que se pudo observar en los grupos de MC y de CC aunque 2/3 de estos últimos también recibieron la misma medicación durante todo el estudio.

4. Aunque el grupo M+MC mostró ventajas significativamente superiores al grupo tratado con CC, no pudo hacer lo mismo con el grupo M y solo mostró beneficios modestos en forma global.

A los 24 meses, permanecían en el tratamiento 540 pacientes con TDAH-C (93% de los 579 originarios). Sin embargo, cuando se siguió el estudio por estos 10 meses adicionales, los resultados variaron un poco

1. Los resultados a los 24 meses mostraron una persistente y significativa superioridad del tratamiento M+MC sobre los grupos MC y CC especialmente en lo referido a las conductas oposicionistas desafiantes, aunque este beneficio no se mantenía de manera tan marcada como en los primeros 14 meses de tratamiento.

2. Otros beneficios no fueron encontrados.

3. El uso de la medicación continua medió parcialmente en la superioridad persistente de los grupos M+MC y M. Todos los grupos recibieron como medicación MFD a diferente dosis por grupo 30,4; 37,5; 25,7; y 24,0 mg/día.

Por otro lado, la literatura científica destaca los beneficios y limitaciones de diversos fármacos en el tratamiento del TDAH, entre los que se destacan el metilfenidato, la atomoxetina, la selegilina y más recientemente el modafinilo, la reboxetina y agentes nicotínicos y la teofilina<sup>65, 66</sup>.

La eficacia de las distintas formas de metilfenidato, desde la clásica formulación de liberación inmediata, pasando por las formas de liberación controlada ya con el sistema de liberación osmótica OROS, o con el sistema SODAS (combinación de un sistema de liberación inmediata y otro de liberación prolongado) o el de ER (liberación controlada con un polímero hidrofílico que controla la velocidad), hasta la aplicación de los parches de liberación transdérmica sigue mostrando la aceptación de esta molécula a pesar de mantener un rango de beneficio de entre un 60 a 65% de los pacientes con TDAH tratados<sup>67, 68</sup>.

La otra molécula que muestra un lugar bien ganado desde la clínica y desde los estudios controlados como

un fármaco de primera línea, es la atomoxetina. Su eficacia en el manejo terapéutico de los síntomas nucleares del TDAH ha sido demostrada y comparada con el metilfenidato, no encontrándose diferencias porcentuales para una u otra medicina<sup>69, 70</sup>. De todos modos, para algunos la falta de efectos adversos a corto plazo podría incluso colocarla en el primer lugar para iniciar un tratamiento farmacológico<sup>1</sup>.

## Diagnóstico del TDAH

¿Cómo se hace el diagnóstico?

Lamentablemente aún no se cuenta con un marcador biológico consensuado. Por lo tanto, el diagnóstico en la actualidad depende exclusivamente de la clínica.

### Algoritmo diagnóstico

1. Criterios diagnósticos propuestos por los grupos de expertos internacionales agrupados en el DSM-IV y en el CIE-10.

2. Descartar otras enfermedades, como hipoacusia, retardo mental, autismo, ansiedad, depresión, etc.

3. La presencia de los síntomas por lo menos por 6 meses. Algunos incluso antes de los 6 años de edad. Presencia de los mismos en al menos dos lugares diferentes.

Formas de evaluar los pacientes con TDAH. Hace falta definir la normalidad y la anormalidad.

Sirven las entrevistas clínicas que incluyan:

1. antecedentes vinculados con la hiperactividad, por ejemplo trastornos del sueño, inquietud de pequeño, bajo peso al nacer, familiares con el mismo cuadro, etc.

2. el ajuste a los criterios clínicos diagnósticos

3. aspectos sociofamiliares y

4. aspectos educativos

Los cuestionarios y las escalas son muy importantes:

1. La escala de hiperactividad de Conners

2. El cuestionario infantil de Achenbach y Edelbrock

Controversia: la falta de correlación entre los propios informantes, padres y educadores, hace que su validez se ponga en juicio.

Esta falta de coincidencia entre padres y maestros puede incluso invalidar el diagnóstico a causa de las propias exigencias del DSM-IV y del CIE-10, por lo que negativamente hay que ser prudentes y apoyarse en más pruebas objetivas de laboratorio y registros de observación conductual.

Hoy se recomienda la inclusión en el examen objetivo de pruebas neurológicas que empiezan por un examen clínico-neurológico (en la búsqueda de signos menores como la impersistencia motriz, dificultades de la coordinación motora, sincinesias, equilibrio, tono muscular, reflejos asimétricos, etc.), sigue por un EEG en búsqueda de alteraciones bioeléctricas y/o de dominio de la activi-

dad lenta THETA, luego la realización de potenciales cognitivos como la P-300, la realización de test neuropsicológicos, y si es posible la realización de estudios mas complejos como la MEG y la RMf.

Test neuropsicológicos más difundidos en la exploración del TDAH:

1. CPT permite evaluar la atención sostenida y la capacidad de control motor

2. RT evalúa la capacidad de reacción o estado de alerta auditivo y visual

3. SAT evalúa la atención selectiva o discriminación atencional

4. Stroop test evalúa el control inhibitorio de interferencia frente a estímulos con doble input

5. Wisconsin Test evalúa la flexibilidad cognitiva

6. El factor de distractibilidad del WISC-R: aritmética, dígitos y claves. En especial la prueba de claves se corresponde en una buena medida para evaluar atención selectiva

7. El test de emparejamiento de figuras familiares, MFF o Test de KAGAN, como medida del estilo cognitivo reflexividad-impulsividad

8. La figura compleja de Rey, etc.

En general, el principal problema de estas pruebas es la baremación, lo que genera una controversia adicional al modelo exploratorio.

CPT. Esta es la prueba neuropsicológica más empleada en todo el mundo para medir atención sostenida. Su abreviatura viene de Continuous Performance Test o Test de Realización Continua.

Fue descrita por primera vez en 1969 por Rosvold, quien utilizaba proyecciones sucesivas de letras mediante diapositivas sobre un telón, pidiéndole a los pacientes-probandos que sonaran una campana cada vez que aparecía sobre el telón la letra indicada (target).

En esa época, el interés estaba puesto en contar con un método que pudiera objetivar la capacidad de respuesta frente a la súbita presencia de un estímulo. Mediante esta prueba se podía distinguir respuestas correctas y errores de omisión (ausencia de respuestas).

Así, cuanto mayor era el número de respuestas correctas (detección de los estímulos target) mayor era la capacidad atencional. Esto que aparentemente parece simple y sin complicaciones metodológicas, se encuentra con una respuesta bimodal por parte del individuo, debido a que en este punto el ser humano es capaz de responder al menos dos formas diferentes.

La primera es empleando el sistema de alerta o de escaneo sensorial (adrenérgico o fásico) que se encarga de detectar la presencia de estímulos que se acercan de forma súbita a nuestra realidad con la intención de estar preparados para la defensa y/o la lucha. En este caso el sujeto no sólo está mirando la pantalla, también mira hacia los lados, mira el teclado, se mueve de su silla, y cada tanto mira de reojo la presencia de las letras que van

pasando por el monitor. En el momento que aparece la letra target irá en busca del teclado, para apretar la tecla indicada. Este tipo de respuesta muestra una enorme variabilidad entre estímulo y estímulo con desvíos estándares enormes, latencias (tiempos de respuesta: desde que aparece el estímulo en la pantalla hasta que se responde con el teclado) prolongadas. Una primera observación es que estos sujetos pueden lograr con esta forma de trabajo el máximo de respuestas correctas, por lo que la lectura de las mismas no es indicativa del modo de ejecución. En estos casos deberemos prestar mucha atención a la variabilidad de respuestas (dispersigrama abierto), al número de omisiones, a los errores de espera, de impulsos y de comisión non-target. El dispersigrama en la curva de fatiga atencional será de tipo abierto y la curva será de tipo ascendente, sinusoide o parabólico.

La segunda forma de respuesta es la que manteniendo la vista en un punto central del monitor y la mano sobre el teclado, el sujeto está a la espera del arribo del próximo estímulo. Cuando éste (el estímulo) llega se produce una respuesta que en general es muy similar entre respuestas y hasta a veces se optimiza con el paso de la prueba (fenómeno de habituación). La variación entre respuesta y respuesta es muy pequeña y por lo tanto el desvío estándar también lo es. El dispersigrama en la curva de fatiga atencional será de tipo cerrado y la curva será de tipo horizontal o descendente. Este tipo de modalidad de respuesta se ejecuta a través de circuitos dopaminérgicos y permite la realización de tareas continuas mediante la aparición de una atención de tipo tónica.

Desde la aplicación de los ordenadores al CPT, se empezaron a diseñar versiones más complejas para dar respuesta a la evaluación del binomio fásico-tónico o adrenérgico-noradrenérgico. El paradigma attentional blink (AB), fue descrito por primera vez en 1992 por Raymond, Shapiro y Arnell<sup>72</sup>.

Representa el método para estudiar los límites de la atención dividida en el dominio temporal con diferentes métodos que se han ido desarrollando para estudiar la misma limitación del dominio espacial (por ejemplo: los paradigmas target-únicos y los duales).

En el método tradicional, los participantes reciben una presentación visual rápida de series de letras a una tasa de 11 ítems por segundo. Cada letra sucesiva reemplaza a la anterior en la misma localización, típico para la fijación ocular.

En el modelo dual, todas las letras son mayúsculas en imprenta y de color negro, con excepción de la primera letra target (T1) típicamente identificada por el cambio de color o polaridad revertida (color blanco). La segunda letra target (T2), es la letra "X" y puede o no presentarse luego de la primera T1. Sólo un 50% de las veces se presentará el paradigma completo T1-T2.

La instrucción varía para lo que se denomina tarea única (single-task) en donde hay que contestar sólo cuan-

do uno ve la letra target (T2), y para lo que se denomina tarea dual (dual-task) en donde se pide que se identifique la primera letra target (T1) pero se conteste sólo frente a la segunda (T2). La condición T1 y T2 puede o no estar separada por estímulos distractores independientes, para aumentar el tiempo de espera (span atencional) hasta lograr la llegada del estímulo T2.

En la condición dual es siempre contingente con la respuesta correcta de la primera letra Target (T1), en donde tanto frente a las tareas únicas como duales el promedio ronda el 85%. Pero a diferencia de lo que ocurre en la tarea única, en donde las repuestas correctas se mantienen en un 90% sin tener en cuenta la variación de estímulos de comienzo asincrónico, en la tarea dual los resultados varían con el tiempo de aparición de la segunda letra target (T2), siendo peor para los 500 milisegundos. Este déficit en la realización es lo que se denomina attentional blink

Teniendo en cuenta esta distinción entre el modelo tradicional de target único, en el que la intención es simplemente el reconocimiento del estímulo target dentro de una sucesión randomizada de letras, y el modelo dual en donde el reconocimiento del estímulo target está condicionado y alertado por un pre-target, Etchepareborda en 1994 desarrolla un modelo de CPT computarizado en donde presenta al AB paradigma como un modelo dual sin distractores entre la condición T1 y T2. La separación interestímulo es de 2000 milisegundos y el paradigma T1-T2 lo constituyen las letras O-X<sup>73,74</sup>.

## Impresión diagnóstica en el TDAH. Fenotipia versus fenocopia

### Ecuaciones del TDAH

1. Genética (herencia de TDAH) + neurodesarrollo (N) + medio ambiente (N) = TDAH Fenotipia o TDAH-G (por genética)
2. Genética (N) + neurodesarrollo anormal + medio ambiente (N) = TDAH Fenocopia o TDAH-N (por neurodesarrollo)
3. Genética (N) + neurodesarrollo (N) + medio ambiente anormal = TDAH Fenocopia o TDAH-MA (por medio ambiente)

### Opciones

1. TDAH-G o
2. TDAH-N o
3. TDAH-MA o
4. TDAH-G +N o
5. TDAH-G +MA o
6. TDAH-G +N +MA o
7. TDAH-N + MA

### Condicionamientos genéticos

Desarrollo de una curva atípica de la maduración de los sistemas atencionales y de los mecanismos de control inhibitorio, así como de la adquisición de las funciones ejecutivas.

Este fenómeno madurativo puede modificarse parcial o totalmente en el desarrollo o bien no mejorar espontáneamente y perdurar en la vida adulta.

Este tipo de patrón clínico permitiría indicar la presencia de una herencia poligénica multifactorial con expresión sintomática variable.

No cabe duda de la influencia de la herencia en este trastorno. Es verdaderamente muy frecuente que los padres de estos niños se reconozcan como portadores del mismo cuadro, aunque ya a esta altura algo atenuado.

### Neurodesarrollo

Existe una gran variabilidad interindividual en los tiempos de adquisición de los procesos atencionales y cognitivos, efecto de la maduración individual.

Si bien se espera que la atención sostenida se inicie durante los primeros años de vida, la calidad de la misma (tiempo de focalización) varía mucho entre individuos normales. También es frecuente encontrar entre niños de edad preescolar una adecuada actitud de espera y un buen manejo del control de impulsos, pero no en todos ellos, y sin embargo siguen siendo normales. El enorme despliegue motor que tienen los niños de 4 años probablemente no lo tengan ya en la vida adulta, y esta actividad superior, podría ser una hiperactividad fisiológica que se pudiera extender hasta los 6 o 9 años sin en general considerarla como anormalidad.

### Medio ambiente

Los factores peri y postnatales, las enfermedades y dolencias durante la primera infancia, el modelo de crianza familiar, el tipo y grado de instrucción y los aspectos sociales de interrelación juegan también un papel importante y hasta a veces dominante en la génesis de un compromiso atencional.

Desde siempre se ha puesto la mira sobre el modelo educativo y social de las sociedades, en el desarrollo de personas con diferentes características propias de la interacción con el medio. Teniendo en cuenta este concepto, sociedades más permisivas y desestructuradas podrían generar mayor número de personas afectadas, afirmación que no ha sido demostrada. Por el contrario, la prevalencia del TDAH en diversas latitudes del mundo poco varía de un país al otro.

### Consideraciones personales

1. ¿Todo trastorno de la atención es un TDAH? Respuesta: No

Existen varios tipos de atención, que responden a circuitos cerebrales diferentes. Los tres más importantes son los que participan de el estado de alerta, la atención continua o sostenida (circuito atencional anterior) y la atención selectiva (circuito atencional posterior).

2. ¿Todo TDAH tiene un trastorno de atención? Respuesta: No

Se acepta por definición del DSM-IV, que personas con un cuadro de hiperactividad e impulsividad con escaso compromiso de la atención o sin él, presentan un TDAH de tipo predominantemente hiperactivo e impulsivo.

3. ¿Qué tipo de sistema atencional está alterado en el TDAH?

Hay poca claridad en este concepto y de hecho en muy pocas publicaciones se explicita este punto.

Por definición, debería estar comprometido el sistema de la atención sostenida, el mismo que necesitamos para sostener la atención durante un periodo prolongado, para fijar la atención y sostenerla en un punto, focalización. Pero para ello se debe, al mismo tiempo, poner en marcha un mecanismo de control inhibitorio para evitar la intrusión de estímulos externos e internos de carácter irrelevante para la consecución del trabajo en curso.

En muchos pacientes con compromiso de la atención sostenida, se observa también un compromiso del estado de alerta y a veces también de la atención selectiva.

Pero también, muchos pacientes con compromiso atencional pueden presentar un buen nivel de trabajo de la atención sostenida y bajos niveles de la atención selectiva.

Es muy probable que este grupo, totalmente diferente al anterior, esté incluido en la mayoría de las series publicadas sobre diagnóstico y tratamiento del TDAH debido a que se carece de un consenso en este sentido.

4. ¿Son suficientes las recomendaciones de los manuales de diagnóstico para el diagnóstico del TDAH?: No

Las definiciones del TDAH en el DSM-IV son vagas e imprecisas. Están conformadas por la mera y escasa enumeración de síntomas clínicos del trastorno, sin definir con claridad criterios propios del mismo.

Por ejemplo, ¿el compromiso de la atención selectiva sin compromiso de la atención sostenida debe ser considerado como un TDAH?, o por otro lado, ¿el compromiso de ambos sistemas debe ser considerado de la misma forma que el compromiso de solo uno de ellos?

La presencia de una escasa o moderada flexibilidad cognitiva, excluye el diagnóstico, y ¿qué pasa con el comportamiento antisocial y la presencia de las comorbilidades?

La impulsividad de los 6 años, tiene el mismo valor diagnóstico que a los 9 o a los 12 años? ¿La hiperactividad motora es consecuencia de la hiperactividad cognitiva o social o viceversa?

La manifestación de los síntomas debe estar presente en varios contextos, la casa, el colegio, la plaza de juego, etc. Y si fuese sólo en dos, por ejemplo la plaza de juegos y en los cumpleaños, ¿sería suficiente? Mientras que la presencia solo en la escuela bilingüe de alta exigencia, ¿excluiría la posibilidad de hacer el diagnóstico correcto?

El compromiso sobre las esferas social académica y/o laboral, ¿deben de ser consideradas como relevantes? ¿Y como debería ser evaluado?

Con respecto a la presencia de patologías neurológicas y/o psiquiátricas simultáneas con los síntomas de un TDAH, ¿cómo debería denominarse al trastorno, como un cuadro secundario o bien no hacerlo?

Evidentemente, falta mucho para definir en este terreno y no cabe duda que esta falta de claridad en el diagnóstico haya arrojado hasta polémica y más polémica y desde luego enorme cantidad de controversias entre los mismos expertos que se dedican justamente a este tema.

En nuestra opinión el TDAH sí existe. Pero de tantas formas como individuos existan.

Esta afirmación no es más que un reconocimiento a algo que tal vez hemos olvidado con la idea de agrupar, categorizar y simplificar en el estudio de este trastorno, el caso único.

Esto nos lleva a compartir con ustedes nuestros criterios y la forma de pensar que tenemos sobre este trastorno.

Para el estudio de un niño con síntomas de compromiso de la atención es importante realizar una evaluación completa y exhaustiva que incluya:

- Estudio de los progenitores, herencia
- Un reconocimiento de la historia del neurodesarrollo del paciente
- Examen neurológico, búsqueda de signos neurológicos blandos
- Estudios neurofisiológicos y de neuroimágenes
- Evaluación neuropsicológica que incluya el estudio de los diferentes sistemas atencionales, de los mecanismos de control inhibitorio, de las funciones ejecutivas, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva
- Evaluación psicológica para estudiar el cociente intelectual y el estado emocional, descartando situaciones de ansiedad, estados depresivos y demás trastornos psiquiátricos
- Evaluación pedagógica para estudiar el nivel de aprendizaje por áreas, lectura, escritura y cálculo
- Evaluación neurolingüística para identificar el perfil lingüístico y metalingüístico

A la luz de estos resultados consideramos la presencia de un trastorno de atención cuando están comprometidos al menos uno de los sistemas atencionales y

hablamos de un compromiso leve (un sistema), moderado (dos sistemas) y marcado (los 3 sistemas).

Si existe un compromiso de los sistemas de control inhibitorio como son el de espera, el de impulsos y el de interferencia, lo definimos como un TDA asociado a un escaso control inhibitorio (compromiso de los 3 mecanismos de control), o asociado a un moderado control inhibitorio (compromiso de 2 mecanismos de control), o asociado a un leve control inhibitorio (compromiso de 1 solo mecanismo de control).

Para nosotros, es también muy importante conocer el estado de la memoria de trabajo y de la flexibilidad cognitiva, así como de la capacidad, de la planificación y de la anticipación.

Cuando observamos un compromiso de estas funciones ejecutivas la incluimos en el diagnóstico, indicando el nombre y estado de la función afectada.

Así, un diagnóstico dado por nuestro laboratorio definirá el trastorno, indicando las características observadas. Por ejemplo, un TDAH con compromiso marcado de los sistemas atencionales + moderado control inhibitorio + escasa planificación secuencial + moderada memoria de trabajo + leve flexibilidad cognitiva. Si tiene antecedentes familiares, diremos además que el trastorno es primario o fenotípico, y si no los tuviese y por el contrario se reconoce un antecedente orgánico, lo consideraremos como un trastorno secundario o fenocopia-neurobiológica. Por otro lado, si existiese un modelo sociocultural anormal, hablaríamos de trastorno secundario o fenocopia-medio ambiental.

Creemos que el análisis del caso único, nos enseña que cada paciente presenta una variabilidad enorme desde el punto de vista neuropsicológico, desde los logros académicos y sociales, así como de la resiliencia al medio y la elaboración de estrategias para salir adelante frente a las dificultades que se le plantean desde corta edad.

#### *Investigación personal*

De esta forma hemos podido seleccionar dos grupos bien diferenciados de pacientes con compromiso atencional.

Uno de ellos, con compromiso marcado de la atención, con escasa flexibilidad cognitiva (TDAH-I+CD) y sin compromiso de los mecanismos de control inhibitorio; y el otro con compromiso marcado de la atención, compromiso marcado de los mecanismos de control inhibitorio y con escasa flexibilidad cognitiva (TDAH-C+CD), a quienes les realizamos una evaluación con MEG + Exploración simultánea de 2 pruebas neuropsicológicas el CPT y el *Wisconsin Test*.

Estos grupos fueron comparados con un grupo control apareado por edad, sexo y cociente intelectual sin compromiso neuropsicológico de la atención, de los mecanismos de control inhibitorio, ni de las funciones ejecutivas.

Los resultados de la MEG mostraron en el grupo control la activación de un circuito que, iniciando en la corteza visual occipital pasaba por las áreas parietales y temporales, para finalmente arribar a las regiones frontales medias del cíngulo anterior y la corteza dorsolateral prefrontal (DL-PF).

Sin embargo, en todos los paciente con TDAH, este circuito que se manifestaba intensamente durante las dos primeras áreas de relevo neurofisiológico, esto es la corteza occipital y posterior activación parietal y temporal, se desdibujaba y apenas se lograban encontrar unos cuantos dipolos sobre la región frontal del cíngulo y sobre la corteza DL-PF.

Por otro lado, existía una marcada activación precoz y reverberante de la corteza parietal y temporal en este grupo de niños con TDAH.

Esta evidencia nos permite demostrar que cuando los estudios están realizados sobre una población homogénea (análisis neuropsicológico definido) los resultados de las pruebas neurofisiológicas son confiables y arrojan evidencia científica que podría ser el inicio de los estudios que puedan arrojar luz sobre un marcador biológico propio del trastorno.

**Conflicto de interés:** Ninguno

## Bibliografía

- Jernigan TL, Tallal P. Late childhood changes in brain morphology observable with MRI. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 379-85.
- Jernigan TL, Trauner DA, Hesselink JR, Tallal PA. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain* 1991; 114: 2037-49.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2: 861-3.
- Fuster, JM. Physiology of executive function: The perception-action cycle. In DT. Stuss & RT. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function* New York: Oxford University Press, 2002, p 96-108.
- Miller EK & Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Ann Rev Neurosci* 2000; 23: 167-202.
- Nelson CA, Monk CS, Lin J, Carver LJ, Thomas, KM, Truwit, CL. Functional neuroanatomy of spatial working memory in children. *Dev Psychol* 2000; 36: 109-116.
- Torkel Klingberg, Hans Forssberg, and Helena Westerberg, Training of Working Memory in Children With ADHD. *J Clin Exper Neuropsychol* 2002, 24: 781-91.
- Olesen PJ, Nagy Z, Westerberg H, & Klingberg T. Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a frontoparietal network. *Cognitive Brain Res* 2003;18: 48-57.
- Tamm L, Menon V, Reiss A. Maturation of Brain Function Associated With Response Inhibition. *J Am Acad Child Adolescent Psych* 2002; 41:1231-38.
- Barkley, A.R. ADHD and the Nature of Self-Control. New York: Guilford Press, 1997.
- Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, et al. Hypofrontality in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder During Higher Order Motor Control: A Study With Functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 891-96.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL. Anterior Cingulate Cortex Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Year Book of Psychiatry and Applied Mental Health* 2000: 337
- Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 1996; 119: 1763-74.
- Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.
- Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, et al. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31: 1425-35.
- Pueyo R, Mañeru C, Vendrell P, et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Asimetrías cerebrales observadas en resonancia magnética. *Rev Neurol* 2000; 30: 290-5.
- Mostofsky SH, Reiss AL, Lockhart P, Denckla MB. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13: 434-9.
- Nopoulos P, Berg S, Castellanos FX, Delgado A, Andreasen NC, Rapoport JL. Developmental brain anomalies in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 2000; 15: 102-8.
- Muñoz Yunta JA, Palau M, Salvadó B. Neurobiología del TDAH. *Acta Neurol Colomb* 2006; 22: 184-89.
- Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 440-55.
- Cardo E, Servera M. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: estado de la cuestión y futuras líneas de investigación. *Rev Neurol* 2008; 46: 365-72.
- Boutros N, Fraenkel L, Feingold A. A four-step approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 455-64.
- Picton TW. The P300 wave of the human event related potential. *J Clin Neurophysiology* 1992; 9: 456-79.
- Picton TW, Hillyard SA. Endogenous event-related potentials. In Picton TW, ed. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier, 1988, p 361-425.
- Frank Y, Seiden JA, Napolitano B. Event-related potentials to an 'oddball' paradigm in children with learning disabilities with or without attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroencephalogr* 1994; 25: 136-41.
- M.A. Idiazábal, A.B. Palencia-Taboada, J. Sangorrín, J.M. Espadaler-Gamissans, Potenciales evocados cognitivos en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2002; 34: 301-5.
- Castañeda-Cabrero C, Lorenzo-Sanz G, Caro-Martínez E, et al. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2003; 37: 904-8.
- Ortiz T, Fernández A, Maestú F, Amo C, Sequeira C. Magnetoencefalografía. Madrid: Longares, 2001.
- Maestú F, Fernández A, Simos PG, et al. Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2001; 12: 3917-22.

31. Maestú F, Simos PG, Campo P, et al. Modulation of brain magnetic activity by different verbal learning strategies. *Neuroimage* 2003; 20: 1110-21.
32. Maestú F, Quesney F, Ortiz T, et al. Cognición y redes neurales: una nueva perspectiva desde la neuroimagen funcional. *Rev Neurol* 2003; 37: 962-6.
33. Mulas F, Capilla A, Fernández S, et al. Shifting-related brain magnetic activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 8.
34. Mediavilla-García C. Neurobiología del trastorno de hiperactividad. *Rev Neurol* 2003; 36: 555-65.
35. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density is elevated in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999; 354: 213-23.
36. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000; 285: 107-10.
37. Frazer A, Gerhardt GA, Daws LC. New views of biogenic amine transporter function: implications for neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 305-20.
38. Cass WA, Gerhardt GA. *In vivo* assessment of dopamine uptake in rat medial prefrontal cortex: comparison with dorsal striatum and nucleus accumbens. *J Neurochem* 1995; 65: 2017.
39. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet* 1990; 335: 811.
40. Amen DG, Paldi JH, Thisted RA. Brain SPECT imaging. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 10801.
41. Bandettini PA, Kwong KK, Davis TL, et al. Characterization of cerebral blood oxygenation and flow changes during prolonged brain activation. *Hum Brain Mapp* 1997; 5: 93-109.
42. Schachar RJ, Tannock R. Inhibitory control, impulsiveness, and attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 1993; 13: 721-39.
43. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. Functional deficits in basal ganglia of children with attention deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med* 2000; 6: 4703.
44. Castellanos F.X., Acosta M.T. El síndrome de déficit de atención con hiperactividad como expresión de un trastorno funcional orgánico. *Rev Neurol* 2002; 35: 1-11.
45. Castellanos FX, Acosta MT. Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38: S131-S136.
46. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine18] fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1998; 18: 590-617.
47. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997; 36: 381-93.
48. Roth RH, Elsworth JD. Biochemical pharmacology of midbrain dopamine neurons. In Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995.
49. Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2 noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 448-55.
50. Berridge CW. Arousal and attention-related actions of the locus coeruleus noradrenergic system: potential target in the therapeutic actions of amphetaminelike stimulants. In Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX, eds. *Stimulant drugs and ADHD: basic and clinical neuroscience*. New York: Oxford University Press, 2001.
51. Rajkowski J, Kubiak P, Aston Jones G. Locus coeruleus activity in monkey: phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Res Bull* 1994; 35: 607-16.
52. Civelli O. Molecular biology of the dopamine receptor subtypes. In Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995.
53. Seeman P. Dopamine receptors. Clinical correlates. In Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995.
54. Meador Woodruff JH, Damask SP, Wang J, Haroutunian V, Davis KL, Watson SJ. Dopamine receptor mRNA expression in human striatum and neocortex. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 17-29.
55. Lidow MS, Wang F, Cao Y, Goldman-Rakic PS. Layer V neurons bear the majority of mRNAs encoding the five distinct dopamine receptor subtypes in the primate prefrontal cortex. *Synapse* 1998; 28: 10-20.
56. Mrzljak L, Bergson C, Pappy M, Huff R, Levenson R, Goldman-Rakic PS. Localization of dopamine D4 receptors in GABAergic neurons of the primate brain. *Nature* 1996; 381: 24-58.
57. Ariano MA, Wang J, Noblett KL, Larson ER, Sibley DR. Cellular distribution of the rat D4 dopamine receptor protein in the CNS using antireceptor antisera. *Brain Res* 1997; 752: 26-34.
58. Faraone SV, Biederman J, Jetton JG, Tsuang MT. Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 1997; 27: 291-300.
59. Kuntsi J, Stevenson J. A behaviour genetic analysis of psychological processes underlying hyperactivity. Paper presented 9th Eunethydis Meeting 14th-15th November. London; 1998.
60. Comings DE. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931:50-83.
61. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 993-8.
62. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal S, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 127-34.
63. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134: 67-72.
64. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24-Month Outcomes of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2004; 113, Nº 4.
65. Cardo E, Servera M. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: estado de la cuestión y futuras líneas de investigación. *Rev Neurol* 2008; 46: 365-72.
66. Prince JB. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: update on new stimulant preparations, atomoxetine, and novel treatments. *Child Adolesc Psychiatry Clin N A* 2006; 15: 13-50.
67. Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 82-90.

68. McGough JJ, Wigal SB, Abikoff H, Turnbow JM, Posner K, Moon EA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory classroom assessment of methylphenidate transdermal system in children with ADHD. *J Atten Disord* 2006; 9: 476-85.
69. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2006; 149: 112-9.
70. Biederman J, Gao HT, Rogers AK, Spencer TJ. Comparison of parent and teacher reports of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from two placebo-controlled studies of atomoxetine in children. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1106-10.
71. Gibson AP, Bettinger TL, Patel NC, Crismon M. Atomoxetine versus stimulants for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1134-42.
72. Raymond JE, Shapiro KL, Arnell KM. Temporary suppression of visual processing in an RSVP task: An attentional blink? *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*: 1992; 18: 849-60.
73. Etchepareborda MC. Subtipos neuropsicológicos del síndrome disatencional con hiperactividad. *Rev Neurol* 1999; 28: S165-S173.
74. Etchepareborda MC. Bases experimentales para la evaluación de la atención en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38: S137-S144.

- - - -

*Frenzied activity has become a fetish of modern scientists, many of whom speak proudly of sixteen-hour days, schedules honored to the minute, and more travel than that of Alfred Nobel himself. But frenzy is the enemy of reflection, and reflection is central to discovery. Time and tranquility permit the intellectual synthesis and leaps of imagination that generate insight.*

Los investigadores modernos tienen la manía de desplegar una actividad febril; muchos de ellos hablan con orgullo de jornadas de 16 horas con agendas afinadas al minuto, y de más viajes que el propio Alfred Nobel. Pero el frenesí es el enemigo de la reflexión y la reflexión es esencial para el descubrimiento. Tiempo y tranquilidad permiten una síntesis intelectual y saltos de imaginación que generan una profunda percepción.

J. Michael Bishop (Premio Nobel 1989)

*How to Win the Nobel Prize: An unexpected Life in Science.* Cambridge MA: Harvard University Press, 2003, p 58