

# Genética, neurobiología y neurofarmacología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Scott H. Kollins, PhD

*Director del programa de TDAH y Profesor Asociado del Departamento de Psiquiatría,  
Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina.*

## Genética del TDAH

Estudiar las bases genéticas de cualquier trastorno complejo implica una gran variedad de diseño de estudios. Nosotros revisaremos estudios basados en familias, en adopción y estudios de TDAH en gemelos y pondremos especial atención en los estudios de genética molecular que han intentado determinar los genes o los loci genéticos que subyacen al trastorno.

### *Estudios familiares*

Los estudios familiares evalúan el riesgo de padecer TDAH si han sido diagnosticados otros miembros de la familia. Diversos estudios han encontrado que los parientes de individuos con historia clínica de TDAH tienen un riesgo significativamente mayor de padecer el trastorno que los parientes de individuos con otros trastornos o que los individuos control, y este riesgo no implica sólo a los hermanos y hermanas de un niño con TDAH sino también a su padre y madre. Por ejemplo, en un estudio ampliamente citado de 140 niños con TDAH y 120 controles sin TDAH, se midieron las tasas de TDAH entre los hermanos y hermanas y los padres de los dos grupos.<sup>(4)</sup> La tasa de TDAH entre los padres y madres de los niños con TDAH fue de 14,7% en comparación con el 2,7% entre los padres y madres de los niños sin TDAH, sugiriendo que los padres de un niño con TDAH tiene una probabilidad 5,4 veces mayor de padecer también TDAH. Para los hermanos y hermanas, también se diagnosticaron un 20% de aquellos con

un hermano o hermana con TDAH vs. un 5% de los hermanos o hermanas de los niños control, sugiriendo que tener un hermano o una hermana con TDAH conlleva tener una probabilidad 4 veces mayor de tener TDAH que la población general. Un hallazgo adicional de este estudio fue que los padres y madres así como los hermanos y hermanas de niños que tenían TDAH persistente, definido como el que cumple los criterios diagnósticos tanto en la infancia como en la adolescencia, tenían incluso un riesgo mayor de tener TDAH en comparación con los parientes sin TDAH (19,7 y 17,2 veces más de probabilidad de ser diagnosticados para padres y hermanos respectivamente).<sup>(4)</sup>

### *Estudios de adopción*

Los estudios de adopción miden el riesgo genético para un trastorno comparando las tasas de un trastorno entre los padres biológicos y los adoptadores de niños con una condición determinada. Si un trastorno es altamente genético por naturaleza, uno podría predecir que las tasas del trastorno serán más altas en los padres biológicos de un niño con el trastorno. Por diversas razones prácticas, los estudios de adopción son difíciles de realizar, pero los que se han llevado a cabo apoyan las bases genéticas del TDAH. Por ejemplo, un estudio relativamente reciente encontró que el 6% de los padres adoptantes de niños con TDAH padecía TDAH en comparación con el 18% de los padres biológicos de niños con TDAH.<sup>(5)</sup>

## *Estudios de gemelos*

Los estudios de gemelos establecen las bases de un trastorno examinando la probabilidad de 1 niño de padecer un trastorno si sus gemelos tienen ese trastorno – conocida también como la tasa de concordancia. Si un trastorno es fuertemente genético por naturaleza, las tasas de concordancia para los gemelos monocigóticos (MZ idénticos) será mayor en comparación con los gemelos dicigóticos (DZ, fraternal). Los resultados de muchos estudios del TDAH en gemelos apoyan la idea de que el trastorno es altamente genético por naturaleza. A lo largo de los estudios, se han reportado rangos de heredabilidad estimados entre el 0.60 y el 0.95, sugiriendo que entre el 60% y el 95% de la variabilidad en TDAH y en los síntomas de TDAH pueden explicarse por factores genéticos.<sup>(6,7)</sup>

Los estudios de familia, de adopción y de gemelos soportan la idea de que los genes contribuyen al desarrollo del TDAH hasta el extremo de que es tan alto, si no más, que casi todos los otros trastornos psiquiátricos. Dada esta evidencia convergente, el siguiente desafío para los investigadores es determinar con mayor precisión la manera en que los factores genéticos contribuyen al desarrollo del TDAH. La siguiente sección se focaliza en los avances que pueden hacerse en esta área, incluyendo el estudio de los genes candidatos, estudios amplios del genoma, estudios medioambientales del gen x y estudios farmacogenómicos.

## **Genética molecular del TDAH**

### *Estudios de asociación de genoma completo*

Hasta la fecha se ha empleado dos métodos básicos para identificar los sustratos genéticos específicos del TDAH. Uno de los métodos es la asociación de genoma completo, en el que se examinan un gran número de marcadores de ADN a lo largo de la totalidad del genoma para determinar si regiones cromosómicas específicas son compartidas, por casualidad, más a menudo de lo esperado entre los miembros de la familia. Una vez se identifican estas regiones se examinan y analizan en

profundidad para determinar con más precisión los genes que pueden estar contribuyendo al riesgo de padecer el trastorno. Típicamente, estos estudios implican a un número de familias relativamente grande con diversos miembros afectados por el trastorno. Hasta el presente se han publicado 4 estudios independientes de asociación de genoma completo incluyendo muestras de EEUU,<sup>(8,9)</sup> Holanda,<sup>(10)</sup> Alemania<sup>(11)</sup> y Colombia.<sup>(12)</sup> Aunque cada uno de los estudios individuales ha identificado regiones cromosómicas que son nominalmente sugestivas de asociación con el trastorno, en el conjunto de los estudios se encontró muy poco solapamiento en estas regiones. Por tanto, los datos en relación con la asociación genética son, en la actualidad, demasiado preliminares para extraer conclusiones.

### *Estudios de gen candidato*

Un segundo método para identificar los estratos genéticos del TDAH (o cualquier trastorno complejo) es identificar genes específicos que hipotéticamente están implicados en el trastorno y entonces examinar si las variaciones en estos genes se asocian con los aspectos del trastorno. Estos genes se seleccionan en base a las hipótesis previas sobre las causas del trastorno. Este método ha sido comparativamente exitoso para identificar genes específicos que confieren riesgo de TDAH. Debido principalmente al bien conocido papel del neurotransmisor dopamina en la fisiopatología del TDAH, los estudios de genes candidatos más ampliamente replicados se han centrado en las variaciones de los genes asociados con la función de la dopamina.

*Genes receptores de la dopamina.* La evidencia más fuerte de la asociación de una variación de un gen particular que juega un papel en el desarrollo del TDAH se asocia al gen receptor de la dopamina D4 (DRD4). En particular, un polimorfismo específico de este gen ocasiona odds ratio de padecer la enfermedad que van desde 1.13 a 1.90.<sup>(7)</sup> Odds ratio de esta magnitud indican generalmente un incremento del riesgo entre un 13% y un 90% de padecer TDAH en individuos portadores de esta particular variación genética. Por ejemplo, en un meta análisis de más de 30 estudios, Li y colaboradores<sup>(13)</sup> encontraron que las variaciones

específicas del gen DRD4 incrementaban el riesgo de TDAH hasta un 34%-68% y este efecto fue altamente significativo ( $P < .005$ ). Por el contrario, este mismo meta análisis encontró que otra variante del gen DRD4 reducía significativamente el riesgo del trastorno.<sup>(13)</sup>

Otro amplio grupo de estudios ha investigado variantes del receptor de la dopamina D5 (DRD5) en pacientes con TDAH. Estos estudios también han encontrado una fuerte evidencia similar de la implicación de este gen, con un odds ratio conjunto en 9 estudios de un 1.34 (indicando un 34% de incremento de riesgo TDAH en individuos con esta particular variación)<sup>(13)</sup> Como con el gen DRD4, este mismo análisis encontró un efecto protector para una variante diferente del gen DRD5.

*Gen transportador de la dopamina.* El gen transportador de la dopamina (DAT1, conocido también como SLC6A3) ha surgido como una diana lógica para la investigación, principalmente dada la conocida implicación del transportador de la dopamina en la modulación de los efectos de los fármacos estimulantes usados comúnmente para el tratamiento de la TDAH. A pesar de un racional teóricamente fuerte para la implicación de este gen, los datos no han apoyado su papel tan robustamente como para los genes DRD4 y DRD5. De los datos publicados conjuntamente o de meta análisis, 1 encontró tendencias para la asociación de variaciones del DAT1 con el TDAH<sup>(14)</sup>, 1 reportó una asociación significativa aunque pequeña<sup>(6)</sup> y 3 no encontraron asociación.<sup>(13,15,16)</sup>

*Gen de la dopamina beta-hidroxilasa.* Se ha examinado también en diversos estudios el gen de la dopamina beta-hidroxilasa (DBH). El DBH es en sí mismo el enzima responsable en primer lugar de la degradación de dopamina a noradrenalina y este proceso afecta directamente al nivel de dopamina total en el cerebro. Los resultados de estudios individuales se han mezclado, de alguna manera, con diversos estudios; con varios de ellos reportando asociaciones positivas entre las variantes del gen DBH y el TDAH<sup>(17-19)</sup> y otros no encontrando asociación.<sup>(20-22)</sup> Sin embargo, cuando se combinaron los datos de todos

estos estudios en un meta análisis, los odds ratio conjuntos sugirieron una asociación significativa entre las variantes del gen DBH y el TDAH ( $OR=1.33$ ).<sup>(23)</sup>

*Genes serotoninérgicos.* En estos últimos años se ha despertado el interés por los genes serotoninérgicos y su asociación con el TDAH. Diversos estudios han investigado la asociación entre las variantes del gen transportador de la serotonina (también conocido como SCL6A4) y el TDAH medidos ambos como diagnóstico categórico y como un rasgo cuantitativo. Dos análisis que reportaron datos conjuntos de múltiples estudios del SCL6A4 informaron de odds ratio significativos que iban desde 1.31 hasta 1.33.<sup>(6,24)</sup> Sin embargo, estudios más recientes no han apoyado categóricamente este hallazgo. Diversos estudios han reportado que la variación de un subtipo específico del gen receptor de serotonina (HTR1B) confiere riesgo para el TDAH. (odds ratio conjunta = 1.44).<sup>(6)</sup>

*Gen de la proteína 25 asociado a sinaptosomas.* Un último gen que ha sido implicado en el desarrollo de TDAH es el gen de la proteína 25 asociada a sinaptosoma (SNAP-25). El interés en este gen ha sido estimulado en parte porque los ratones con una mutación mostraron una marcada hiperactividad y otros comportamientos que son consistentes con el fenotipo TDAH.<sup>(25)</sup> Aunque los estudios de genes candidatos con TDAH han obtenido resultados contradictorios, los datos conjuntos de una variante particular de este gen sugieren que los individuos portadores de esta variante tienen una posibilidad un 19% mayor de ser diagnosticados de TDAH en comparación con aquellos sin la variante.<sup>(23)</sup>

Aunque los 7 genes descritos anteriormente son sólo una parte de aquellos que han sido estudiados, son los candidatos específicos que han obtenido la máxima evidencia de estar realmente asociados con el TDAH. Cada año se publican docenas de estudios de nuevos genes candidatos, convirtiendo esto en una de las áreas de trabajo que más rápido avanza en el campo de la psiquiatría infantil.

## Farmacogenética

Una revisión sobre la genética del TDAH estaría incompleta sin alguna descripción de la farmacogenética, un área que está evolucionando rápidamente. Mientras los estudios mencionados buscan identificar las bases genéticas del trastorno, los estudios de farmacogenética buscan identificar la variación genética que pueda ayudar a predecir la respuesta (ya sea positiva o negativa) a la intervención farmacológica para el tratamiento del TDAH. Aunque aún está en sus inicios, el campo de la farmacogenética crece rápidamente. Hasta la fecha, se ha reportado que la variación en diversos genes se asocia con la respuesta a varias intervenciones farmacológicas. Estos genes incluyen el receptor del gen alfa 2 adrenérgico,<sup>(26, 27)</sup> y los genes DRD4 y SNAP-25.<sup>(29)</sup> Asimismo, están disponibles diversas revisiones de estudios que proporcionan detalles acerca de esta emergente área de investigación.<sup>(30)</sup>

### *Interacciones medioambientales del gen x*

Aunque las causas genéticas del TDAH son la causa de la mayoría de la variabilidad en la presentación del trastorno, importantes factores medioambientales continúan relacionándose con el desarrollo del TDAH. Los factores específicos que se ha demostrado que están relacionados con el desarrollo del TDAH o con fenotipos relacionados con el TDAH, incluyen la exposición a los bifenilos policlorados, la exposición fetal al alcohol, la exposición al tabaco durante el embarazo y en menor grado las complicaciones durante el embarazo y el parto y la adversidad psicosocial.<sup>(31)</sup> Aunque muy publicitados, no se ha demostrado de forma creíble que los factores dietéticos ni el ver televisión se asocien con el desarrollo de TDAH.<sup>(31)</sup>

Como con casi todos los trastornos psiquiátricos complejos, es poco probable que alguna vez estemos en posición de identificar una única causa para el trastorno, ya sea genética o medioambiental. Además, una prometedora área de trabajo reciente ha sido examinar cómo ciertos genes, cuando se combinan con factores medioambientales, incrementan la probabilidad de desarrollar el trastorno. Diversos estudios medioambienta-

les del gen x (GxE) se han mostrado prometedores en la predicción del riesgo de TDAH. En particular, los estudios han demostrado que el riesgo para TDAH es más alto en los individuos que portan variantes específicas de los genes DRD4, DAT1, o CRHNA4 (un gen asociado con el sistema receptor nicotínico para la acetilcolina) y en aquellos que se exponían a alguno de los factores de riesgo medioambiental, incluyendo la madre fumadora durante el embarazo, el consumo de alcohol o la adversidad psicosocial.<sup>(32-35)</sup> Estos estudios de GxE enfatizan la complejidad de la búsqueda de factores de predicción fiables del trastorno así como el progreso conseguido en la pasada década en la identificación de estas causas.

### *Neurobiología del TDAH: Estudios de Neuroimagen*

Como en otras áreas de la psiquiatría, el progreso en el área de la neuroimagen ha incrementado nuestra comprensión de las bases neurobiológicas del TDAH. Por descontado, cerca de la mitad de los estudios indexados en Medline implicando los términos “TDAH” y “neuroimagen” se han publicado en los pasados 3 años. Diferentes técnicas de imágenes han contribuido a diferentes tipos de información y nosotros revisaremos las 3 principales áreas de estas crecientes publicaciones: estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET), estudios estructurales de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y estudios funcionales de RMN.

### *Estudios del TDAH mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET)*

Los estudios del TDAH con PET conjuntamente con otra técnica similar, la tomografía computerizada con emisión de fotón único (SPECT), son los métodos más antiguos para medir la actividad cerebral en tiempo real. Estos métodos implican la inyección o inhalación de materiales radioactivos, la distribución de los cuales en el cerebro puede medirse usando instrumentos especializados. Uno de los primeros y más influyentes estudios con PET reportó que los adultos con TDAH mostraban un descenso del metabolismo cerebral global de un 8,1% en comparación con el grupo

comparador de adultos sin TDAH.<sup>(36)</sup> Además, las regiones específicas en las que se observaron los cambios incluyeron la corteza cingulada anterior (dACC), y las cortezas promotora y somatosensorial.<sup>(36)</sup> Aunque la variación metodológica y las limitaciones de diseño convierten en un reto las comparaciones de estudios cruzados<sup>(37)</sup>, los hallazgos de varios estudios subsiguientes con PET han apoyado la conclusión general de que los individuos con TDAH presentan déficit en el funcionamiento frontoestriatal.<sup>(37)</sup>

Los estudios más recientes con PET se han centrado en caracterizar la actividad dopaminérgica en regiones relevantes del cerebro y en medir como un tratamiento farmacológico estimulante afecta esta actividad. Por ejemplo, 1 estudio comparó un grupo de 19 adultos con TDAH que nunca habían sido tratados con fármacos estimulantes con un grupo control de voluntarios sanos.<sup>(38)</sup> Se practicó PET tras la administración intravenosa de placebo y de metilfenidato; el PET midió la liberación de dopamina. Los resultados mostraron que los individuos con TDAH tenían reducida la actividad de la dopamina en las regiones caudada y límbica. Además, el grado de disminución de la actividad de la dopamina se asociaba positivamente con niveles de síntomas de falta de atención.<sup>(38)</sup>

#### *Estudios estructurales del TDAH con Resonancia Magnética Nuclear*

Los estudios estructurales con RMN permiten la comparación o el volumen de todo el cerebro o de regiones cerebrales específicas en individuos con y sin TDAH. Consecuentemente pueden extraerse conclusiones acerca de la importancia funcional de las diferencias identificadas. Algunos de los primeros estudios estructurales con RMN identificaron diferencias significativas entre niños con y sin TDAH en áreas del lóbulo frontal y estas diferencias también se asociaban con las valoraciones de comportamiento según padres / maestro y con la respuesta a la medicación.<sup>(39,40)</sup>

Desde entonces, se han realizado gran número de estudios adicionales implicando a diversas áreas estructurales que parecen diferir ciertamente entre las perso-

nas con y sin TDAH. Varios estudios han reportado consistentemente que los individuos con TDAH tienen un volumen cerebral total menor que los individuos sin este trastorno. En sus análisis cuantitativos de los estudios estructurales con RMN del TDAH, Valera y colaboradores<sup>(41)</sup> reportaron 9 regiones que eran significativamente diferentes entre los pacientes con y sin TDAH en por lo menos tres estudios. Las diferencias mayores y más consistentes se daban en las regiones del cerebelo, seguidas por regiones del cuerpo calloso, el volumen cerebral total y el caudado.<sup>(41)</sup> Colectivamente, los estudio de estas regiones incluyeron entre 80 y 250 individuos con TDAH y un tamaño similar de la muestra para los grupos control. Otros estudios más recientes han implicado otras regiones cerebrales que habían sido relativamente poco estudiadas en los trabajos previos. Estas regiones incluyen el hipocampo y la amígdala con diferencias que sugieren una implicación del sistema límbico en la neurobiología del TDAH mayor de la sospechada previamente.<sup>(42,43)</sup>

Otros estudios han examinado también el grosor de la corteza usando técnicas de RMN y han reportado con consistencia, que tanto niños como adultos con TDAH tienen menor grosor cortical en las áreas prefrontal y parietal.<sup>(44,45)</sup> Además estos estudios han mostrado una correlación entre el grosor cortical y los resultados clínicos globales sugiriendo que un menor grosor ocasiona mayor evidencia clínica.<sup>(44,45)</sup>

Dada la controversia acerca de los efectos a largo plazo de los fármacos estimulantes en los individuos con TDAH, varios estudios estructurales con TDAH han buscado determinar si el uso de la medicación ocasiona cambios medibles en el volumen cerebral. En unos de los primeros y más influyentes estudios, Castellanos y colaboradores,<sup>(46)</sup> reportaron que los niños con TDAH mostraban disminuciones significativas de diversas áreas cerebrales y que estas diferencias no las ocasionaba la medicación. De hecho, las diferencias entre los niños sin tratamiento con medicación y los niños control eran mayores que entre los niños medicados y los niños control, sugiriendo que la medicación estimulante no ocasiona un desarrollo anormal del cerebro.<sup>(46)</sup> Un estudio pequeño pero más reciente mostró

que los niños con TDAH que no habían sido tratados tenían un volumen menor de la corteza cingulada anterior en comparación con los niños control, pero los niños medicados no diferían de los control.<sup>(47)</sup> Una vez más, estos hallazgos no soportan la hipótesis de que el tratamiento con medicación ocasione un desarrollo anormal del cerebro y, si acaso, sugieren lo contrario.

Un reciente e innovador estudio combinó métodos de genética molecular previamente discutidos con estudios estructurales con RMN y demostraron que los niños portadores de una variante del DRD4 estaban especialmente predispuestos a una corteza delgada en las regiones de los córtices prefrontal y parietal.<sup>(48)</sup> Los individuos portadores de este particular variante del gen también tenían mejores resultados clínicos que aquellos sin la variante del gen. Este estudio es un ejemplo excelente de cómo el progreso en estas áreas continuará obteniendo avances en el conocimiento de la fisiopatología y el curso del TDAH.

### *Estudios funcionales del TDAH con Resonancia Magnética Nuclear*

En oposición a los estudios estructurales con RMN que valoran el volumen o el tamaño de las estructuras cerebrales, la RMN funcional valora realmente la actividad cerebral midiendo la respuesta hemodinámica, la cual refleja la función neuronal. Por tanto, la RMN funcional puede emplearse para examinar las diferencias de funcionamiento de las regiones del cerebro bajo ciertos tipos de esfuerzos cognitivos o bajo estímulos farmacológicos. Se han realizado varios cientos de estudios de RMN funcional en poblaciones con TDAH y al menos se han publicado dos revisiones exhaustivas resumiendo los hallazgos.<sup>(37, 49)</sup> Al resumir los resultados de los estudios funcionales con RMN es importante tener en cuenta la considerable variabilidad en los métodos usados en estos estudios. Por ejemplo, hay diferentes maneras de llevar a cabo las sesiones de imagen, diferentes métodos para reducir los datos y el análisis y se han examinado una amplia variedad de tareas. Para nuestro objetivo, esta revisión no detalla estas diferencias si no que considera sólo los temas generales.

Uno de los hallazgos más consistentes en el conjunto de estos estudios es que los niños, adolescentes y adultos con TDAH mostraron todos una reducción de la actividad cerebral en la corteza angulada dorsal anterior durante las tareas que requieren control inhibitorio o tiempo motor.<sup>(37)</sup> Por ejemplo, Tamm y colaboradores<sup>(50)</sup> compararon la función cerebral mediante RMN funcional en 10 adolescentes varones y 12 chicos en desarrollo típico. Los sujetos completaron una tarea de discriminación (Go/No Go) mientras se realizaba el examen. Los resultados mostraron que los chicos con TDAH no sólo hicieron la tarea peor (esto es, cometieron más errores de omisión y de acción), si no que también mostraron una actividad significativamente menor en la corteza angulada dorsal anterior en comparación con los chicos control en las tareas que requerían que se inhibiera una respuesta.<sup>(50)</sup>

Otro conjunto de estudios funcionales con RMN se han dirigido a la disfunción de las regiones del striatum, incluyendo el putamen y el caudado, en la fisiopatología del TDAH. Por ejemplo, Durston y colaboradores<sup>(51)</sup> compararon 7 niños con TDAH con un grupo control de 7 niños pareados en una tarea de discriminación (Go/No Go) durante un examen con RMN. Los resultados mostraron que los niños con TDAH no activaron áreas específicas del caudado al mismo nivel que los niños control. Sin embargo, los niños con TDAH también mostraron mayor activación en otras áreas. Conjuntamente con el hecho de que los niños con TDAH hicieron peor la tarea, los resultados sugieren un patrón de funcionamiento cerebral “menos eficiente” en el grupo con TDAH en comparación con el control.<sup>(51)</sup>

Los hallazgos de un más reciente meta análisis cuantitativo realizado por Dickstein y colaboradores<sup>(49)</sup> también sugieren que los individuos con TDAH muestran hipoactividad en un amplio número de regiones, incluyendo la corteza angulada dorsal anterior y los córtices dorsolateral, prefrontal y prefrontal inferior, ganglios basales, tálamo y porciones del córtex parietal. Estos resultados también indican que en la disfunción observada en los sujetos con TDAH está implicado un

amplio número de regiones.

Uno de los avances más excitantes en el área de la neuroimagen funcional viene de una serie de estudios que han examinado las diferencias entre individuos con y sin TDAH mientras los sujetos están en reposo (es decir, no realizando ninguna tarea concreta). El trabajo previo ha demostrado que cadenas de trabajo específicas implicando a diferentes áreas cerebrales muestran actividad espontánea mientras el cerebro está en descanso y que esta actividad se suprime durante la ejecución de tareas con demanda cognitiva.<sup>(52)</sup> En los últimos 3 ó 4 años se han publicado diversos estudios implicando esta “cadena de trabajo en modo omisión” en la fisiopatología del TDAH.<sup>(53-55)</sup> En general, estos estudios han demostrado que (1) los individuos con TDAH difieren de los controles no TDAH en relación tanto con la cantidad de actividad en esta cadena durante el reposo como en la grado de supresión de esta actividad durante las tareas con demanda cognitiva; y (2) la actividad en esta cadena de trabajo de modo-omisión se corresponde con la variabilidad de respuesta, una de las medidas de realización más consistente que discrimina pacientes con TDAH de los controles. La fuerza y la consistencia de estos hallazgos ha generado un considerable entusiasmo en este campo, sugiriendo que esta conectividad funcional en la cadena en modo omisión puede ser un marcador biológico fiable para el TDAH.<sup>(53-55)</sup>

Colectivamente, los estudios con neuroimagen del TDAH han mejorado enormemente nuestra comprensión, no únicamente de las bases neurobiológicas del TDAH si no también de los mecanismos que subyacen a la respuesta al tratamiento farmacológico en estos pacientes. Es necesario enfatizar, sin embargo, que aunque estos estudios han sido exitosos identificando las diferencias entre grupos, no pueden utilizarse de momento con propósito diagnóstico. Algunos clínicos afirman ser capaces de diagnosticar el TDAH empleando técnicas de neuroimagen pero estos procedimientos no han sido validados empíricamente y por tanto deberían ser vistos con considerable escepticismo. Sin embargo, los estudios con

neuroimagen continuarán sin duda contribuyendo a nuestra comprensión del trastorno y finalmente a estimular los avances en la valoración y el tratamiento de este trastorno.

#### *Avances en el tratamiento del TDAH*

El tratamiento farmacológico del TDAH mediante fármacos estimulantes es uno de los tratamientos más antiguos y más ampliamente estudiado en psiquiatría. Aún así, por diversas razones, persiste un considerable interés en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de este trastorno. Estas razones incluyen preocupaciones sobre el abuso potencial, el uso inadecuado, y el uso como diversión de los fármacos estimulantes; así como sus potenciales efectos secundarios cardiovasculares y sobre el crecimiento. Esta sección revisa brevemente los recientes avances en el tratamiento farmacológico del TDAH. Nos centraremos, más que en los existentes, en fármacos actualmente en desarrollo, tales como formulaciones de la anfetamina y el metilfenidato. A destacar 1 fármaco no estimulante aprobado actualmente para su uso en niños y adultos con TDAH (atomoxetina). Además, otros varios fármacos que aún no han sido aprobados por la FDA, han demostrado alguna eficacia en el tratamiento del TDAH (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y bupropion).

#### **Agentes nicotínicos**

Una clase de fármacos que han recibido considerable atención para el tratamiento del TDAH es el de los preparados nicotínicos. La investigación ha establecido que los individuos con TDAH fuman más que sus iguales sin TDAH, empiezan a fumar más precozmente y experimentan síntomas de abstinencia más importantes cuando intentan dejar el tabaco.<sup>(56, 57)</sup> Además, Conners y colaboradores<sup>(58)</sup> demostraron que la administración aguda de nicotina mejora el rendimiento cognitivo y los síntomas en los pacientes con TDAH. Dado que se conoce que la nicotina modula la actividad de la dopamina en regiones cerebrales relevantes algunos investigadores han especulado

que fumar es un medio de auto medicación para los pacientes con TDAH, proporcionando de hecho efectos comparables a los de la medicación estimulante.<sup>(59, 60)</sup> De este modo, podría ser prometedor el desarrollo de nuevos preparados que pueden tener los mismos efectos sobre la cognición sin la adicción potencial de la nicotina.

Dos estudios publicados han presentado nuevos preparados que actúan en el sistema receptor nicotínico-acetilcolina que pueden ser eficaces en el tratamiento del TDAH. Un estudio demostró que el ABT-418, un agonista selectivo alfa-4-beta-2, redujo los síntomas de TDAH e incrementó las tasas clínicas de mejora en una muestra de 29 adultos con TDAH.<sup>(61)</sup> Una investigación más reciente concluyó que el ABT-089, un agonista nicotínico parcial también redujo los síntomas del TDAH y el juicio clínico de la severidad del trastorno e incrementó las puntuaciones que indican mejoría.<sup>(62)</sup> Están en desarrollo diversos preparados nicotínicos para el tratamiento del TDAH. Sin duda, en los próximos años se verán avances significativos en el desarrollo de esta clase de fármacos para la indicación de TDAH.

### *Agentes adrenérgicos*

Otra clase general de fármacos que está siendo ampliamente estudiada para el tratamiento del TDAH son los agentes adrenérgicos. Los investigadores han demostrado interés en estudiar estos fármacos, particularmente clonidina y guanfacina desde mitad de los años 90.<sup>(63, 64)</sup> Más recientemente, una formulación de liberación prolongada de guanfacina ha demostrado mejorar significativamente los síntomas de TDAH y el funcionamiento.<sup>(65)</sup> Las razones para el uso de estos agentes adrenérgicos se relacionan con la actividad estimuladora de las regiones prefrontales de la corteza cerebral. Históricamente, uno de los inconvenientes de emplear estos agentes es su tasa relativamente alta de efectos adversos sedantes. Hay algún indicio que las nuevas formulaciones de liberación prolongada pueden mitigar alguno de estos efectos o reducir su impacto funcional. Se espera que uno o varios de estos agentes sean autorizados para su uso en los próximos 12 – 24 meses.<sup>(67)</sup>

### *Otros nuevos agentes*

Aunque no en fases de desarrollo tan avanzadas como el ácido nicotínico o los agentes adrenérgicos, una revisión de los ensayos clínicos en marcha revela una amplia gama de estudios activos investigando diversos nuevos agentes para el tratamiento de niños y adultos con TDAH. Estos incluyen, pero no son los únicos,

- Memantina (antagonista glutamatérgico NMDA)
- Ácidos omega 3
- Antagonistas de los receptores histamínicos
- Ampaquinas (potenciador glutamatérgico)
- Aripiprozol (agonista parcial dopaminérgico usado como antipsicótico)
- Mazindol (estimulante general del SNC)
- Lobelina (un alcaloide natural)

Claramente, el desarrollo de los nuevos agentes farmacológicos refleja un creciente conocimiento de las bases neurobiológicas del trastorno.

## **Conclusiones y futuras direcciones**

Esta revisión ha intentado proporcionar una visión y una actualización de diversas áreas relevantes a la neurociencia del TDAH. El rápido ritmo de descubrimientos sobre la genética, la neuroimagen y el tratamiento farmacológico del TDAH casi asegura que esta revisión estará obsoleta en breve. Sin embargo, de esta revisión se pueden obtener diversas conclusiones:

- El TDAH es un trastorno altamente genético. El riesgo de tener TDAH se incrementa sustancialmente si

también hay un pariente de primer grado diagnosticado (incluyendo padres y hermanos);

- Se ha progresado rápidamente en la identificación de los factores de riesgo genético moleculares específicos del TDAH, pero dada la complejidad y heterogeneidad de esta condición clínica, es poco probable que se llegue a identificar un gen o genes específicos que puedan predecir con fiabilidad este trastorno,

- Actualmente, no se puede usar un test genético para predecir con fiabilidad el trastorno, lo que sería de gran utilidad clínica;

- Los métodos que estudian la interacción de los genes específicos y los sucesos medioambientales muestran buenas expectativas para predecir la presencia del trastorno;

- Se están empezando a identificar las variantes de los genes específicos que podrían ayudar a predecir qué pacientes se beneficiarían o experimentarían efectos adversos con ciertos tipos de intervenciones farmacológicas;

- Las técnicas de neuroimagen, incluyendo PET, RMN estructural y RMN funcional han mejorado rápidamente nuestro conocimiento sobre las regiones cerebrales específicas implicadas en la fisiopatología del TDAH;

- Las regiones implicadas primariamente incluyen parte del cerebelo y los circuitos que conectan el lóbulo frontal y el striatum; y

- Se ha evaluado un amplio número de agentes farmacológicos para el tratamiento del TDAH. Esto ayudará, probablemente, al clínico al incrementar el número de opciones disponibles para el tratamiento de los distintos tipos de pacientes.

A pesar de los avances en este campo durante los pasados 5-10 años, aún queda un largo camino para comprender completamente las causas del TDAH y

como tratarlo de la forma más eficaz. Las estrategias terapéuticas más prometedoras combinarán, muy probablemente, algunas de las áreas revisadas aquí. Por ejemplo, la combinación de técnicas genéticas y de neuroimagen puede utilizarse para evaluar que agente específico apuntan a los diferentes tipos de disfunción entre los distintos tipos de pacientes. Esta clase de trabajo permitiría un nivel sin precedentes de medicina individualizada en la identificación y el tratamiento de nuestros pacientes con TDAH. Aunque actualmente parece un sueño, el ritmo de nuestro progreso en la década pasada sugiere unas posibilidades casi ilimitadas para los años venideros.

La Bibliografía y las tablas de los artículos las pueden pedir a:  
avellanedaguri@gmail.com.

*Con la colaboración de:*



***CMBB*** & Asociados

**CMBB & ASOCIADOS, Corredores de Seguros, S.L.**

Londres, 27, Est. A 2<sup>a</sup>  
08029 BARCELONA

Teléfono 93 410 73 26  
Fax 93 419 32 96