



**DR. RAMOS-QUIROGA**  
**HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**  
**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

## **GUIÓN DE LA UNIDAD 6:**

### **ETIOPATOGENIA DEL TDAH**

**FACTORES AMBIENTALES Y TDAH**

**FISIOPATOLOGÍA DEL TDAH**

**BASES GENÉTICAS DEL TDAH**

**Tenga en cuenta que usted se encuentra en una Unidad de Muestra. Por lo que a continuación únicamente encontrará una pequeña parte del documento, y sólo una parte de sus tareas.**

### **1.1. ETIOPATOGENIA DEL TDAH**

Inicialmente, las hipótesis sobre la etiología del trastorno se centraron en la existencia de un posible daño cerebral, considerándose como causas principales lesiones producidas en el momento del parto (hipoxia) o una encefalopatía prenatal. Los signos neurológicos menores que mostraban los pacientes apoyaban estas hipótesis, así como los síntomas de hiperactividad que manifestaban los pacientes epilépticos o los niños con intoxicaciones por



plomo (Barkley 2006b). En la actualidad el TDAH se considera un trastorno de origen multifactorial, donde juegan un papel importante los factores genéticos y ambientales.

### 1.1.1. Factores ambientales y TDAH

Se considera que los factores ambientales explican alrededor del 20-30% de la varianza del TDAH. Se han observado diferentes factores ambientales biológicos relacionados con la presencia del trastorno como la contaminación por plomo, el consumo de nicotina o alcohol durante el embarazo y las complicaciones del embarazo y el parto, como el bajo peso al nacer. Asimismo, los factores ambientales de adversidad psicosocial también se han asociado a la presencia de TDAH (Faraone and Biederman 1998; Spencer et al. 2007b).

La contaminación por plomo se ha asociado a una mayor distractibilidad, hiperactividad, inquietud y un bajo funcionamiento intelectual (Needleman 1982). La participación del plomo en la etiología del TDAH tiene una importancia menor, ya que no explicaría la mayor parte de casos de TDAH (Faraone and Biederman 1998). En cambio, el consumo de nicotina o alcohol durante el embarazo se produce con mayor frecuencia en la población general, por lo que también tiene un interés a nivel de salud pública (Knopik 2009). Diferentes estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han observado que el consumo de nicotina durante el embarazo es un factor de riesgo independiente para presentar un TDAH (Fung and Lau 1989; Langley et al. 2007; Mick et al. 2002; Milberger et al. 1996; Thapar et al. 2003; Tizabi et al. 1997; van de Kamp and Collins 1994). En un metaanálisis se ha calculado que el consumo de nicotina durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo (OR: 2,39) de que el hijo manifieste un TDAH (Langley et al. 2005). Por otra parte, el riesgo de presentar la descendencia un TDAH o un trastorno disocial, asociado al consumo de nicotina durante el embarazo, es independiente para ambos

trastornos (Button et al. 2005). El consumo de alcohol también se ha implicado con el riesgo de TDAH (O'Malley and Nanson 2002), aunque la revisión de Linnet et al. no halló una relación tan clara con el consumo de alcohol durante el embarazo, como la observada con el de nicotina (Linnet et al. 2003). También se ha asociado a un mayor riesgo de síntomas de hiperactividad-impulsividad en la descendencia de mujeres con fenilcetonuria que presentaron unos niveles elevados de fenilalanina (Antshel and Waisbren 2003).

Las complicaciones del embarazo y el parto, como la eclampsia, la duración del parto, el distrés fetal, el parto con fórceps, el bajo peso al nacer o las hemorragias antes del parto, parecen predisponer a la aparición de un TDAH, ya que pueden ocasionar una situación de hipoxia, así como también, la menor edad y la mala salud de la madre (Barkley 2006b; Claycomb et al. 2004; Milberger et al. 1997; Sprich-Buckminster et al. 1993; Strang-Karlsson et al. 2008). En el trabajo de Sharp et al. se estudiaron 297 parejas de gemelos monocigotos con la finalidad de encontrar factores de riesgo ambientales asociados al TDAH (Sharp et al. 2003). Se reclutaron un total de 10 casos de un sólo hermano afectado de TDAH, observándose que el gemelo afectado de TDAH tenía más riesgo de presentar un bajo peso al nacer o complicaciones durante el parto. El mayor nivel de estrés psicológico de la madre durante el embarazo también se ha asociado a la presencia de TDAH (Linnet et al. 2003). Otros factores que se habían propuesto en el pasado, como la dieta, el consumo excesivo de azúcar o los aditivos alimentarios no se han sustentado a través de estudios sistemáticos (Spencer et al. 2007b; Wolraich et al. 1995).

Dentro de las causas ambientales, también se han relacionado con el TDAH las adversidades psicosociales. A partir de los estudios de Rutter, se definieron seis factores de riesgo en el marco del ambiente familiar que se asociaban a un mayor riesgo de alteraciones mentales en la infancia: desacuerdo matrimonial grave, clase social baja, familia numerosa, delincuencia paterna, trastornos mentales maternos y hogar adoptivo (Rutter et al. 1975). Ninguno de los



anteriores factores de forma aislada implicaba un mayor riesgo para padecer un trastorno mental, pero si se producían por lo menos dos factores (cualquiera de ellos) al mismo tiempo, el riesgo de psicopatología se cuadruplicaba, por lo que existía un riesgo interactivo. Los anteriores factores de Rutter se han asociado a la presencia de TDAH (Biederman et al. 1995b). En otros estudios se ha observado una asociación con baja formación académica de la madre, clase social baja y ser una familia monoparental (Barkley et al. 1990a). La presencia de psicopatología parental, sobre todo por parte de la madre, también se ha relacionado con mayor frecuencia en los niños con TDAH (Biederman et al. 1995b). No está claro el papel que puede tener la exposición a violencia durante la infancia, como factor de riesgo de TDAH, aunque teóricamente podría significar un riesgo, por las alteraciones que se producen en la plasticidad cerebral (Spencer et al. 2007b). Según Faraone et al. estos factores psicosociales no parecen ser específicos para el TDAH, ya que son factores de riesgo comunes entre los trastornos psiquiátricos (Faraone and Biederman 1998). Más bien, se comportarían como factores de predisposición ante una vulnerabilidad biológica o como agravantes del curso del trastorno.

### 1.1.2. Fisiopatología del TDAH

Los estudios de neuroimagen cerebral y los trabajos de neurofisiología realizados durante los últimos 25 años han aportado un mejor conocimiento de la neurobiología del TDAH a lo largo de la vida. Los resultados que se han observado son consistentes con la hipótesis de que el TDAH es un síndrome fronto-subcortical (Biederman 2005; Bush et al. 2005). A pesar de ello, los mecanismos neurobiológicos subyacentes al TDAH todavía no se conocen con exactitud. Los resultados de las investigaciones llevadas a cabo indican que las alteraciones en el sistema dopaminérgico son cruciales en la fisiopatología del TDAH, pero la naturaleza exacta de tales alteraciones todavía está por resolver (Volkow et al. 2007a). Estudios genéticos, preclínicos y clínicos apuntan hacia



una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica y/o noradrenérgica, lo que se ve corroborado por la efectividad clínica de fármacos psicoestimulantes, como el metilfenidato o las anfetaminas, que proporcionan notables mejoras en la impulsividad, inatención e hiperactividad (Faraone et al. 2002; Franke et al. 2008; Russell 2007a).

#### 1.1.2.1. Modelos fisiopatológicos del TDAH

En el año 1971, se propuso que los síntomas del TDAH eran debidos a una disfunción de los circuitos fronto-límbicos (Satterfield and Dawson 1971). Los autores sugirieron que un bajo control inhibitorio del córtex prefrontal sobre las funciones límbicas podría derivar en un TDAH. Los resultados de un estudio reciente con pacientes adultos apoyan la implicación de los núcleos de la base y el sistema límbico en el TDAH, ya que muestran un descenso de la actividad dopaminérgica en el núcleo caudado y en regiones límbicas (Volkow et al. 2007b). La hipótesis prefrontal del TDAH relaciona el trastorno con el córtex prefrontal dorsolateral, que se asocia con la capacidad de organización, planificación, con la memoria de trabajo y con disfunciones de la atención. Mientras que las alteraciones orbitales se han relacionado con la desinhibición social y trastornos del control del impulso (Spencer 2007). En la actualidad se considera clave en la comprensión biológica del trastorno la red neuronal fronto-subcortical-cerebelosa. Su correcto funcionamiento es crítico para las funciones ejecutivas y la regulación de las respuestas conductuales, como el control motor, la alerta, la atención y la inhibición (Berquin et al. 1998; Hale et al. 2000). También se ha sugerido considerar otras redes neuronales implicadas en la lateralización de la conectividad interhemisférica (Roessner et al. 2004). Por tanto, las disfunciones cerebrales del TDAH pueden implicar diferentes circuitos sin que necesariamente se afecten las funciones ejecutivas. Así, se ha propuesto que algunos pacientes también presentarían alteraciones en la motivación, en la coordinación motora y en la percepción del tiempo



(Banaschewski et al. 2005).

Se ha desarrollado un nuevo modelo explicativo de la fisiopatología del TDAH, conocido como el modelo dual de las funciones ejecutivas (FE) cognitivas y motivacionales (Sonuga-Barke 2005). Las FE cognitivas se refieren a procesos cognitivos que se ocupan de la conducta dirigida a objetivos, planificación y ejecución de tareas. Las FE motivacionales se relacionan a procesos de recompensa e impulso en la realización de acciones. Las FE cognitivas se han relacionado con un circuito cerebral dopaminérgico dorsal, mientras que las FE motivacionales se han asociado a un circuito ventral mesolímbico, también dopaminérgico, que conectaría el córtex prefrontal y el estriado.

Figura 1. Modelo funciones ejecutivas

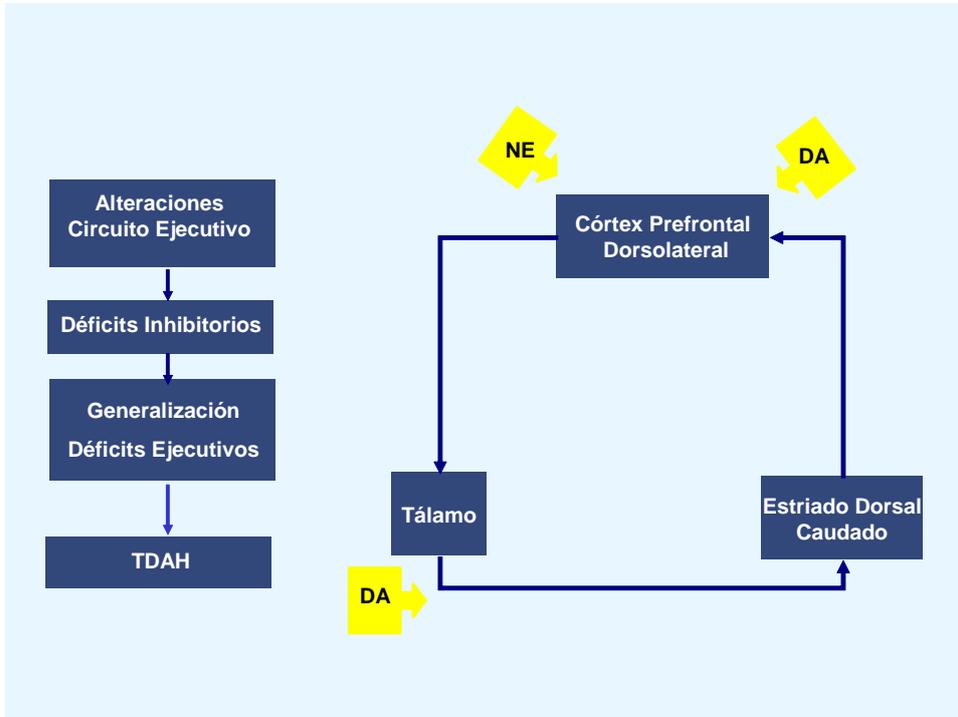
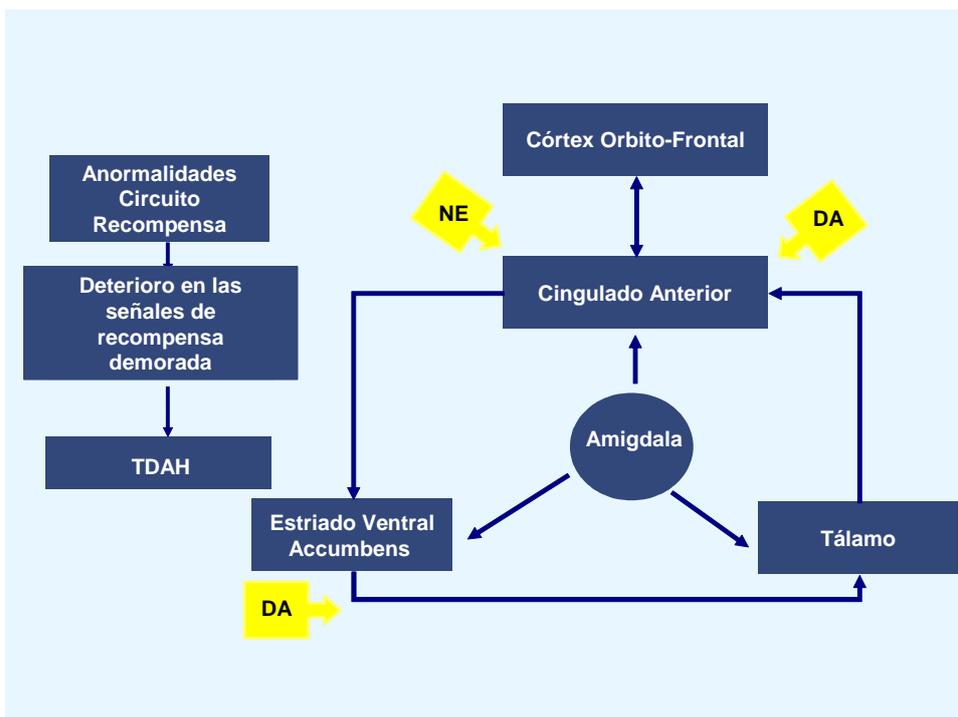


Figura 2. Modelo motivacional





En este sentido, el modelo dual propone alteraciones en estos circuitos, que clásicamente se consideraban funcional y anatómicamente distintos. Sin embargo, actualmente se ha observado que la información se puede propagar de un circuito a otro a través de conexiones talámico-córtico-talámicas (Zahm 1999) y estriado-nigro-estriatales (Haber et al. 2000) ofreciendo así una explicación anatómica a la influencia que ejercen las FE motivacionales sobre las cognitivas y viceversa (Sonuga-Barke 2005). De ahí que se suponga que funcionalmente los procesos de las FE motivacionales y los de las FE cognitivas se influyen mutuamente.

La mayor parte de las investigaciones neuropsicológicas y de neuroimagen, tanto en adultos como en niños, se han dirigido al estudio de las FE cognitivas, que se han considerado como la sintomatología neuropsicológica central, y para algunos autores única, del TDAH. De estos estudios se deriva la existencia de importantes similitudes entre ambos grupos. Es decir, los adultos, al igual que los niños con TDAH presentan déficits neuropsicológicos en tareas de memoria de trabajo, atención sostenida y control inhibitorio (Frazier et al. 2004; Schoechlin and Engel 2005; Seidman et al. 1998; Tucha et al. 2008).

#### 1.1.2.2. *Neuroimagen del TDAH*

Los trabajos de neuroimagen estructural han puesto de manifiesto que los niños con TDAH tienen una disminución del volumen cerebral total en comparación a los controles sin el trastorno (Carmona et al. 2005; Castellanos et al. 1996; Castellanos et al. 2002). Se ha calculado una reducción entre el 4,7% y el 5%. Los trabajos de neuroimagen estructural se han centrado en los circuitos implicados a nivel teórico en la fisiopatología del TDAH. Se ha observado una reducción del núcleo caudado, del globo pálido, del cerebelo y del cuerpo calloso (Berquin et al. 1998; Castellanos et al. 1994b; Durston et al.

2004; Tremols et al. 2008). Sin embargo, existen controversias sobre las diferencias de tamaño en función de la localización hemisférica (derecha o izquierda). Se ha observado una agregación familiar de las alteraciones estructurales, de forma que los familiares sin TDAH también presentan con mayor frecuencia las citadas alteraciones. En cambio, la reducción de tamaño del cerebelo parece ser exclusiva de los sujetos afectados, ya que los familiares sin el trastorno no muestran alteraciones del tamaño cerebelar (Castellanos et al. 2003; Durston et al. 2004). La combinación de estudios de neuroimagen estructural y de genética molecular han mostrado una relación entre el gen *DAT1*, que se expresa principalmente en los ganglios basales, y el volumen del núcleo caudado, y el gen *DRD4*, localizado fundamentalmente en el córtex prefrontal, y el volumen de la materia gris prefrontal, en pacientes con TDAH, sus familiares no afectados y los controles (Durston et al. 2005).

Respecto a los estudios de neuroimagen funcional, se ha observado mediante un trabajo con SPECT una hipoperfusión e hipofuncionamiento de las regiones estriatales en niños con TDAH en comparación con los controles (Lou et al. 1989). Precisamente, se ha propuesto como uno de los signos cardinales del trastorno, la disminución de la actividad estriatal. Mediante el empleo de la PET se han puesto de manifiesto en adultos con TDAH, diferencias en el metabolismo de la glucosa en el córtex prefrontal y premotor respecto al grupo control (Zametkin et al. 1990). La investigación de las bases biológicas del TDAH ha mostrado un especial interés por el funcionamiento del sistema dopaminérgico. En este sentido, se ha observado un incremento del 70% de la densidad del transportador presináptico de dopamina en adultos con TDAH respecto a los controles (Dougherty et al. 1999). Este aumento de la densidad parece modularse a la baja con el tratamiento con metilfenidato (Dresel et al. 2000; Krause et al. 2000).

La memoria de trabajo, la atención sostenida y el control inhibitorio son los procesos más utilizados en el estudio de la neuroanatomía funcional de los

adultos con TDAH (Bush et al. 1999; Bush et al. 2008; Rubia et al. 2000; Valera et al. 2005), obteniendo resultados muy similares a los observados en población infantil que apuntan a alteraciones frontoestriatales (Bush et al. 2005; Makris et al. 2008). Sin embargo, es difícil saber hasta qué punto los estudios en población infantil y en adultos son comparables, ya que el número de artículos publicados en TDAH adulto dista mucho de la enorme cantidad de investigaciones realizadas en TDAH infantil (Bush et al. 2005). Curiosamente, pese a que hay convergencia entre TDAH infantil y adulto en cuanto a los hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen funcional, se ha observado que ciertas alteraciones neuroanatómicas típicamente relacionadas con el TDAH se normalizan con la edad (Castellanos et al. 2002; Shaw et al. 2007), remarcando la necesidad de profundizar en el conocimiento de las bases cerebrales subyacentes a aquellos sujetos en los que el trastorno perdura en la vida adulta. Las técnicas de RM funcional han encontrado una disfunción del cíngulo anterior en adultos con TDAH mediante la realización del Test de Stroop. Los pacientes no activaban correctamente el cíngulo anterior en comparación a los controles (Bush et al. 1999). Diferentes trabajos con RM funcional muestran una hipofunción del córtex cíngulo anterior dorsal en el TDAH en tareas de control de la inhibición (Bush et al. 2005). Los resultados de los estudios de neuroimagen funcional son consistentes con los hallados en los estudios estructurales, implicando en la fisiopatología del TDAH la circuitería fronto-subcortical. En definitiva, puede afirmarse que el conocimiento de las bases neurales del TDAH adulto está todavía en sus inicios. Es más, no hay ningún estudio que haya abordado la interacción entre los circuitos de las FE cognitivas y motivacionales, a pesar de considerarse ya un eje central en los déficits del TDAH. De hecho, sólo se dispone de dos estudios que hayan examinado el circuito de las FE motivacionales aisladamente (Scheres et al. 2007; Strohle et al. 2008). Ambos hallaron una disminución en el estriado ventral que correlacionaba negativamente con los síntomas de hiperactividad e impulsividad, es decir, a mayor impulsividad menor activación del estriado ventral. Sin embargo la muestra de estos estudios era pequeña ( $n < 12$ ) y los

grupos no homogéneos en cuanto a las variables de medicación.

Otro aspecto central en la comprensión de la fisiopatología del TDAH es la respuesta clínica a la administración de psicoestimulantes, como el metilfenidato, y su relación con la mejora de la sintomatología (O'Gorman et al. 2008). Se sabe que los efectos del metilfenidato son dependientes de cada individuo y parcialmente condicionados por el estado del sistema dopaminérgico (Ludolph et al. 2008). Volkow et al. demostraron que la amplitud y dirección de los efectos del metilfenidato en el metabolismo regional de la dopamina dependen del estado de los circuitos cerebrales de las FE cognitivas y motivacionales (Volkow et al. 1997). En consecuencia, la buena/mala respuesta del metilfenidato y la integridad de las FE cognitivas/motivacionales parecen tener la misma base bioquímica.

#### 1.1.2.3. *Neurofisiología del TDAH*

Los estudios neurofisiológicos han sugerido diferencias entre pacientes con TDAH y controles en diferentes parámetros del EEG. El TDAH se asocia a un incremento de la onda theta, a un descenso de las ondas alfa y beta, y a un incremento del ratio theta/beta y theta/alfa (Barry et al. 2003a). Los trabajos con potenciales evocados indican que la amplitud de N2 y de P3 es menor en niños con TDAH que en los controles (Barry et al. 2003b; Overtom et al. 2002; Verbaten et al. 1994). Mediante la utilización de un actígrafo se ha observado que los adultos con TDAH en comparación a los controles, muestran mayor actividad durante el día y más problemas en el sueño (Boonstra et al. 2007). Los resultados de los estudios neuropsicológicos apoyan también la hipótesis de que existe una correlación entre las disfunciones ejecutivas y el TDAH, independientemente de la edad y del género (Boonstra et al. 2005).

Las áreas y circuitos cerebrales donde se han observado disfunciones en los pacientes con TDAH son especialmente ricas en catecolaminas, como

dopamina y noradrenalina. Estos neurotransmisores se han relacionado de forma directa con el mecanismo de acción de fármacos eficaces en el tratamiento del TDAH. Por otra parte, un modelo animal con ratas utilizado en el estudio del TDAH se basa en la producción de una lesión en las vías dopaminérgicas, mediante 6-hidroxidopamina, lo que provoca síntomas de hiperactividad en las ratas (Russell 2007b). En otros se emplea otro modelo que provoca disfunciones cognitivas, mediante una alteración en la neurotransmisión catecolaminérgica, a través de la administración crónica de dosis bajas de la neurotoxina (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP) (Faraone 2004).

Tanto la dopamina como la noradrenalina, son importantes para el funcionamiento correcto del córtex prefrontal y del cíngulo anterior, áreas relacionadas con la inhibición y con la atención (Biederman and Faraone 2005; Pliszka et al. 1996). A pesar de los resultados que relacionan estos dos neurotransmisores con el TDAH, los estudios centrados en los metabolitos catecolaminérgicos y las enzimas, tanto en suero como líquido cefalorraquídeo, muestran resultados dispares (Faraone and Biederman 1998; Pliszka et al. 1996; Zametkin and Rapoport 1987). Otros sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico y el nicotínico, también se han relacionado con el sistema dopaminérgico y el TDAH (Faraone and Biederman 1998; Livingstone et al. 2009; Winterer et al. 2007). En términos generales, se considera que en el TDAH existe una desregulación de las catecolaminas más que un déficit de las mismas. Así pues, se ha sugerido que el mal funcionamiento cognitivo de los sujetos con TDAH se debe a un estado hipodopaminérgico en el córtex prefrontal, mientras que la hiperactividad estaría asociada a un estado hiperdopaminérgico en el estriado (Solanto 2002). Por otra parte, podría existir un desequilibrio en la actividad relativa de las monoaminas, de forma que existiría una alta actividad dopaminérgica relativa a la actividad noradrenérgica y una baja actividad dopaminérgica relativa a la actividad serotoninérgica (Oades 2002).



## TAREA PARA EL ALUMNO

Puedes profundizar sobre el tema consultando el siguiente artículo **Lectura: Neuroanatomía del TDAH**. Encontrarás este artículo junto al resto de contenidos de la unidad.

### 1.1.3. Bases genéticas del TDAH

#### 1.1.3.1. Estudios de heredabilidad

A pesar de las investigaciones realizadas y del conocimiento de factores asociados a la presencia del TDAH, en la actualidad las causas del TDAH no se conocen. Aun así, existe una fuerte evidencia de que el TDAH tiene un marcado componente genético (Wallis et al. 2008). Se considera que el TDAH es un trastorno complejo con una base poligénica, donde la contribución aditiva de varios genes de efecto menor puede intervenir en la expresión del trastorno y a la vez interactuar con los factores ambientales descritos en el anterior apartado (Comings et al. 2000; Thapar et al. 2007a). Así, la acción combinada de variantes polimórficas funcionales en un cierto número de genes crearía una susceptibilidad al trastorno que no se expresaría en todos los ambientes (Bayes et al. 2005). Las evidencias sobre la elevada influencia de los factores genéticos en el TDAH se derivan de estudios familiares, estudios de gemelos y estudios de adopción (Faraone et al. 1991; Faraone and Doyle 2000; Ramos-Quiroga et al. 2007; Shelton et al. 2007; Thapar et al. 1999).

Los **estudios familiares** detectan una mayor frecuencia de TDAH en familias donde hay un miembro afectado con el trastorno que en aquellas sin miembros

con TDAH . Los familiares de primer grado (padres o hermanos) de pacientes con TDAH muestran un riesgo incrementado de presentar también el trastorno (Biederman et al. 1992; Biederman et al. 1990a; Biederman et al. 1991a; Cantwell 1972; Faraone et al. 1991; Frick 1991; Hechtman 1996; Manshadi et al. 1983; Morrison and Stewart 1971; Pauls et al. 1986; Schachar and Wachsmuth 1990; Welner et al. 1977). Los estudios muestran que los hermanos o padres de pacientes tienen un riesgo incrementado de TDAH, con un rango de, entre dos y ocho veces más que los sujetos sin familiares con el trastorno (Faraone and Biederman 1998). En el mismo sentido, se ha descrito que los hermanastros de pacientes con TDAH presentan un menor riesgo de TDAH en comparación a los hermanos con ambos padres biológicos comunes, lo que apoya la idea de una mayor influencia genética en el TDAH que no ambiental (Goodman and Stevenson 1989b). De forma global, el riesgo relativo de TDAH en los familiares de primer grado de los pacientes con el trastorno es entre 4,0 y 5,4 (Faraone et al. 2000c).

Los **estudios genéticos con gemelos** se iniciaron con el objetivo de poder dilucidar mejor la base genética del trastorno, ya que los estudios familiares no pueden discernir si es el ambiente familiar o los factores genéticos, lo que predispone en mayor o menor medida a la aparición de un TDAH. Estos estudios han demostrado de forma consistente una significativa participación de los factores genéticos en la varianza del TDAH y han permitido conocer el grado de heredabilidad del trastorno (Faraone et al. 2005; Thapar et al. 2007b). Los estudios de gemelos ofrecen valores de concordancia entre el 50% y el 80% en gemelos monozigóticos, y del 30-40% en gemelos dizigóticos, (Ramos-Quiroga et al. 2007; Thapar et al. 2007b). Las diferencias que se observan entre los estudios pueden estar principalmente determinadas por los instrumentos de evaluación utilizados y no tanto por diferencias reales en la heredabilidad (Derks et al. 2008; Hay et al. 2007; Polderman et al. 2007).

En un análisis conjunto de 20 estudios sobre gemelos, realizados en diferentes



contextos culturales, se ha estimado la heredabilidad del TDAH en un 76% (Faraone et al. 2005). Esto supone que el TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor heredabilidad, como se puede observar en la Figura 4.

**Hasta aquí ha visto únicamente una pequeña parte del Documento Guía de la Unidad complementaria sobre las causas y los mecanismos implicados en el TDAH, por lo que sólo ha podido acceder a una pequeña parte del documento, y sólo una parte de sus tareas.**