

Luis Augusto **Rohde**
Jan K. **Buitelaar**
Manfred **Gerlach**
Stephen V. **Faraone**
(Editores)

La Federación
Mundial de
TDAH
Guía



COMITÉ DIRECTIVO DE LA FEDERACIÓN MUNDIAL DE TDAH

Presidente

Prof. Luis Rohde
Universidad Federal de Rio Grande del
Sur
Departamento de Psiquiatría.
Porto Alegre, Brasil.

Vicepresidente

Prof. Juan Buitelaar
Universidad de Radboud
Nijmegen, Países Bajos.

Vicepresidente

Prof. Stephen Faraone
Universidad de Medicina del Norte de
la Universidad Estatal de Nueva York
(SUNY)
Siracusa, EUA.

Secretario General

Dr. Declan Quinn
Universidad de Saskatchewan
Saskatoon, Canadá.

Tesorero

Prof. Manfred Gerlach
Universidad de Wurzburg
Departamento de Psiquiatría, Trastornos
psicosomáticos y Psicoterapia Infantil y
del Adolescente.
Wurzburg, Alemania.

F293 La Federación Mundial de TDAH guía [recurso electrónico] /
Editores, Luis Augusto Rohde... [et al.]. – Porto
Alegre : Artmed, 2019.

ISBN 978-85-8271-578-9

1. Psiquiatría. 2. Trastornos por déficit de atención con
hiperactividad. I. Rohde, Luis Augusto.

CDU 616.89-008.47

Catalogación en la publicación: Karin Lorien Menoncin – CRB 10/2147

Luis Augusto **Rohde**
Jan K. **Buitelaar**
Manfred **Gerlach**
Stephen V. **Faraone**
(Editores)

La Federación
Mundial de
TDAH
Guía



2019

Copyright @ 2019 por la Federación Mundial de TDAH.

Todos los derechos reservados.

Portada: Paola Manica

Diseño gráfico y publicidad: TIPOS – diseño editorial y fotografía

Realizado por:

ARTMED EDITORA LTDA; a GRUPO A EDUCAÇÃO S.A. company.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana.

90040-340 – Porto Alegre – RS

Teléfono: +55 (51) 3027-7000 Fax: +55 (51) 3027-7070

São Paulo

Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63

01221-020, Villa Buarque, Sao Paulo – SP

Teléfono: +55 (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa-com-br

AUTORES

Luis Augusto Rohde (ed.) – Profesor de Psiquiatría, División de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidad de Rio Grande del Sur, Brasil.

Jan K. Buitelaar (ed.) – Profesor de Psiquiatría y Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, Departamento de Neurociencias Cognitivas, Centro Médico de la Universidad de Radboud. Investigador Principal en el Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour y en el Head of Karakter Child and Adolescent Psychiatry University Centre.

Manfred Gerlach (ed.) – Profesor asociado de Neuroquímica clínica, Departamento de Psiquiatría, Trastornos Psicósomáticos y Psicoterapia, de la Universidad de Wurzburg, Alemania.

Stephen V. Faraone (ed.) – Profesor distinguido de Psiquiatría, Universidad de Medicina del Norte de la Universidad Estatal de Nueva York (SUNY, por sus siglas en inglés), Siracusa, Nueva York, Estados Unidos de América.

David Coghill – Profesor de la Cátedra de Salud Mental del Desarrollo, de la Financial Markets Foundation, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias de la Salud, Universidad de Melbourne, Australia.

Denis van der Meer – Estancia de Investigación, Centro NORMENT, KG Jebsen para la Investigación en Psicosis, División de Salud Mental y Adicciones, Hospital Universitario e Instituto de Medicina Clínica, Universidad de Oslo, Oslo, Noruega.

Desiree Silva – Profesora de Pediatría, Universidad del Oeste de Australia, Australia.

Francisco R. de la Peña Olvera – Profesor de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, Universidad Nacional Autónoma de México. Jefe del Departamento de Investigación Clínica en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Ciudad de México, México.

Jennifer Richards – Investigadora post-doctoral, Universidad de Groningen, Centro Médico Universitario de Groningen, Departamento de Psiquiatría, Centro Interdisciplinario de Psicopatología y Regulación Emocional (ICPE por sus siglas en inglés), Groningen, Países Bajos.

Lino Palacios Cruz – Profesor asociado de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Profesor de la Facultad de Medicina, UNAM. Investigador en Ciencias Médicas nivel D de los Institutos Nacionales de Salud, México. Investigador Principal en el programa PROMETEO (TDAH), Departamento de Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Ciudad de México, México.

Olayinka Olusola Omigbodun – Profesora y Directora de Psiquiatría, en el Centro de Salud Mental para la Infancia y Adolescencia (CCAMH por sus siglas en inglés), Colegio de Medicina, Universidad de Ibadan; Consultora en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, University College Hospital, Ibadan, Nigeria.

Philip Asherson – Profesor de Psiquiatría en el King’s College London, Reino Unido.

Ryan J. Kennedy – Asociado clínico, Brown Clinic for ADHD and Related Disorders, Manhattan Beach, California, Estados Unidos de América.

Thomas E. Brown – Director de la Brown Clinic for ADHD and Related Disorders, Manhattan Beach California; Profesor Asociado Clínico Adjunto de Psiquiatría y Ciencias Conductuales en Keck School of Medicine, Universidad del Sur de California, Estados Unidos de América.

Tobias Banaschewski – Profesor de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Director Médico del Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia Infantil y de la Adolescencia, Subdirector, Instituto Central de Salud Mental, Manheim, Alemania.

Wai Chen – Profesor de Psiquiatría Infantil, Universidad del Oeste, Australia. Consultor de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, Departamento de Salud, Oeste de Australia.

Yi Zheng – Profesor de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, Hospital Anding de Beijing, Capital Medical University, Beijing, China.

EDITORES ADJUNTOS

Brasil Fausto Campani, Júlia Stocchero Amaro, Márcio Lemos Sônego

China He Fan, Qi Yanjie, Huang Huanhuan, Qi Junhui, Chen Sijian, Luo Jie, Yin Shengjian

México Adriana Arias Caballero de Miguel, Frinné Galicia Moreno, Miriam T. Serment Azuara, María Rosa Palacios Heredia

PREFACIO

Si realiza una búsqueda en *PUBMED* o en *Web of Science* utilizando los términos “*TDAH*” o “*Trastorno por déficit de atención*” su pantalla inmediatamente mostrará alrededor de cincuenta mil referencias. Si busca en *Google*: “*TDAH/Libro de Déficit de atención*” se ofrecerá de manera instantánea un diluvio de títulos al respecto. A partir de esta evidencia surge una primera pregunta: ¿Por qué otro libro sobre TDAH?

Como parte de las actividades del actual comité directivo de la *Federación Mundial de TDAH*, los organizadores de este libro pensaron que nuestra federación tiene la responsabilidad única y excepcional de poner especial atención en los pediatras, psiquiatras, psicólogos y otros profesionales de la salud mental de países de bajos y medianos ingresos (*PBMI*). Muchos de estos colegas tienen poco o nulo acceso a información sobre el trastorno. Así, este no es otro libro más en “*el océano de literatura sobre TDAH*” es el único libro diseñado con varias características para permitir un fácil acceso a los colegas que se encuentran en *PBMI*. Dichas características son las siguientes:

Primero, el libro es de acceso libre. Los profesionales de *PBMI* difícilmente pueden comprar libros de trastornos específicos. *Segundo, será un libro electrónico,* la distribución de copias impresas es muy cara para la mayoría de los profesionales que viven en *PBMI*. Las encuestas mundiales recientes han mostrado que más de 3 mil millones de personas globalmente tienen un teléfono inteligente; 6 mil millones lo tendrán en 2020. En nuestra época, los teléfonos inteligentes están más al alcance para cualquier ser humano que el agua potable, la plomería de interiores y la electricidad estable. *Tercero, hemos preparado versiones en inglés, español y chino,* los cuáles son los tres idiomas más hablados en el mundo, permitiéndonos llegar a cerca del 25% de la población mundial. Aquí nos gustaría agradecer especialmente a nuestros colaboradores jóvenes: *Adriana Arias Caballero, Frinné Galicia Moreno, Miriam Tatiana Serment Azuara y María Rosa Palacios Heredia* de México, *He Fan, Qi Yanjie, Huang Huanhuan, Qi Junhui, Chen Shijian, Luo Jie y YinShen-*

gjian de China, Fausto Campani, Julia Amaro y Mauricio Sônego de Brasil por sus esfuerzos inestimables.

Cuarto, nuestro libro se enfoca en lo que consideramos los profesionales de los **PBMI** tienen que saber acerca de “*lo esencial*” para diagnosticar y manejar el TDAH en su práctica clínica cotidiana. Por esta razón decidimos que se tratara de un libro con 6 capítulos puntualizando lo más relevante en la evaluación y en el cuidado de aquellos afectados por este trastorno y sus familias, así mismo, también incluimos información básica epidemiológica y factores de riesgo.

Quinto, este libro estuvo diseñado y escrito por un grupo internacional para una audiencia internacional. Fuimos muy afortunados de contar con un grupo de extraordinarios investigadores y clínicos que escribieron estos seis capítulos y cuentan con una amplia trayectoria de experiencia en diferentes aspectos del tratamiento del TDAH. Nuestro profundo agradecimiento a: David Coghill, Dennis van der Meer, Desiree Silva, Francisco R. De la Peña Olvera, Jennifer Richards, Lino Palacios Cruz, Olayinka Olusola Omigbodun, Philip Asherson, Ryan J. Kennedy, Thomas. E. Brown, Tobias Banachewski, Wai Chen y Yi Zheng. Estamos orgullosos de remarcar que tuvimos representantes de todos los continentes en nuestro equipo reforzando la extensión de nuestra Federación y nuestro respeto por la diversidad.

Este libro solamente fue posible con la colaboración de nuestro socio editorial *Artes Médicas* que de forma expedita y sencilla entendieron la relevancia de esta propuesta y trabajaron en ella eficientemente para hacerla posible. Este equipo editorial, también realizaron las versiones en línea e impresa al portugués a un precio razonable. Nuestro especial agradecimiento al equipo productor, *específicamente a Claudia Bittencourt* quien trabajó de cerca con nosotros en esta iniciativa, haciendo el proceso fácil y efectivo.

Confiamos en que el libro de la **Federación Mundial de TDAH** será útil en el ámbito clínico para una proporción sustancial de profesionales de la salud de **PBMI** que tratan a pacientes con TDAH. Aún más, esperamos que, al final del día, el TDAH sea reconocido de forma más adecuada en estos países y que el sufrimiento de estos pacientes y sus familias sea mitigado por intervenciones basadas en la evidencia científica que sean factibles de implementarse en este contexto.

Luis Augusto Rohde
Jan K. Buitelaar
Manfred Gerlach
Stephen V. Faraone
(Editores)

CONTENIDO

1.		
CONCEPTOS ESENCIALES DE LA ETIOLOGÍA DEL TDAH		1
Stephen V. Faraone, Lino Palacios Cruz, Francisco R. de la Peña Olvera		
2.		
ENTENDIENDO LO ESENCIAL EN LA NEUROBIOLOGÍA DEL TDAH		19
Jan K. Buitelaar, Dennis van der Meer, Jennifer Richards		
3.		
EVALUACIÓN DEL TDAH A LO LARGO DE LA VIDA		47
Luis Augusto Rohde, David Coghill, Philip Asherson, Tobias Banachewski		
4.		
ESTABLECIENDO UN PLAN PSICOSOCIAL PARA EL MANEJO DEL TDAH		71
Thomas E. Brown, Ryan Kennedy		
5.		
ORGANIZACIÓN E INDICACIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL TDAH		93
David Coghill, Wai Chen, Desiree Silva		
6.		
HABLANDO ACERCA DE TDAH CON LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS		124
Luis Augusto Rohde, Olayinka Olusola Omigbodun, Manfred Garlach, Yi Zheng		

CONCEPTOS ESENCIALES DE LA ETIOLOGÍA DEL **TDAH**

Stephen V. **Faraone**
Lino Palacios **Cruz**
Francisco R. de la **Peña Olvera**

Por décadas, muchos científicos han estado en la búsqueda de la etiología del *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)*. Esta búsqueda ha sido motivada por la creencia de que si podemos encontrar las causas de este trastorno podremos ser capaces de mejorar nuestra comprensión sobre la psicopatología relacionada al *TDAH* y por lo tanto, descubrir tratamientos más precisos o incluso, prevenir el inicio de esta condición frecuentemente discapacitante. De esta manera, consideraremos dos fuentes etiológicas: 1) Las variantes del *ADN* codificadas en nuestro genoma y 2) Los factores medioambientales compartidos y no compartidos que impactan en el desarrollo del cerebro.

CAUSAS GENÉTICAS DEL TDAH

EPIDEMIOLOGÍA

La primera evidencia acerca de la heredabilidad del *TDAH* proviene de varios estudios basados en familias. Estos trabajos mostraron que los hermanos, las madres y los padres de niños y adolescentes diagnosticados con *TDAH* tienen un mayor riesgo de padecer este trastorno. La *Figura 1.1* muestra ejemplos de los pri-

meros estudios basados en familias. La *Figura 1.1A*, muestra el riesgo de presentar *TDAH* para los hermanos, encontrado por Manshadi y cols.,¹ el cual es especialmente interesante debido a que los pacientes en este estudio eran adultos. Estos estudios fueron la primera evidencia de que el *TDAH* podría tener un componente genético. Esta misma evidencia científica, también alerta a los clínicos que tratan a niños y adolescentes con *TDAH* acerca de que muchos de los padres de esos sujetos afectados también podrían tener este trastorno, lo cual podría dificultarles seguir las instrucciones sobre el tratamiento médico o psicosocial para sus hijos.

Puesto que los trastornos pueden agruparse en familias secundario a causas medioambientales, tal y como ocurre con las infecciones o proximidad mutua a toxinas, es esencial considerar los estudios de adopción y de gemelos cuando se trata de evaluar el posible componente genético en la etiología de *TDAH*. Un ejemplo se muestra en la *Figura 1.2*. Aquí se muestra que las tasas de *TDAH* son mayores entre los familiares biológicos de niños no adoptados con *TDAH* que en los familiares adoptivos de los niños con *TDAH* adoptados. El riesgo de los familiares adoptivos para el *TDAH* es similar al riesgo de los familiares de niños que no tienen *TDAH*.^{2,3} *Este hallazgo sugiere que la transmisión familiar del TDAH esta mediada por la relación genética.*

Los estudios en gemelos son el método más poderoso para separar el componente genético de las causas ambientales. Los estudios de gemelos se basan en un experimento natural, en el cual, los gemelos monocigóticos (*MZ*) o idénticos comparten casi todo su *ADN*; en contraste, los gemelos dicigóticos (*DZ*) o fraternales comparten, en promedio, el 50% de su *ADN*. Los gemelos *DZ* no son más similares genéticamente entre sí que los hermanos ordinarios. Al estudiar a los gemelos *MZ* y *DZ*, se puede calcular la heredabilidad estadística, la cual se refiere al porcentaje de la etiología del *TDAH* atribuible a las variaciones del *ADN*. A lo largo de este texto utilizamos “*variante del ADN*” en vez de “*genes*”, debido a que gran parte de nuestro *ADN* no está integrado por genes. Más bien, aporta las instrucciones que crean las moléculas especiales que regulan la manera en cómo se expresan los genes.

Se han realizado 37 estudios en gemelos sobre *TDAH*. Para una revisión, se recomienda la lectura de Faraone y Larsson.⁴ *Al considerar todos los estudios en conjunto, se calcula una heredabilidad del 74% para TDAH. Esta heredabilidad del TDAH no difiere por el sexo del individuo y es la misma para los síntomas de inatención e hiperactividad-impulsividad.* Los estudios en gemelos han ayudado también a probar si el *TDAH* se describe mejor como un trastorno categórico o como un rasgo continuo en la población. Estos trabajos sugieren que el *TDAH* se define mejor como un rasgo cuantitativo que oscila en un rango que varía de inexistente a leve, moderado y grave. Bajo este modelo, el diagnóstico de *TDAH* es el extremo de un rasgo que ocurre en todos los individuos. Como lo discutiremos más adelante, estos datos tienen implicaciones clínicas, sobre cómo, el clínico, debe establecer el nivel de umbral/sub-umbral de los casos de *TDAH* que son referidos a entornos clínicos.

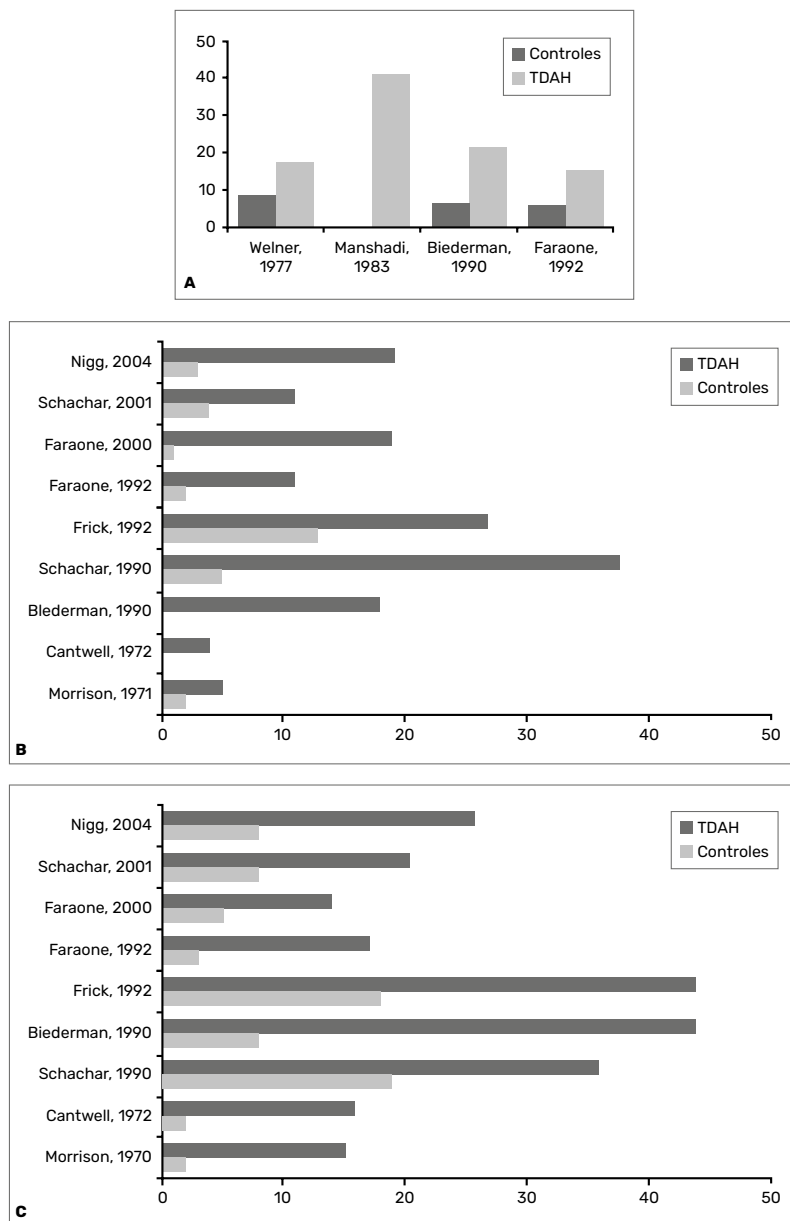


Figura 1.1

(A) Frecuencia del diagnóstico de *TDAH* en los hermanos de niños con *TDAH* y controles;
(B) frecuencia del diagnóstico de *TDAH* en las madres de niños con *TDAH* y controles;
(C) frecuencia del diagnóstico de *TDAH* en los padres de niños con *TDAH* y controles.

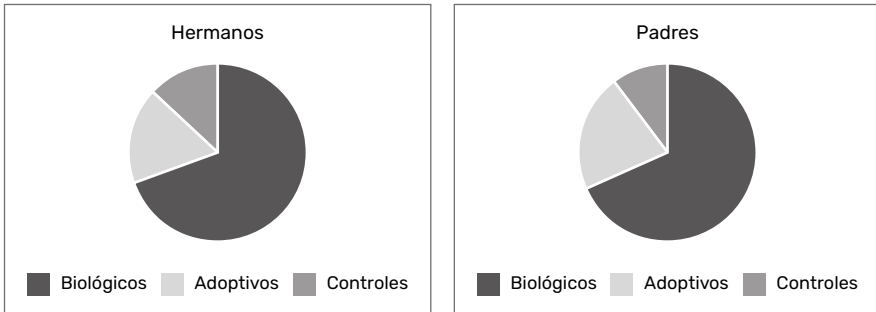


Figura 1.2

Porcentaje de TDAH en hermanos y padres basado en estudios de adopción.

Datos a partir de Sprich y cols.³

Los estudios en gemelos han sido también utilizados para esclarecer el desarrollo y persistencia del *TDAH* desde la infancia hasta la edad adulta. La heredabilidad del *TDAH* diagnosticado clínicamente en adultos es del 72%, dato que es similar al encontrado en niños.⁵ Como fue expuesto por Faraone y Larsson,⁴ la heredabilidad del *TDAH* es estable durante la transición de la niñez a la vida adulta, aunque tanto los componentes genéticos estables y dinámicos afectan la expresión del *TDAH* desde la juventud a la etapa de la adultez temprana. El componente estable se refiere a un grupo de factores de riesgo genéticos que influyen en la expresión del *TDAH* a lo largo de la vida. El componente dinámico se refiere a los efectos genéticos que se activan y desactivan durante el desarrollo. Este componente dinámico es el que probablemente explica la variabilidad de la edad de inicio del *TDAH* y la variabilidad en la persistencia del trastorno hasta la vida adulta. Para una revisión de la genética implicada en el *TDAH* en la etapa adulta se recomienda revisar a Franke y cols.⁶

De acuerdo a la revisión realizada por Faraone y Larsson,⁴ los estudios en familias y en gemelos nos han enseñado mucho acerca de la transmisión familiar del *TDAH* y de sus trastornos comórbidos. Tanto los estudios epidemiológicos como los clínicos han documentado que los niños y adultos con *TDAH* tienen un riesgo mayor para presentar trastorno antisocial, trastorno del espectro autista (*TEA*), trastornos de ansiedad, trastornos afectivos y trastornos por consumo de sustancias. Exceptuando a algunos trastornos de ansiedad, cada uno de estos trastornos se agrupan en familias junto con el *TDAH*. De hecho, los estudios de gemelos que estudian los trastornos de inicio en la infancia, indican que cerca de la mitad de la comorbilidad entre estos trastornos es debida a factores genéticos. Hay muchos estudios en gemelos que han estudiado al *TDAH* y al *TEA*. Como grupo, estos trabajos muestran que estos dos trastornos comparten factores de riesgo genéti-

cos. De esta manera es esencial que los clínicos comprendan el hecho de que el *TDAH* comparte causas genéticas con otros trastornos psiquiátricos. Esta evidencia abona en contra de la idea de que cuando dos trastornos co-ocurren, solo el trastorno “*primario*” debería ser tratado y el otro trastorno debe ser visto como un fenómeno secundario. De esta manera, en la práctica clínica actual más bien se sugiere que todos los trastornos sean tratados secuencialmente empezando por la condición más grave o que sea el motivo de consulta.⁷

GENÉTICA MOLECULAR

En 1990, los estudios de genética molecular sobre *TDAH* estaban en su mayoría limitados a estudios de asociación de genes candidatos. Los genes candidatos fueron elegidos basados en las teorías etiológicas del *TDAH*, la mayoría de las cuales se derivaron de la observación de medicamentos efectivos para el *TDAH* que modulan circuitos dopaminérgicos y noradrenérgicos en el cerebro. Los estudios de asociación seleccionan un marcador genético que se encuentra ya sea dentro o al menos cerca del gen y determina si una versión de ese marcador es más común en personas con *TDAH* en comparación con personas sin *TDAH*. El marcador puede ser un par de bases de *ADN* conocido como un polimorfismo de nucleótido único (*SNP* por sus siglas en inglés) o un tramo más largo de *ADN* compuesto por varios *SNP*'s. Las variantes de *ADN* usadas como marcadores usualmente no tienen una significancia funcional. Estas, sólo se utilizan para localizar el gen en el genoma. Cuando existe una asociación positiva, podemos concluir que una variante causal de *ADN* está localizada en algún lugar cercano al marcador.

En un meta-análisis de genes candidatos, Gizer y cols.,⁸ encontraron ocho variantes de *ADN* asociadas al *TDAH*. Estas variantes señalaron: al gen del transportador de serotonina (*5HTT*), al gen del transportador de dopamina (*DAT1*), a los genes de los receptores de dopamina *D4* (*DRD4*) y *D5* (*DRD5*), al gen del receptor de serotonina 1B (*HTRB1B*) y al gen que codifica para una vesícula sináptica que regula la proteína conocida como *SNAP25*. Un meta-análisis que se limitó a estudios en adultos encontró una asociación entre el *TDAH* en la etapa adulto con el inhibidor 1 de angiogénesis cerebral asociado a proteína 2 (*BAIAP2*), factor que regula el crecimiento neuronal.⁹ Ambos meta-análisis encontraron que nos obstante sus resultados alcanzaron significancia estadística, la magnitud de la asociación fue pequeña, traduciéndose su riesgo en razones de momios (OR por sus siglas en inglés) menores a 1.5.

Teniendo en cuenta que el genoma humano contiene alrededor de 20,000 genes que codifican proteínas junto con regiones reguladoras que moderan la expresión de estos genes, los estudios de genes candidatos tienen un alcance notablemente limitado. Para superar este problema, se desarrollaron los estudios de *GWAS*. Estos estudios analizan las variantes de *ADN* en todo el genoma para proporcionar

información sobre la asociación del *TDAH* a cualquier gen o elemento regulador. Dado que esto requiere pruebas estadísticas de millones de *SNPs*, se necesitan muestras muy grandes para lograr resultados confiables. Para alcanzar este objetivo en el caso del *TDAH*, se formó un consorcio mundial de investigadores para reunir una muestra de 20,183 personas con *TDAH* y 35,191 controles.¹⁰ El estudio encontró que doce locus en el genoma albergan una variante de *ADN* que incrementaba el riesgo para presentar *TDAH*. Uno de estos locus es especialmente interesante debido a que implica al gen *FOXP2*. Las variantes de este gen son conocidas por incrementar el riesgo de trastornos del habla y del lenguaje.

Muchos otros locus descubiertos por el *GWAS-TDAH* implicaron genes que son expresados en el cerebro y podrían estar presuntamente involucrados en el trastorno. Sin embargo, ninguno de ellos fueron de los genes candidatos que habían sido estudiados y descubiertos en los 90's. De entre ellos, solo el *SLC9A9* mostró una asociación débil con el *TDAH*. Este gen codifica una proteína que regula el reciclaje de los receptores y transportadores a la membrana sináptica. ¿Entonces, estaban equivocados los investigadores en los 90's acerca de los genes candidatos que ellos propusieron? posiblemente. Sin embargo sabemos, a partir de *GWAS* de otros trastornos psiquiátricos, que necesitaríamos grandes muestras (cientos de miles) para detectar la mayoría de las variantes del *ADN* que incrementan el riesgo para *TDAH*.

Tal vez el descubrimiento más importante que proviene del *GWAS-TDAH*, fue el resultado de un análisis estadístico complejo que concluyó que debe de ser un trastorno poligénico. Por poligénico nos referimos a que muchísimas variantes de *ADN* (entre decenas a cientos de miles) pueden afectar el riesgo para presentar el trastorno. Cuando Demontis y cols.¹⁰ analizaron la poligénesis del *TDAH* como un solo set de genes, encontraron que los marcadores de *SNPs* implicaban mayormente regiones del genoma conocidas por su significancia biológica, junto con elementos regulatorios específicos para el sistema nervioso central. Cada una de las variantes poligénicas tiene un tamaño de efecto muy pequeño por lo que se necesitan muchas para desarrollar el trastorno. Esto significa que todos portamos



Link a la página



<https://www.youtube.com/watch?v=sfHDoD01eqc>

alguna variante del *ADN* asociada con el *TDAH*, pero solo algunos tienen el número suficiente de variantes requeridas para ser afectados por el trastorno. Como recordarán de la discusión previa, en donde revisamos los estudios en gemelos, el *TDAH* tiene un porcentaje de heredabilidad del 74%. Los datos del *GWAS* permitieron que calculáramos la heredabilidad de los *SNPs* que forman la arquitectura poligénica del *TDAH*, el resultado fue de 22%. Esto indica que los poligenes representan aproximadamente un tercio de la heredabilidad del *TDAH*.

El descubrimiento del riesgo poligénico del *TDAH* proporciona una herramienta útil para el estudio de la superposición genética entre el *TDAH* y otros trastornos y/o rasgos. Por ejemplo, varios estudios poblacionales han calculado las puntuaciones de riesgo genético para *TDAH* en jóvenes, al mismo tiempo que son evaluados para sintomatología del trastorno. Dichos estudios mostraron que los individuos con mayor riesgo genético para *TDAH* tienen más síntomas de *TDAH*. Este hallazgo confirma la conclusión de los estudios de gemelos, donde la susceptibilidad genética al *TDAH* sería más bien un rasgo de variabilidad continua en la población que conduce a un amplio rango de expresión de los síntomas. Para más detalle revisar a Faraone y Larsson.⁴

Además de los síntomas de *TDAH*, Demontis y cols.¹⁰ correlacionaron el riesgo poligénico del *TDAH* con 220 trastornos y rasgos. Ese trabajo, junto con otros estudios, han confirmado los reportes de estudios familiares y en gemelos que sugieren que el *TDAH* comparte el riesgo genético con el trastorno de conducta, el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar. Por lo tanto, la comorbilidad psiquiátrica observada en los pacientes con *TDAH*, al menos en parte, se debe a que comparten los factores de riesgo genético que forman parte del puntaje de riesgo genético del *TDAH*. Además de estas asociaciones ya esperadas, Demontis y cols.¹⁰ encontraron también que el riesgo genético para el *TDAH* estaba correlacionado con el riesgo genético para otros rasgos. Se observaron correlaciones positivas con obesidad y tabaquismo e identificaron correlaciones negativas con el número de años de educación, finalización de estudios universitarios, coeficiente intelectual y bienestar subjetivo. Estas correlaciones son consistentes con lo que hemos aprendido de los estudios clínicos del *TDAH*. También surgieron varias correlaciones novedosas. El riesgo genético para *TDAH* sugiere que las personas que lo padecen tiene más riesgo de presentar enfermedad arterial coronaria y cáncer de pulmón. El puntaje de riesgo para *TDAH* se correlacionó positivamente con tener una familia numerosa y tener hijos a una edad temprana. Estos hallazgos son consistentes con estudios longitudinales del *TDAH*. Las puntuaciones altas del riesgo genético para este trastorno también predijeron muerte de la madre y el padre de los entrevistados a edad temprana. Este hallazgo podría deberse al riesgo genético compartido con obesidad y otras condiciones médicas.

Hasta el momento, solo hemos discutido variantes comunes del *ADN*, es decir, aquellas que ocurren en más del uno por ciento en la población. Nuestra idea actual es que la predisposición genética para la mayoría de los casos de *TDAH* se debe

a estas muchas variantes comunes que constituyen el riesgo poligénico para el trastorno. Dicho esto, los investigadores también han descubierto variantes poco comunes que causan TDAH o síntomas del mismo. Los primeros reportes acerca de las variantes poco comunes provienen de estudios de síndromes de anomalías cromosómicas, como el síndrome velo-cardio-facial, el síndrome X-frágil, el síndrome de Turner, la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis, el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Williams. Los síntomas de TDAH se observan con frecuencia en pacientes con estas condiciones.

Aunque los *GWAS* fueron desarrollados para analizar variantes comunes, este método también puede detectar variantes grandes y poco comunes en el número de copias de variantes (*CNV's* por su siglas en inglés). Los *CNV's* eliminan o duplican una gran parte del *ADN* que podría contener parte de un solo gen o varios genes en su totalidad. Debido a que muchos de estos *CNV's* crean lesiones genómicas amplias, parecen tener serias consecuencias para el funcionamiento génico. La mayoría de los estudios de estas variantes poco comunes en *TDAH* han encontrado una carga incrementada entre pacientes con *TDAH* comparados con controles. Estos datos han sido resumidos por Thapar y cols.,¹¹ quienes reportaron que las deleciones y duplicaciones se encuentran igualmente sobrerrepresentadas en muestras de individuos con *TDAH*. Las *CNV's* encontradas en estudios de *TDAH* mostraron cierto traslape con las *CNV's* encontradas en estudios de esquizofrenia y *TEA*. Thapar y cols.,¹¹ mostraron además la presencia de genes afectados por *CNV's* característicos del *TDAH* en otras vías biológicas: en transporte de electrones respiratorios, en el proceso catabólico del compuesto organitrógeno, en la actividad del transportador transmembrana, en el proceso catabólico derivado de carbohidratos, en la actividad de ligandos de canales de iones, en la actividad de la metiltransferasa, en el transporte transmembrana y en la actividad del canal dependiente de iones.

Otro enfoque para el descubrimiento de variantes poco comunes utiliza la secuenciación del genoma completo o secuenciación del exoma completo. Estos métodos se utilizan para descubrir *SNP's* poco comunes, que se denominan variantes únicas raras de nucleótidos (*SNV's*). Debido a que estos estudios de secuenciación están aún en etapas tempranas, es demasiado pronto para sacar conclusiones firmes sobre el papel de los *SNV's* en el *TDAH*. Para una revisión a detalle lea Faraone y Larsson.⁴

RESUMEN DE LAS CAUSAS GENÉTICAS DEL TDAH

No hay duda de que las personas con *TDAH* tienen variantes del *ADN* que operan por vía de mecanismos desconocidos para causar inatención, hiperactividad e impulsividad. La mayor parte de las variantes son bastante comunes, tanto como para decir que todos tenemos un riesgo genético para el *TDAH*. Esto crea una

arquitectura genética poligenética y apoya la idea de que el riesgo para el *TDAH* y su expresión en los síntomas es más bien un rasgo que varía continuamente en la población. Para los clínicos, esto significa que las personas que acuden a la clínica con síntomas por debajo del umbral pueden tener algún riesgo biológico para el *TDAH* aunque no cumplan con los criterios completos de diagnóstico.

CAUSAS MEDIOAMBIENTALES DEL TDAH

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS CAUSAS MEDIOAMBIENTALES DEL TDAH

Al analizar la causalidad, los estudios de riesgo de variantes del *ADN* tienen una ventaja clara sobre los estudios del medioambiente. Nuestro genoma existe antes de nuestro nacimiento. Entonces, cuando los científicos descubren una asociación entre el *TDAH* y una variante del *ADN*, es claro que el tener *TDAH* no es causa de que alguien tenga una variante específica de *ADN*, pero tener una variante de *ADN* podría lógicamente aumentar el riesgo de desarrollar *TDAH*. Los estudios del medioambiente son menos claros. Por ejemplo, si un estudio documenta que la pobreza se asocia con el *TDAH*, esto significaría que la desnutrición, el estrés y otros factores concomitantes de la pobreza incrementarían el riesgo para desarrollar este trastorno. Pero también es posible que tener *TDAH* lleva a tener menores niveles de educación, bajo desempeño laboral y por lo tanto incrementa el riesgo de esos padres con alto riesgo genético para *TDAH* de vivir en pobreza. De esta manera, uno debe siempre mantener en mente el potencial de tal “causalidad en reversa”, cuando se evalúan los factores de riesgo medioambientales y analizar si estos han sido considerados por los estudios relevantes. Por lo anterior se debe mantener en mente que cuando un miembro de un par idéntico de gemelos tiene *TDAH*, el riesgo que presenta el otro gemelo para presentar el trastorno es del 50%. Por lo tanto, el factor de riesgo ambiental debe contribuir a la etiología del *TDAH*.

Algunos riesgos medioambientales se deben a la exposición a toxinas, falta de nutrientes o por traumatismos. Muchos estudios han examinado el efecto del hierro y zinc en el *TDAH*, ya que ambos elementos son esenciales en la producción de noradrenalina y dopamina en el cerebro. En un meta-análisis, Scassellati y cols.¹² reportaron que la deficiencia de hierro estaba asociada con el *TDAH*. También encontraron que el *TDAH* se asociaba con bajos niveles de zinc en la sangre. De entre todas las toxinas estudiadas en los pacientes con *TDAH*, la evidencia más contundente implica a la contaminación por plomo. En su meta-análisis Scassellati y cols.¹² encontraron que comparado con los controles, los casos con *TDAH* tenían más probabilidades de haber estado expuestos al plomo.

Muchos estudios han probado la idea de que el embarazo y las complicaciones del parto (*CP*) puedan causar *TDAH* al dañar el cerebro en las etapas tempranas

de su desarrollo. Aunque la literatura presenta resultados contradictorios, tiende a apoyar la idea de que las *CP* son consideradas como factores de riesgo para el *TDAH*. Cuando las *CP* se les ha implicado en el desarrollo del *TDAH*, típicamente se relacionan con la privación de oxígeno por periodos prolongados para el desarrollo del feto, no así con eventos agudos. Entre las *CP* más investigadas se encuentran la prematuridad y el peso bajo al nacer. Un meta-análisis reciente asoció para aquellos bebés que presentan prematuridad y peso muy bajo al nacer, un incremento en el riesgo hasta de tres veces para presentar *TDAH* en el futuro.¹³ Sin embargo, es importante mantener en mente que la prematuridad y el peso bajo al nacer son también factores de riesgo para otros trastornos mentales. De todas maneras, cada vez que un clínico evalúa a individuos con historial clínico de prematuridad o bajo peso al nacer es recomendable que el profesional de la salud considere realizar una evaluación para *TDAH*.

La exposición prenatal al tabaco ha sido ampliamente estudiada como un factor de riesgo para el *TDAH*. Está bien documentado que fumar durante el embarazo pone al feto en riesgo a *CP*, incluyendo el peso bajo al nacer, el cual se ha asociado con el *TDAH*. La exposición prenatal al tabaco pone al feto en mayor riesgo de sufrir hipoxia, esta última condición asociada con el *TDAH*. Aunque el meta-análisis de Langley y cols.,¹⁴ llegó a la conclusión de que los niños cuyas madres fumaron durante el embarazo tenían 2.4 veces mayor riesgo para desarrollar *TDAH*, esta continúa siendo un área de debate ya que se sabe que el *TDAH* y su riesgo poligénico están asociados con conductas de fumar. En otras palabras, las madres que tienen *TDAH* fuman más que las madres sin *TDAH*, por lo que el riesgo proviene de los factores genéticos relacionados al *TDAH* y no propiamente del tabaquismo en sí mismo. Aquellos que apoyan la hipótesis del consumo de tabaco prenatal como causa del *TDAH*, fundamentan la plausibilidad biológica, al hacer notar que la nicotina al igual que los medicamentos estimulantes, regula la actividad del transportador de dopamina, sitio de acción para tratar este trastorno del neurodesarrollo.

Personas que experimentan traumatismos cerebrales leves (*TCL*) están en riesgo para desarrollar *TDAH*. Esta fue la conclusión de un meta-análisis que mostró la asociación entre los *TCL* y el *TDAH*.¹⁵ Otro riesgo medioambiental bien documentado es la privación institucional severa en la infancia temprana. Sabemos acerca de este hallazgo a partir de los estudios pioneros realizados en niños quienes pasaron sus primeros años de vida en orfanatorios de Rumania, donde se ofrecía una pobre nutrición y casi ningún contacto humano. Muchos de estos niños desarrollaron en etapas posteriores de sus vidas sintomatología asociada al *TDAH*.¹⁶

Los factores de riesgo para el *TDAH* que se han confirmado en un meta-análisis, realizado hace más de una década, incluyen:

- a la prematuridad,¹⁷
- la exposición prenatal a tabaco,¹⁸
- la exposición prenatal al mercurio por consumo materno de pescado,¹⁹

- la exposición al plomo,²⁰
- la deficiencia prenatal de vitamina D.²¹

Podemos excluir algunos factores ambientales que incrementan el riesgo para *TDAH* a través de información obtenida en metanálisis. Descartamos el consumo de azúcar,²² mercurio en vacunas,¹⁹ insuficiencia de hormona tiroidea materna,²³ restricción de sueño,²⁴ cesárea,²⁵ e intensidad solar.²⁶

Es fácil ver como la exposición a toxinas, el embarazo y las *CP*, los *TCL* y el estar expuesto a negligencia pueden afectar el desarrollo del cerebro e incrementar el riesgo de presentar *TDAH* a lo largo de la vida. Además de tal adversidad biológica, los estudios también han implicado a las adversidades psicosociales como factores de riesgo para este trastorno. Ejemplos de esta adversidad psicosocial son los estresores psicosociales que afectan a los niños como los conflictos maritales, la disfunción familiar y la clase social baja. En un estudio poblacional conducido en Ontario, Canadá, la disfunción familiar y el ingreso bajo predijeron la persistencia y el inicio de uno o más trastornos psiquiátricos durante el periodo de seguimiento de 4 años. Otros factores de riesgo potenciales para el *TDAH* son el nivel educativo bajo de la madre, la clase social baja y la familia uni-parental. Varios estudios muestran que las madres de niños con *TDAH* tienen patrones de comunicación más negativos, mayor número de conflictos con sus hijos y un pobre control del enojo, comparado con las madres control además que las familias de niños con *TDAH* tienen más probabilidades de tener niveles más altos de conflicto crónico, una cohesión familiar disminuida y una mayor exposición a la psicopatología parental. Sin embargo, la mayoría de los factores ambientales podrían actuar más como detonantes inespecíficos para problemas de salud mental en general, en lugar de ser factores de riesgo ambientales específicos para *TDAH*. Si lo comparamos con distintas condiciones médicas, el estrés podría ser el detonante de la gastritis para aquellos con la predisposición genética para esta condición, mientras que este mismo factor actuaría como un detonante en el caso del asma para aquellos con susceptibilidad para esta otra condición.

MECANISMOS DE LAS CAUSAS AMBIENTALES DEL TDAH

Aunque hemos estado discutiendo cada uno de los factores de riesgo medioambientales y genéticos por separado, para entender por completo la etiología del *TDAH*, debemos de considerar como los genes y el medioambiente trabajan en conjunto para causar un trastorno. Los dos mecanismos que se han propuesto por su clara importancia teórica es por un lado *la interacción gen X ambiente (G x E)* y la epigenética.

Las variantes de *ADN* que incrementan el riesgo de presentar *TDAH* “*no lo hacen en la nada*”. Ellas residen en células donde construyen proteínas en respues-

ta a señales celulares. El medioambiente puede producir estas señales. La $G \times E$ ocurre cuando los genes mutados solamente causan la enfermedad cuando están presentes signos específicos del medioambiente. Por ejemplo, la anoxia fetal crea estrés oxidativo lo cual puede detonar una cascada de eventos que llevan a un desarrollo anormal del cerebro. Aquellos con variantes genéticas que predisponen a reducir las defensas al estrés oxidativo tendrán menos capacidad de defenderse contra este tipo de estrés y tendrán más probabilidades de sufrir impactos adversos en el cerebro.

Aunque hay muchos estudios de $G \times E$ para *TDAH*, ninguno ha sido consistentemente replicado para justificar una discusión aquí. Un hallazgo clave proviene del estudio *GWAS-TDAH* descrito previamente. Allí informamos que sólo el 30% de la heredabilidad del *TDAH* podría explicarse por los trastornos de arquitectura poligénica. Algo del 70% restante se explicarían por variantes poco comunes, pero es probable que una buena fracción de la heredabilidad se explique mediante las $G \times E$'s. Desafortunadamente, estas son muy difíciles de estudiar, ya que hay muchos factores de riesgo medioambiental relevantes que estudiar.

La epigenética se refiere al campo de estudio que examina como el medioambiente modifica el genoma para cambiar la expresión de los genes. Las modificaciones epigenéticas no cambian la estructura química del *ADN*. Por el contrario, utilizan mecanismos como la metilación y la acetilación de histonas que cambian que tan accesible está el *ADN* a los elementos requeridos para desencadenar su expresión. Aunque todas las células contienen genomas completos de *ADN*, cada célula solamente expresa un pequeño subconjunto de aquel *ADN*, razón por la cual tenemos células con funciones especializadas como neuronas dopaminérgicas y glía. Al controlar la expresión génica, los eventos epigenéticos permiten que ocurra esta especialización. La importancia de tales mecanismos para el *TDAH* se ilustra en el estudio de *GWAS*, al haber encontrado que mucho de la heredabilidad del *TDAH* se explica por *SNP*'s que se encuentran en regiones que regulan los genes más que en los genes en sí mismos. Aun cuando hay pocos estudios epigenéticos del *TDAH* como para sacar conclusiones firmes, es probable que esta área de investigación proporcione información esclarecedora en el futuro.²⁷

RESUMEN DE CAUSAS MEDIOAMBIENTALES DEL TDAH

Los datos sustanciales de los estudios epidemiológicos implican al medioambiente en la etiología del *TDAH*. Estos datos implican agresiones biológicas en el cerebro en desarrollo, como la exposición a toxinas, la exposición prenatal al tabaco, las *CP* anóxicas, los *TCL* y la privación institucional. Los estudios epidemiológicos también han señalado a los estresores psicosociales como el conflicto marital, la disfunción familiar y la clase social baja como causas medioambientales que incrementan el riesgo de desarrollar *TDAH* a lo largo de la vida. Aunque esperamos que



Link a la página



the podcast at
<http://additudemag.libsyn.com/188-beyond-genes-how-environment-and-lifestyle-impact-adhd>

la *G x E* y los efectos epigenéticos median estos factores de riesgo medioambientales, estas áreas de investigación hasta el momento no están lo suficientemente desarrolladas para ofrecer resultados concluyentes acerca de la etiología del *TDAH*.

DISCUSIÓN

Aunque tenemos un largo camino por recorrer para entender la etiología del *TDAH*, hasta el momento se han logrado grandes progresos. Estamos seguros de que algún riesgo para desarrollar *TDAH* es heredable y eso, en la mayoría de los casos de *TDAH*, es necesario muchas variantes de *ADN* de riesgo antes de que el trastorno se haga evidente. Estas variantes de riesgo se combinan e interactúan con los riesgos medioambientales para crear la fisiopatología del trastorno. En las próximas décadas, los científicos descubrirán factores genéticos comunes y poco comunes además de factores de riesgo medioambientales. Este proceso sentará las bases para los descubrimientos que mejorarán el tratamiento y tal vez permitan el desarrollo de medidas preventivas.

Llama la atención que ninguna de las variantes significativas en estudios de genoma completo habían sido predichas por modelos de fisiopatología del *TDAH*. Los locus descubiertos desafían la idea acerca de que la etiología del *TDAH* será explicada por eventos que desregulan proximalmente la transmisión catecolaminérgica. Según lo sugerido por Hess y cols.,²⁸ esta desregulación puede ser secundaria a la etiología primaria del *TDAH*. En este modelo, los eventos etiológicos que tienen efectos sobre el desarrollo temprano conducen a ajustes secundarios por parte del cerebro, los cuales desregulan los sistemas catecolaminérgicos y causan los síntomas de *TDAH*.

Uno de los hallazgos más notables a partir de los estudios genéticos, tanto epidemiológicos como moleculares recae en la conclusión de que el diagnóstico del *TDAH* es el extremo de un rasgo dimensional en la población. Este hallazgo sugiere que el *TDAH* es análogo a la hipertensión arterial y que las aproximaciones

diagnosticas deberían considerar definir el continuum completo de los “*rasgos del TDAH*” en conjunto con un umbral para definir las manifestaciones clínicas relevantes del rasgo. Describir este continuum en los futuros sistemas diagnósticos seguramente ayudaría a los clínicos a determinar cómo diagnosticar y tratar a los pacientes que caen justo debajo del umbral actual de diagnóstico, es decir que son sub-umbrales. Una comparación adecuada es con la discapacidad intelectual (*DI*). La mayoría de las formas *DI* caen dentro de la distribución normal de la inteligencia, con los casos raros resultando categóricamente diferentes.²⁹ Una visión dimensional del TDAH hará que la pregunta cambie de “¿Es el *TDAH* infra diagnosticado o sobre-diagnosticado?” a “¿Dónde debemos de colocar el umbral para el diagnóstico de *TDAH*?”. Debido a que el *TDAH* sub-umbral puede estar asociada a una considerable morbilidad y aumento en la morbilidad,^{2,30-33} podría ser útil, la demarcación de un rango diagnóstico al que podríamos llamarle “*TDAH limítrofe*” (siguiendo con la analogía de la hipertensión arterial).

Faraone et al.³⁴ describió dos modelos en competencia de la etiología del TDAH: *la heterogeneidad etiológica* y *la causalidad multifactorial*. Gran parte de la investigación muestra que el *TDAH* es un trastorno clínicamente heterogéneo en cuanto a la naturaleza y la gravedad de sus síntomas, al grado de comorbilidad psiquiátrica, al grado de deterioro, a la presencia de trastornos neuropsicológicos, y al curso y desenlace del trastorno. La hipótesis de la heterogeneidad etiológica postula que la heterogeneidad clínica es el reflejo de la heterogeneidad de los eventos que causan el *TDAH*. Esto predice que el *TDAH* puede ser separado en dos o más clases que tienen diferentes etiologías genética y/o medioambiental.

En contraste con el modelo de heterogeneidad etiológica, el modelo multifactorial establece que todos los casos de *TDAH* surgen de un conjunto único de variables genéticas y ambientales – cada una con un tamaño de efecto pequeño –, que se combinan para producir una vulnerabilidad al *TDAH*. Cuando dicha vulnerabilidad acumulada se incrementa, la expresión de los síntomas de *TDAH* y su deterioro se hace más probable. En los niveles más bajos de vulnerabilidad, se pueden expresar otras afecciones relacionadas (por ejemplo, deterioros neuropsicológicos, problemas de aprendizaje y desregulación emocional). El modelo multifactorial señala que no se requiere un sólo factor para que ocurra el *TDAH*. Aunque bajo el modelo multifactorial, todos los casos de *TDAH* surgen del mismo conjunto de factores de riesgo, el conjunto de factores de riesgo que afectan específicamente a cada paciente, puede ser bastante diferente. Por ejemplo, si hay 100 factores de riesgo para *TDAH* y 50 son los necesarios para desarrollar *TDAH*, entonces dos pacientes pueden tener por completo sets diferentes de riesgos que causan su *TDAH*.

Dado que se ha demostrado que el *TDAH* es poligénico y que se han descubierto muchos factores de riesgo medioambientales, el modelo multifactorial parece ser el más consistente con los datos reportados en comparación con el modelo de heterogeneidad etiológica. Aparte de los casos poco comunes causados por anor-

malidades cromosómicas, por *CNV's* o por *SNV's*, no esperamos que el *TDAH* se subdivida fácilmente en diferentes entidades etiológicas. La *Figura 1.3* proporciona una vista esquemática de como los genes y el medioambiente se combinan para producir la persistencia del *TDAH*, la remisión del *TDAH* y las formas sub-umbrales del *TDAH*. Parece que es muy posible que esta visión del *TDAH* sea una buena guía para descubrir la verdadera etiología del *TDAH*, entendiendo que el trabajo futuro clarificará el número de casos discretos debidos a variantes poco comunes y el grado en el cuál la *G x E* explica la etiología del trastorno.

Declaración de conflicto de interés

El año pasado, el Dr. Faraone recibió ingresos por pagos por honorarios, por viáticos y apoyo para su educación continua y/o a la investigación por parte de las compañías *Otsuka, Arbor, Ironshore, Shire, Akili Interactive Labs, CogCubed, Alcobra, VAYA, Ironshore, Sunovion, Supernus* y *Genomind*. Con su institución, tiene una patente registrada en Estados Unidos de América *US20130217707 A1* para el uso de inhibidores del intercambio de sodio- hidrogeno en el tratamiento del *TDAH*. El año pasado el Dr. De la Peña recibió ingresos, por honorarios, por viáticos y apoyo para su educación continua y/o a la investigación por parte de las compañías *Shire, Springer Edit*. además del *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología*, México. En el último año, el Dr. Palacios Cruz fungió como ponente para las compañías farmacéuticas *Novartis* y *Shire*, formó parte del consejo de *Novartis* y recibió ingresos por honorarios, viáticos y apoyo para su educación continua y/o investigación por parte de *Shire*.

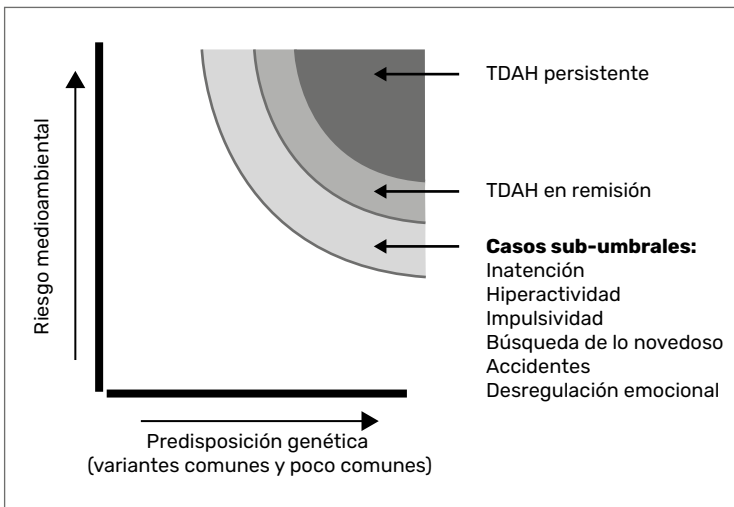


Figura 1.3
Modelo acerca de la etiología del *TDAH*.

Agradecimientos

El Dr. Faraone es apoyado por el Séptimo Programa del Marco de Trabajo de la Unión Europea para la investigación, el desarrollo tecnológico y su demostración bajo el acuerdo de financiamiento No. 602805, y por el Programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea bajo los acuerdos de financiamiento No 667302 y 728018 además de los financiamientos del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América NIMH 5R01MH101519 y U01 MH109536-01.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manshadi M, Lippmann S, O'Daniel RG, Blackman A. Alcohol abuse and attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(10):379-80.
2. Faraone SV, Kunwar A, Adamson J, Biederman J. Personality traits among ADHD adults: implications of late-onset and subthreshold diagnoses. *Psychol Med*. 2009;39(4):685-93.
3. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(11):1432-7.
4. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2018. [Epub ahead of print].
5. Larsson H, Chang Z, D'Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med*. 2014;44(10):2223-9.
6. Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry*. 2012;17(10):960-87.
7. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
8. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
9. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1643.
10. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *BioRxiv*. 2017. [Epub ahead of print].
11. Thapar A, Martin J, Mick E, Arias Vásquez A, Langley K, Scherer SW, et al. Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD's biology. *Mol Psychiatry*. 2016;21(9):1202-7.
12. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):1003-1019.e20.
13. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1). pii: e20171645.
14. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*. 2005;57(6):359-71.

15. Adeyemo BO, Biederman J, Zafonte R, Kagan E, Spencer TJ, Uchida M, et al. Mild traumatic brain injury and ADHD: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Atten Disord*. 2014;18(7):576-84.
16. Stevens SE, Kumsta R, Kreppner JM, Brookes KJ, Rutter M, Sonuga-Barke EJ. Dopamine transporter gene polymorphism moderates the effects of severe deprivation on ADHD symptoms: developmental continuities in gene-environment interplay. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(6):753-61.
17. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-37.
18. Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, et al. Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2018;76:63-70.
19. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. 2014;44:121-31.
20. Goodlad JK, Marcus DK, Fulton JJ. Lead and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(3):417-25.
21. Khoshbakht Y, Bidaki R, Salehi-Abargouei A. Vitamin D status and attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Adv Nutr*. 2018;9(1):9-20.
22. Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274(20):1617-21.
23. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(4):575-584.
24. Lundahl A, Kidwell KM, Van Dyk TR, Nelson TD. A meta-analysis of the effect of experimental sleep restriction on youth's attention and hyperactivity. *Dev Neuropsychol*. 2015;40(3):104-21.
25. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, et al. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500-8.
26. Hoffmann MS, Polanczyk GV, Kieling C, Dos Santos IP, Willcutt EG, Rohde LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and solar irradiance: a cloudy perspective. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):e19-20.
27. Mill J, Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(10):1020-30.
28. Hess JL, Akutagava-Martins GC, Patak JD, Glatt SJ, Faraone SV. Why is there selective subcortical vulnerability in ADHD? Clues from postmortem brain gene expression data. *Mol Psychiatry*. 2018;23(8):1787-1793.
29. Faraone SV, Ghirardi L, Kuja-Halkola R, Lichtenstein P, Larsson H. The familial co-aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability: a register-based family study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(2):167-174.e1.
30. Lecendreux M, Konofal E, Cortese S, Faraone SV. A 4-year follow-up of attention-deficit/hyperactivity disorder in a population sample. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(6):712-719.
31. Faraone SV, Biederman J, Doyle A, Murray K, Petty C, Adamson JJ, et al. Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1081-7.

32. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry*. 2006;163(10):1720-9; quiz 1859.
33. Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. *Am J Addict*. 2007;16 Suppl 1:24-32; quiz 33-4.
34. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. *Neurobiology of mental illness*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2004.

ENTENDIENDO LO ESENCIAL EN LA NEUROBIOLOGÍA DEL **TDAH**

Jan K. **Buitelaar**
Dennis van der **Meer**
Jennifer **Richards**

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo cuyo inicio es típicamente en la infancia, entre los 6 y 12 años de edad. A pesar de los miles de artículos de investigación científica publicados cada año sobre este trastorno, nuestro entendimiento de la neurobiología del TDAH aún es limitado. Sin embargo, es claro que se caracteriza por una heterogeneidad substancial a través de muchos, o todos, los niveles de análisis. Este capítulo revisará su heterogeneidad con respecto a los mecanismos neurobiológicos que caracterizan al TDAH, iniciando con su bioquímica y metabólica, continuando con la cognición, hasta las alteraciones funcionales y estructurales del cerebro.

NEUROQUÍMICA Y METABOLÓMICA

El conocimiento sobre la neuroquímica del TDAH ha estado confiado a la serendipia y a los hallazgos incidentales ocurridos, por ejemplo, en los estudios con medicamentos y los trabajos en modelos animales. A través de los estudios de genética, y de los primeros estudios en biomarcadores de metabolitos, que proviene la evidencia adicional que involucra estas vías básicas. Por ejemplo, un meta-análisis exhaustivo de los biomarcadores potenciales encontró varias mediciones, específi-

camente de norepinefrina (NE), monoaminooxidasa (MAO), 3-metoxi-4-hidroxifeniletiletilen-glicol (MHPG), zinc, ferritina y cortisol, los cuales estaban alterados de forma significativa en el suero y la orina de los pacientes vírgenes a tratamiento y sin tratamiento para TDAH en comparación con individuos sanos.¹ Algunos de estos metabolitos se asociaron con síntomas de gravedad del TDAH y/o respuesta al tratamiento farmacológico.

El hallazgo fortuito de que el metilfenidato (MF) es útil para tratar los síntomas del TDAH dió inicio a la investigación sobre el papel de la neurotransmisión dopaminérgica en la fisiopatología del TDAH. Esta investigación se extendió rápidamente para incluir vías de neurotransmisión de norepinefrina, dado que la acción inhibitoria del MF y otros psicoestimulantes no es selectiva al transportador de dopamina, sino que también afecta la función del transportador de norepinefrina. Posteriormente se encontró también que la neurotransmisión serotoninérgica se encontraba involucrada. A continuación, revisaremos la relación de los sistemas de neurotransmisión en el TDAH.

DOPAMINA

Es un neurotransmisor que se encuentra involucrado en la regulación de la actividad motora y las funciones límbicas, pero que también juega un papel en la atención y la cognición, especialmente en las funciones ejecutivas² y en el procesamiento de las recompensas.³ La dopamina es un participante clave en la adaptación conductual y en los procesos necesarios para preparar a la acción voluntaria que sigue a la intención.⁴ Por otra parte, el hecho de que la función de la dopamina se ajuste a los signos y síntomas observados en las personas con TDAH, se debe a la disfunción en el circuito dopaminérgico implicado en este trastorno.⁵ Las células productoras de dopamina se localizan en la sustancia nigra pars compacta del área tegmental ventral. Desde ahí se proyectan tres vías que pueden identificarse como: la vía nigroestriatal, que se origina de la sustancia nigra y se proyecta al estriado dorsal (núcleo caudado y putamen); la vía mesolímbica, que se proyecta desde el tegmentum ventral a las estructuras del sistema límbico, en particular el estriado ventral (nucleus accumbens), hipocampo y amígdala; y la vía mesocortical también se origina del área tegmental ventral, que se proyecta a la corteza cerebral, en particular al área prefrontal medial.⁶

Como se indicó previamente, el transportador de dopamina – la molécula más importante en la regulación de la señalización de dopamina hacia la mayoría de las áreas cerebrales – es el blanco principal de los estimulantes como el metilfenidato (MF) y la dexanfetamina, los medicamentos de prescripción más comúnmente utilizados para el tratamiento de los síntomas de TDAH. Estos medicamentos bloquean al transportador de dopamina y permiten un incremento en la concentración de dopamina, particularmente en el estriado, la parte de los ganglios ba-

sales con mayor expresión del transportador. Este efecto se debe al bloqueo de la molécula en el caso del MF y, en el caso de la dexanfetamina, se debe tanto al bloqueo del transportador como a la estimulación en la liberación/bloqueo de la degradación de la dopamina a través de la enzima monoamino-oxidasa.⁸ El transportador de dopamina (DAT) y su gen (*DAT1*, cuyo nombre oficial es *SLC6A3*) ha recibido mucha atención en la investigación de los mecanismos que subyacen al TDAH. En modelos animales, una versión *knock-out* del gen *DAT1* produce el aumento en el tono dopaminérgico e hiperactividad en el ratón;⁹ lo que más tarde también se observó en la versión *knock-down* del transportador de dopamina en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*.¹⁰ También se ha implicado al sistema dopaminérgico en un comportamiento parecido al TDAH en el modelo de ratas con lesión neonatal de la 6-hidroxi-dopamina.¹¹ Los estudios de neuroimagen de los transportadores de dopamina en humanos que usan tomografía por emisión de positrones (PET) sugieren que existe una mayor actividad del transportador de dopamina en individuos con TDAH comparado con individuos sanos,¹² y existe evidencia de una señalización dopaminérgica disminuida a partir de alteraciones en receptores de dopamina vistos a través de PET. Los hallazgos de estudios genéticos también son una probable evidencia sobre las alteraciones en la señalización de dopamina. En este caso la evidencia de la mayor parte de los estudios relacionados con el transportador de dopamina apuntan en particular a un polimorfismo en la región de regulación 3' del gen *DAT1*. Los meta-análisis muestran asociaciones significativas de esta variación genética, aunque diferentes versiones del gen se asociaron al trastorno en niños y adultos. Adicionalmente, un análisis de variantes genéticas en un grupo mayor de genes involucrados en el TDAH sugiere una asociación de este grupo de genes con la gravedad de los síntomas en niños con el trastorno.¹³

NOREPINEFRINA

La señalización norepinefrínica está íntimamente ligada al sistema dopaminérgico por el hecho de que la norepinefrina es un producto posterior del metabolismo de la dopamina. La neurotransmisión norepinefrínica regula de forma importante las funciones cognitivas superiores como la memoria de trabajo y el control inhibitorio, aunque sus proyecciones se originan primariamente en el *locus coeruleus* e inervan múltiples áreas de la corteza, el tálamo y el cerebelo.⁵ Se ha pensado que, especialmente la inervación de la corteza prefrontal (CPF) a través de las vías norepinefrínicas, es de suma importancia para comprender el TDAH. La señalización de norepinefrina y dopamina están íntimamente ligadas en la CPF, es decir, se influyen mutuamente en el desempeño de tareas cognitivas.¹⁴ El conocimiento acerca del papel de la norepinefrina en el TDAH proviene principalmente del hecho de que el MF y la dexanfetamina inhiben al transportador de norepinefrina

(TNE) además del DAT.¹⁴ Aunado a esto, la atomoxetina, un inhibidor selectivo del TNE, es efectiva en el tratamiento de los síntomas cardinales del TDAH y algunas de sus comorbilidades, igual que muchos otros medicamentos de prescripción con propiedades noradrenérgicas, como guanfacina y clonidina.⁵ La evidencia acerca de que el alterar la señalización de norepinefrina puede disminuir los síntomas del TDAH es clara y contundente, sin embargo, existe poca evidencia de su asociación con la neurobiología de este trastorno. Esto se debe principalmente a que la mayoría de las investigaciones se han concentrado en el estudio de las vías dopaminérgicas, y a al amplio traslape entre la síntesis y función de la dopamina y la norepinefrina. No existen modelos animales basados en la alteración de genes directamente involucrados en la señalización de norepinefrina, pero muchos modelos animales actualmente implican tanto los circuitos de señalización de dopamina como los de norepinefrina.¹⁵ Hasta el momento, los estudios de PET para NE no han sido concluyentes.¹⁶ Así mismo, tampoco los estudios genéticos de un gran número de receptores y del transportador de norepinefrina han producido evidencia convincente para relacionar dichos genes.¹⁷

SEROTONINA

La serotonina está involucrada en la regulación del ánimo y la emoción, además juega también un papel importante en la inhibición, uno de los déficits cognitivos ejecutivos observado en el TDAH.¹⁸ Las neuronas del núcleo del rafé en la mitad del tallo cerebral son la principal fuente de serotonina cerebral. Los axones de las neuronas de los núcleos superiores del rafé se diseminan fuera del cerebro, con proyecciones robustas en la corteza prefrontal, mientras que las proyecciones que se originan en el núcleo del rafé inferior se proyectan hacia el cerebelo y la médula espinal. Es sabido que la señalización de serotonina afecta la regulación de otros neurotransmisores, incluso de dopamina, lo cuál puede ocurrir a través de varios mecanismos. La neurotransmisión a través de serotonina se implicó por primera vez con el TDAH a raíz de los efectos calmantes que se observaron con el metilfenidato en un modelo de roedores a los que les falta el transportador de dopamina (DAT). El medicamento, en este modelo, actuaba bloqueando el transportador de serotonina en ausencia del DAT. Adicionalmente, otros modelos animales con alteraciones en la señalización de serotonina muestran síntomas parecidos al TDAH, como la inatención y a la hiperactividad.¹⁸ Estudios en humanos han reportado la disminución en los niveles periféricos de serotonina en pacientes con TDAH, sin embargo otros estudios no han encontrado dichos efectos.¹⁸ Aún está por definirse el papel exacto que juega la serotonina en el TDAH en humanos. Sin embargo, la neurotransmisión de serotonina puede modular la gravedad de los síntomas de este trastorno, en vez de estar relacionado con su edad de inicio.¹³ Otras teorías sugieren que este neurotransmisor tiene impacto en las comorbilida-

des, especialmente en el trastorno de conducta, en el trastorno obsesivo compulsivo, en la agresión y en los trastornos del afecto (depresión mayor y/o ansiedad), más que en los síntomas nucleares del TDAH.¹⁸ Los estudios genéticos sobre la contribución del sistema serotoninérgico en el TDAH no han arrojado información convincente. Sin embargo, existe un meta-análisis que muestra la relación entre el trastorno, el gen receptor HTR1B y el gen que codifica para el transportador de serotonina (SLC6A4, 5HTT, SERT).¹⁹ Las interacciones gen-ambiente pueden explicar algunas de las inconsistencias observadas en los estudios, como el efecto del estrés en los síntomas del TDAH, que parece estar influido por la variación genética del gen del transportador de serotonina.²⁰ Un análisis reciente del grupo de genes relacionados con la neurotransmisión serotoninérgica sugiere que su variación podría estar asociada con la gravedad del trastorno.¹³ Así mismo, se ha visto que el agotamiento de triptófano, el cual origina la disminución de la síntesis de 5HT cerebral, tuvo una influencia en el incremento de la agresión, la inatención y la impulsividad.¹⁸ Un estudio piloto retrospectivo realizado en 85 niños y adolescentes con TDAH sobre la administración de los precursores de serotonina y dopamina, arrojó resultados prometedores. Sin embargo, a pesar de la evidencia de la influencia serotoninérgica en el TDAH, los hallazgos de los ensayos clínicos en adultos con TDAH con inhibidores duales de serotonina-noradrenalina (SNRIs) como venlafaxina y duloxetina, son controversiales (para su revisión, ver Banerjee y Nandagopal, 2015).¹⁸

GLUTAMATO

Es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el sistema nervioso central y se encuentra involucrado en muchas funciones neuronales tales como la transmisión sináptica, la migración neuronal, la excitabilidad, la plasticidad y la potenciación a largo plazo.²¹ Los circuitos frontoestriatales implicados en la impulsividad y compulsividad son notables por su rica densidad de receptores glutamatérgicos. Las proyecciones glutamatérgicas desde diversas subregiones frontales (orbito-frontal, corteza infralímbica y prelímbica) al estriado, y viceversa, juegan papel clave en la regulación de varios comportamientos compulsivos. El efecto de señalización del glutamato no es dependiente de su naturaleza química, sino de cómo están programadas las células para responder cuando se exponen a él. Debido a que las proteínas del receptor de glutamato se expresan en la superficie de las células, de manera que sólo pueden activarse de forma externa, el glutamato ejerce su función de neurotransmisor desde el fluido extracelular. Consecuentemente, el control de la activación del receptor se obtiene por la liberación del glutamato al fluido extracelular. Debido a esto, se mantiene el control de la activación del receptor liberando glutamato al fluido extracelular para que, posteriormente, sea removido de este sitio. Ya que no hay enzimas extracelulares que puedan degradar al

glutamato, se requieren concentraciones bajas extracelulares para la recaptación celular. Se han identificado y clasificado varias familias de proteínas de los receptores de glutamato como receptores NMDA, receptores de kainato y receptores metabotrópicos.²² La mayoría, si no es que todas las células del sistema nervioso expresan al menos un tipo de receptor de glutamato.

Se han asociado un gran número de genes candidatos dentro del sistema glutamatérgico con el TDAH. Por ejemplo, se han encontrado asociaciones por la variación del gen *GRIN2B* en los síntomas de inatención e hiperactividad. Un estudio del genoma amplio (GWAS) que investigó variantes raras encontró una representación excesiva de variantes pertenecientes a los genes del receptor de glutamato en varias cohortes de TDAH.²³ Un análisis de un conjunto de genes de glutamato mostró una asociación significativa con la gravedad de la hiperactividad/impulsividad de los pacientes con TDAH.²⁴ Los estudios de magneto-espectroscopía de protones (MRS por sus siglas en inglés) sugieren un posible incremento en el Glx (una combinación de glutamato, glutamina y GABA) en el estriado de pacientes con TDAH, con trastorno obsesivo compulsivo (TOC), y con trastorno del espectro autista (TEA); reportándose también un aumento de la señal de Glx en la corteza anterior del cíngulo en niños con TDAH y TEA, pero una disminución en la señal en adultos con los mismos padecimientos. Esto sugiere cambios en el neurodesarrollo a lo largo de la vida en los circuitos glutamatérgicos del área fronto estriatal.²⁵ Agentes glutamatérgicos como la memantina, un antagonista del receptor de NMDA, tienen un valor potencial en el tratamiento de la impulsividad en niños y adolescentes, incluyendo el TDAH, sin embargo, falta la publicación de los datos de los ensayos a gran escala.

HISTAMINA

Es uno de los neurotransmisores clave que regulan la excitación y la atención. Los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas se encuentran en el hipotálamo posterior, en los núcleos tuberomamilares. Desde aquí, estas neuronas se proyectan surcando el cerebro, incluyendo la corteza, a través del giro medial del cerebro anterior. Las neuronas histaminérgicas incrementan el estado de alerta y previenen el sueño.²⁶ Este neurotransmisor es un agente importante en las reacciones (neuro) inmunológicas. El interés en el papel de la histamina en el TDAH se deriva de que las alergias tienen una mayor incidencia en las personas con TDAH. De hecho, un meta-análisis realizado recientemente muestra que los niños con TDAH tienen mayor probabilidad de desarrollar asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica que los individuos sanos.²⁷ Por el contrario, los niños con alergias parecen tener mayor número de síntomas de TDAH que los niños no afectados. Los receptores de histamina subtipo H3 están distribuidos principalmente en el sistema nervioso central y funcionan como autoreceptores

presinápticos que reducen la liberación de histamina y un heteroreceptor que regula la liberación de otros neurotransmisores. Los antagonistas y agonistas inversos a receptores de histamina subtipo H3 incrementan la liberación de histamina cerebral y otros neurotransmisores. Se ha demostrado que los antagonistas de los receptores H3 promueven el estado de alerta en varias especies, sin la activación psicomotora observada con los estimulantes.²⁸ Actualmente se están desarrollando y probando antagonistas del receptor H3 para el tratamiento del TDAH.²⁹

SISTEMA ACETILCOLINÉRGICO NICOTÍNICO

Los receptores acetilcolinérgicos nicotínicos son receptores proteínicos que responden al neurotransmisor acetilcolina. Los receptores nicotínicos también responden a los medicamentos, incluyendo los receptores nicotínicos agonistas de la nicotina. La nicotina se ha asociado con la mejoría en la cognición, en particular la atención, en diferentes especies animales, en voluntarios humanos sanos y en pacientes con TDAH.³⁰ Además del conocimiento sobre la influencia en la atención, el sistema neurotransmisor de la acetilcolina nicotínica también se ha asociado con el TDAH a través de los hallazgos genéticos: un gran estudio sobre número de copias de variantes encontró duplicaciones del gen que codifica para el receptor $\alpha 7$ -nicotina acetilcolina (CHRNA7), localizado en la región propensa a mutaciones del cromosoma 15q13.3, que contribuye con el riesgo para desarrollar el trastorno.³¹ En suma, el sistema acetilcolina nicotínico puede ser uno de los nuevos objetivos para el desarrollo de medicamentos alternativos para el TDAH. La nicotina parece ejercer un efecto positivo selectivo en la inhibición conductual y en el retraso de la aversión, conocidas por tener una buena validez discriminante al distinguir a sujetos con TDAH de los controles. La estimulación neuronal de los receptores de acetilcolina nicotínicos con nicotina puede estar mediada directamente por cambios en la neurotransmisión colinérgica y/o por la actividad moduladora de otros neurotransmisores que incluyen a la dopamina, lo cual a su vez tiene un papel reconocido en la neurobiología del TDAH (ver sección de dopamina arriba). Los ensayos de fármacos nicotínicos han demostrado efectos benéficos en adultos con TDAH, con evidencia de efectos positivos en los dominios cognitivos y emocionales, aunque no hay medicamentos aprobados para el TDAH que sean específicos para la función del receptor acetilcolina nicotina.³²

COGNICIÓN

Durante muchos años, la investigación cognitiva en TDAH ha estado dominada por teorías acerca del deterioro cognitivo que pudiera estar ligado con el desarrollo de los trastornos (ver Cuadro 2.1). Esto fue seguido por teorías acerca de los

modelos de tres y dos vías (ver Cuadro 2.1). Actualmente, se llegó al consenso de que el TDAH se caracteriza por un patrón fragmentado de déficits en dominios cognitivos relativamente independientes. La clasificación de estos dominios cognitivos varía dependiendo de la evidencia, pero incluyen en general la inhibición, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la activación, el lapso de memoria, la velocidad de procesamiento, la toma de decisiones y el retraso en la aversión.^{33,34} Revisaremos las funciones ejecutivas y los déficits en el procesamiento de la recompensa con mayor detalle a continuación (Cuadro 2.1).

FUNCIONES EJECUTIVAS

Funciones ejecutivas (referidas como funciones ejecutivas y control cognitivo) es un término general para un grupo de procesos cognitivos que son necesarios para el control cognitivo del comportamiento. Las funciones ejecutivas incluyen procesos cognitivos básicos como el control atencional, la inhibición cognitiva, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva. Las funciones ejecutivas superiores requieren del uso simultáneo de funciones ejecutivas básicas e incluyen la planeación y la inteligencia fluida (por ejemplo razonamiento y solución de problemas). Los déficits en el TDAH se encuentran dentro del control inhibitorio, la memoria de trabajo verbal y viso-espacial, la vigilancia y la planeación.⁴¹

INHIBICIÓN DE LA RESPUESTA

La inhibición de la respuesta es un aspecto del control cognitivo. La atención, el comportamiento, los pensamientos y las emociones están regulados a través de

Cuadro 2.1

REVISIÓN DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS Y LOS DÉFICITS EN EL PROCESAMIENTO DE LA RECOMPENSA EN TDAH

Teorías sobre déficits clave	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de atención³⁵ • Estado energético no óptimo, en particular activación³⁶ • Inhibición conductual³⁷ • Retraso en la aversión³⁸
Teorías de vía dual	Déficit en la función ejecutiva (“cognición fría”) y déficit en el procesamiento de la recompensa (“cognición caliente”) ³⁹
Teoría de vía tripartita	Déficit en las funciones ejecutivas, déficit en el procesamiento de la recompensa, déficit en la temporalidad ⁴⁰

procesos de inhibición que ejecutan un control cognitivo de arriba hacia abajo. La inhibición de la respuesta, de forma específica, es la habilidad de controlarse uno mismo suprimiendo o alternando acciones previstas que no son necesarias o apropiadas. La inhibición de la respuesta adecuada permite a las personas adaptarse de forma adecuada a los cambios en el ambiente.⁴² La incapacidad en la inhibición a la respuesta es fundamental en los modelos teóricos del TDAH.⁴³ Barkley³⁷ y otros han argumentado que la inhibición de la respuesta es un déficit central del TDAH y afecta a múltiples funciones ejecutivas de arriba hacia abajo como la memoria de trabajo, la auto-regulación, la internalización del lenguaje y la reconstitución. En promedio, los individuos con TDAH inhiben sus respuestas más lentamente que los controles, lo que se refleja en el tiempos de reacción a la señal de alto más prolongados y mayores tasas de error. Un meta-análisis reportó una magnitud del efecto mediano de 0.62 para la diferencia entre los casos y los controles en cuanto al tiempo de reacción a la señal de alto.⁴⁴ Además, un estudio comunitario grande mostró que los síntomas de TDAH en niños y adolescentes se asocian con una peor inhibición de la respuesta y un aumento en la latencia de respuesta.⁴⁵

Los déficits en la inhibición de la respuesta en el TDAH también se observa a nivel cerebral. Cuando se evalúa la activación del cerebro durante la administración de tareas de inhibición de la respuesta en estudios de resonancia magnética funcional (RMf), los participantes sanos activan las regiones cerebrales involucradas con la inhibición de la respuesta, incluyendo las redes fronto-estriatales y fronto-parietales.⁴⁶ En general, los niños y los adolescentes con TDAH muestran una activación disminuida en las regiones frontales, mediales y parietales durante la inhibición en comparación con los controles,⁴⁷ mientras que en adultos con TDAH se ha reportado una hiperactivación. En relación con los sujetos de comparación, no sólo los participantes con TDAH sino también sus hermanos que no están afectados tuvieron una hipo-activación en las redes fronto-estriatales y fronto-parietales, por lo que la activación en los nodos frontales inferiores y temporal/parietales



Adults is a Disorder of Executive Functioning
(Barkley's name for this presentation)
 by Dr. Russell A. Barkley PhD
 Presented at CADDAC conference ADHD, All in the Family,
 On May 30, 2009 in Toronto Canada
 Centre for **A D H D** Awareness **C**anada
<http://www.caddac.ca/>

Please visit CADDAC's website and support CADDAC. They also has other good video presentations in the teen and adult section I linked to. Do not forget to check out the videos in the General, Educators, and Parents via the hyperlinks at the bottom of the webpage.

The Neuroanatomy of ADHD and thus how to treat ADHD
(My personal name for this presentation, which I think summarizes it the best)

I am not affiliated with Dr. Barkley or CADDAC
 This is a copy of the original video located on CADDAC website where it is free to watch
 You can find it here under the folder where there are Executive Functioning - Barkley
 There are 3 parts to this presentation
http://www.caddac.ca/online/learn/learn_gd/ahh_gd_layer.html

Part 3

Link a la página



<https://www.youtube.com/watch?v=sPFmKu2S5XY>

en hermanos no afectados fue intermedia entre los niveles de participantes con TDAH y los sujetos controles.⁴⁸ Además, la activación neuronal en los nodos frontales inferiores se correlacionó con los tiempos de reacción a la señal de alto, y la activación tanto del nodo inferior frontal como el temporo-parietal se asoció con la gravedad del TDAH. Estas alteraciones en la activación neural en el TDAH son más robustas que los déficits en la inhibición de la respuesta conductual y explican la variación en la inhibición de la respuesta y en la gravedad del TDAH.⁴⁸ Junto con las alteraciones en la activación cerebral durante la inhibición de la respuesta, los individuos con TDAH también tuvieron una conectividad funcional más baja dentro la red de inhibición de la respuesta.

Las alteraciones en las activaciones cerebrales en la red de inhibición en hermanos no afectados descritos anteriormente indican que la inhibición de la respuesta puede servir como un endofenotipo. Los endofenotipos son biomarcadores que comparten la carga genética con la labilidad a la enfermedad, que pueden medirse en todos los individuos (afectados y no afectados) y que se asume, proporcionan un gran poder para identificar genes relacionados con la enfermedad.⁴⁹ Dado que el TDAH tiene una base genética sólida y los hermanos comparten en promedio el 50% de sus variantes, los hermanos no afectados tendrán en promedio mayor riesgo genético para TDAH que los controles sanos. Así, esto sugiere que parte de la carga genética para TDAH es mediada por alteraciones en la respuesta a la inhibición tanto a nivel conductual como neuronal.

MEMORIA DE TRABAJO

La memoria de trabajo está considerada como la función ejecutiva más importante. Se han identificado tres componentes de la memoria de trabajo en el modelo de Baddeley.⁵⁰ El Ejecutor Central (EC), que actúa como un control atencional, coordinando tareas y actividades de sus dos subsistemas: el circuito fonológico (PL) y el mapa visuoespacial (VS), siendo ambas modalidades específicas almacenadoras de información. El funcionamiento deficiente de estos sistemas por separado, se traduce en diferentes déficits en el desempeño de tareas cognitivas: Las limitaciones en el almacenamiento de información en los subsistemas del VS o el PL se caracterizan por una disminución en el desempeño con un aumento en la carga de memoria o dificultad en las tareas. La disfunción del EC se traduce generalmente en un déficit general en el desempeño, el cual permanece estable durante diferentes cargas en la memoria. La evidencia sugiere que los déficits en la memoria de trabajo son una de las principales disfunciones del TDAH,⁵¹ reportándose mayores déficits en el dominio espacial de la memoria de trabajo, siendo opuesto a lo encontrado en los dominios fonológicos o verbales.⁵¹ La memoria de trabajo visuoespacial se encuentra subordinada predominantemente por las áreas

parietales inferiores y superiores, junto con las regiones prefrontales dorsolaterales.⁵²⁻⁵⁶ Además, existe evidencia que muestra la activación del cerebelo durante tareas de memoria visuoespaciales.^{57,58} Los estudios de RMf existentes sobre TDAH revelan una activación diferencial en las áreas fronto-estriatales⁵⁹ y una disminución en la activación de las áreas prefrontal dorsolateral,^{60,61} los lóbulos inferiores derecho y parietal superior,^{56,62,63} y del núcleo caudado derecho.⁶³

SENSIBILIDAD A LA RECOMPENSA

La sensibilidad a la recompensa es un constructo evolutivo importante, debido a que la recompensa viene acompañada por sentimientos positivos que refuerzan los comportamientos ligados a la recompensa. Este proceso de reforzamiento del comportamiento forma el principio básico del aprendizaje.⁶⁴ Sin embargo, si un individuo es altamente sensible a las recompensas, esto puede llevarlo a un comportamiento maladaptativo, como las conductas de riesgo y las adicciones. Especialmente durante la adolescencia, la sensibilidad a la recompensa se encuentra especialmente aumentada, lo cual puede ser observado en el incremento en las conductas de riesgo cuando las recompensas se encuentran en juego.⁶⁵ Los modelos teóricos actuales del TDAH consideran que la alteración en la sensibilidad a la recompensa es un mecanismo cognitivo clave.^{66,67} En general, los estudios de procesamiento de la recompensa muestran que los individuos con TDAH toman decisiones sub-óptimas y más riesgosas, ya que prefieren recompensas inmediatas⁶⁶ y sobreestiman la magnitud de esas recompensas proximales en comparación con las distantes. Esta sensibilidad a la recompensa alterada y aumentada en los individuos con TDAH, se ha demostrado en ensayos de tareas de retraso del incentivo monetario, en donde se ha visto que estos individuos tenían una respuesta conductual más rápida en los ejercicios que tenían una recompensa que en los que no la tenían.⁶⁷

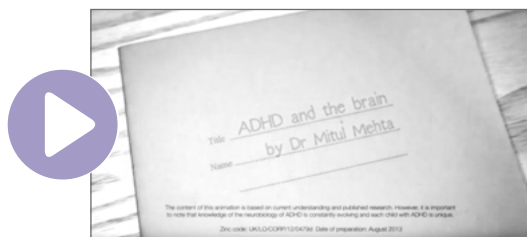
Estas alteraciones en la sensibilidad a la recompensa en el TDAH también se han observado a nivel neurológico, utilizando paradigmas con RMf. Varias regiones cerebrales, incluyendo la corteza orbitofrontal, la corteza medial prefrontal y el estriado ventral se activan en los sujetos sanos cuando reciben o anticipan una recompensa. Los hallazgos en TDAH sobre este tema son mixtos, encontrándose una activación incrementada en el cíngulo anterior y en la corteza frontal anterior durante la anticipación de una recompensa, así como en la corteza orbitofrontal y el núcleo accumbens durante la recepción de la recompensa,⁶⁸ además un estudio comunitario asoció un incremento en la activación con un concepto relacionado como es la impulsividad. Otros estudios realizados en adolescentes y adultos jóvenes con TDAH reportaron una menor activación en el estriado durante la anticipación de la recompensa al compararse con controles.

OTROS DÉFICITS COGNITIVOS

Entre los dominios que se encuentran alterados en el TDAH, se encuentran el procesamiento temporal de la información y la temporalidad,⁶⁹ las funciones del habla y lenguaje,⁷⁰ los problemas en el control motor,⁷¹ la capacidad de memoria, la velocidad del procesamiento, la alerta/activación y la variabilidad en el tiempo de reacción.⁷² Se ha visto que los tiempos de reacción más lentos y variables son marcadores robustos para TDAH, no solamente cuando se comparan con controles con un desarrollo normal, sino cuando se comparan con aquellos de individuos con autismo.⁷³ Por último, existen reportes frecuentes de que los niños con TDAH tienen un coeficiente intelectual (CI) promedio menor (cerca de 9 puntos) que los controles.⁷⁴ Esta reducción parece estar atenuada en adultos con TDAH y no está causada por completo por la falta de atención durante el desempeño de la prueba. Este puntaje menor en el CI podría no ser específico para el TDAH y puede encontrarse en individuos con otros trastornos psiquiátricos, así como también podría reflejar déficits ejecutivos que se evalúan dentro de estas mismas baterías de pruebas que evalúan el CI.

EL INDIVIDUO PROMEDIO CON TDAH COMPARADO CON LA VARIACIÓN INTERINDIVIDUAL

Todas las diferencias cognitivas en el TDAH antes descritas en los estudios de casos y controles, fueron basadas en efectos grupales. Estos efectos grupales se han reportado en el individuo “promedio” con TDAH pero pueden estar diluyendo una variación interindividual importante.⁷⁵ Aunque la mayoría de los individuos con TDAH muestran déficits en uno o dos de los dominios cognitivos evaluados con las baterías de pruebas, cerca de 10-25% carecen de algún déficit cognitivo, y del otro lado del espectro, muy pocos individuos muestran déficits en todos los dominios cognitivos.³⁴ Es importante destacar que de los individuos sanos (sin TDAH) evaluados, al menos el 10% de ellos presentaron déficits cognitivos en 2 ó 3 dominios.³⁴ Esto ha llevado a intentos para identificar subgrupos de TDAH con un perfil cognitivo más homogéneo. Un estudio describió cuatro subtipos cognitivos, el primero caracterizado por una alta variabilidad en la respuesta, el segundo por un bajo rendimiento en la memoria, inhibición y velocidad en la respuesta, el tercero por un procesamiento inexacto de la información temporal y el cuarto por una alerta sub óptima. De manera interesante, se encontraron subgrupos cognitivos muy similares en una muestra comunitaria de niños controles.³³ Esto apoya la teoría de que al menos parte de la heterogeneidad cognitiva del TDAH se encuentra anidada dentro de la variación normal. De forma similar, van Hulst y cols.,⁷⁶ identificaron tres subgrupos en los niños con TDAH: uno rápido y preciso, uno lento y con sincronización variable y un subgrupo con pobre control cognitivo.



Link a la página



https://www.youtube.com/watch?v=4r3XWj269_g

Los primeros dos subgrupos se encontraron también en el grupo control. También se han identificado subtipos cognitivos muy similares en adultos con TDAH.⁷⁷ Sin embargo, aún no está claro si estos subtipos cognitivos tienen una validez externa y si, por ejemplo, pueden predecir la respuesta al tratamiento o el curso clínico de la enfermedad. Tampoco está claro si los déficits cognitivos causan síntomas de TDAH y llevan al desarrollo del fenotipo clínico³⁸ o si reflejan las consecuencias pleiotrópicas de los factores de riesgo.

IMÁGENES CEREBRALES

Las técnicas de imágenes cerebrales permiten a los investigadores visualizar, medir y analizar el interior del cerebro humano, por ejemplo, su estructura y función con una precisión sin precedentes (ver el Cuadro 2.2). Las alteraciones se han observado virtualmente en todas las modalidades de neuroimagen aplicadas en el estudio del cerebro con TDAH, incluyen la imagen de resonancia magnética estructural y funcional (RMN), la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG).

RMN ESTRUCTURAL

Los estudios previos han encontrado que el TDAH se asocia con una disminución total del cerebro del 3 al 5 % comparado con el tamaño encontrado en sujetos controles,⁷⁸ a expensas de la reducción en la sustancia gris.⁷⁹ En población general, el volumen total del cerebro se correlaciona negativamente con los síntomas de TDAH; esto es consistente con los datos genéticos encontrados que sugieren que el TDAH es el extremo de un rasgo poblacional.⁸⁰ Existen meta-análisis que han documentado de manera consistente un menor volumen en diversas regiones del cerebro en personas con TDAH, la mayoría de estos estudios consistentemente han reportado diferencias en el globo pálido derecho, en el putamen derecho, en el caudado y el cerebelo. El meta-análisis más reciente y más amplio, incluyó

un total de 1713 participantes con TDAH y 1529 controles de 23 sitios con una media de edad de 14 años (rango 4-63 años).⁸¹ Los resultados del mega-análisis (en el cual no sólo se agregaron las diferencias de casos y controles por sitio, sino más bien se tomaron en cuenta todos los datos individuales) indicaron que los volúmenes del accumbens, la amígdala, el caudado, el hipocampo, el putamen y el volumen intracraneal fueron más pequeños en individuos con TDAH comparados con los controles. Los tamaños del efecto fueron pequeños (*d* de Cohen 0.10-0.19) además de que no encontraron diferencias en el tamaño del globo pálido y el tálamo entre personas con TDAH y controles. Los tamaños del efecto fueron mayores en la mayoría de los subgrupos de niños (<15 años) al compararse con los adultos (>21 años) y las diferencias entre los casos y controles comparados con los adultos no fueron significativas. El uso de medicamentos psicoestimulantes, las puntuaciones de los síntomas, así como la presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos no influyeron en los resultados. La observación de mayores diferencias entre casos y controles con una menor edad y la ausencia de dichas diferencias a mayores edades, apoya la teoría propuesta sobre el retraso de la maduración del cerebro en el TDAH. Esta teoría, señala que el TDAH se debe a un retraso en la maduración de las estructuras cerebrales que, por lo general, maduran a edades más tempranas en controles sanos, y que la maduración cerebral en el TDAH se alcanza en edades más avanzadas.⁸² Esta teoría se desarrolló basándose en las observaciones previas que asociaban al TDAH con un retraso en la maduración de la corteza cerebral. Shaw y cols.⁸³ reportaron que la edad para llegar al pico del grosor cortical es a los 10.5 años para individuos con TDAH y a los 7.5 para los controles. Este retraso fue más prominente en las regiones prefrontales, las cuales son importantes para el control de las funciones ejecutivas, la atención y la planeación motora.⁸³ El desarrollo de la superficie cortical se encuentra retrasada en las personas con TDAH, sin embargo el TDAH no se asoció con una trayectoria alterada en el desarrollo de los giros corticales.⁸⁴

Aunque el trabajo revisado previamente sugiere que la disminución de la prevalencia del TDAH dependiente de la edad puede deberse a un desarrollo tardío de las estructuras y funciones asociadas al TDAH, la mayoría de los pacientes con TDAH no alcanzan una maduración completa. De hecho, se han observado reducciones en la extensión del grosor cortical en el TDAH, no sólo en niños sino también en adultos. Los hallazgos incluyen adelgazamiento cortical (corteza frontal superior, corteza precentral, corteza inferior y superior, polo temporal y corteza medial temporal^{84,85} y engrosamiento cortical (área motora presuplementaria, corteza somatosensorial y corteza occipital).⁸⁶

Los cambios en el cerebro a lo largo de la vida de los pacientes con TDAH son de gran interés dado que la prevalencia del TDAH es dependiente de la edad.⁸⁷ Algunas alteraciones volumétricas observadas en la infancia tienden a normalizarse con la edad.⁸⁸ En un estudio longitudinal de RMN se encontró que los volúmenes y la superficie del área de los ganglios basales eran más pequeñas en adolescentes

con TDAH comparadas con los controles; esta diferencia fue fija y no progresó con la edad.⁸⁹ En contraste, para las superficies ventro estriatales, en los controles se observó una expansión de la superficie dependiente de la edad, mientras que los pacientes con TDAH experimentaron una contracción progresiva de la superficie, lo cual podría explicar un procesamiento de la recompensa anormal en las personas con este trastorno.⁸⁹

ANÁLISIS DE MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES

Análisis de morfometría basada en voxels (MBV) (ver Cuadro 2.2) realizados en los escáneres del cerebro de adolescentes con TDAH mostraron volúmenes de materia gris significativamente reducidos en 5 grupos, localizados en el giro precentral, la corteza medial y orbitaria, y las cortezas (para) cingulares comparadas con los controles.⁹⁰ Los hermanos no afectados de los probandos con TDAH también tuvieron volúmenes significativamente menores a los de los controles en 4 de estos 5 grupos (todos excepto el giro precentral). Las áreas cerebrales que son más pequeñas en el TDAH se encuentran involucradas en la toma de decisiones, en la motivación, en el control cognitivo y en el funcionamiento motor; todos estos dominios funcionales pueden estar afectados en el TDAH. Las alteraciones en los hermanos no afectados indican la familiaridad de cuatro de las diferencias estructurales cerebrales, respaldando su potencial como endofenotipos (ver más arriba).

Cuadro 2.2

MEDIDAS DE LA ESTRUCTURA CEREBRAL Y FUNCIÓN

Las neuroimágenes han aportado un gran impulso a las neurociencias, permitiendo la realización de estudios cerebrales no invasivos en individuos sanos. Este capítulo describe la investigación de mediciones de la estructura cerebral, su actividad y sus redes de conectividad funcional en individuos con TDAH y sujetos controles. Las **Imágenes por resonancia magnética estructural (sMRI)** se usan principalmente para estudiar aspectos de la materia gris del cerebro que contienen cuerpos celulares neuronales y sinapsis, y de la materia blanca, consistentes en su mayoría de axones mielinizados que conectan distintas áreas cerebrales. Las imágenes de resonancia magnética permiten valorar tanto los volúmenes corticales y subcorticales definidos a priori como los análisis de abajo hacia arriba de los voxels cerebrales (morfometría basada en voxel-VBM).

Finalmente, las exploraciones de sMRI permiten cuantificar varios aspectos de la corteza, como el grosor cortical, el área de la superficie y los giros. **Imágenes por tensor de difusión (DTI)** o imágenes de difusión ponderada (DWI) permiten estimar la ubicación, la orientación e integridad funcional de los tractos de la materia blanca del cerebro.



Cuadro 2.2

MEDIDAS DE LA ESTRUCTURA CEREBRAL Y FUNCIÓN

La Resonancia Magnética Funcional (fMRI) utiliza los cambios en las propiedades magnéticas de la sangre que pasa a través del cerebro como un indicador de actividad relativa de una región a lo largo del tiempo. La señal dependiente del oxígeno en la sangre (BOLD) generalmente se registra y se graba mientras los sujetos realizan una tarea cognitiva, la cual se compara posteriormente con un registro basal de referencia para aislar la actividad asociada con la tarea. Los datos de la fMRI se pueden utilizar en estudios de conectividad funcional del cerebro mediante el cálculo de la coherencia de los patrones de activación en el tiempo entre las regiones. Esto puede hacerse con los datos de fMI basados en tareas, así como con las grabaciones mientras los individuos no están involucrados en alguna tarea en específico, conocida como MRI en reposo (rsMRI). Los estudios de conectividad funcional han identificado varias redes cerebrales, colecciones de regiones que están constantemente coactivadas. La activación de estas redes depende del estado mental actual de los sujetos. Por ejemplo, la actividad en la red de las funciones ejecutivas es más prominente cuando se realiza una tarea de memoria de trabajo, y la red neuronal por defecto se activa más mientras la mente divaga durante condiciones de reposo.⁹³

También es posible obtener información acerca de la función cerebral a través de la **electroencefalografía** o EEG; este es el método fisiológico de elección para registrar toda la actividad eléctrica generada por el cerebro desde el momento en el que se colocan los electrodos en la superficie del cuero cabelludo y permite estudiar el poder de los patrones de frecuencia oscilatorios (delta, 1-4 Hz, theta 4-7 Hz, alpha 7-12 Hz, beta 12-30 Hz, y gamma > 30 Hz).

Los potenciales evocados (ERP) evalúan el cambio en la actividad eléctrica diferida en el tiempo durante ciertas tareas cognitivas o atencionales.

La magnetoencefalografía, o MEG, es una técnica de imagen que mide pequeños campos magnéticos producidos por actividad eléctrica en el cerebro.

La espectroscopía por resonancia magnética de protones (MRS) es una técnica de imagen que permite la cuantificación in vivo de varios neurometabolitos en pequeños volúmenes cerebrales.

La tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) utilizan radiomarcadores para señalar diferentes pasos en el proceso de, por ejemplo, la neurotransmisión dopaminérgica.

IMÁGENES POR TENSOR DE DIFUSIÓN (ITD)

Un meta-análisis realizado sobre el análisis del cerebro completo a través de ITD que combinaban análisis basados en voxels (VBA) y estadísticas espaciales basadas en tractos (TBSS), documentaron la extensión de las alteraciones en la integridad de la materia blanca, especialmente en la corona radiata anterior, en el fórceps derecho menor, en la cápsula interna bilateral y en el cerebelo izquierdo.⁹¹ En un meta-análisis realizado posteriormente en un grupo más grande de estudios

de TBSS encontró alteraciones en la microestructura de la materia blanca, reflejado como valores bajos de anisotropía fraccional en el esplenio del cuerpo calloso (CC) que se extendió al cíngulo derecho, el estrato sagital derecho y el tapetum izquierdo.⁹² Estos hallazgos indican que los tractos de materia blanca alterados que integran los hemisferios bilaterales y los circuitos posteriores juegan un papel crucial en la fisiopatología del TDAH.

MRI FUNCIONAL (FMRI)

Los estudios de resonancia magnética funcional relacionados con tareas que utilizan el control inhibitorio, la memoria de trabajo y las tareas atencionales han documentado una hipo-activación de las redes atencionales frontoestriatal, frontoparietal y ventral.⁹⁴ La red frontoparietal apoya los procesos ejecutivos dirigidos a metas, mientras que la red de atención ventral facilita la reorientación atencional a estímulos externos que son importantes y conductualmente relevantes. En los paradigmas de procesamiento de la recompensa, la mayoría de los estudios reportan una menor activación en el estriado ventral en personas con TDAH en comparación con los controles cuando anticipan una recompensa.⁶⁷ El TDAH se asoció también con una hiper-activación en los sistemas visual y somatomotor,⁹⁴ lo cual podría estar compensando las disfunciones de las cortezas prefrontal y del cíngulo anterior.⁹⁵

La remisión del TDAH se ha asociado con la normalización de las anomalías medidas por la activación durante las tareas funcionales en los estudios,⁹⁶ adelgazamiento cortical⁹⁷ y conectividad cerebral y estructural funcional.^{98,99}

MRI EN REPOSO

Los estudios de resonancia magnética en estado de reposo reportan que el TDAH se encuentra asociado con una reducción o una ausencia de las correlaciones entre la red neuronal por defecto (DMN) y la red de control cognitivo, una conectividad más baja dentro de la red neuronal por defecto y una conectividad más baja dentro de los circuitos cognitivo y motivacional de los circuitos fronto-estriatales.¹⁰⁰ En términos simples, los individuos sin TDAH tienden a activar esta red en una resonancia magnética durante la divagación. Cuando se les solicita que se enfoquen o ejecuten alguna acción, las conexiones dentro de la DMN se debilitan mientras que las conexiones en las áreas requeridas para la tarea se encuentran activas. Este proceso parece estar alterado en el TDAH. Algunas investigaciones previas sugieren que los individuos con TDAH no disminuyen la actividad en la DMN como los controles mientras cambian de un estado de reposo a realizar una tarea, lo que los hace “trabajar con un ruido de fondo”.

En resumen, se puede decir que los hallazgos tanto de los estudios de imágenes estructurales como en aquellos funcionales son muy variables, lo que sugiere que los fundamentos neuronales del TDAH son heterogéneos, lo cual es consistente con los estudios realizados sobre la cognición. Cabe señalar, que el TDAH también se ha asociado con cambios cerebrales más globales (p. ej. disminución en el volumen cerebral total), así como con cambios cerebrales en áreas fuera de los circuitos fronto-estriatales tales como la corteza parietal, el tálamo, la amígdala, y el cerebelo, además de patrones de activación alterados dentro de otras redes como la red neuronal por defecto.

ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS. ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG) Y POTENCIALES RELACIONADOS CON EVENTOS (ERP)

Los estudios reportan una actividad cerebral eléctrica alterada en relación con varios procesos cognitivos como la atención, la inhibición y el monitoreo del desempeño.¹⁰¹ En el dominio atencional, las tareas de atención selectiva y de desempeño continuo (CPT) indican problemas con la orientación a las señales y a la selección/asignación de recursos, procesos para dirigir los estímulos; los estudios con el paradigma *oddball* indicaban la discriminación del estímulo y la evaluación de los problemas, y las tareas de distracción indicaban el cambio en la atención y los problemas de orientación. Cuando se consideran las tareas de inhibición de la respuesta, los estudios de señal de alto han indicado déficits en la inhibición a la respuesta, que con frecuencia estuvieron precedidos por diferencias en los componentes atencionales tempranos. Se reportaron efectos similares al realizar la *tarea Go/No Go*, mientras que con la tarea CPT se mostraron problemas en la preparación para la tarea y la inhibición de la respuesta. La *tarea flanker* ha indicado problemas en el procesamiento de conflictos y en la asignación de recursos. Mediante ERN atenuada y componentes de potenciales evocados, se identificó en personas con TDAH una deficiencia en la detección y/o evaluación de errores, así como también efectos de procesamiento-retroalimentación que también se reportaron de forma consistente. De forma similar se han observado patrones atípicos de la llamada *Potencia de la Frecuencia del EEG en Reposo*, principalmente con el incremento en la potencia de la actividad theta de baja frecuencia y/o disminución en la potencia de la actividad beta rápida.¹⁰² Una razón beta-theta excesiva, sin embargo, no puede considerarse una medida diagnóstica confiable del TDAH, pero puede ser útil como medida pronóstica.¹⁰³

Los estudios longitudinales, han identificado patrones neurofisiológicos consistentes relacionados con diferentes resultados. Los niños con TDAH que persisten con el trastorno en la edad adulta muestran un aumento en la actividad beta y una disminución de las ondas theta frontales en el EEG en reposo,¹⁰⁴ y en los marca-

dores de ERP relacionados con la disminución en la preparación cognitiva (CNV) y el procesamiento de los errores.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

Hay pocos estudios de magnetoencefalografía (MEG) en el TDAH. Uno de ellos exploró las interacciones neuronales entre las cortezas auditivas y frontales durante una tarea de atención auditiva en adultos con TDAH y controles. El TDAH se asoció con una mayor coherencia de fase en la frecuencia beta (14-30Hz) y en la frecuencia gamma (30-56Hz) en condiciones atencionales y no atencionales comparado con controles. Los medicamentos estimulantes atenuaron estas diferencias pero no las eliminaron por completo. Estos resultados sugieren que el procesamiento aberrante de abajo hacia arriba podría comprometer los recursos ejecutivos en el TDAH.¹⁰⁸

ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA POR PROTONES

La espectroscopia de resonancia magnética por protones (MRS) es un método no invasivo que permite la cuantificación in vivo de varios neurometabolitos en pequeños volúmenes cerebrales. Los estudios de MRS en el TDAH y otros trastornos del neurodesarrollo como el autismo y el TOC son limitados por el número tan pequeño de participantes y procesos metodológicos muy diversos. Sin embargo, en una revisión sistemática sobre el tema, se identificaron algunos hallazgos consistentes e interesantes, siendo los siguientes:²⁵ 1. posible incremento de la señal del Glx (Glutamato, glutamina y GABA) en el estriado de personas con TDAH, TOC y autismo; 2. incremento del Glx en la corteza del cíngulo anterior (CCA) en niños y adolescentes con TDAH y autismo, y 3. disminución de Glx en la CCA en adultos con TDAH y con autismo. Esto sugiere cambios en el neurodesarrollo en los circuitos glutamatérgicos fronto estriatales a lo largo de la vida.

IMÁGENES POR RADIOMARCADORES

Las técnicas de radiomarcadores tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) pueden proveer evidencia más directa de una alteración de los patrones de unión a dopamina en el estriado de los pacientes con TDAH. Un meta-análisis de estudios de SPECT y PET que investigó la densidad estriatal del transportador de dopamina en individuos con TDAH y comparado con sujetos sanos pareados encontró

que la densidad estriatal de este transportador fue, en promedio, un 14% mayor en el grupo con TDAH que en los controles.¹² Sin embargo, existió una marcada heterogeneidad en los estudios y la densidad fue mayor en pacientes con exposición previa a medicamentos y menor en pacientes vírgenes al tratamiento. Por lo tanto, la densidad del transportador de dopamina en el TDAH parece depender de la exposición previa al psicoestimulante, con una densidad más baja en sujetos vírgenes al tratamiento y una mayor densidad en los previamente medicados.

RESUMEN Y CONCLUSIÓN

El TDAH es un trastorno multifactorial altamente heredable, en el que los factores genéticos (a menudo combinados con factores ambientales) generan factores de riesgo para el inicio de la enfermedad. Los mecanismos involucrados en el TDAH son complejos y se pueden definir en diferentes niveles. Los déficits cognitivos son, a menudo, pero no siempre parte del trastorno e incluyen problemas en el funcionamiento ejecutivo, el procesamiento de la recompensa, déficits en la temporización, varios aspectos de la regulación atencional y la orientación, procesos perceptuales, regulación de la alerta y variabilidad en el tiempo de reacción. Las alteraciones cerebrales observadas en el TDAH son muy heterogéneas y se encuentran en todas las modalidades de imagen y en la estructura y funcionamiento cerebral y presentan una mezcla de desviación y retraso. Las alteraciones de los circuitos fronto estriatales, fronto cerebelares y fronto parietales son las más reportadas, aunque ciertamente no es el panorama completo. Los circuitos fronto amigdalinos, límbico y las áreas posteriores del cerebro también parecen estar involucradas. Los individuos con TDAH muestran diferentes patrones de alteraciones, y un foco en el “*individuo promedio con TDAH*” y por lo tanto, las diferencias encontradas en los estudios con un diseño de casos y controles puede ser engañoso y enmascarar una variación interindividual sustancial.^{75,109} Los hallazgos de neuroimagen individuales tienen principalmente magnitudes de efecto muy limitados.

A pesar de la clara evidencia que los individuos con TDAH tienen cerebros que “*a nivel de grupo*” son diferentes comparados con el “*cerebro típico*”, ningún marcador cognitivo o biológico del TDAH tiene por sí mismo un valor predictivo o diagnóstico suficiente para ser incorporado en el trabajo clínico. Hay muchas explicaciones para esta situación decepcionante. *Primero*, las claras limitaciones de nuestros sistemas de diagnóstico categóricos actuales como el DSM¹¹⁰ y la CIE¹¹¹ que obligan tanto a los clínicos como a los investigadores a una decisión binaria: El TDAH está presente “si o no”. En realidad, el TDAH se conceptualiza mejor como un alto puntaje (aún, con un punto de corte arbitrario) sobre un rasgo continuo complejo con una distribución normal en la población. *Segundo*, la dependencia sobre diseños de casos y controles demasiado simplistas en el estudio de biomarcadores que subestiman la heterogeneidad tanto en los casos como los con-

troles.⁷⁵ *Tercero*, la falta de un concepto estable, acordado y biológicamente válido tanto para el TDAH como para cualquier otro trastorno psiquiátrico,¹¹² lo cual hace que la clasificación actual se encuentre sobre una base incierta para la investigación biológica sustentada. El camino a seguir, es definir subtipos del TDAH biológicamente más homogéneos (*“biotipos”*) y que tales estudios que están ahora en marcha puedan salir a la luz.¹¹⁴ El Proyecto de los Criterios de Dominio (RDoC por sus siglas en inglés) se inició para desarrollar y validar biológicamente nuevas formas de clasificar y entender la salud mental.¹¹⁴ Los RDoC se enfocan en las dimensiones *“a través de los trastornos”* alteradas del funcionamiento que abarcan todo el rango de la conducta humana, desde lo típico hasta lo atípico y cuyo objetivo es integrar muchos niveles de información desde la genética/genómica y los circuitos neuronales hasta el comportamiento observable y los auto-reportes. Una vez más, la promesa de RDoC de mejorar la comprensión del TDAH en términos de grados variables de disfunción en los sistemas biológicos aún está por cumplirse.

Declaración de conflicto de interés

Jan K. Buitelaar ha sido consultor/miembro consejero de la junta de/y/o conferencista para Janssen Cilag BV, Eli Lilly, Medice, Shire, Roche y Servier. No es empleado ni accionista de ninguna de estas compañías. No tiene ningún otro apoyo financiero o material, incluyendo testimonio de experto, patentes o derechos. Los otros autores no reportan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):1003-1019. e20.
2. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*. 2002;67(1):53-83.
3. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. 2009;302(10):1084-91.
4. Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2003;16 Suppl 2:S3-9.
5. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145-57.
6. Ziegler S, Pedersen ML, Mowinckel AM, Biele G. Modelling ADHD: A review of ADHD theories through their predictions for computational models of decision-making and reinforcement learning. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:633-656.
7. Kuczenski R, Segal DS. Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1391-6.

8. Kuczenski R, Segal DS. Differential effects of D- and L-amphetamine and methylphenidate on rat striatal dopamine biosynthesis. *Eur J Pharmacol.* 1975;30(2):244-51.
9. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature.* 1996;379(6566):606-12.
10. van der Voet M, Harich B, Franke B, Schenck A. ADHD-associated dopamine transporter, latrophilin and neurofibromin share a dopamine-related locomotor signature in *Drosophila*. *Mol Psychiatry.* 2016;21(4):565-73.
11. van der Kooij MA, Glennon JC. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(4):597-618.
12. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):264-72.
13. Bralten J, Franke B, Waldman I, Rommelse N, Hartman C, Asherson P, et al. Candidate genetic pathways for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) show association to hyperactive/impulsive symptoms in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(11):1204-1212.e1.
14. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99(2):211-6.
15. de la Peña JB, Dela Peña IJ, Custodio RJ, Botanas CJ, Kim HJ, Cheong JH. Exploring the validity of proposed transgenic animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Neurobiol.* 2018;55(5):3739-3754.
16. Vanicek T, Spies M, Rami-Mark C, Savli M, Höflich A, Kranz GS, et al. The norepinephrine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder investigated with positron emission tomography. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(12):1340-1349.
17. Klein M, Onnink M, van Donkelaar M, Wolfers T, Harich B, Shi Y, et al. Brain imaging genetics in ADHD and beyond – mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;80:115-155.
18. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int.* 2015;82:52-68.
19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet.* 2009;126(1):51-90.
20. van der Meer D, Hartman CA, Richards J, Bralten JB, Franke B, Oosterlaan J, et al. The serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR moderates the effects of stress on attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(12):1363-71.
21. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(8):799-817.
22. Gregory KJ, Noetzel MJ, Niswender CM. Pharmacology of metabotropic glutamate receptor allosteric modulators: structural basis and therapeutic potential for CNS disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;115:61-121.
23. Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, Shtir CJ, Hadley D, et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2011;44(1):78-84.
24. Naaijen J, Bralten J, Poelmans G, IMAGE consortium, Glennon JC, Franke B, et al. Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e999.

25. Naaijen J, Lythgoe DJ, Amiri H, Buitelaar JK, Glennon JC. Fronto-striatal glutamatergic compounds in compulsive and impulsive syndromes: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:74-88.
26. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol.* 2001;63(6):637-72.
27. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Mlunde LB, Amiya RM, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):120.
28. Sadek B, Saad A, Sadeq A, Jalal F, Stark H. Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases. *Behav Brain Res.* 2016;312:415-30.
29. Moorthy G, Sallee F, Gabbita P, Zemlan F, Sallans L, Desai PB. Safety, tolerability and pharmacokinetics of 2-pyridylacetic acid, a major metabolite of betahistidine, in a phase 1 dose escalation study in subjects with ADHD. *Biopharm Drug Dispos.* 2015;36(7):429-39.
30. Potter AS, Newhouse PA, Buccì DJ. Central nicotinic cholinergic systems: a role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res.* 2006;175(2):201-11.
31. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry.* 2012;169(2):195-204.
32. Potter AS, Schaubhut G, Shipman M. Targeting the nicotinic cholinergic system to treat attention-deficit/hyperactivity disorder: rationale and progress to date. *CNS Drugs.* 2014;28(12):1103-13.
33. Fair DA, Bathula D, Nikolas MA, Nigg JT. Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 2012;109(17):6769-6774.
34. Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med.* 2014;44(9):1989-2001.
35. Douglas VI. Stop, look and listen: the problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci.* 1972;4(4):259-282.
36. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24(1):7-12.
37. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997;121(1):65-94.
38. Sonuga-Barke EJ, Houlberg K, Hall M. When is "impulsiveness" not impulsive? The case of hyperactive children's cognitive style. *J Child Psychol Psychiatry.* 1994;35(7):1247-53.
39. Sonuga-Barke EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res.* 2002;130(1-2):29-36.
40. Durston S, van Belle J, de Zeeuw P. Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):1178-84.
41. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1248-55.
42. Logan GD, Cowan WB, Davis KA. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1984;10(2):276-91.
43. Oosterlaan J, Logan GD, Sergeant JA. Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD + CD, anxious, and control children: a meta-analysis of studies with the stop task. *J Child Psychol Psychiatry.* 1998;39(3):411-25.

44. Lipszyc J, Schachar R. Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16(6):1064-76.
45. Crosbie J, Arnold P, Paterson A, Swanson J, Dupuis A, Li X, et al. Response inhibition and ADHD traits: correlates and heritability in a community sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2013;41(3):497-507.
46. Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(5):631-46.
47. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(2):185-98.
48. van Rooij D, Hoekstra PJ, Mennes M, von Rhein D, Thissen AJ, Heslenfeld D, et al. Distinguishing adolescents with ADHD from their unaffected siblings and healthy comparison subjects by neural activation patterns during response inhibition. *Am J Psychiatry.* 2015;172(7):674-83.
49. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):636-45.
50. Baddeley AD. Working memory, thought, and action. New York: Oxford University, 2007.
51. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(4):377-84.
52. Awh E, Jonides J. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci.* 2001;5(3):119-126.
53. Smith EE, Jonides J, Koeppel RA. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex.* 1996;6(1):11-20.
54. Thomas KM, King SW, Franzen PL, Welsh TF, Berkowitz AL, Noll DC, et al. A developmental functional MRI study of spatial working memory. *Neuroimage.* 1999;10(3 Pt 1):327-38.
55. Zurowski B, Gostomzyk J, Grön G, Weller R, Schirrmeyer H, Neumeier B, et al. Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage.* 2002;15(1):45-57.
56. Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Lei Z, Trommer BL, Davenport ND, et al. Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(1):94-111.
57. Leung HC, Oh H, Ferri J, Yi Y. Load response functions in the human spatial working memory circuit during location memory updating. *Neuroimage.* 2007;35(1):368-77.
58. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;31(2-3):236-50.
59. Konrad K, Neufang S, Thiel CM, Specht K, Hanisch C, Fan J, et al. Development of attentional networks: an fMRI study with children and adults. *Neuroimage.* 2005;28(2):429-39.
60. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2000;157(2):278-80.
61. Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, Zink CF, Ely TD, Tagamets MA, et al. Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: normalization of behavior but not related brain activity. *Biol Psychiatry.* 2004;56(8):597-606.

62. Silk T, Vance A, Rinehart N, Egan G, O'Boyle M, Bradshaw JL, et al. Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 2005;187:282-3.
63. Vance A, Silk TJ, Casey M, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Bellgrove MA, et al. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry*. 2007;12(9):826-32, 793.
64. Blaukopf CL, DiGirolamo GJ. Reward, context, and human behaviour. *ScientificWorldJournal*. 2007;7:626-40.
65. Galvan A. Adolescent development of the reward system. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:6.
66. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(5):744-54.
67. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:125-34.
68. Paloyelis Y, Mehta MA, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. Striatal sensitivity during reward processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(7):722-732.e9.
69. Toplak ME, Tannock R. Time perception: modality and duration effects in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33(5):639-54.
70. Tomblin JB, Mueller KL. How can the comorbidity with ADHD aid understanding of language and speech disorders? *Top Lang Disord*. 2012;32(3):198-206.
71. Fliers EA, Franke B, Lambregts-Rommelse NN, Altink ME, Buschgens CJ, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Undertreatment of motor problems in children with ADHD. *Child Adolesc Ment Health*. 2009;15(2):85-90.
72. Kuntsi J, Klein C. Intraindividual variability in ADHD and its implications for research of causal links. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;9:67-91.
73. Tye C, Johnson KA, Kelly SP, Asherson P, Kuntsi J, Ashwood KL, et al. Response time variability under slow and fast-incentive conditions in children with ASD, ADHD and ASD+ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(12):1414-1423.
74. Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 2004;18(3):543-55.
75. Marquand AF, Wolfers T, Mennes M, Buitelaar J, Beckmann CF. Beyond lumping and splitting: a review of computational approaches for stratifying psychiatric disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016;1(5):433-447.
76. van Hulst BM, de Zeeuw P, Durston S. Distinct neuropsychological profiles within ADHD: a latent class analysis of cognitive control, reward sensitivity and timing. *Psychol Med*. 2015;45(4):735-45.
77. Mostert JC, Hoogman M, Onnink AMH, van Rooij D, von Rhein D, van Hulzen KJE, et al. Similar Subgroups Based on Cognitive Performance Parse Heterogeneity in Adults With ADHD and Healthy Controls. *J Atten Disord*. 2018;22(3):281-292.
78. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;288(14):1740-8.

79. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJ, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):490-9.
80. Hoogman M, Rijpkema M, Janss L, Brunner H, Fernandez G, Buitelaar J, et al. Current self-reported symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder are associated with total brain volume in healthy adults. *PLoS One*. 2012;7(2):e31273.
81. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schieren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310-319.
82. Rubia K. Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):19663-4.
83. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649-54.
84. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;72(3):191-7.
85. Almeida LG, Ricardo-Garcell J, Prado H, Barajas L, Fernández-Bouzas A, Avila D, et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res*. 2010;44(16):1214-23.
86. Almeida Montes LG, Prado Alcántara H, Martínez García RB, De La Torre LB, Avila Acosta D, Duarte MG, et al. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord*. 2013;17(8):641-54.
87. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8(4):4.
88. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(2):114-26.
89. Shaw P, De Rossi P, Watson B, Wharton A, Greenstein D, Raznahan A, et al. Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(7):780-9.e11.
90. Bralten J, Greven CU, Franke B, Mennes M, Zwiers MP, Rommelse NN, et al. Voxel-based morphometry analysis reveals frontal brain differences in participants with ADHD and their unaffected siblings. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(4):272-9.
91. van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Faraone SV, Luman M, Hartman CA, et al. Different mechanisms of white matter abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(7):790-9.e3.
92. Chen L, Hu X, Ouyang L, He N, Liao Y, Liu Q, et al. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:838-847.
93. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):676-82.
94. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169(10):1038-55.

95. Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev.* 2006;26(4):445-65.
96. Schulz KP, Newcorn JH, Fan J, Tang CY, Halperin JM. Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(1):47-54.
97. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex.* 2007;17(6):1364-75.
98. Mattfeld AT, Gabrieli JD, Biederman J, Spencer T, Brown A, Kotte A, et al. Brain differences between persistent and remitted attention deficit hyperactivity disorder. *Brain.* 2014;137(Pt 9):2423-8.
99. Franx W, Zwiers MP, Mennes M, Oosterlaan J, Heslenfeld D, Hoekstra PJ, et al. White matter microstructure and developmental improvement of hyperactive/impulsive symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(12):1289-97.
100. Posner J, Park C, Wang Z. Connecting the dots: a review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychol Rev.* 2014;24(1):3-15.
101. Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR. Ten years on: a follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(4):644-57.
102. Tye C, Rijdsdijk F, Greven CU, Kuntsi J, Asherson P, McLoughlin G. Shared genetic influences on ADHD symptoms and very low-frequency EEG activity: a twin study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53(6):706-15.
103. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord.* 2013;17(5):374-83.
104. Clarke AR, Barry RJ, Dupuy FE, McCarthy R, Selikowitz M, Heaven PC. Childhood EEG as a predictor of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(1):73-80.
105. Cheung CH, Rijdsdijk F, McLoughlin G, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, et al. Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission. *Br J Psychiatry.* 2016;208(6):548-55.
106. Doehmert M, Brandeis D, Schneider G, Drechsler R, Steinhausen HC. A neurophysiological marker of impaired preparation in an 11-year follow-up study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(3):260-70.
107. Michelini G, Kitsune GL, Cheung CH, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, et al. ADHD remission is linked to better neurophysiological error detection and attention-vigilance processes. *Biol Psychiatry.* 2016;80(12):923-932.
108. Heinrichs-Graham E, Franzen JD, Knott NL, White ML, Wetzel MW, Wilson TW. Pharmacology-MEG evidence for attention related hyper-connectivity between auditory and prefrontal cortices in ADHD. *Psychiatry Res.* 2014;221(3):240-5.
109. Wolfers T, Buitelaar JK, Beckmann CF, Franke B, Marquand AF. From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;57:328-49.
110. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: APA; 2013.
111. World Health Organization. International classification of diseases: ICD 10. 10th ed. Geneva: WHO; 2016.

112. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1174-9.
113. Wium-Andersen IK, Vinberg M, Kessing LV, McIntyre RS. Personalized medicine in psychiatry. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(1):12-19.
114. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):748-51.

EVALUACIÓN DEL **TDAH** A LO LARGO DE LA VIDA

Luis Augusto **Rohde**
David **Coghill**
Philip **Asherson**
Tobias **Banaschewski**

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), es un trastorno del neurodesarrollo, que afecta aproximadamente al 5% de la población mundial de niños y adolescentes.¹ Aunque los síntomas tienden a disminuir con la edad (arriba del 65% de los individuos afectados experimenta una remisión parcial), solamente el 15% de los niños diagnosticados presenta una remisión completa de síntomas y mejoría a nivel funcional en la adultez temprana, caracterizando al TDAH como un trastorno crónico.² La investigación realizada en adultos sugiere que su prevalencia va del 2.5 al 3%.^{3,4}

El TDAH representa una carga para los individuos que lo presentan ya que se asocia con disfunción en áreas importantes de la vida como las sociales y familiares, tiene un impacto específico en: a) alcanzar un menor grado escolar, b) mayor tasa de deserción escolar, c) baja autoestima, d) desarrollo emocional disfuncional, e) problemas en el trabajo y f) mayor tasa de divorcio.^{2,4} Así mismo este trastorno, se asocia con una serie de comorbilidades psiquiátricas, especialmente con el Trastorno Negativista Desafiante (TOD), trastorno de ansiedad y problemas de aprendizaje en niños. En adultos tiene mayor comorbilidad con trastornos por uso de sustancias, con trastornos de ansiedad y trastornos del afecto. También predice una gran variedad de desenlaces negativos a largo de la vida como un riesgo mayor de lesiones corporales -tales como fracturas o traumatismos craneoencefálicos-, un nivel de

aprovechamiento académico bajo, accidentes vehiculares, embarazo prematuro, contraer enfermedades de transmisión sexual y conducta criminal entre otros.^{2,4}

EVALUACIÓN Y SISTEMAS DE DIAGNÓSTICOS DE CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de TDAH se establece clínicamente, basado en los criterios definidos por los sistemas de clasificación diagnóstica como el DSM y la CIE. Las características centrales del TDAH comprenden síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad que se encuentran dentro de un nivel inapropiado para la edad del desarrollo. La CIE-11,⁵ abandonará la aproximación de los criterios operacionales apoyándose solamente en un prototipo de presentación (<https://icd.who.int/es/>).

Una síntesis de los criterios operacionales del DSM-5⁶ para TDAH puede ser encontrada dentro del Cuadro 3.1. La estructura de los criterios operacionales se puede dividir en un preámbulo y cinco criterios: *a) Lista de síntomas, b) Edad de inicio, c) Penetrancia, d) Disfunción y e) Situaciones que podrían excluir el diagnóstico.*

EL PREÁMBULO

Los elementos clave del preámbulo son: (a) un patrón persistente de síntomas; (b) los síntomas interfieren o reducen la calidad del funcionamiento o desarrollo; (c) los síntomas no concuerdan con la etapa del desarrollo del individuo y no son solamente una manifestación de una discapacidad intelectual o de síntomas del TOD, (d) para adolescentes mayores y adultos a partir de los 17 años de edad, se requiere un umbral sintomático más bajo para diagnosticar este trastorno, siendo como mínimo 5 síntomas (citado en el siguiente apartado – lista de síntomas-).

El diagnóstico de TDAH a través del DSM-5 requiere que los síntomas tengan un patrón persistente, sugiriéndose una duración específica de al menos 6 meses. Estos criterios no son basados en evidencia. Hasta el momento no conocemos algún estudio que aborde la validez de estos criterios (ej. Si el umbral para definir la persistencia de los síntomas pudiese ser de 1, 3, 6, 12 meses o más). Sin embargo, la racionalidad detrás de los criterios está basada en investigaciones que sugieren una estabilidad de la vulnerabilidad biológica de este trastorno, en donde se reconoce que los síntomas cardinales del TDAH no son específicos y pueden surgir en un periodo corto como respuesta a un ambiente estresante, como podrían ser problemas familiares o aumento en las exigencias académicas. Es por esto que los clínicos deben de ser cuidadosos al discutir cada síntoma con sus pacientes y sus familiares, considerando sólo como positivos aquellos síntomas que sean mas constantes o estables en su vida diaria, como un rasgo y se presenten con mayor frecuencia. Esta es la razón principal por la cual, en las diferentes versiones del

Cuadro 3.1**SÍNTESIS DE LOS CRITERIOS DEL DSM-5 PARA TDAH**

- A. Se caracteriza por (1) y/o (2):
NOTA: Los síntomas no son sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso para comprender las tareas o instrucciones.
1. Inatención: Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales: Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de 5 síntomas.
 2. Hiperactividad e Impulsividad: Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales: Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de 5 síntomas.
- B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.
- C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (por ejemplo, en casa, en el colegio o el trabajo; con los amigos o familiares; en otras actividades).
- D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.
- E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).

DSM, la palabra “Con Frecuencia” se han mantenido en cada uno de los 18 síntomas. El fracaso para establecer un entendimiento común con la familia desde un punto de vista culturalmente aceptable de lo que se considera “Con frecuencia”, hace imposible determinar el patrón persistente de los síntomas requerido por el DSM-5.⁷

La presentación de los síntomas debe ser incompatible con la etapa de desarrollo del individuo en evaluación. Investigaciones previas identifican claramente al TDAH como un trastorno dimensional. Por esto, los clínicos se enfrentan a la difícil tarea de identificar el límite entre un comportamiento típico y uno en el que se ha traspasado el umbral hacia un comportamiento patológico. Considerando este escenario, para poder llegar a un diagnóstico certero de TDAH, el clínico debe de contar con un conocimiento exhaustivo sobre el desarrollo normal. Por ejemplo, la falta de conocimiento sobre los niveles aceptables (rangos normales) de hiperactividad, impulsividad de un preescolar, podría sesgar la evaluación hacia un diagnóstico falso positivo.⁷

En el DSM-5 también se incluyó un nuevo requerimiento dentro del preámbulo en donde los síntomas no deberán explicarse mejor por síntomas de TOD o discapacidad intelectual. Por lo tanto, es importante que clínicamente investiguemos si la dificultad para seguir instrucciones deriva de inatención o de conductas oposicionistas o de dificultad para entender las reglas debido a discapacidad intelectual.

CRITERIO A – LISTA DE SÍNTOMAS

La lista de los síntomas del TDAH del DSM-5 está organizada en dos dimensiones: dominios Inatentos e Hiperactivos/Impulsivos basados en literatura previa que apoyaba un constructo bidimensional para el trastorno.^{2,7} Se describen 9 síntomas para cada dimensión (ver Cuadro 3.2). La lista de 9 síntomas de inatención y 9 síntomas de hiperactividad/impulsividad surgió de los estudios de campo para TDAH del DSM-IV. Es importante destacar que en estas investigaciones participaron principalmente niños escolares de EUA. Por lo tanto, existe un nivel de incertidumbre sobre la capacidad diagnóstica de estos hallazgos para representar el constructo latente del trastorno en diferentes culturas y en otros rangos de edad (ej. Adultos o preescolares). Sin duda, esta es una de las principales críticas a la clasificación del DSM; es decir, la falta de una perspectiva verdaderamente sensible y representativa sobre el desarrollo. En la actualidad existen hallazgos similares que sugieren una trayectoria para las personas que presentan síntomas de inatención y otra distinta para aquellas que presentan síntomas de hiperactividad e impulsividad tanto en poblaciones clínicas como comunitarias a lo largo de la vida.

Cuadro 3.2 SÍNTOMAS DE TDAH

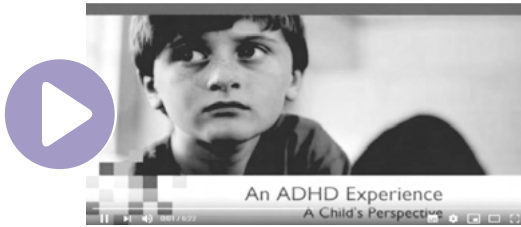
1. Lista de Síntomas de Inatención
 - a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (por ejemplo, se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión).
 - b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (por ejemplo, tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o lectura prolongada).
 - c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente (por ejemplo, parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente).
 - d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (por ejemplo, inicia tareas pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad).



Cuadro 3.2**SÍNTOMAS DE TDAH**

- e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (por ejemplo, dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos).
 - f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (por ejemplo tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos).
 - g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (por ejemplo, materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles de trabajo, gafas, móvil).
 - h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados).
 - i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (por ejemplo, hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas).
2. Lista de Síntomas de Hiperactividad e Impulsividad
- a. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento.
 - b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar).
 - c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (Nota: En adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.).
 - d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.
 - e. Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor” (por ejemplo, es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).
 - f. Con frecuencia habla excesivamente.
 - g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (por ejemplo, termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación).
 - h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (por ejemplo, mientras espera una cola).
 - i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (por ejemplo, se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros).

Al respecto, el DSM-5 propone por primera vez un punto de corte distinto para el diagnóstico de TDAH en adultos. Así como en el DSM-IV, el punto de corte para niños se mantuvo en 6 o más síntomas en ambas dimensiones, se aceptó



Link a la página



<https://www.youtube.com/watch?v=w4t4JFKDD6s>

un punto de corte de 5 o más síntomas para los adultos. Esta decisión refleja lo encontrado en investigaciones previas en donde señalan que los adultos presentan un deterioro significativo incluso con un número menor de síntomas.^{4,7} Sin embargo, la representatividad o generalización de estos hallazgos es complicado debido a que el umbral sintomático no se ha analizado a detalle en otras culturas.

CRITERIO B - EDAD DE INICIO

Tradicionalmente, el TDAH ha sido conceptualizado como un trastorno del neurodesarrollo. No es de sorprenderse que la edad de inicio del trastorno en la infancia temprana haya surgido como un elemento clave en la definición de los criterios. En las últimas 4 décadas, los expertos detrás de los manuales diagnósticos han discutido la falta de evidencia para definir un umbral preciso para la edad cronológica después de la cual los síntomas no deberían ser considerados como parte del TDAH.^{2,4,7} El DSM-III⁸ introdujo el criterio B, basándose únicamente en experiencia clínica y no en evidencia científica, el cual requería que los síntomas estuviesen presentes previo a los 7 años de edad, fue en el DSM-IV-TR⁹ que se añadió que el criterio de disfunción o mal llamado deterioro tenía que estar presente a la misma edad.

Varios estudios han cuestionado la utilidad y validez del criterio B. El comité científico del DSM-5, decidió cambiar el criterio de edad requiriendo ahora que la mayoría de los síntomas deberían estar presentes antes de los 12 años de edad, basados en el conocimiento de que este umbral representaría a todos los casos de la infancia, sin elevar significativamente la prevalencia. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que el aumento en las tasas de prevalencia de TDAH con la modificación en el criterio de edad de inicio, podría no ser tan insignificante como se pensó anteriormente.¹⁰

Es importante destacar que en el DSM-5 la edad de inicio sólo se refiere a la sintomatología y no a la disfunción, como era el caso del DSM-IV. La razón para esto es que el TDAH un trastorno altamente comórbido en entornos clínicos y atribuirle adecuadamente la disfunción perteneciente a cada diagnóstico y su edad de inicio es difícil y a veces, no factible. La disfunción puede aparecer más ade-

lante en la vida, cuando, por ejemplo, la supervisión paterna ya no está presente o disponible. Recientemente, varios estudios cuestionaron el umbral para la edad de inicio, al sugerir la posibilidad de que exista un número sustancial de casos con edad de inicio tardío, después de los 12 años. Esta área continúa siendo controversial y se requieren más investigaciones.¹¹

CRITERIO C – PENETRANCIA

El DSM-5 requiere que varios síntomas de TDAH estén presentes en al menos dos áreas de la vida del individuo. La justificación detrás de este criterio es evitar hacer el diagnóstico en los casos en que los síntomas se manifiestan en un solo entorno debido a factores desencadenantes los cuales son específicos a este medioambiente (por ejemplo, los síntomas sólo se presentan en casa debido a la gravedad de los conflictos familiares, o sólo se presentan en el área académica debido a altas exigencias de la escuela). Sin embargo, aunque este trastorno es uno de los pocos dentro del DSM-5 que requieren que los síntomas estén presentes en múltiples áreas de la vida del individuo, existen pocos estudios que validen este criterio.

Como lo señala Willcutt,¹² la presencia de síntomas en múltiples áreas de la vida del individuo está basada en la información brindada por dos o más adultos. Sin embargo, dado que las correlaciones entre los observadores (ej padres, maestros), son de una magnitud de baja a mediana para los síntomas de TDAH, la falta de acuerdo sobre si hay o no presencia de los síntomas puede simplemente reflejar un error en el método de medición de los síntomas y no, la real ausencia de los síntomas en múltiples áreas de la vida del individuo. Además, algunos niños pueden mostrar disfunción en un área en un momento de la vida y en otras etapas de su desarrollo presentar dicha disfunción en múltiples, cuando se enfrentan a demandas académicas y sociales más desafiantes. No obstante, es probable que algunos niños que cumplen con los criterios de los síntomas de TDAH solo muestren disfunción restringida a un área de la vida, esto ocurre con más frecuencia en aquellos con TDAH de presentación inatenta, en donde la mayor disfunción está ligada al desempeño académico. Aunque la reducción de los diagnósticos falsos positivos es un objetivo latente, no está claro por qué no se debe de dar tratamiento a un niño que cumple con todos los demás criterios para el TDAH cuando los síntomas principales solo se presentan en un área de la vida del individuo.

CRITERIO D – DISFUNCIÓN

Existió un fuerte debate durante el desarrollo del DSM-5 alrededor de la validez de incluir la disfunción o mal llamada nuevamente “*deterioro*”, como parte de la definición nosológica de los trastornos. En el resto de la medicina, la disfunción es

más bien parte de la evaluación del pronóstico más que de los síntomas centrales de los diagnósticos. Además, el TDAH es altamente comórbido en poblaciones clínicas y comunitarias. Este perfil le dificulta al clínico poderle atribuir de manera confiable la disfunción al TDAH o a algún otro trastorno comórbido.⁷

A pesar de este debate, el DSM-5 conservó el criterio D, enfatizando la necesidad de una clara interferencia de los síntomas en el funcionamiento. Dado que el TDAH se conceptualiza mejor como un trastorno dimensional (los síntomas reflejan un rasgo dimensional de la población), el hecho de no incorporar la disfunción o interferencia que generan los síntomas en la vida del paciente como parte del criterio da como resultado un aumento sustancial en las tasas de prevalencia.

CRITERIO E – CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El diagnóstico de TDAH continúa excluyéndose cuando los síntomas de Inatención o Hiperactividad /Impulsividad están presentes durante el curso de un trastorno psiquiátrico de mayor jerarquía como la psicosis o cuando los síntomas son mejor explicados por otro trastorno, como ansiedad, uso de sustancias o depresión y se removió su exclusión frente a la presencia de Trastorno del Espectro Autista (TEA).

Hasta el momento, la literatura no ha arrojado evidencia que apoye la exclusión del TDAH en presencia de un diagnóstico de un TEA. De hecho, existe evidencia que ha demostrado que el TDAH y el TEA frecuentemente, aunque no siempre, coexisten, y que la presencia de síntomas de TDAH en el TEA confiere algunos correlatos clínicos distintos de aquellos que solo presentan TEA. Además, los estimulantes pueden controlar de manera exitosa los síntomas de TDAH en pacientes con TEA, lo que reafirma la pertinencia de conservar el diagnóstico independiente de estos dos trastornos.⁷

El último punto con respecto al diagnóstico del TDAH a través del DSM-5, es la caracterización de la presentación actual basada en la distribución de síntomas de inatención y síntomas de hiperactividad e impulsividad. Las tres posibles presentaciones son:

- predominantemente inatento
- predominantemente hiperactivo/impulsivo
- combinada

Wilcutt y cols.¹³ realizó un meta-análisis amplio, evaluando la validez de los subtipos del TDAH. La ausencia de diferencias neuropsicológicas significativas entre los dos subtipos más frecuentes (predominantemente inatentos y combinado) y la falta de la estabilidad diagnóstica a través del desarrollo de los subtipos de TDAH apoyó la decisión del DSM-5 para cambiar la nomenclatura de subtipos

a la actual de presentaciones. La palabra presentación da a entender un estatus clínico y dinámico en el presente, contrario a subtipos lo cual hacía referencia a una condición más estable. La presentación actual del TDAH podría tener algunas implicaciones nosológicas. Podría depender de la naturaleza de la población que es evaluada, (ej. La presentación de predominio inatento es más frecuente en población que no es referida, mientras que la presentación combinada es más frecuente en poblaciones clínicas en niños), en género (ej. La presentación inatenta es más frecuente en mujeres) y en la etapa del desarrollo lo cual será desglosado y analizado en la próxima sección.²

EVALUACIÓN CLÍNICA DE ACUERDO A LA ETAPA DEL DESARROLLO

Es importante tener en cuenta el aspecto del desarrollo en el TDAH al momento de caracterizar la presentación clínica.

La validez del TDAH entre preescolares, es un área de especial controversia en la literatura. Aunque la creciente evidencia apoya la validez del TDAH como un diagnóstico aun antes de los 6 años, existen varios retos al momento de realizar un diagnóstico en esta etapa del desarrollo. Por ejemplo, es difícil hacer observaciones sobre cómo afectan los síntomas en distintas áreas de la vida cuando hay muchos que aun no asisten a la escuela en este periodo. Además de que la hiperactividad y la impulsividad son más frecuentes en esta etapa y la inatención puede pasar desapercibida por la baja demanda en las áreas de la vida. De esta manera, no es de sorprender que el TDAH de presentación hiperactiva e impulsiva es la más frecuente en preescolares. Varios estudios han señalado que los criterios actuales de TDAH identifican de manera confiable a niños de hasta 3 años de edad y que estos tienen disfunción significativa en la mayoría de sus relaciones significativas y en distintas áreas de su vida.¹⁴

Como lo mencionamos anteriormente, la presentación combinada del TDAH es la más frecuente en poblaciones clínicas en escolares, mientras que la presentación inatenta del TDAH es más frecuente en población no referida. Aun es controversial el saber si esto representa un efecto del origen de la muestra o del género (ej. los niños con más frecuencia son llevados a evaluación y presentan con frecuencia síntomas combinados, mientras que las niñas presentan síntomas inatentos más pronunciados). Otro aspecto importante es que el TDAH en edad escolar tiene una alta tasa de comorbilidad con otros trastornos incluyendo trastornos del aprendizaje. Hasta el 70% de los casos en poblaciones clínicas tienen al menos una comorbilidad.^{2,14} Al evaluar este trastorno en edad escolar, es importante recordar que los síntomas pueden no ser vistos durante las citas en el consultorio, dado que el niño(a) se encuentra en un ambiente artificial en donde hay pocas personas, están en una situación acompañada de ansiedad, en la cual el niño puede no reflejar su conducta habitual. Además, los escolares pueden enfocarse

muy bien cuando solo desempeñan una actividad, especialmente cuando son muy motivados o es una situación nueva o asociada a recompensas. De esta manera, con frecuencia los padres reportan tener dudas acerca de la validez del diagnóstico debido a que ven a sus hijos concentrarse con facilidad en actividades como jugar un videojuego o en redes sociales. La explicación de esta paradoja a las familias es esencial en el proceso de psicoeducación del TDAH (ve el capítulo “Hablando acerca de TDAH con los pacientes y sus familias”).

Las investigaciones han documentado la validez del diagnóstico de TDAH entre los adultos jóvenes y los adolescentes que están próximos a ser adultos. A pesar de la disminución observada de síntomas del TDAH dependiente de la edad, una gran proporción de individuos continúan con síntomas clínicamente relevantes al llegar a la adultez. La reducción de los síntomas de hiperactividad e impulsividad es más significativo que los síntomas de inatención (remiten el 70% contra 40% de los individuos respectivamente).⁴ La presentación más común en adultos es la inatenta. Dentro de los retos en la caracterización del TDAH en adultos, es que existe una falla en la descripción de los síntomas (especialmente en los síntomas de hiperactividad e impulsividad), que no capta los aspectos clínicos específicos de esta etapa del desarrollo específicos. Además de que aparecen dificultades en la evaluación retrospectiva de síntomas de TDAH en la niñez de estos adultos.¹⁵ El panorama clínico en adultos estará matizado por síntomas relacionados con disfunción el desempeño ejecutivo e impulsividad emocional. Dado que los adultos pueden presentar una disfunción sustancial incluso con un número menor de síntomas en cualquiera de las dos dimensiones (inatención y / o hiperactividad / impulsividad), el DSM-5 propuso un umbral de síntomas más bajo para realizar su diagnóstico. Considerando la falta de confiabilidad para evaluar retrospectivamente en adultos, la presencia de síntomas de TDAH en la infancia y a partir de recientes hallazgos que sugieren una prevalencia importante de casos de inicio tardío entre adultos con TDAH en muestras de población general,⁷ los clínicos deben de poner especial atención en distinguir y caracterizar los síntomas de TDAH en la población de adultos, sin olvidar la cronicidad de los síntomas que suele ser sostenida, además del grado de disfunción asociado a los síntomas de TDAH y excluyendo otras condiciones que pudieran explicar mejor la presencia de síntomas de inatención, la disfunción ejecutiva y síntomas de impulsividad.

Es importante reconocer que los síntomas centrales del TDAH podrían tener una “manifestación” distinta en la adultez. Donde, la hiperactividad se manifiesta como agitación o inquietud interna, sensación de inquietud constante, dificultad para relajarse apropiadamente o tener una necesidad aumentada de tomar alcohol o drogas para relajarse o conciliar el sueño. Con frecuencia, la hiperactividad puede en el corto plazo puede ser constantemente compensada por actividades deportivas frecuentes, o constantemente buscar algo que hacer. La hiperactividad algunas veces también se manifiesta a través de hablar en exceso, no poder dejar

de hablar mientras realiza otras actividades o realizar ruido sin parar. Los pacientes con TDAH a menudo llaman y comparan su hiperactividad con una sensación de “no tener freno”.¹⁶

En adultos es común presentar síntomas de inatención e impulsividad más que de hiperactividad. Las manifestaciones de la impulsividad en el adulto se describen con frecuencia como sentirse impaciente rápidamente o de irritabilidad cuando están en filas o detenidos por el tráfico, actuar sin pensar, explotar, gastar mucho dinero o muy rápido, llevar a cabo planes inmediatamente, renunciar a trabajos en un arranque, empezar relaciones de pareja rápidamente y no poder postergar la satisfacción de las necesidades. Estas conductas tienen consecuencias en sus relaciones personales, con sus empleadores y con su situación financiera personal. Con frecuencia suelen presentar atracones como una forma de afrontamiento a la inquietud constante o no poder postergar la satisfacción de las necesidades. Estos atracones pueden explicar la relación entre la presencia de TDAH en el adulto y padecer un exceso de peso.¹⁶

Así mismo, este trastorno del neurodesarrollo se encuentra relacionado de manera estrecha con el fenómeno de sensación de búsqueda de la novedad, búsqueda del peligro o emociones fuertes. Este fenómeno se expresa como la necesidad de búsqueda constante de nuevos estímulos de diferente variedad, que genere emoción y cambio constante. Ejemplos concretos de esto último se reflejan en actividades como manejar a altas velocidades, asumir riesgos graves en el tráfico, conductas sexuales de riesgo, crear muchos argumentos, crear ambientes de mucha emoción, con cambios constantes de trabajo, pareja o carrera profesional. Es común que los adultos con TDAH elijan profesiones que cumplan con estas características, como periodismo, trabajo que involucre muchos viajes y el desarrollo de nuevas empresas.¹⁶

En el TDAH, también encontramos un fenómeno llamado “hiperconcentración” (*hyperfocus en inglés*), el cual es un estado en el que el individuo se encuentra sobre concentrado y del cual es muy difícil ser distraído. Esto ocurre con actividades que el paciente encuentra extremadamente interesantes, como el uso de la computadora o el uso de “chats” o aplicaciones de mensajería instantánea. Suelen concentrarse por horas sin la necesidad de tomar un descanso. Es posible que esto ocurra más fácilmente por el nivel de recompensa o acción que provee el uso de internet o los videojuegos para mantener su atención y promover el estado de hiperconcentración. Esto quiere decir que el individuo con TDAH puede tener periodos de inatención combinados o intercalados con periodos de hiperconcentración, lo que puede interpretarse o ser visto como un trastorno en la (des) regulación de la atención más que como un déficit de atención. El TDAH es una incapacidad para dividir la atención en el momento correcto. Dicho de otra manera, el problema no es que un paciente con TDAH no pueda concentrarse, sino que ellos no pueden desplegar su capacidad para concentrarse en el momento que es requerido.¹⁶

EL ROL DE LOS INFORMANTES EN EL DIAGNOSTICO DEL TDAH

Contamos con numerosa información que refleja el bajo nivel de acuerdo entre padres y maestros en la calificación de la sintomatología del TDAH en niños² y en adultos encontramos información divergente en el acuerdo entre el auto-reporte y el reporte de un co-informante de los síntomas de TDAH.⁴ Sin embargo, no hay una guía en cualquiera de las versiones del DSM que nos oriente sobre como combinar las distintas fuentes de información en el proceso diagnóstico, excepto la sugerencia de que la evaluación debe ser integral y que debe de incluir la información de los maestros en la medida de lo posible.¹⁴

Las discrepancias entre las fuentes de información en la sintomatología del TDAH en niños tienen varias razones. Estas ocurren por que el niño puede comportarse de manera diferente en distintos lugares, pero también pueden surgir por la perspectiva de los distintos adultos involucrados en la interacción con el niño, la manera en la que se relacionan con él y las perspectivas que tienen cada uno de ellos.¹⁴ Aunque las investigaciones por el momento no nos pueden decir cómo combinar esta información, cómo darle el peso a las distintas fuentes de información, la experiencia clínica nos dice que:

- A el mejor estimado diagnóstico siempre utiliza la información disponible tomando en cuenta todas las fuentes;
- B algunos informantes estarán en mejores condiciones para detectar y reportar los síntomas.

Los maestros de primaria tienen la ventaja de conocer bien el comportamiento esperado para este grupo de edad, debido a que pasan largos periodos de tiempo en contacto con los niños en actividades de muy baja carga motivacional. De esta manera los maestros podrían estar en una buena posición para detectar síntomas de inatención e hiperactividad e impulsividad en sus alumnos. Por otro parte, maestros de secundaria y preparatoria pasan menos horas a la semana con sus estudiantes, podrían dejar pasar síntomas que no afectan en la clase, como la inatención o disfunción ejecutiva.

Independientemente de su capacidad para describir con precisión sus síntomas, es esencial incluir completamente a un niño o joven en el proceso de evaluación. Como mínimo, es esencial conocer su perspectiva sobre cómo es ser ellos. Es importante incluir en la evaluación aspectos como:

- ¿Cómo sientes que los síntomas impactan en tu vida?
- ¿Cómo está tu autoestima y tu calidad de vida?
- ¿Cómo te sientes sobre tus relaciones de amistad, con tus hermanos y otros adultos importantes en tu vida?

EL TDAH COMO UN TRASTORNO HETEROGÉNEO

Es importante destacar que las manifestaciones del TDAH varían de niño a niño y tal y como ocurre con otros trastornos psiquiátricos, es altamente heterogéneo con respecto a varios aspectos tales como el perfil de los síntomas, perfiles neuropsicológicos, características neurobiológicas y genéticas

Un aspecto de la heterogeneidad del TDAH está relacionado con su presentación clínica. El diagnóstico de los trastornos mentales, de acuerdo con los manuales diagnósticos, puede asignarse a partir de diferentes combinaciones de criterios enumerados en el mismo trastorno. En el caso del TDAH, se requieren seis síntomas en cualquiera de los dos dominios de TDAH para que un individuo cumpla con los criterios de diagnóstico durante la infancia o la adolescencia. Debido a que los criterios diagnósticos se subdividen en dominios sintomáticos (inatención e hiperactividad/impulsividad) es posible que dos individuos no cumplan el mismo grupo de síntomas y ambos cumplan el criterio diagnóstico para TDAH. La actual clasificación del diagnóstico del TDAH en presentaciones (inatenta, hiperactiva-impulsiva y combinada) es un intento para lidiar con la heterogeneidad de las presentaciones clínicas. Sin embargo, estas clasificaciones diagnósticas actuales tienen limitaciones al momento de definir poblaciones homogéneas. Dos individuos con la misma presentación de TDAH pueden tener en común tan solo tres síntomas. Esta podría ser la razón por la cual es difícil que podamos obtener marcadores biológicos.¹⁴

Otra faceta de la heterogeneidad del TDAH corresponde a los diferentes perfiles neuropsicológicos entre los pacientes. El TDAH se ha asociado con numerosas disfunciones neuropsicológicas. Los estudios han encontrado que, en promedio, los individuos con TDAH tienen un peor desempeño en varias funciones ejecutivas como inhibición, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, latencia de memoria, emoción o activación, procesamiento temporal de la información, variabilidad de respuesta y disfunción en el proceso de motivación en comparación con controles.^{2,4} Sin embargo, los hallazgos sobre las alteraciones neuropsicológicas muestran un tamaño del efecto moderado y no todos los individuos presentan estas disfunciones y diferentes individuos tienen un perfil único de tales déficits. Coghill, Seth y Matthews¹⁷ evaluaron seis dominios neuropsicológicos: control inhibitorio, memoria, aversión al retraso, toma de decisiones, procesamiento temporal y variabilidad de respuesta y encontraron que, en comparación con niños con un adecuado desarrollo para su edad, los que tienen TDAH tuvieron un desempeño muy pobre en todos los dominios. De la muestra, el 75 % mostró algunos déficits, ninguno presentó déficits en todos los dominios y solo el 10% tuvo déficit en 4 o más dominios. Esto sugiere que cada uno de los dominios es independiente y apoyan la presencia de múltiples trayectorias del TDAH. Estos hallazgos también apoyan la perspectiva de que el TDAH es un trastorno heterogéneo a nivel del

perfil neuropsicológico, al igual que en la sintomatología y en la disfunción, lo que refleja la heterogeneidad de la etiología del TDAH.

LA RELEVANCIA DE LA EVALUACIÓN DE LAS COMORBILIDADES

El TDAH es altamente comórbido con otros trastornos (el 70 al 80% de individuos afectados tiene por lo menos un trastorno comórbido) y el perfil de comorbilidades varía a lo largo de la vida.¹⁸ Las que se presentan de manera más frecuente en niños y por lo tanto deben ser evaluadas de manera rutinaria son: TOD, trastornos del aprendizaje, trastorno del desarrollo de la coordinación, trastorno del lenguaje, trastorno del desarrollo intelectual, trastornos del sueño-vigilia, trastornos afectivos y ansiosos, trastornos por tics, enuresis, trastorno de conducta y TEA. Aunque la tasa exacta de comorbilidad con cada uno de los diagnósticos mencionados varía considerablemente en diferentes estudios y depende del origen de la muestra (ej. Referidos o no referidos), un meta-análisis de 21 poblaciones mixtas en cuanto a género encontró que los niño(a)s con TDAH tiene hasta 10 veces más riesgo de presentar TC y TOD, hasta 5 veces más riesgo de presentar trastorno depresivo mayor y 3 veces más de presentar trastornos ansiedad comparando con pares sin TDAH. Un meta-análisis que evaluó a una población de niñas exclusivamente encontró que exhiben comorbilidad con trastornos internalizados y externalizados con la misma frecuencia que los niños. Además, el patrón de comorbilidad no parece ser muy diferente entre niñas y niños.¹⁹

En adolescentes y adultos, existen afecciones comórbidas que son clínicamente relevantes, como: trastornos de la alimentación, trastornos por uso de sustancias (TUS), trastornos bipolares y trastornos de la personalidad. Esta variabilidad en el perfil de comorbilidad complica la evaluación diagnóstica del TDAH y su diagnóstico diferencial.^{16,20,21}

Estudios recientes han documentado que el TDAH también es altamente comórbido con enfermedades clínicas como obesidad, asma, atopias, epilepsia y diabetes mellitus. En la actualidad el mecanismo por el cual se relacionan todo estos trastornos no se ha esclarecido, pero se ha postulado la hipótesis de que intervienen procesos de inflamación e inmunológicos desregulados y crónicos.²²

Clínicamente debemos de señalar algunos aspectos:

- 1 la comorbilidad con TOD es la más común en niños y adolescentes. Esto implica que obligatoriamente se debe evaluar TOD en pacientes con TDAH;
- 2 la presencia de trastorno de conducta incrementa el riesgo de que se presenten otras comorbilidades como TUS;
- 3 algunas comorbilidades pueden reflejar la co-ocurrencia de los diagnósticos que acompañan al TDAH (ej. TUS, trastorno de ansiedad generaliza-

da- TAG-, trastorno depresivo mayor), o en otros pueden ser diagnósticos diferenciales (ej. Cuando un adulto solo presenta disfunción ejecutiva e inatención durante la presencia activa de un episodio depresivo). Los clínicos deben de evaluar con cuidado si los síntomas corresponden al fenotipo del TDAH o más bien co-ocurren e interactúan con el fenotipo del TDAH, lo que resulta en un tipo aun más complejo de fenotipo. En estas situaciones es necesario que los clínicos pregunten si los síntomas de TDAH ocurren solo en la presencia de los síntomas del trastorno co-ocurrente o son independientes de este. Por ejemplo, podría ser clínicamente relevante en un paciente con TDAH y síntomas de TAG tratar de caracterizar si la dificultad de poner atención en clase o en el trabajo ocurre en la presencia de preocupaciones excesivas o distorsiones cognitivas propias de la ansiedad o más bien ocurren en momentos donde no hay síntomas de ansiedad y hay pensamientos agradables y mayor tranquilidad.

ENFOQUES DIAGNÓSTICOS AUXILIARES

Al igual que en otros trastornos psiquiátricos, no existe una prueba o marcador biológico auxiliar que haya probado tener una predicción positiva o negativa significativa en el diagnóstico del TDAH.^{2,4,21}

Algunas pruebas neuropsicológicas son valiosas y relevantes para diferenciar las fortalezas y debilidades cognitivas de un individuo, pero no es necesario que sean utilizadas de rutina. Son requeridas en los casos donde hay duda sobre el desarrollo intelectual, probables problemas de aprendizaje o disfunción ejecutiva grave. Dependiendo del tiempo con el que se disponga para la evaluación, se puede escoger entre una prueba de inteligencia completa o en caso de no contar con mucho tiempo realizar la versión corta deberá ser aplicada cuando hay dudas sobre el proceso de aprendizaje y el ajuste en el salón de clases.¹⁸

Hasta el momento no hay evidencia de que los estudios de neuroimagen (ej. RM, SPECT, PET) o de electroencefalograma deban ser parte de la evaluación clínica rutinaria del TDAH, aunque son de utilidad en casos específicos como cuando queremos hacer un diagnóstico diferencial. Recordando que el TDAH como todos los demás trastornos mentales, su diagnóstico recae exclusivamente en la evaluación clínica.^{2,4}

Es apropiado y ayuda que los clínicos sean entrenados en la aplicación e interpretación de las escalas más comunes de uso para el TDAH. Aunque existen varias escalas de uso, le damos preferencia a aquellas que son de uso abierto. Para los niños y adolescentes una opción es la escala SNAP-IV (Swanson²³ – versión 4). Aunque existen algunas controversias sobre las propiedades psicométricas de la escala en distintas poblaciones, ayuda a los clínicos en:

- A Tamizaje inicial de los síntomas del TDAH;
- B eúne información de los maestros sobre los síntomas de TDAH, cuando el contacto no es posible;
- C monitorea la trayectoria de los síntomas a través del tiempo y durante el tratamiento (ver Figura 3.1). Al utilizar esta escala es importante utilizar la versión validada y traducida a tu idioma. Puedes descargar la versión en español en http://inprf.gob.mx/clinicos/archivos/Guia_TDAH_2017.pdf.

En adultos, la Escala de Tamizaje Autoinformado de TDAH del adulto (ASRS por sus siglas en inglés), en sus dos versiones: Cuenta con una versión de tamizaje rápido de síntomas de TDAH, desarrollada por la Organización Mundial de Salud, tiene 6 preguntas, útil en consultorios de primer contacto, primer nivel de atención.²⁴ Esta versión ha sido traducida en varios Idiomas. Puedes descargar a la versión en español en: <http://naceonline.com/AdultADHDtoolkit/assessment-tools/asrscreepanatc-1.pdf>. Existe una versión larga en la cual se detallan los 18 síntomas para TDAH del DSM, esta versión probablemente es más útil en tercer nivel de atención.²⁵ Ambas versiones utilizan palabras y situaciones adaptadas a los adultos, resultando en un fraseo adecuado para la evaluación de los síntomas para esta población. Recientemente una versión pequeña modificada para que concordara con los criterios del DSM-5, está disponible.²⁶

Otro instrumento disponible para la evaluación de los síntomas de TDAH en adultos es el DIVA 2.0. Esta es una entrevista semiestructurada basada en el DSM-IV-TP que puede ser descargada en varios idiomas.²⁷

Finalmente, existen varias apps que están disponibles para la ayudar al clínico en la tarea de la evaluación y monitoreo de los síntomas de TDAH.²⁸ En inglés, una de las mas descargadas en el “ADHD test” (disponible en Google Play y Apple Store). En portugués, existe la app llamada “FOCUS TDAH”,²⁹ contiene tanto la escala SNAP-IV como la ASRS, además de una plataforma de psi coeducación. Aunque estos instrumentos son de uso abierto, es importante mencionar que ninguno de ellos ha pasado por investigaciones clínicas bien diseñadas que comprueben su utilidad.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Es obligatorio realizar un examen físico general para excluir cualquier condición que pueda causar síntomas de inatención, hiperactividad o impulsividad. En este sentido, el primer paso será realizar una evaluación de audición y vista, seguido de una evaluación sobre patrones del sueño. Aunque los problemas del dormir se asocian con frecuencia con el TDAH, algunas veces la mala calidad del sueño genera síntomas pronunciados de inatención a lo largo del día. Se deben descartar condiciones médicas como el hipertiroidismo. También se debe evaluar la curva

Pregunta	Nada (0)	Poco (1)	Bastante (2)	Mucho (3)
1. Le cuesta prestar atención a detalles o comete errores por descuido en las tareas escolares o trabajo.				
2. Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades físicas.				
3. Parece no escuchar cuando se le habla directamente.				
4. Le cuesta seguir instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones.				
5. Tiene dificultad en organizar sus tareas y actividades.				
6. Evita, le disgusta o es reacio a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.				
7. Extravía objetos necesarios para realizar sus actividades (p. ej., juguetes, ejercicios escolares, lápices o libros).				
8. Se distrae por estímulos irrelevantes de su tarea.				
9. Es descuidado en sus actividades diarias.				
10. Le cuesta mantenerse alerta, responder a lo que se le pide, o ejecutar consignas.				
11. Mueve las manos y los pies o se retuerce en la asiento.				
12. Abandona su asiento en clase u otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.				
13. Corre e salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado.				
14. Tiene dificultades para jugar o dedicarse a actividades de ocio tranquilamente.				
15. Está "en marcha" o actúa como si tuviera un motor encendido.				
16. Habla en exceso.				
17. Precipita respuestas antes de haber sido terminadas las preguntas.				
18. Tiene dificultades para aguardar su turno.				
19. Interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos).				
20. Tiene dificultad para permanecer sentado, quedarse quieto o inhibir impulsos en la clase o en el hogar.				
Escala de Gravedad para el TDAH SNAP-IV versión Argentina.				

Figura 3.1
Escala SNAP-IV.

de crecimiento (peso y talla), con toma de cifras iniciales y a lo largo de la atención del paciente, de parámetros cardiovasculares, especialmente si se va a iniciar algún tratamiento farmacológico. En caso de que detectemos un retraso en el desarrollo y/o en caso de detectar algún fenotipo (ej. síndrome de X frágil), se debe referir a evaluación por Genética.

Como lo mencionamos antes, casi todos los trastornos mentales pueden co-ocurrir con el TDAH, es por eso que necesitamos considerar los diagnósticos diferenciales, debido a que pueden manifestarse como síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad. Para el proceso de evaluación de un diagnóstico diferencial recomendamos lo siguiente:

- A Considerar la edad de inicio de cada diagnóstico diferencial. El TDAH inicia en la niñez y adolescencia, mientras que la mayoría de los demás trastornos inician más tardíamente. Las excepciones a esto último podrían ser TOD y problemas del sueño-vigilia.
- B Evaluar la trayectoria de los síntomas. Aunque el TDAH tiene un patrón de síntomas crónicos, los síntomas pueden sufrir el efecto de las demandas del medioambiente al que el individuo está expuesto, y rara vez se presentan en una línea plana continua a través del desarrollo. El que estos síntomas fluctúen puede sugerir que se trata de algún otro trastorno como trastorno bipolar donde, además de los síntomas centrales de manía puede haber hiperactividad, impulsividad e irritabilidad episódica. Lo mismo aplica para síntomas de TDAH, al asociarse con síntomas depresivos durante un episodio depresivo.
- C Esclarecer si los síntomas de TDAH no solo se encuentran relacionados con síntomas de otro trastorno mental (ej. inatención como única consecuencia de pensamientos disfuncionales o rumiación secundaria a TAG, rituales mentales por trastorno obsesivo compulsivo; inatención y disfunción ejecutiva posterior a consumo, abuso o dependencia a marihuana sin historia previa de síntomas de TDAH).

RESUMEN DEL PROCEDIMIENTO DE LA EVALUACIÓN

En esencia, el TDAH es un trastorno cuyo diagnóstico es clínico, por lo tanto, la evaluación recae en la evaluación clínica estandarizada que incluya todos los elementos (ej. motivo de consulta, queja principal, síntomas en el pasado y presente, vida diaria, historial médico, antecedentes familiares, revisión extensa de la psicopatología a través de los síntomas, detección de fortalezas del individuo). El diagnóstico se basa y se integra a través del juicio clínico, la suma de la información recibida por distintos informantes (ej. paciente, padres, maestros, parejas),

después de que cada historia proveniente de los informantes haya sido aclarada y entendida. Se pueden utilizar cuestionarios y observaciones directas como apoyo para la evaluación y construir, así, un panorama más completo de las fortalezas y debilidades del individuo. Reunir información sobre las áreas en las que se desempeña nos dará conocimiento sobre el grado de resiliencia y disfunción. Es importante preguntar acerca de factores que impactan en el/la niño(a), tales como la relación que lleva con sus padres, los métodos de crianza, estrés parental, así como la manera en la que se desenvuelve en el ambiente escolar, aprovechamiento académico, relaciones de amistad y cómo le gusta divertirse.¹⁸ La información escolar se puede obtener directamente de los maestros, vía teléfono, e-mail, por escalas escritas o por observación directa dentro del salón de clases. En los adultos, es importante explorar las relaciones con parejas en el pasado y presente, y preguntar sobre su funcionamiento en el trabajo.⁴

Los clínicos necesitan evaluar el número de síntomas que presenta el/la niño(a), si reúne los síntomas necesarios, si son inapropiados para la edad de desarrollo, si están presentes en más de un área de la vida, si se asocian con disfunción directa de los síntomas de TDAH y que no sea atribuible a diagnósticos diferenciales. Considerar la posibilidad y descartar la gran cantidad de posibles diagnósticos comórbidos mencionados previamente.

El procedimiento de evaluación del TDAH puede llevarse a cabo en servicios de atención primaria a través de entrevistas. Sin embargo, el uso de entrevistas semiestructuradas para el diagnóstico de TDAH, como el “*Kiddie-Schedule for Affective Disorder & Schizophrenia for School-age children*” (K-SADS) o “*Inventario del Desarrollo y Bienestar*” (DAWBA por sus siglas en inglés) son de ayuda en servicios de atención de tercer nivel. Ambas pueden ser descargadas en varios idiomas.^{30,31} El K-SADS tiene varias ventajas, como el ser una entrevista semiestructurada que permite un estilo de conversación más fluido. Provee de ejemplos de la vida diaria para cada síntoma. Operacionaliza la palabra “frecuente” lo que le recuerda al clínico evaluador el discriminar los síntomas debidos al TDAH de aquellos que pertenecen a otra psicopatología. La versión en español más actualizada y que coincide con el DSM-5 está disponible en: http://inprf.gob.mx/clinicos/archivos/K-SADS-PL-5_Espanol.rar. Por otro lado, DAWBA es una evaluación estructurada que puede ser aplicada por personal no clínico. Es útil en los casos en los que es difícil el acceso a especialistas. Se puede administrar por teléfono, con múltiples informantes (padres, maestros, auto-reporte), lo cual añade ventajas a su accesibilidad en ciertas situaciones. Tanto el K-SADS como el DAWBA tienen preguntas de tamizaje inicial, que, de ser posible, pueden ser seguidas de preguntas más amplias para clarificar comorbilidades y diagnósticos diferenciales.¹⁸ El tamizaje del K-SADS está disponible de forma gratuita. El uso de DIVA 2.0, es lo más recomendado en adultos, como una alternativa para establecer el diagnóstico de TDAH. El otro instrumento comparable es la Evaluación del TDAH en la

niñez (ACE+ por sus siglas en inglés).³² Tanto el ACE+ como DIVA 2.0 requieren de alrededor de una hora para completar su aplicación. Evalúan síntomas del TDAH actuales y en el pasado. A diferencia del DIVA, el ACE+ incluye un apartado para evaluar comorbilidades.¹⁶ El ACE+ cuenta con una versión para niños la cual está disponible online en el mismo sitio.

Es importante también recordar que los síntomas de TDAH no siempre serán observados durante el proceso de evaluación y pueden estar por completo ausentes durante las consultas, esto no debe usarse como una excusa para descartar el diagnóstico.

El final del proceso se lleva a cabo cuando compartimos la información encontrada con el paciente, familia y otras personas importantes en la vida del paciente. Es de gran ayuda poder repetirles frases o historias que se relacionan con los síntomas y que fueron contadas en un principio de la evaluación por ellos mismos con la intención de ligarlas a la conclusión diagnóstica. Después de haber realizado el diagnóstico, es importante explicar qué problemas del comportamiento forman parte del panorama clínico que conforma la validez del diagnóstico y cómo estos interactúan. Esto aplica también para los diagnósticos comórbidos que se identifiquen. De igual forma, esto aplica a síntomas que no sean relevantes clínicamente para el diagnóstico pero que se asocian comúnmente al TDAH y apoyan el diagnóstico, como la irritabilidad, desregulación emocional o el soñar despierto. Se deberá ofrecer psicoeducación extensa que brinde a los padres y al paciente las herramientas e información, resumen de problemas encontrados, para la toma de decisiones con respecto a la planeación del tratamiento y de su vida cotidiana. Cualquier duda, proveniente de información adquirida por los padres o pacientes previo a la evaluación que pudo haber sido malentendida o malinterpretada, deberá ser resuelta y cuidadosamente aclarada (ver el capítulo sobre “Hablando acerca de TDAH con los pacientes y sus familias”). Debe existir un espacio o tiempo para que los padres vivan el duelo de la pérdida de las expectativas potenciales de sus hijos y trabajar con ellos para que adapten de una manera más adecuada sus expectativas a las habilidades de sus hijos. Es importante fomentar la esperanza en los padres, recordando que, a diferencia de otros trastornos del neurodesarrollo de inicio en la infancia, el TDAH tiene una alta tasa de respuesta al tratamiento.¹⁸ Ciertamente muchos adultos con TDAH tienen vidas satisfactorias, positivas y exitosas.

En caso de que posterior al proceso de evaluación el individuo no cumpla con los criterios para el diagnóstico de TDAH, se debe de ofrecer una alternativa que explique los síntomas. Esto puede ser la descripción de otros diagnósticos, o la descripción de un desequilibrio entre la carga o demanda del medioambiente del individuo y su maduración o sus capacidades ya adquiridas. Es necesario ofrecer consejos generales sobre cómo obtener ayuda para disminuir la carga o demanda y sobre cómo aumentar las habilidades de afrontamiento.¹⁸

INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE LAS GUÍAS DE TRATAMIENTO

Existen varias guías disponibles en la literatura que pueden ayudar a los clínicos en el proceso de evaluación del TDAH. Describimos brevemente dos por su acceso abierto y por que fueron actualizadas recientemente. Aunque estas dos guías no presentan diferencias considerables con respecto a lo plasmado en todo este texto, ambas tienen peculiaridades que las hacen ser referencias que ayudan a los clínicos a sistematizar la evaluación del TDAH. La última revisión de las guías realizadas por el “*National Institute for Health and Care Excellence*”³⁴ (NICE por sus siglas en inglés) para el TDAH fue publicada en marzo de 2018. Esta versión incluye una serie de reglas que debemos de incluir en el diagnóstico (ej. evaluar la psicopatología de los padres al evaluar TDAH en los niños), ofrece además información de cómo reconocer y brindar información relevante para apoyar a los pacientes con este trastorno, familiares y cuidadores. La 4ta edición de las guías de la “*Canadian ADHD Resource Alliance*” (CADDRA por sus siglas en inglés) se publicó en febrero de 2018. Si bien esta guía no fue tan rigurosa en su desarrollo como las guías NICE, contiene probablemente las herramientas de acceso abierto más completas para ayudar a los médicos a sistematizar los procedimientos de evaluación de TDAH. Proporciona diagramas de flujo específicos por etapas (infancia, adolescencia y adultez). También brinda un capítulo que aborda cómo diferenciar los síntomas que se superponen para poder distinguir entre un síntoma provocado por una comorbilidad y los provocados por el TDAH. Ofrece tablas esquemáticas que detallan los síntomas que se pueden encontrar cuando hay la presencia de comorbilidades. Las guías CADDRA se pueden descargar en Canadian ADHD Resource Alliance.³⁴

Declaración de conflicto de interés

Luis Augusto Rohde ha recibido financiamiento y apoyo para investigación, ha sido consultante y participa en el consejo de speakers de Eli Lilly and Co., Janssen, Medice, Novartis and Shire. El programa clínico de TDAH y jóvenes con Trastorno Bipolar presidido por el Dr. Rohde recibió apoyo educativo y de investigación ilimitado de las siguientes compañías farmacéuticas: Eli Lilly and Co., Janssen, and Novartis. El Dr. Rohde ha recibido regalías por ser autor de la editorial de Oxford Press y ArtMed y ha recibido viajes para asistir a la reunión anual de la APA Annual Meeting en 2018 y de Novartis para asistir y formar parte de la reunión anual AACAP en 2016. David Coghill reporta financiamiento del programa “The European Union FP7” y Shire; honorarios de Shire, Eli-Lilly, Novartis y Janssen-Cilag; ha actuado como consejero de Shire and Lundbeck; ha recibido regalías por autoría de editoriales Oxford University Press. Prof. Coghill fue miembro de la “British Association for Psychopharmacology ADHD”, “Depression and Bipolar Disorder Guideline groups”. Tobías Banaschewski fue consejero y consultante para Actelion, Hexal Pharma, Lilly, Medice, Novartis, Oxford outcomes, PCM Scientific, Shire y Viforpharma. Recibió apoyo económico como speaker de Medice, Novartis y Shire. Ha estado involucrado en ensayos clínicos de Shire & Viforpharma. Recibió regalías de Ho-

greffe, Kohlhammer, CIP Medien, Oxford University Press. El King's College London recibió regalías por el trabajo dirigido por Philip Asherson: consejería para Shire, Eli-Lilly, Novartis, Lundbeck and Medice; han recibido premios educacionales y por investigación de Shire, Eli-Lilly, Novartis, Vifor Pharma, GW Pharma, and QbTech; speaker en eventos patrocinados por Shire, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Medice and Novartis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
2. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
3. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(1):47-65.
4. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):568-78.
5. World Health Organization. ICD-11: international classification of diseases 11th revision: the global standard for diagnostic health information. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: <https://icd.who.int/>. Access: 23 nov. 2018.
6. American Psychiatry Association. DSM5: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: APA, 2013.
7. Rohde LA, Kieling C, Salum GA. Current diagnostic criteria: DSM, ICD and future perspectives. In: Banaschewski T, Coghill D, Zuddas A. Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder. Oxford: Oxford University Press, 2018.
8. American Psychiatry Association. DSM-III: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington: APA, 1985.
9. American Psychiatry Association. DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: APA, 2011.
10. Coghill D, Asherson P, Faraone SV, Rohde LA. The age of onset of ADHD. In: Girolamo G, McGorry PD, Sartorius N, editors. The age of onset of mental disorders: etiopathogenetic and treatment. [S. l.]: Springer International Publishing, 2018.
11. Caye A, Sibley MH, Swanson JM, Rohde LA. Late-onset ADHD: understanding the evidence and building theoretical frameworks. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(12):106.
12. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
13. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(4):991-1010.
14. Dias TG, Kieling C, Graeff-Martins AS, Moriyama TS, Rohde LA, Polanczyk GV. Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. *Braz J Psychiatr*. 2013;35 Suppl 1:S40-50.

15. Matte B, Rohde LA, Grevet EH. ADHD in adults: a concept in evolution. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2012;4(2):53-62.
16. Kooij S, Asherson P, Rösler M. ADHD in adults: assessment issues. In: Banascheswki T, Coghill D, Zuddas A. *Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder.* Oxford: Oxford University Press, 2018.
17. Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med.* 2014;44(9):1989-2001.
18. Danckaerts M, Coghill D. Children and adolescents: assessment in everyday clinical practice. In: Banascheswki T, Coghill D, Zuddas A. *Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder.* Oxford: Oxford University, 2018.
19. Tung I, Li JJ, Meza JI, Jezior KL, Kianmahd JS, Hentschel PG, et al. Patterns of comorbidity among girls with ADHD: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;138(4). pii: e20160430.
20. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):302.
21. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2016;387(10024):1240-50.
22. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(9):1093-1103.
23. Swanson JM. SNAP-IV 26-item teacher and parent rating scale. Hamilton: Collaborative Mental Health Care. [s. d.]. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: http://www.shared-care.ca/files/Scoring_for_SNAP_IV_Guide_26-item.pdf.
24. National Comorbidity Survey. Adult ADHD self-report scales (ASRS) [Internet]. [Boston]: Harvard Medical School, c2005. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: <https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php>.
25. Canadian ADHD Resource Alliance [Internet]. Adult ADHD self-report scale (ASRS-V1.1) symptom checklist. [Toronto]: CADDRA, 2012. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: <https://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011ASRS.pdf>.
26. Harvard College. [Internet]. Adult ADHD self-report screening scale for DSM-5 (ASRS-5). [Boston]: Harvard College, 2017. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftpdir/adhd/ASRS-5_English.pdf.
27. DIVA Foundation: diagnostic interview for ADHD in adults. [Internet]. Home. The Hague: DIVA Foundation, [c2018] [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: <http://www.divacenter.eu/DIVA.aspx>.
28. Powell L, Parker J, Robertson N, Harpin V. Attention deficit hyperactivity disorder: is there an app for that? suitability assessment of apps for children and young people with ADHD. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2017;5(10):e145.
29. PRODAH: Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade [Internet]. Focus: aplicativo de suporte ao manejo do TDAH em adultos, crianças e adolescentes. Porto Alegre: UFRGS, [c2018]. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: www.focustdah.com.br.
30. Advanced Center for Intervention and Services Research (ACISR) for Early Onset Mood and Anxiety Disorders [Internet]. K-SADS-PL DSM-5. Baltimore: Kennedy Krieger Institute, 2016. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: <https://www.kennedykrieger.org/sites/default/files/library/documents/faculty/ksads-dsm-5-screener.pdf>.

31. Youth in Mind. DAWBA [Internet]; information for researchers and clinicians about the development and well-being assessment. [S. l.]: Youth in Mind, [c2018.]. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: <http://dawba.info/>.
32. Psychology Services Limited. ADHD. [Internet]. [S. l.]: Psychology Services Limited, c2018. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: <https://www.psychology-services.uk.com/adhd.htm>.
33. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: NICE, 2018. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>.
34. Canadian ADHD Resource Alliance [Internet]. Canadian ADHD practice guidelines. 4th ed. Toronto: CADDRA, 2018. [capturado em 27 nov. 2018]. Disponível em: https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_-Feb2018.pdf.

ESTABLECIENDO UN PLAN PSICOSOCIAL PARA EL MANEJO DEL **TDAH**

Thomas E. **Brown**
Ryan J. **Kennedy**

La efectividad en el tratamiento para el TDAH involucra una variedad de intervenciones psicosociales, incluso durante el uso de los tratamientos farmacológicos. La intervención más importante es la educación del paciente y la familia acerca de lo que es el TDAH, el cómo impacta a los individuos que lo padecen y qué intervenciones están disponibles para un manejo efectivo. Esta educación puede ayudar a corregir los prejuicios y los malentendidos que podrían, de otra manera, afectar la participación, de los pacientes y sus familiares, en el tratamiento. El capítulo 6 de este libro provee información útil acerca de cómo hablar con los padres y sus familias acerca de los mitos y verdades sobre el TDAH.

Este capítulo inicia con información acerca de los recientes cambios que han surgido con respecto a la comprensión del TDAH, que pueden incorporarse a la educación, tanto de los pacientes, los miembros de la familia y educadores, así como de los profesionales del cuidado de la salud y los proveedores de salud mental. Es importante que todos los que dan apoyo y tratamiento a quienes tienen TDAH, posean un entendimiento actualizado y preciso. Posteriormente, el capítulo principalmente describe una variedad de intervenciones psicosociales que se pueden utilizar para el tratamiento y apoyo de niños, adolescentes y adultos con TDAH.

A diferencia de lo mostrado en el resto de los capítulos de este libro electrónico, las recomendaciones que componen este capítulo no se basan en evidencia científ-

fica. Debido a que, como lo señalaron Watson y cols.¹ y Barkley,² existe poca literatura sobre investigación empírica o metaanálisis sobre intervenciones psicosociales para el TDAH que sean metodológicamente significativos y que pongan énfasis tanto en los beneficios como en los efectos adversos. Aún a pesar de la falta de evidencia de estudios rigurosos y empíricos además de meta-análisis, los clínicos pueden adoptar, con seguridad, las siguientes intervenciones para proporcionar una atención útil para los niños, adolescentes y adultos con TDAH. En general, existe acuerdo sobre que el tratamiento combinado es el tratamiento óptimo ya que incluye medicamentos aprobados para esta condición e intervenciones psicosociales para el cuidado de los individuos con TDAH. Sin embargo, hay ocasiones en las que el medicamento puede no estar disponible o no ser utilizado debido a distintos factores, por lo que pueden utilizarse las siguientes intervenciones psicosociales.

EDUCACIÓN PARA PACIENTES Y FAMILIARES PARA ENTENDER EL TDAH Y SU ACTUALIZACIÓN

Más adelante, se encuentran descritos cinco hechos básicos que son importantes de entender para los pacientes con TDAH y sus familiares. Los clínicos pueden adaptar y utilizar estas descripciones para sus conversaciones con los pacientes y miembros familiares. Existe información adicional disponible en línea o en videos seleccionados y publicados que se incluyen dentro de esta sección y hacen referencia a la sección al final de este capítulo.

EL TDAH ES UN TRASTORNO COMPLEJO DEL SISTEMA COGNITIVO

El trastorno actualmente definido como TDAH se ha asociado desde hace mucho con una dificultad crónica para poner atención, así como también con un comportamiento impulsivo e hiperactivo. La investigación más reciente se ha expandido al modelo conductual que reconoce que el TDAH se asocia con alteraciones en el desarrollo del sistema de manejo cognitivo cerebral: las **funciones ejecutivas (FE)**. Aunque los criterios diagnósticos actuales para el TDAH no se refieren explícitamente a las funciones ejecutivas, muchos síntomas incluidos en la presente lista de criterios diagnósticos están relacionados con las FE.

Estas FE se desarrollan lentamente a partir de la infancia temprana; madurando completamente hacia el final de la adolescencia o principios de la tercera década de la vida. Estas funciones cognitivas maduran y se "alinean" sólo gradualmente a lo largo del largo desarrollo desde la infancia temprana hasta la edad adulta temprana. La evaluación de las alteraciones en las FE debería compararse siempre con sujetos de edad similar.

Se han propuesto varios modelos y varias escalas para describir la disfunción en las FE en el TDAH.³⁻⁵ La mayoría de estos incluyen deficiencias relacionadas con las siguientes funciones cognitivas, según lo descrito por Brown:⁶

- 1 **Activación:** organización de tareas y materiales, estimar el tiempo, priorizar y prepararse en las tareas de trabajo. Los pacientes con TDAH describen una dificultad crónica con la procrastinación excesiva. A menudo postergan hasta el último minuto el inicio de una tarea que reconocen como muy importante para ellos. Es como si ellos, no pueden conseguir iniciar una tarea la cual incluso llegan a percibir como una urgencia.
- 2 **Concentrarse:** concentración, sostener la concentración y cambiar el foco de las tareas. Algunas personas con TDAH describen que su dificultad para sostener la concentración es parecido a intentar escuchar la radio del carro cuando manejas muy lejos de la estación y la señal comienza a desvanecerse: “a veces llega, a veces se va”. Dichas personas afirman que se distraen muy fácilmente no sólo por las cosas que ocurren a su alrededor sino también por sus propios pensamientos. Adicionalmente, para muchos de ellos el enfocarse en la lectura representa una dificultad. Por lo general, pueden entender las palabras mientras leen, pero tienen que leer el material varias veces para comprender completamente y recordar el significado.
- 3 **Esfuerzo:** la regulación de la alerta, el esfuerzo sostenido y el trabajar con una adecuada velocidad de procesamiento de la información. Muchos pacientes con TDAH reportan que pueden realizar de manera adecuada muchos proyectos cortos, pero que tienen mucha dificultad con el esfuerzo sostenido por periodos largos de tiempo. También les resulta difícil completar las tareas a tiempo, especialmente cuando se requiere de escritura expositiva. También experimentan una dificultad crónica para regular el sueño y el estado de alerta. A menudo, se quedan despiertos hasta muy tarde porque no pueden “apagar” sus cabezas. Una vez dormidos, duermen tan profundamente que parece que “*estuvieran muertos*” y tienen una gran dificultad para despertar por la mañana.
- 4 **Emoción:** el manejo de la frustración y la modulación de los enojos. Aunque la versión más actual del manual utilizado para diagnósticos psiquiátricos no reconoce síntomas relacionados con el manejo de las emociones como un aspecto del TDAH, muchas personas con este trastorno describen dificultades crónicas para manejar la frustración, el enojo, las preocupaciones, la decepción, el deseo y otras emociones. Mencionan que es “Como si estas emociones, al experimentarlas, se apoderaran de sus pensamientos de la misma forma en la que un virus invade una computadora, haciendo imposible para ellos atender a cualquier otra cosa”. Les resulta muy difícil poner la emoción en perspectiva, mandarla a algún lugar lejano de la mente y seguir con lo que tienen que hacer.

- 5 **Memoria:** el utilizar la memoria de trabajo y acceder a los recuerdos. Muy a menudo, las personas con TDAH reportaran que tienen una memoria adecuada o excepcional para las cosas que pasaron hace mucho, pero una gran dificultad para recordar dónde pusieron algo, para lo que alguien acaba de decirles, o para lo que iban a decir. Describen dificultades para recordar varias cosas “*en línea*” mientras atienden a otras tareas. Además, tienen quejas frecuentes sobre la dificultad o la incapacidad para recuperar la información de cosas que han aprendido cuando las necesitan, aunque puedan recordarla más adelante.
- 6 **Acción:** el monitoreo y la regulación de la acción propia. Muchas personas con TDAH, incluso aquellas sin problemas de comportamiento hiperactivo, reportan tener problemas crónicos con la regulación de sus acciones. A menudo son demasiado impulsivos con lo que dicen o hacen y en la manera en la que piensan, saltando demasiado rápido a conclusiones erróneas. Las personas con TDAH también reportan tener problemas en el auto-monitoreo del contexto en el cual se relacionan. Fallan en darse cuenta cuando otras personas están confundidas, lastimadas o molestas por lo que acaban de decir o hacer y, por lo tanto, fallan en modificar su comportamiento en respuesta a circunstancias específicas. A menudo, reportan también dificultades crónicas en la regulación del ritmo de sus acciones, al disminuir la velocidad o apresurarse, según sea necesario, para realizar tareas específicas.

QUIENES TIENEN TDAH SE ENFOCAN BIEN POCAS SITUACIONES, PERO NO EN MUCHAS OTRAS

Las alteraciones en el TDAH pueden variar de una situación a otra. Prácticamente, todas las personas diagnosticadas con TDAH tienen algunas actividades o tareas en las que no tienen dificultad para ejercerlas con las mismas funciones ejecutivas con las cuales tienen una discapacidad constante cuando las utilizan para enfrentar la mayor parte del resto de las tareas. Por ejemplo, los estudiantes que luchan de forma crónica para mantener la atención en la escuela y que pueden tener poca o ninguna dificultad en mantener la atención y el esfuerzo por horas para practicar algún deporte, hacer arte o tocar música, construir legos, jugar video juegos o hacer alguna tarea mecánica.

A menudo los padres o los profesores retan a los individuos con TDAH preguntándoles “*si puedes concentrarte tan bien y trabajas tanto en esto ¿por qué no puedes concentrarte y trabajar en tus tareas escolares que sabes que son importantes?*”. Usualmente la respuesta es: “*Me puedo concentrar en actividades que realmente me interesan. No me puedo concentrar tan bien en tareas que no son interesantes para mí*”, esto puede hacer parecer al TDAH como un problema o falla para ejercer la “*voluntad*”, cuando el trastorno no es realmente un problema de voluntad, sino más bien es el resultado de problemas heredados en la dinámica de la química cerebral.

Una vez, un estudiante universitario explicó esto con una metáfora sexual: *“Tener TDAH es como tener disfunción eréctil de la mente. Si la tarea a la que te enfrentas es algo que realmente te interesa, estás dispuesto y la desempeñas. Pero si la tarea no es interesante, no puede levantarse” y no lo puedes lograr. No sólo es una cosa de voluntad*”.

EL TDAH ES USUALMENTE HEREDADO Y ES DE FAMILIA

Muchos de los estudios en gemelos han demostrado que uno de cada cuatro individuos con TDAH, probablemente tienen un padre con TDAH; aquellos que no tienen un padre con el trastorno, es muy probable que tengan un hermano, abuelo, tío o tía con este trastorno del neurodesarrollo. Es posible que estos miembros de la familia no hayan sido diagnosticados debido a que este trastorno fue poco entendido en el pasado, e incluso hoy en día muchos profesionales de la salud, incluidos los médicos, no se encuentran capacitados de manera adecuada para reconocerlo y diagnosticarlo. No existen pruebas genéticas que puedan diagnosticarlo, ya que el TDAH no se debe a un sólo gen, más bien se encuentra relacionado con múltiples genes.

EL TDAH OCURRE EN NIÑOS, NIÑAS, HOMBRES Y MUJERES DE TODOS LOS NIVELES DE INTELIGENCIA

Hace muchos años, el TDAH se consideraba como un problema que solo ocurría en niños pequeños que eran hiperactivos. Ahora está claro que el TDAH se presenta en individuos, adolescentes y adultos, que no son hiperactivos. Aunque se reconoce con más frecuencia en hombres, también se ha encontrado en un número significativo de niñas y mujeres. Un alto puntaje en pruebas de inteligencia no protege contra el TDAH. Muchos individuos con TDAH son brillantes, pero aún así, les cuesta mucho ejercer las funciones ejecutivas descritas anteriormente, las cuales son esenciales para el éxito en la escuela, en el trabajo y muchas actividades de la vida cotidiana.

AQUELLOS CON TDAH A MENUDO TIENEN PROBLEMAS ADICIONALES EN EL APRENDIZAJE O LAS EMOCIONES

Un gran porcentaje de niños, adolescentes y adultos con TDAH tienen uno o más problemas adicionales tales como ansiedad, depresión, dificultades en el sueño, trastorno por uso de sustancias, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, y/o problemas específicos del aprendizaje en la lectura, matemáti-

caso de la expresión escrita. Cualquiera de estos problemas podría identificarse primero y pasarse por alto el TDAH subyacente. También es probable que se detecte el TDAH mientras que otro trastorno puede pasar desapercibido o no ser tratado. Russell Barkley y Thomas Brown⁷ han escrito acerca del reconocimiento del TDAH en personas diagnosticadas con otros trastornos, y Brown especialmente ha señalado que este trastorno puede ser más severo o complicarse debido a la presencia de otros trastornos mentales. Si otro trastorno incapacitante se encuentra presente, es importante que este trastorno adicional sea tratado directamente de forma concurrente con el TDAH.

LA EDUCACIÓN ACERCA DE LAS NECESIDADES DEL TDAH ES UN PROCESO CONTINUO

La educación de los pacientes y familiares acerca del TDAH no se logra en unas pocas reuniones. Sino que es un proceso continuo que requiere abordar las inquietudes cambiantes a medida que la persona con TDAH se enfrenta a distintos desafíos y tareas relacionadas con el desarrollo, a lo largo del tiempo. La educación es importante para ayudar a aquellas personas que padecen TDAH a entenderse a sí mismos y mejorar sus habilidades para hacer frente a los desafíos emergentes. La educación también es importante para ayudar a los padres y a otros miembros de la familia a responder con comprensión y compasión a los retos cambiantes a los que se enfrentan los miembros de la familia con TDAH.

A continuación, se presentan algunos recursos que pueden ser útiles para los padres, los profesores y otras personas interesadas en obtener información educativa adicional actualizada sobre el TDAH.

FUENTES DE INFORMACIÓN ACERCA DEL TDAH EN LÍNEA

Un recurso valioso para los padres de los niños y adolescentes con TDAH, así como para los adultos con TDAH es el sitio CHADD (www.chadd.org), la principal organización en la defensa y apoyo a los niños, adolescentes, y adultos con TDAH de los Estados Unidos. El CHADD también patrocina y se encuentra vinculado con el Centro Nacional de Recursos para el TDAH, el cual provee una vasta colección de información sobre el trastorno tanto para niños como para adultos con TDAH. Este centro no tiene fines comerciales: recibe ayuda de el Centro para el Control y Prevención de las enfermedades de los Estados Unidos. Ofrece videos, información impresa y la asesoría de especialistas que se encuentran disponibles en horarios específicos para responder preguntas sobre el TDAH. El sitio del Centro Nacional de Recursos es gratis y se encuentra disponible las 24 horas los siete



Link a la página



<http://www.chadd.org/about-chadd/national-resource-center.aspx>

días de la semana en 10 lenguas: Árabe, Chino (simplificado), Chino (tradicional), Inglés, Francés, Hebreo, Japonés, Portugués, Español y Vietnamita.

Otro recurso web valioso para los padres que buscan información en línea y ayuda acerca de niños y adolescentes con TDAH y/o problemas de aprendizaje es el sitio <www.understood.org> que ofrece información abundante, valiosa y claramente accesible a través de videos y material para imprimir tanto en inglés como en español para ayudar a los padres a entender mejor a sus hijos de diversas edades, quienes sufren de problemas de atención y aprendizaje. Es gratis y está disponible 24 horas/7días a la semana.

AMBIENTE DE APOYO Y RUTINA EN LA VIDA FAMILIAR

Aunque el TDAH es generalmente heredado, el ambiente en el que crece la persona tiene un impacto substancial en los síntomas de TDAH tanto en el individuo que lo padece como en su familia. Debido a que tienden a ser más lentos que muchos de sus pares para desarrollar habilidades de autocuidado, la mayoría de ellos tienden a necesitar mayor apoyo y estructura en la vida diaria que la mayoría de sus coetáneos. Por lo general, los pacientes con este trastorno se benefician de rutinas matutinas consistentes y claras que le ayuden a prepararse para la escuela y el trabajo. En comparación con otros de edad similar, necesitan a menudo mayor supervisión para completar la tarea y los deberes de la casa, para limitar el uso excesivo del tiempo en pantallas, y para mantener una hora razonable para irse a acostar y dormir lo suficiente.

Aquellos con TDAH también necesitan mucho reconocimiento y fomento de la confianza en sus fortalezas. Muchos obtienen retroalimentación frecuente de sus padres, maestros y pares acerca de lo que están haciendo mal y acerca de cómo no hacen lo que se espera de ellos. Es fácil para ellos aprender a pensar en ellos mismos como menos capaces que otros de su edad y menos capaces de lo que son. Los padres pueden fortalecer su autoestima y motivarlos de forma positiva cuando identifican y apoyan sus talentos y fortalezas específicas, dándoles la oportunidad para desarrollarse y ser reconocidos por esas habilidades.

Para algunos, esto puede incluir el alentarlos a unirse a equipos deportivos o tomar clases y prácticas para fortalecer sus talentos en arte y música. Otros pueden tener interés en hacer manualidades o cocinar o hacer tareas mecánicas. Cuando los padres fomentan y muestran orgullo por las habilidades y logros de sus hijos, pueden fortalecer su autoestima y las motivaciones positivas de su hijo o hija con TDAH y de esa manera, disminuir un poco la retroalimentación negativa que puedan estar recibiendo, especialmente si su TDAH no está siendo tratado de manera adecuada.

Mantener un ambiente de apoyo y una rutina dentro de una familia con uno o más niños que tienen TDAH es especialmente difícil sobre todo cuando uno de los padres tiene un TDAH, el cual no está tratado. A pesar de las buenas intenciones, ese padre puede encontrarse con que es muy difícil mantener rutinas tanto para sí mismo como para el resto de la familia. Si el padre de un niño con el trastorno, también tiene TDAH aún no diagnosticado y mucho menos tratado, podría ser muy útil para ese padre buscar evaluación y tratamiento para su propio TDAH. Tomar tales medidas sería consistente con la *“mentalidad de crecimiento”* descrita abajo.

“MENTALIDAD” EN AQUELLOS CON TDAH

En su libro *Mentalidad*, Carol Dweck⁹ introdujo el término *“mentalidad fija”* para describir a aquellos que sienten que han nacido con cierta inteligencia y habilidades y que algunas veces pueden obtener reconocimiento y éxito, pero, en otras ocasiones es simplemente insuficiente y no hay realmente nada que puedan hacer para cambiar su situación. Es como si se consideraran un *“producto terminado”* incapaz de desarrollarse más allá de su nivel. Esta autora, contrasta esto con la *“mentalidad de crecimiento”*, la cual supone que uno puede trabajar para desarrollar y mejorar sus capacidades, incluso después de no haber tenido éxito. Esta mentalidad ve al *“Yo”* continuamente como *“una obra en proceso”* en donde el cambio es posible a través del esfuerzo y la persistencia.

Algunos niños a menudo son reconocidos por los padres y profesores quienes dicen cosas como: *“¡Oh, lo hiciste muy bien!, ¡eres muy inteligente!, ¡itienes mucho talento!”* como si su buen desempeño fuera simplemente el resultado de un talento natural. En contraste, cuando un niño es reconocido por haber trabajado duro y haber hecho un buen trabajo, el énfasis se encuentra en el esfuerzo, no solo en el talento y las habilidades. Cuando el resultado obtenido es decepcionante, es más sencillo ayudar a una persona con *“mentalidad de cambio”* a centrarse en cómo puede mejorar su rendimiento para obtener un mejor resultado en el futuro.

Muchos niños con TDAH experimentan una retroalimentación negativa tan persistente y poderosa de los que los rodean, que aprenden a mirarse a ellos mismos con una *“mentalidad fija”* en la que se consideran destinados a la mediocri-

dad y la frustración, incapaces de realizar cambios significativos en su habilidad para hacer frente a los desafíos que se les presenten.

Se ha demostrado que cultivar una “*mentalidad de crecimiento*” es de utilidad para cualquier persona. Puede ser especialmente útil para aquellos que necesitan hacer frente a la disfunción del TDAH. Una explicación más detallada y ejemplos sobre cómo los padres, profesores y otros pueden ayudar a fomentar el desarrollo de una “*mentalidad de crecimiento*” se muestra en el libro de Dweck que también se encuentra disponible en línea como un audio libro gratuito.

SUGERENCIAS PARA AYUDAR A LOS PADRES A DESARROLLAR UNA DISCIPLINA EFECTIVA EN LOS NIÑOS DE 2 A 12 AÑOS

En su libro *1-2-3 Magia: Disciplina en 3 pasos para la calma, paternidad efectiva y feliz* y en videos, Thomas Phelan¹⁰ ha descrito un sistema práctico y simple que muchos padres y profesores han encontrado de ayuda para animar a sus hijos a comportarse. Su sistema puede ser de mucha ayuda al tratar con niños que tienen TDAH. Phelan¹⁰ comienza recordando a los padres que los niños no deben ser tratados como adultos pequeños y razonables que cambiarán su comportamiento en respuesta a una charla razonable acerca de qué hacer y por qué deberían hacerlo. Él afirma que muchos padres y profesores tienden a cometer dos errores importantes al tratar con los niños: hablan demasiado y muestran demasiada emoción; ambas actitudes alientan al niño a persistir en el mismo comportamiento que los padres intentan detener.

El sistema 1-2-3 anima a que los padres digan “1” cuando el niño empieza con un comportamiento indeseado, pero que no diga nada acerca del mismo. Si el niño persiste con este comportamiento, los padres simplemente dicen “2” sin un comentario adicional. Si el niño persiste, los padres dicen “3” y le dicen al niño que vaya a hacer un tiempo fuera, el cual no debe durar más de un minuto por cada año de la edad del niño.

Los libros y videos de Phelan sugieren formas prácticas en las que los padres pueden lidiar con muchos de los problemas de la vida real que surgen cuando el niño se niega a ir a su habitación, sigue saliendo, continúa discutiendo, etc. Hace un énfasis en la necesidad de que los padres sean consistentes para evitar caer en el juego de hablarle o actuar con el niño de una forma emocionalmente alterada mientras se usa el sistema. También alienta a los padres a que eviten cualquier interrogatorio u otra discusión adicional sobre el incidente después de que el niño haya regresado del tiempo fuera.

Su sistema también proporciona tácticas que los padres pueden utilizar para alentar a sus hijos a iniciar con tareas o comportamientos que los padres dese-

an que hagan. Los ejemplos incluyen levantarse y salir a tiempo de casa por la mañana, limpiar las habitaciones y comer, hacer la tarea, e irse a la cama en la noche. Las múltiples estrategias propuestas incluyen una forma de reconocimiento particular u otras recompensas por un buen comportamiento, usar un sistema de gráficas y recompensas, usar un temporizador de cocina, limitar el acceso a los privilegios debidos a su falla en el cumplimiento de las reglas, o permitir que el niño enfrente las consecuencias naturales de su falla al no cumplir con sus obligaciones.

Los principios que Phelan¹⁰ recomienda se basan a su vez en principios psicológicos sólidos, un buen sentido del humor y un considerable sentido común. También nos recuerda sobre la necesidad que tenemos todos de recibir reforzamientos positivos, diversión compartida, tiempos sin evaluación, escucha activa, cariño y muestras de afecto. Además, señala que algunos niños y adolescentes sufren de problemas emocionales y conductuales que incluyen al TDAH y que los padres de algunos de estos niños y adolescentes pueden necesitar buscar ayuda profesional para ellos mismos y sus hijos para resolver situaciones más complicadas. Sin embargo, los principios 1,2,3 *Magia* funcionan bastante bien incluso para la mayoría de los niños con TDAH y/o problemas relacionados.

Muchos de los abordajes descritos anteriormente son componentes que se encuentran en el entrenamiento para padres como parte de las intervenciones conductuales, una de las intervenciones psicosociales basadas en evidencia más utilizadas para el TDAH en niños.¹¹ La Organización Mundial de la Salud, la Asociación Mundial de Psiquiatría y la Asociación Internacional de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia y Disciplinas Afines, desarrollaron un manual sobre intervenciones conductuales para tratar a los niños con TDAH y trastornos externalizados en centros de salud de atención primaria,¹² el cual es de acceso libre y disponible en inglés, español y portugués (ir a loja.grupo.com.br, buscar la *Guia para compreensão e manejo do TDAH da World Federation of ADHD* y dar click en *material complementar* para descargarlo).

PARA LOS PADRES Y PROFESIONALES QUE TRATAN CON PREADOLESCENTES Y ADOLESCENTES

Chris Zeigler Dendy¹³ ofrece información valiosa y una aproximación muy práctica y razonable en su libro *Adolescentes con déficit de atención, TDAH y déficits en las funciones ejecutivas* así como en los videos disponibles en su sitio web. Aprovechando sus años de experiencia como profesora, psicóloga y madre de un hijo con TDAH, Dendy¹³ comienza reconociendo que “*la mayoría de los padres de estos preadolescentes y adolescentes se sienten aislados y reciben poco apoyo y comprensión de los demás. Cuando sus hijos tienen dificultades, los padres pueden experimentar mucha ansiedad y duda sobre sí mismos y sobre sus capacidades*”. También señala que con el apoyo y el tratamiento adecuados, la mayoría de estos adolescentes y

sus padres logran atravesar estos periodos difíciles de manera exitosa. Ella comprende el estrés que experimentan muchos padres de niños con TDAH. También reconoce la importancia de darle esperanzas a aquellos que cuidan de los individuos con TDAH y a aquellos que lo padecen.

Algunos de los principios que Dendy¹³ describe y recomienda a los padres de estos adolescentes con TDAH incluyen los siguientes:

- 1 Elige tus batallas. Ignora las fallas menores y concéntrate en temas más importantes.
- 2 Cuando haga correcciones, hable sobre el comportamiento específico que es inaceptable en este momento, evitando quejarse de la lista de trasgresiones pasadas.
- 3 Use consecuencias breves y razonables para el mal comportamiento. Usualmente, los castigos largos no son efectivos. A excepción de las trasgresiones graves, las restricciones que duran un día o un fin de semana suelen ser tan efectivas como las que duran una semana o más.
- 4 Si su adolescente traiciona su confianza y no maneja la libertad de manera responsable, disciplínelo con una consecuencia apropiada. Dele una segunda oportunidad habiendo transcurrido unas semanas.
- 5 Evite sobre reaccionar cuando su hijo desobedezca o se meta en problemas. Si está exaltado, deberás darte un tiempo para clamarte mientras dices algo como: "Esto es inaceptable y estoy muy enojado. Quiero pensar en lo que hiciste y en cuál será tu consecuencia. Regreso para hablar contigo en unos minutos".
- 6 Si su hijo estalla en llanto, baje la voz y proponga tomar un descanso. Cuando un adulto habla fuerte, es probable que un adolescente que se encuentra frustrado se torne más agresivo y menos accesible al razonamiento.
- 7 Cuida de ti. Cuando esté frustrado o molesto con su hijo, hable con su cónyuge, otro amigo o un pariente quien le comprenderá y le apoyará. Busque ayuda profesional si necesita a alguien más que pueda entender el TDAH, el estrés de cuidar y criar a un niño con TDAH o alguien quien pueda ser capaz en ofrecerle algunas sugerencias útiles.
- 8 Practique el perdón para su adolescente, para aquellos que no entienden a su adolescente y para usted mismo.

EMOCIONES Y CONFLICTOS EN INDIVIDUOS Y FAMILIAS CON TDAH

Los criterios diagnósticos actuales para TDAH no mencionan los problemas emocionales como un aspecto del TDAH. Sin embargo, la mayoría de los individuos con TDAH y aquellos que los conocen están muy conscientes de que las emo-

ciones y las dificultades con y entre varias emociones son un componente crítico de la vida diaria de aquellos con TDAH. En *Listo pero estancado: Emociones en adolescentes y adultos con TDAH*, Thomas Brown¹⁴ ha descrito una variedad de formas en las cuales las emociones tienden a ocasionar problemas para aquellos con TDAH y sus familias.

Los conflictos emocionales que ocurren en una persona que sufre de TDAH pueden afectar de forma poderosa su voluntad para buscar y utilizar el tratamiento necesario, así como muchos otros aspectos de su vida diaria. Del mismo modo, las dinámicas emocionales entre los individuos, las parejas y dentro de las familias pueden brindar un fuerte apoyo y una gran desmoralización para aquellos con TDAH y aquellos con quienes viven e interactúan. Cualquier clínico que busque comprender y brindar atención a estas personas, necesita ser sensible a la dinámica cambiante y compleja en las interacciones emocionales de aquellos quienes necesitan y tratan de utilizar el tratamiento para TDAH.

Si tienen recursos adecuados, los servicios de tratamiento para aquellos con TDAH y sus familias pueden ofrecer asesorías o psicoterapia para los individuos, las parejas y las familias cuando los problemas emocionales se tornan problemáticos. Sin embargo, el tono y el contenido de la educación que se brinde en el curso de las evaluaciones, en las sesiones de seguimiento y cuando se otorga literatura e información educativa, pueden proporcionar el apoyo suficiente para reconocer y tratar los aspectos emocionales del TDAH. Un ejemplo de estrés cargado de emoción es el conflicto entre los padres de un niño con TDAH.

LOS PADRES PUEDEN DIFERIR EN SU APROXIMACIÓN PARA TRATAR CON NIÑOS QUE TIENEN TDAH

En *Fuera de la caja: Repensando el TDA/TDAH*, Thomas Brown¹⁵ describe cómo los padres de los niños con TDAH tienen a polarizarse en posiciones extremas y gastan mucho tiempo y energía acusándose de ser demasiado duros o demasiado laxos al tratar con los niños. Un padre puede argumentar que el niño está sufriendo considerablemente de impedimentos relacionados con el TDAH y necesita mucha más ayuda y entendimiento que confrontación y castigos. El otro puede argumentar que el niño necesita ser castigado de manera más firme por su mal comportamiento o por sus fallas en las tareas asignadas y que de esa manera aprenderá eventualmente a autodisciplinarse. A menudo, sus argumentos pueden llevar a que cada padre ignore la verdad sobre las preocupaciones del otro y discutir de una forma extrema para defender su posición.

En estas situaciones es probable que ambos padres necesiten ayuda para darse un momento y recordarse el uno al otro que ambos aman al niño y que discuten por algo que puede ser cierto. Sin embargo, su tarea es “*unir sus cabezas*” para

decidir en cada situación específica cómo afrontar esa situación particular de una forma que ayude al niño a sentirse amado, pero también para comportarse más apropiadamente. Algunas veces se requiere más apoyo y entendimiento, otras veces, lo más urgente puede ser que ambos padres confronten al niño y lo hagan cumplir sus expectativas de forma efectiva. Algunas veces pueden requerir consultar con familiares y amigos cercanos o un profesional de la salud confiables que entiendan tanto los síntomas de TDAH como los estresores de la crianza de un niño con TDAH para desarrollar una estrategia más efectiva.

Recursos adicionales para abordar los conflictos emocionales de las relaciones en el TDAH se encuentran en el libro de Russell Barkley *Cuando un adulto que amas tiene TDAH*¹⁶ y en el libro de Gina Pera. *¿Eres tú, yo o el TDAH del adulto?: Deteniendo la montaña rusa cuando alguien que amas tiene TDAH*.¹⁷

APOYO PATERNO PARA LOS ESTUDIANTES EN PRIMARIA Y SECUNDARIA

El apoyo a los padres para la educación de los niños con TDAH es importante. Una manera de apoyo para los padres es proporcionar a los maestros de sus hijos información cierta y específica acerca del TDAH y acerca de sus hijos. Algunos profesores tienen un buen entendimiento general del TDAH para el grado en el que enseñan, sin embargo, la mayoría tiene muy poca información acerca del trastorno y sobre cómo pueden proveer un ambiente de aprendizaje para los niños con TDAH. Incluso si el profesor tiene información general acerca de este trastorno, puede ser de ayuda que el padre provea información más específica acerca de su hijo.

Al inicio del año escolar, el padre puede hablar brevemente con el nuevo profesor para describir cómo el TDAH tiende a afectar su trabajo en la escuela. Esto podría incluir mencionar intereses específicos, fortalezas y dificultades así como también técnicas que los padres o los profesores anteriores han encontrado de gran ayuda en el trabajo con el estudiante. Los padres también podrían preguntarle al profesor si sugiere alguna estrategia particular que pueda ayudar a mantener la comunicación efectiva entre ellos.

Adicionalmente, los padres podrían compartir con el profesor información impresa seleccionada de la página web del Centro de Recursos Nacional del CHADD o de la página web understood.org. Otra fuente es un artículo titulado "TDAH: Del estereotipo a la ciencia" escrito por Thomas Brown específicamente para actualizar a los profesores en cómo nuevos conocimientos y hallazgos del TDAH pueden ser de gran ayuda a los profesores en su salón de clases. Este artículo es gratuito y está disponible en la sección de artículos de www.brownahdhclinic.com.¹⁸ Algunos fragmentos de esta literatura podrían ser especialmente útiles si el profesor se interesa en actualizarse en la información acerca del TDAH. Sin

embargo, es importante para los padres ofrecerle al maestro esta información en el tono de “*algo que encontré interesante y que podría ser de gran ayuda*” y no como si ellos asumieran que el profesor está completamente desinformado.

Comunicarse con los profesores de secundaria o preparatoria puede ser más difícil debido a que en la mayoría de las escuelas a esos niveles cada estudiante tiene no solo un profesor principal, sino un profesor para cada materia. Los padres que quieren hablar con cada uno de los profesores tendrán que realizar varias visitas a la escuela. Algunas veces, algunos profesores querrán escribir breves comentarios en un formato semanal en el cual se le pregunte a cada profesor si el estudiante con TDAH ha entregado todas las tareas y proyectos asignados en la semana previa y si ha acudido a todas las clases preparado adecuadamente para las mismas.

Obtener este reporte de cada profesor puede permitir que el padre recompense al estudiante por su buen desempeño y le provea incentivos para mejorar su trabajo en la semana entrante. Este abordaje se llama *tarjeta de reporte diario/semanal*. Los estudios recientes han documentado su efectividad reduciendo los comportamientos propios del TDAH en la escuela.¹⁹ Esta intervención fomenta y fortalece la comunicación entre padres y profesores acerca de los comportamientos del adolescente en la escuela y que ayudan a promover una cobertura más amplia y comprehensiva de intervenciones basadas en economía de fichas y reforzamientos. Para una explicación rápida sobre el uso de los reportes de tarjetas, vea el video en esta página. Sin embargo, es importante que regularmente un padre no abrume al profesor con solicitudes de papeleo excesivo, incluyendo el llenado de escalas y reportes.

Para los estudiantes de primaria, secundaria o preparatoria con TDAH, se hace indispensable que los padres jueguen un papel muy importante en el apoyo y monitoreo de las tareas. Lo más básico es monitorear que el alumno mantenga un registro sobre qué tarea se le ha asignado y para cuándo se debe hacer. Muchos estudiantes se niegan a hacer uso de un planificador diario donde escriban cada tarea para cada clase, pero esto puede ser un requisito si no son capaces de mantener un registro de sus tareas de una mejor manera.

También es esencial ayudar al estudiante a encontrar un buen lugar y un tiempo adecuado para hacer la tarea sin quedar atrapado en las distracciones como la TV,



Link a la página



<https://www.youtube.com/watch?v=vSUyjZrh-W4>

navegar por internet, o comunicarse con amigos por teléfono, e-mail, mensajes de texto y redes sociales. Esto puede hacerse a través de un monitoreo específico de las horas designadas para la tarea durante las cuales estas distracciones no están permitidas, así mismo, es importante que tomen los descansos planeados que sean necesarios.

Algunos estudiantes se benefician al hablar todos los días con alguno de los padres acerca de qué tarea necesita hacer, cuándo se requiere hacer la tarea, qué prioridad dar a tareas específicas y cómo administrar el tiempo de forma razonable para completar la tarea. Muchos estudiantes también se benefician de la ayuda que se brinde con la organización de sus cuadernos y papeles con limpiezas ocasionales. Incluso, algunos también podrían necesitar ayuda de sus padres para reunir recursos y materiales bibliográficos para proyectos especiales.

Así mismo, los padres también podrían ayudar a los estudiantes a repasar para los exámenes y las tareas. Para los estudiantes de mayor edad, la revisión de exámenes podría ser más productiva en grupos de estudio en donde se reúna con unos cuantos estudiantes más. Antes de la reunión, pueden dividir el contenido y cubrirlo para el siguiente examen, de tal manera que cada estudiante esté de acuerdo en estudiar un poco del material de forma cercana y después preguntar a otros miembros del grupo de estudio acerca de un segmento en particular.

Sin importar la edad del estudiante, los padres pueden ser de mucha ayuda al alentar y ofrecer recompensas ocasionales por la efectividad en el trabajo y la tarea. También pueden ofrecer algo de consideración cuando la tarea sea muy abrumadora, especialmente pesada o aburrida.

Algunos padres encuentran que funciona mejor el tener un tutor que ayude a su hijo con la tarea en áreas de estudio donde el padre carezca de tiempo o información necesaria. El tutor puede ser una persona un poco mayor, un vecino u otro miembro de la familia que tenga paciencia y habilidad para ayudar al estudiante sin ser déspota. Si la familia puede pagarlo, podrían conseguir un tutor profesional.

A menudo, resulta frustrante para los padres cuando intentan ayudar a su hijo con TDAH a administrar su tarea. Especialmente cuando el hijo está entrando a la adolescencia y está luchando por sentirse y actuar de manera independiente, los padres necesitan intentar manejar un balance razonable entre hacer suficiente para apoyar a su joven estudiante de forma efectiva mientras también intentan evitar una excesiva “microgestión” de las tareas y las rutinas de forma que puedan crear una resistencia excesiva o alentar la “indefensión aprendida” y la dependencia excesiva.

ADECUACIONES PARA ESTUDIANTES CON TDAH EN LA ESCUELA, EDUCACIÓN MEDIA SUPERIOR Y UNIVERSIDAD

La disfunción en las funciones ejecutivas relacionada con el TDAH, causa que algunos estudiantes con TDAH y/o trastornos del aprendizaje luchan con los re-

querimientos de su educación. Incluso si son bastante brillantes y toman medicamentos para el TDAH, estos estudiantes pueden demostrar de forma adecuada su aprendizaje si se les permite el acceso a las adecuaciones apropiadas para los requerimientos en clase o toma de exámenes. Esto puede deberse a un procesamiento lento de la información, a la poca atención a los detalles, a las respuestas impulsivas, y/o fallas en la memoria de trabajo.

Algunos países como los Estados Unidos tienen leyes u otras regulaciones que requieren adecuaciones especiales para estos estudiantes toda vez que han brindado la documentación adecuada sobre su discapacidad. Actualmente, muchos gobiernos no ofrecen estas protecciones. Los clínicos deberían aprender cuales son las adecuaciones obligatorias para los estudiantes en los países donde ellos ejercen y cuál es la documentación que se requiere para establecer la elegibilidad.

Algunos países y algunas evaluaciones usadas en muchas naciones requieren documentación tal como pruebas estandarizadas de CI y pruebas de aprovechamiento para establecer los criterios para evaluar las adecuaciones. Si las protecciones legales no son obligatorias, los clínicos y los padres pueden negociar adecuaciones específicas con los profesores o directores en una escuela, universidad o escuela superior determinadas para que se obtengan las adecuaciones específicas para los estudiantes que lo necesitan.

Thomas Brown¹⁵ ha resumido las posibles adecuaciones que pueden ser útiles para los estudiantes con TDAH:

- Estudiantes de primaria, secundaria y bachillerato:
 1. Extensión de tiempo para completar exámenes con límite de tiempo (1.5 veces mayor a lo usual).
 2. Un ambiente con distracciones mínimas en el cual pueden tomar el examen.
 3. Alternar el asiento del estudiante en el salón, por ejemplo: Más cerca del profesor.
 4. Uso de calculadoras para matemáticas o computadoras para el trabajo escrito.
 5. Reportes más frecuentes de la escuela a la casa, posiblemente reportes diarios.
 6. Intervenciones conductuales tales como el sistema de puntos para reforzar el buen comportamiento.
- Estudiantes universitarios:
 1. Tiempo extendido para completar los exámenes con límite de tiempo (usualmente 1.5 veces mayor a lo usual).
 2. Un ambiente mínimamente distractor en el cual pueden realizar el examen.
 3. Acceso a presentaciones en Power Point ofrecidas en clase o una copia de las clases.

4. Permiso para grabar las clases para que el estudiante prepare notas más adecuadas.
5. Un compañero que tome notas de las clases para complementar las notas de los estudiantes.

El tiempo extendido para contestar un examen es la adecuación más solicitada entre los estudiantes con TDAH y/o otros problemas del aprendizaje. Algunos estudiantes con TDAH tienden a apresurarse cuando realizan sus exámenes, como si el objetivo fuera terminar lo más pronto posible. Sin embargo, muchos, aunque no todos los estudiantes con este trastorno necesitan trabajar lentamente y tienen grandes dificultades en demostrar lo que han aprendido cuando se les hacen exámenes con un límite de tiempo. A menudo necesitan repasar partes completas de los textos de forma repetida para poder identificar lo que el examen pregunta realmente.

En los exámenes de matemáticas, las personas con TDAH a menudo necesitan un tiempo mayor a lo usual para checar los cálculos y corregir errores por descuido o por haber malentendido el problema debido a no poner suficiente atención a los detalles. De igual manera, muchos estudiantes con TDAH requieren tiempo extendido para los exámenes que requieren expresión escrita. Estos estudiantes pueden tener buenas ideas acerca de qué escribir, que información dar, pero tienen dificultad para organizar la información y traducir sus pensamientos en frases o párrafos.

ADECUACIONES EN EL TRABAJO PARA ADULTOS CON TDAH

Algunos adultos con TDAH necesitan adecuaciones en su trabajo para compensar su disfunción en el funcionamiento ejecutivo y protegerlos de la discriminación basada en su discapacidad. Algunos gobiernos tienen leyes que prohíben la discriminación en el empleo. Bajo el cuidado de estas leyes, aquellos con TDAH o trastornos del aprendizaje que les ocasionan una discapacidad, con respecto al promedio de las demás personas, en actividades de la vida importantes pueden estar protegidos de la discriminación en el reclutamiento, las contrataciones, las tareas, el pago, el abandono, el despido, el entrenamiento, las promociones y los beneficios. Dichas leyes también pueden ofrecer algunas adecuaciones para los que tienen TDAH o discapacidades en el aprendizaje que les permiten trabajar de forma más adecuada.

Es importante para los clínicos estar informados acerca de qué protecciones y adecuaciones brindan las leyes en el país en donde realizan su práctica clínica. También es importante que prevengan a sus pacientes acerca de compartir su

diagnóstico con su empleador actual o potencial hasta que tengan información exacta no sólo acerca de cuáles son las adecuaciones brindadas por las leyes locales y nacionales, sino también acerca de las políticas y las prácticas sobre cómo su empleador entiende e implementa tales adecuaciones. Independientemente de lo que puede ser requerido por la ley, si los empleados con TDAH hablan de su diagnóstico de manera impulsiva y solicitan o demandan ciertas adecuaciones a los cuales se asumen acreedores, el supervisor o empleador puede responder de tal manera que penalicen al empleado con prácticas discriminatorias o llegar a un desenlace difícil de remediar.

ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO Y AUTO MANEJO PARA ADULTOS CON TDAH

En su *Kit de herramientas para el adulto con TDAH*, Russell Ramsay y Anthony Rostain²⁰ dan descripciones detalladas de una variedad de estrategias que pueden ser benéficas para los adultos mientras trabajan en superar los problemas crónicos relacionados con el TDAH tales como la desorganización, la procrastinación, la distractibilidad excesiva y los olvidos en una variedad de funciones cotidianas. Aquí hay algunos ejemplos:

- 1 Dedicar 10 minutos diarios a definir la lista de cosas por hacer, pero esta lista no debe tener más de 2 a 5 ítems; para que sea manejable el completar las tareas.
- 2 Usar un planificador diario en donde se escriban las citas programadas, compromisos de trabajo y escuela, así como las tareas personales y recreacionales y de auto-cuidado.
- 3 Revisar su planeador diario al inicio del día o la noche anterior.
- 4 Predecir las distracciones más probables o las barreras que podrían inferir con una tarea y planear maneras de evitarlas.
- 5 Hacer un plan de actividad física, descanso adecuado y tiempos de comidas regulares.
- 6 Considerar que usted realmente puede seguir en el plan a pesar de sentir malestar con ello (incluso si no está en el humor adecuado para hacer una tarea, considere que puede iniciar y terminarla).
- 7 Programe pagos automáticos en sistemas de pagos de cuentas recurrentes y recordatorios automáticos para las tareas.
- 8 Antes de aceptar un proyecto nuevo, valorar si es factible o si debería rechazarlo.
- 9 Revisar el mail todos los días y desechar cosas que no necesite.

10 Para una tarea que necesite realizar, pero que se quiera evitar, inicie dedicando tan sólo 10 minutos con la opción de continuar después si se siente listo. Inicie con la parte más difícil de esta tarea.

AYUDANDO A LOS ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES A MEJORAR SUS HABILIDADES SOCIALES

Muchos, si no es que todos los adolescentes y adultos jóvenes con TDAH luchan por hacer y mantener relaciones de amistad cómodas con pares y/o adultos. Estas dificultades son especialmente comunes en aquellos sujetos con TDAH, y son especialmente difíciles de resolver en aquellos que además presentan características del trastorno del espectro autista. Elizabeth Laugeson²¹ ha publicado *La Ciencia de Hacer Amigos* en donde describe en el texto con un DVD incluido, una excelente intervención desarrollada en el *Programa para la Educación y el Enriquecimiento en Habilidades Relacionales* (PEERS por sus siglas en inglés) de la Universidad de California-Los Ángeles.

Este programa utiliza métodos científicos para traducir habilidades sociales que podrían parecer complejas o sofisticadas, en reglas concretas y en pasos específicos para un comportamiento social que puede ser similar al que naturalmente es utilizado por adolescentes y adultos jóvenes que son a menudo exitosos en interacciones sociales. El programa PEERS está dirigido a adolescentes y adultos jóvenes que desean mejorar sus habilidades sociales en un curso estructurado que involucra a los jóvenes en una serie de sesiones instruccionales y actividades mientras sus padres participan en una serie de sesiones concurrentes.

Las sesiones de los padres pretenden ayudarlos a entender y a apoyar las reglas basadas en evidencias y métodos que se han enseñado a sus hijos e hijas. La intervención consiste en ayudar a los padres a convertirse en “entrenadores” efectivos para sus adolescentes y jóvenes adultos mientras desarrollan habilidades sociales que se han enseñado y practicado en el programa.

Las viñetas, textos y juegos de roles provistos en el programa PEERS ayudan a los participantes a entender las formas específicas de encontrar buenos amigos, tener buenas conversaciones y conocer gente nueva, cómo organizar reuniones con amigos y cómo manejar cosas como el bullying, la burla y otros problemas sociales. A diferencia de otros programas que pretenden dar un entrenamiento en habilidades sociales, este programa ha sido probado empíricamente y ha sido efectivo para la mayoría de los participantes obteniendo beneficios duraderos y a largo plazo.

El libro de Laugeson, da una guía útil para padres que quieran adaptar el método PEERS para el entrenamiento de su propio hijo o hija. Ese libro ofrece también una guía para los clínicos que quieren compartir este método a los padres

interesados en que sus hijos adolescentes o adultos jóvenes que buscan apoyo para alentar su desarrollo y mejoría de sus habilidades sociales.

TERAPIA DE PADRES Y ADOLESCENTES PARA MEJORAR LOS DÉFICITS EN FUNCIONES EJECUTIVAS Y TDAH

Una aproximación diferente para trabajar con padres y adolescentes juntos (en diadas o grupos) se enfoca no en hacer y mantener amistades, sino en ayudar a los padres y los adolescentes para colaborar en mejorar sus interacciones enfocadas en las dificultades del joven en sus funciones ejecutivas y alteraciones del TDAH. El enfoque primario de este programa es mejorar las interacciones de los adolescentes con sus padres, para apoyar el desarrollo de las funciones ejecutivas y autonomía de los jóvenes para afrontar efectivamente con las tareas de la escuela y otras labores relacionadas. Margaret Sibley²² describe esto en su excelente programa manualizado: *Terapia de padres y adolescentes para déficits en las funciones ejecutivas y TDAH*.

A diferencia de muchos abordajes didácticos, este programa está firmemente establecido en la *entrevista motivacional* la cual enfatiza la *asociación* del terapeuta y la familia en relaciones equitativas; la *compasión* del terapeuta y la *aceptación empática* del padre y el adolescente cómo son, a pesar de su ambivalencia acerca de hacer cambios y a pesar de las posibles diferencias en sus valores con respecto a aquellos del terapeuta; y la *evocación*: es decir, *el dibujar la razones e ideas de cambio con la familia*, más que imponer un plan para cambiar a los padres y a los adolescentes.

El libro de Sibley proporciona una guía adecuada y materiales para que el terapeuta ofrezca un menú de módulos específicos desde los cuales el padre y los adolescentes puedan seleccionar cuáles son los módulos que serán los más adecuados para sus necesidades y preocupaciones particulares. Este programa desarrollado en la Universidad Internacional de Florida da sugerencias prácticas al terapeuta sobre el contenido ofrecido y un proceso para evaluar la preocupaciones expresadas del padre y el adolescente además de adaptarlas a sus objetivos particulares y a sus circunstancias.

RECURSOS ADICIONALES Y COMENTARIO FINAL

Los recursos adicionales para desarrollar intervenciones psicosociales para aquellos pacientes con TDAH y sus familias se muestran en la lista de referencias hecha para este artículo.

El capítulo cierra con dos comentarios breves: se entiende, por lo general, que la combinación de medicamentos finamente ajustados con la elección de un tratamiento psicosocial cuidadosamente seleccionado es usualmente la mejor inter-

vención para aquellos con TDAH. Sin embargo, también es cierto que si el medicamento para TDAH no se complementa con una educación competente para el paciente y la familia, así como otros apoyos psicosociales, el tratamiento no sólo será menos efectivo sino que no se le dará continuidad al tratamiento farmacológico, a pesar de que el TDAH es, por lo general, un padecimiento crónico.

Declaración de conflicto de interés

El doctor Brown es consultor para Ironshore, Shire, Sunovion y Supernus. Recibe regalías de la Universidad de Yale, publicaciones de la Asociación Psiquiátrica Americana, Routledge, Jossey-Bass/Wiley y Pearson. El doctor Kennedy no declaró conflicto de interés potencial alguno.

Otros links de recursos en línea

- <https://www.additudemag.com>
- <http://brownadhdclinic.com>
- <http://www.chadd.org>
- <https://www.understood.org/en/learning-attention-issues/child-learning-disabilities/add-adhd>
- <https://www.understood.org/en/learning-attention-issues/child-learning-disabilities/add-adhd/adhd-explained-a-28-minute-primer>

Para los padres y profesionales de la educación Parents and Professionals

- <http://adhdlectures.com/lectures.php?catindex=3>

Parent Training: 1-2-3 Magic by Dr. Phelan

- <https://youtu.be/xDmAsO-uDfg>

Para la organización y planeación

- <http://www.homeroutines.com>
- <https://mindnode.com/mindnode/ios>
- <https://itunes.apple.com/us/app/listastic-shared-to-do-task-lists/id1025619367?mt=12>

Coaching

- <https://edgefoundation.org>
- http://adca.com/adhd-coach-training/Faculty-Details/david_giwerc_mcc

American Academy of Pediatrics Resource Toolkit for Clinicians

- <http://www.nichq.org/resource/caring-children-adhd-resource-toolkit-clinicians>

CADDRA eToolkit for Clinicians & Professionals

- <https://www.caddra.ca/etoolkit-forms/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watson SM, Richels C, Michalek AP, Raymer A. Psychosocial treatments for ADHD: A systematic appraisal of the evidence. *J Atten Disord.* 2015;19(1):3-10.

2. Barkley RA. Adverse events associated with behavior management training for families experiencing parent-ADHD teen conflict. *The ADHD Report*. 2018;26(2):1-5.
3. Barkley RA. *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford Press, 1997. p. 335.
4. Brown TE. *Brown attention-deficit disorder scales: for adolescents and adults*. San Antonio: The Psychological Corp., 1996.
5. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. *BRIEF-2: behavior rating inventory of executive function*. 2nd ed. Lutz: Psychological Assessment Resources, 2015.
6. Brown TE. *A new understanding of ADHD in children and adults: executive function impairments*. New York: Routledge, 2013.
7. Barkley RA, Brown TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr*. 2008;13(11):977-84.
8. Brown TE. Developmental complexities of attentional disorders. In: Brown TE. *ADHD comorbidities: handbook for ADHD complications in children and adults*. Washington: American Psychiatric Pub., 2009. p. 3-22.
9. Dweck CS, Gavin M. *Mindset: the new psychology of success*. Rego Park: Gildan Media Corp., 2009.
10. Phelan TW. *1-2-3 magic: 3 step discipline for calm, effective and happy parenting*. 6th ed. Naperville: Sourcebooks, [2016].
11. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. 2018. [Epub ahead of print].
12. Bauermeister JJ, So CY, Jensen PS, Krispin O, El Din AS; Integrated Services Program Task Force. Development of adaptable and flexible treatment manuals for externalizing and internalizing disorders in children and adolescents. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(1):67-71.
13. Dendy CAZ. *Teenagers with ADD, ADHD and executive function deficits*. Bethesda: Woodbine House, 2006.
14. Brown TE. *Smart but stuck: emotions in teens and adults with ADHD*. San Francisco: Jossey Bass, [2014].
15. Brown TE. *Outside the box: rethinking ADD/ADHD in children and adults: a practical guide*. Arlington: American Psychiatric Publications, [2017].
16. Barkley RA. *When an adult you love has ADHD: professional advice for parents, partners, and siblings*. Washington: American Psychological Association, 2017.
17. Pera G. *Is it you, me, or adult A.D.D.? stopping the roller coaster when someone you love has attention deficit disorder*. San Francisco: 1201 Alarm, 2008.
18. Brown TE. Special topic: ADHD: from stereotype to science. *Educational Leadership*. 2015;73(2):52-56. Disponível em: http://www.browndhdclinic.com/wp-content/uploads/2016/02/ADHD_From_Stereotype_article1-1.pdf. Acesso em: 15 nov. 2018.
19. Iznardo M, Rogers MA, Volpe RJ, Labelle PR, Robaey P. The effectiveness of daily behavior report cards for children with ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*. 2017;1087054717734646. [Epub ahead of print].
20. Ramsay JR, Rostain AL. *The adult ADHD tool kit: using CBT to facilitate coping inside and out*. New York: Routledge, 2014.
21. Laugeson EA. *The science of making friends: helping socially challenged teens and young adults*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2013.
22. Sibley MH. *Parent-teen therapy for executive function deficits and ADHD: building skills and motivation*. New York: Guilford; 2016.

ORGANIZACIÓN E INDICACIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL **TDAH**

David **Coghill**
Wai **Chen**
Desiree **Silva**

De forma posterior al establecimiento del diagnóstico, todos los niños con TDAH requerirán alguna forma de intervención y la mayoría requerirá tratamiento durante un período de tiempo relativamente prolongado. De forma previa al inicio del medicamento para TDAH en el niño, es importante que, tanto el médico tratante como los padres (o cuidadores) tengan adecuada comprensión sobre este trastorno; una historia completa la cual incluya antecedentes de exposición ambiental y estrés en el embarazo y la infancia temprana; la exclusión de condiciones que son similares al TDAH (y que en ocasiones pueden ir asociadas a éste), a través de una evaluación que incluya información de distintas fuentes además de la evaluación de las comorbilidades asociadas a este trastorno del neurodesarrollo. El manejo del TDAH puede ser una tarea compleja, en donde, la buena comunicación con el paciente, la familia y otros profesionales involucrados en el equipo de tratamiento, puede enriquecer gratamente este proceso terapéutico.

Los estudios concuerdan que existen actualmente variaciones significativas en el manejo del TDAH entre los países (ej. Hinshaw y cols.¹) e incluso entre distintas regiones específicas de un país (ej. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care²). Desafortunadamente, los intentos por explicar las razones que podrían estar detrás de estas variaciones en el manejo entre los países y dentro de los

mismos, han sido poco exitosos.³ Claramente la disponibilidad de los tratamientos farmacológicos impactarán en los patrones de prescripción, sin embargo, las diferencias en la manera en la que se administran los servicios de salud también marcan una diferencia. Algunos países, por ejemplo, como los Estados Unidos de América, la atención recae casi exclusivamente en la administración de servicios de salud privados, mientras que en otros países (ej. Reino Unido ó los países escandinavos) los servicios están dirigidos a toda la población. Mientras que, en algunos otros países (ej. Alemania, Australia ó México) se cuenta con una aproximación mixta pública/privada y, en general, existen múltiples variaciones a través de los diferentes países en relación al balance entre estos dos sistemas. También existen diferencias considerables en la forma en la que los profesionales de salud, en especial los médicos, están entrenados. Mientras que, en algunos países, los servicios de salud mental dirigidos a niños y adolescentes tratan a la mayoría de los niños con TDAH, en otros la atención es principalmente otorgada por pediatras.

En países en donde el TDAH es aún poco reconocido, diagnosticado y tratado, parece probable que la mayoría de aquellos pacientes referidos para recibir tratamiento serán los que se encuentren en el extremo más grave del espectro del TDAH, los cuales presentan altos niveles de comorbilidad y con un amplio rango de disfunción que impacta significativamente en todos los ámbitos de sus vidas.

No obstante que recomendamos ampliamente, el uso de guías de práctica clínica basadas en evidencia (GPC) para determinar cuál es el mejor manejo y tratamiento que se deben proporcionar a cada paciente según sus necesidades, también reconocemos que incluso las mejores GPC fallan en describir claramente la manera como se debe proporcionar la atención y cuidados en salud, incluyendo la evaluación clínica y el tratamiento, dentro la práctica clínica habitual. Por lo tanto, el propósito de este capítulo es desglosar la evidencia acerca del uso de medicamentos para tratar el TDAH y trasladarla a un formato más útil que pueda ayudar al clínico a desarrollar e implementar rutas clínicas en su práctica diaria. Gran parte de este trabajo se deriva del trabajo conducido por el grupo de las Guías Europeas de TDAH (EAGG por sus siglas en inglés),⁴⁻⁸ trasladando tanto sus guías como las de otros grupos a nuestra práctica clínica del día a día.⁹ Vamos a intentar describir claramente una versión de las guías basadas en la evidencia que sea fácil de implementar, así como estrategias para el inicio, la monitorización y el mantenimiento de los medicamentos para el TDAH. El Instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado (*The National Institute for Health and Care Excellence*, NICE),¹⁰ así como otras autoridades, han apoyado el desarrollo de una guía de pasos estructurados para el manejo del TDAH. La parte del manejo y atención compartida típica, será para el equipo especialista en el aspecto de monitorear y ajustar el tratamiento dependiendo de la respuesta, de los efectos adversos y de algún otro problema comórbido, mientras que la parte del manejo para el equipo de atención primaria será el de prescribir el

medicamento y, en ocasiones, vigilar periódicamente el peso y la presión arterial cuando se requiera entre las consultas con el médico especialista. A pesar de que esta aproximación es sensible, claramente no está ajustada a las características de todos los sistemas de salud. Sin embargo, más allá de minimizar el concepto, podría ser más útil probar y observar los aspectos del procedimiento que podrían transferirse y ser útiles en nuestros propios sistemas de salud. En este sentido, y debido a que no es posible elaborar un plan de recomendaciones que se ajusten en todos los sistemas, sugerimos que la forma más efectiva de leer el capítulo es desde una perspectiva enfocada en la resolución de problemas más que en el énfasis de los mismos. Reconocemos que no todo lo que sugerimos será posible de realizar en todos los escenarios, sin embargo, si el lector piensa que algún aspecto podría ser de utilidad, recomendamos dedicar tiempo en investigar como podría ser posible lograr que las sugerencias, se logren aplicar y funcionen en su ambiente clínico.

MANEJO DEL TDAH

El propósito de este capítulo es proveer un marco de referencia de organización del manejo de TDAH con la expectativa de poder reducir la variabilidad en el manejo, descrita previamente. El resto del capítulo está dividido en 8 secciones principales enfocadas en:

- 1 Medicamentos disponibles para el tratamiento del TDAH.
- 2 Comprensión del mecanismo de acción de los medicamentos para el TDAH y como usarlos efectivamente.
- 3 Determinación de los objetivos iniciales del tratamiento.
- 4 Inicio del tratamiento farmacológico.
- 5 Monitorización del tratamiento y efectos adversos.
- 6 Ajuste y cambios de tratamiento.
- 7 Circunstancias especiales.
- 8 Otros medicamentos no aprobados (*off label*) para el TDAH.

En cada sección, vamos a desglosar las guías en las tareas que sean necesario ser citadas en cada fase del proceso clínico. Las recomendaciones no deben considerarse como indicaciones, y así como se mencionó anteriormente, nosotros sugerimos que la información se utilice para fomentar la discusión entre los equipos y los servicios además de facilitar la solución de problemas en la práctica clínica, así como para estimular el desarrollo de trayectorias de atención y manejo clínico basadas en la evidencia científica, que puedan funcionar en cada sistema y circunstancia en particular.

MEDICAMENTOS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DEL TDAH

Tanto los medicamentos estimulantes como los no estimulantes están aprobados para el tratamiento del TDAH. No todos los medicamentos están disponibles en todos los países. La mayor parte de los medicamentos están disponibles en Norteamérica, mientras que en algunos países de bajos y medianos ingresos no todos los medicamentos cuentan con la aprobación para tratar el TDAH, y aquellos medicamentos que cuentan con ella, pueden no estar disponibles. En este capítulo nos enfocaremos en los medicamentos más comunes, que a su vez, son los más estudiados y de los que existe mayor comprensión. Al final del capítulo, brevemente discutiremos otros medicamentos no aprobados que en algunas ocasiones son utilizados para tratar TDAH.

Los medicamentos más frecuentemente utilizados en la mayoría de los países son los psicoestimulantes, los cuales incluyen al metilfenidato, a la dexanfetamina/anfetamina y otros derivados de anfetamínicos. La anfetamina racémica fue el primer medicamento estimulante utilizado para tratar TDAH desde las descripciones iniciales de Bradley en 1937. El Metilfenidato es el medicamento con mayor disponibilidad para el TDAH alrededor del mundo, contando con la aprobación en los EUA y en la mayoría de los países de Europa como parte del programa de tratamiento integral en niños mayores de 6 años, adolescentes y adultos. Existen diferentes formulaciones de liberación prolongada del metilfenidato, las cuales varían en su accesibilidad alrededor del mundo. A pesar de ser más potentes, las anfetaminas son menos utilizadas ya que generan preocupación por el potencial de abuso y uso recreativo, además que no están disponibles de forma comercial en la mayoría de los países. Mientras que las sales mixtas de anfetamina son más populares en los EUA, la dexanfetamina de liberación inmediata en la anfetamina más usada en el resto del mundo.

Existen diversos productos de anfetamina de liberación prolongada disponibles en los EUA, sin embargo no están igual de accesibles en otros países. La Lisdexanfetamina, una pro-droga de anfetamina, la cual cuenta con una liberación y duración prolongada, es la adquisición más reciente de los medicamentos para el tratamiento del TDAH, contando con licencia de aprobación para su uso en diversas partes del mundo. Tres medicamentos no estimulantes cuentan con aprobación para el tratamiento del TDAH: la atomoxetina y las formulaciones de liberación prolongada de guanfacina y de clonidina. Las formulaciones de liberación prolongada de guanfacina y clonidina de liberación son los únicos medicamentos que cuentan con la indicación específica dentro de su aprobación para su uso concomitante con estimulantes.

COMPRESIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EL TDAH Y COMO USARLOS EFECTIVAMENTE

Contar con una adecuada comprensión de la psicofarmacología en relación con la neurociencia cerebral, los circuitos neuronales, las vías encargadas de la atención, los receptores y los neurotransmisores, puede incrementar significativamente la efectividad del tratamiento farmacológico para el TDAH. Este es particularmente importante cuando existen condiciones comórbidas, lo cual, en TDAH es la regla, más que la excepción. Las razones con las siguientes:

- 1 Las acciones de la dopamina (DA) y/o de la noradrenalina (NA) (en algunas ocasiones también llamada norepinefrina (NE) y la relación con la dosis del medicamento y la respuesta en el TDAH no siguen una relación lineal, de hecho en ocasiones actúan en forma de curva U invertida (Figura 5.1).¹¹
- 2 Los individuos varían considerablemente entre sí en relación a múltiples aspectos como son: la dosis requerida para una respuesta óptima, la duración de la acción, la frecuencia de la dosis y la tendencia a experimentar efectos de rebote (es decir, los síntomas son más intensos que al inicio) cuando el tratamiento comienza a suspenderse. El aspecto importante de los estimulantes, es que los efectos clínicos varían entre los individuos, independientemente de la característica ponderal de éstos, además que se comportan de forma diferente a la mayoría de los tratamientos utilizados en población pediátrica.
- 3 La presencia de comorbilidades como la ansiedad, la depresión y los trastornos del espectro autista pueden influir en el perfil de efectos secundarios de los medicamentos y en la dosis específica que puede impactar en la ventana terapéutica, en la cual la respuesta al tratamiento es óptima.
- 4 Algunos niños requieren la combinación de medicamentos en lugar de la monoterapia, con el objetivo de obtener mayor control sobre diversos problemas, los cuales pueden incluir la combinación de síntomas de inatención, hiperactividad, impulsividad, desregulación emocional, trastornos del humor, ansiedad y tics. Una selección prudente y con buen juicio de agentes combinados (en lugar de la polifarmacia “a la ligera y desinformada”) demuestra un conocimiento adecuado de la psicofarmacología.

Los medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento del TDAH, tienen la finalidad de actuar, al menos en parte, mediante el impacto en la transmisión de la DA y/o la NA. Tanto la DA como la NA son moduladores clave en

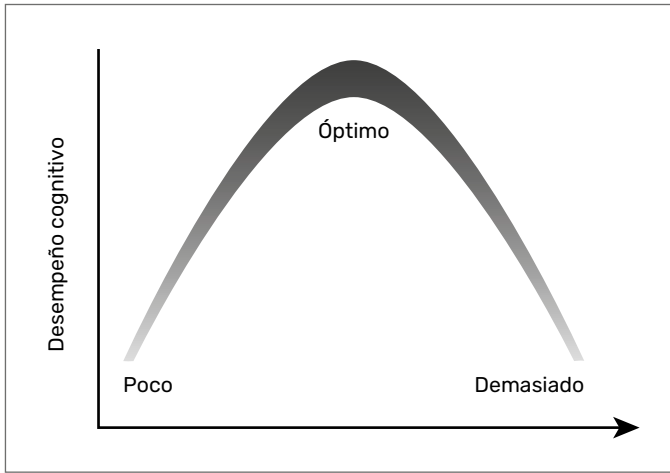


Figura 5.1

Ilustra la forma de U invertida que tiene la influencia de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en la corteza pre-frontal.

circuitos cerebrales importantes en los que radica la atención, el procesamiento de la recompensa además de los niveles de actividad, y en los cuales se piensa que se apuntala el TDAH. Tal como se describe en la curva de U invertida comentada previamente, la poca o la excesiva cantidad de DA y NA resultan en un funcionamiento cognitivo subóptimo, además de estar implicadas en el desarrollo de efectos secundarios y en la disfunción. El TDAH está asociado a menores niveles de DA y NA, sin embargo, los niveles elevados de DA también se han asociado como causa de los síntomas psicóticos y los niveles incrementados de NA pueden generar ansiedad, agitación o agresividad. Un punto clave del tratamiento farmacológico es optimizar la neurotransmisión a través de circuitos cerebrales importantes, predominantemente glutamatérgicos, los cuales tienen un funcionamiento subóptimo en el TDAH. Los medicamentos corrigen los niveles de DA y NA, los cuales a su vez modulan y corrigen la transmisión glutamatérgica subóptima.

Mientras que existen similitudes entre los medicamentos, existen también diferencias clave. Esta es la razón por la cual algunas personas responden mejor a un medicamento que a otro (y también porque algunos tienen ciertos efectos adversos con uno y no con otros). El metilfenidato y las anfetaminas inhiben la recaptura a través del bloqueo del transportador de DA (DAT) como de NA. La función de estos transportadores es remover la DA y la NA del espacio sináptico y extra-sináptico. De tal manera que, mediante el bloqueo de la recaptura, se incrementa la cantidad de DA y NA disponible, lo cual estimula a los receptores de DA (D1),

de este modo mejorando la neurotransmisión y reduciendo la cantidad de “ruido” e interferencia (DA) y potenciando la señal (NA). La atomoxetina únicamente inhibe la recaptura del transportador de NA, sin embargo, también incrementa el nivel de NA y DA en la corteza prefrontal (porque en la corteza prefrontal casi toda la DA es capturada por el transportador de NA). La clonidina y la guanfacina son agonistas directos del receptor alfa 2A y por lo tanto, imitan las acciones de NA en los receptores alfa 2A postsinápticos, mejorando con esto la neurotransmisión glutamatérgica mediante la reducción del “ruido” y la interferencia.

Receptores de dopamina

Existen dos receptores principales de DA, cada uno de los cuales tiene diferente nivel de afinidad por DA. En el tratamiento para el TDAH, tanto el receptor 1 como el 2 son relevantes.

- 1 *Los receptores D1* tiene alta afinidad por DA, y por lo tanto se activan a concentraciones relativamente bajas de ésta. En concentraciones óptimas, la transmisión de D1 reduce el exceso de actividad de los circuitos neuronales, disminuyendo la distractibilidad y mejorando la concentración. Una excesiva actividad de D1 puede condicionar el deterioro en funciones cognitivas.
- 2 *Los receptores D2* tiene una menor afinidad por DA en comparación con los receptores D1, requiriendo mayores concentraciones de DA para activarse. A niveles moderados de liberación fásica de DA, la actividad de D2 incrementa la motivación y la recompensa y mejora el desempeño cognitivo. Algunos niños y adultos pueden ser extremadamente sensibles a la activación de D2, lo cual puede condicionar declive en el funcionamiento cognitivo junto con la emergencia de agitación, irritabilidad, paranoia y síntomas alucinatorios en casos extremos.



Link a la página



<http://adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/mode-of-action/>

Debido a esto, es importante que los medicamentos estimulantes sean cuidadosamente titulados a dosis que aseguren adecuados niveles de actividad de D1 y D2 así como una efectividad continua a lo largo del día. Una sobre o infra dosificación así como una marcada fluctuación en los niveles de dosis a lo largo del día, pueden comprometer la respuesta al tratamiento, condicionando un empeoramiento de los síntomas y un deterioro del funcionamiento cognitivo.

En niños con trastornos del espectro autista y trastornos de ansiedad, la ventana terapéutica de los estimulantes tiende a ser más estrecha y recorrerse hacia la izquierda. Por esta razón, estos pacientes con frecuencia son más sensibles a los medicamentos y requieren dosis menores para evitar la presencia de efectos secundarios como el que se enfoquen excesivamente, la agitación, la ansiedad y la aparición o el agravamiento de conductas agresivas. El consejo general para iniciar el medicamento en individuos que tienen TDAH con comorbilidades es *“iniciar despacio y avanzar lentamente”*.

Receptores noradrenérgicos

En el sistema NA, los receptores alfa 2 presentan alta afinidad por NA y se activan con bajas concentraciones sinápticas de ésta. Los agonistas selectivos alfa 2A como la clonidina y la guanfacina, incrementan las “señales” neuronales además de también seguir una curva de dosis- respuesta en forma de U invertida, como se ilustra en la Figura 5.1. El balance óptimo entre las concentraciones sinápticas de DA y NA resulta en un equilibrio entre la actividad D1 y alfa 2A,¹¹ lo cual puede generar mejoría en la memoria de trabajo y funcionamiento cognitivo. Sin embargo, las excesivas concentraciones de NA condicionan la activación de los receptores de menor afinidad como los receptores beta y alfa 1,¹² lo cual puede condicionar síntomas como agitación, ansiedad, miedo, activación, agresión y episodios de ira.

Desde una perspectiva clínica, la comprensión de las vías neurobiológicas provee algunas explicaciones sobre: 1) porque es esencial la titulación cuidadosa de los estimulantes y medicamentos psicotrópicos; 2) porque la combinación de medicamentos estimulantes y antipsicóticos puede condicionar reducción en las emociones, la ansiedad, la agitación y la agresividad (ya que los estimulantes actúan sobre los receptores D1 y alfa 2A, mientras que los antipsicóticos actúan sobre receptores D2); 3) porque la guanfacina y la clonidina (agonistas alfa 2A) tienen un papel en el manejo del TDAH como monoterapia o en terapia combinada.

La importancia de la farmacocinética en la preparación de los medicamentos

Una vez explicada la razón por la cual es esencial la correcta dosificación de los medicamentos en relación con la curva de respuesta de U invertida, ahora nos enfocaremos en como las diferentes preparaciones de los medicamentos pueden

determinar las fluctuaciones en los niveles plasmáticos y la sintomatología a lo largo del día.

El metilfenidato como los medicamentos derivados de anfetamina están disponibles en presentación de liberación inmediata y liberación prolongada, sin embargo, la disponibilidad de las diferentes presentaciones varía alrededor del mundo. Diferentes presentaciones de liberación prolongada utilizan distintos mecanismos para entretener la absorción y liberación del fármaco en la circulación.⁵ Por ejemplo, el Concerta® (Metilfenidato OROS) utiliza un mecanismo de “bomba osmótica” (con 22% de la dosis disponible en liberación inmediata derivada de la cubierta de la cápsula). Además aproximadamente 20% de la dosis no se libera mediante el mecanismo de “bomba”, por lo que dicha proporción no se suma a la actividad del fármaco. Tomando esto en cuenta y debido a que estas formulaciones están diseñadas de una manera que la proporción de liberación prolongada sea adecuada y continúe con los efectos de la fracción de liberación inmediata, es posible que la dosis que el paciente recibe sea equivalente a la fracción de liberación inmediata. Por ejemplo, para cambiar de 10mg de metilfenidato de liberación inmediata administrados 3 veces al día, es necesario prescribir 45mg de Concerta®. Conversiones similares también están disponibles para otras formulaciones.¹³

La Figura 5.2 ilustra el perfil farmacocinético de algunos medicamentos comunes para el tratamiento del TDAH. Evidentemente, el uso de metilfenidato de liberación inmediata dos veces al día, condiciona la presencia de fluctuaciones, con picos y valles prolongados en la concentración plasmática del medicamento a lo largo del día. Dicha situación induce un marcado “*efecto de prendido y apagado*” con mayores efectos secundarios en los picos y recaída de los síntomas en los valles. Las preparaciones de liberación prolongada tienden a un perfil más estable, con una mayor “*área bajo la curva*” (AUC, por sus siglas en inglés) y una mayor efectividad del fármaco.

Cuando se revisa la respuesta al tratamiento es importante profundizar junto con el paciente y el cuidador acerca del control de síntomas a lo largo del día y no permanecer únicamente con una impresión general de la respuesta diaria global. Recomendamos interrogar a profundidad acerca de la respuesta al tratamiento dentro de la ventana terapéutica de 3 a 4 horas del día, con la finalidad de titular las dosis a través de la respuesta en dicha ventana, la cual ejemplificará la respuesta a lo largo del día. Además, recomendamos estudiar el perfil farmacológico de cada medicamento que se prescribe.

La siguiente sección se enfocará específicamente en cada uno de los medicamentos para el tratamiento del TDAH y el cómo usarlos correctamente.

DETERMINACIÓN DE LOS OBJETIVOS INICIALES DEL TRATAMIENTO

A pesar de que los medicamentos no son el único tratamiento para el TDAH, de forma regular son altamente efectivos en reducir los síntomas principales del pa-

decimiento (inatención, distractibilidad y/o hiperactividad). Además, mejoran la autoestima, el funcionamiento escolar y familiar, la interacción con amistades, la memoria, el desempeño global, el ánimo y el patrón de sueño.

La mayoría de los niños con TDAH presentan múltiples problemas adicionales además de los síntomas principales del trastorno y la disfunción asociada a ellos. Esto significa que usualmente es necesario decidir cuál es el problema o los problemas que se deben manejar primero. En algunas ocasiones la decisión es simple (ej. proteger al menor con conductas suicidas es claramente más importante que otro tipo de problemas que él presente), pero en muchas circunstancias la decisión depende de una combinación de gravedad (real y percibida), de la importancia relativa (para el niño, sus padres, la escuela y el médico), de la disponibilidad de tratamientos basados en la evidencia y de una combinación de la toma de decisiones clínicas racionales y pragmáticas. Por ejemplo, un déficit en la relación con pares y en el funcionamiento académico asociado a baja autoestima, frecuentemente se juzgan ser secundarios a los síntomas cardinales del TDAH, en cuyo caso parece importante tratar los síntomas cardinales de forma inicial y observar el impacto del tratamiento en las otras condiciones.

Es muy importante ser claros y explícitos acerca de los objetivos globales del tratamiento y en qué orden serán abordados, además de identificar expectativas que pudieran no ser realistas. De esta forma, las expectativas tanto del paciente

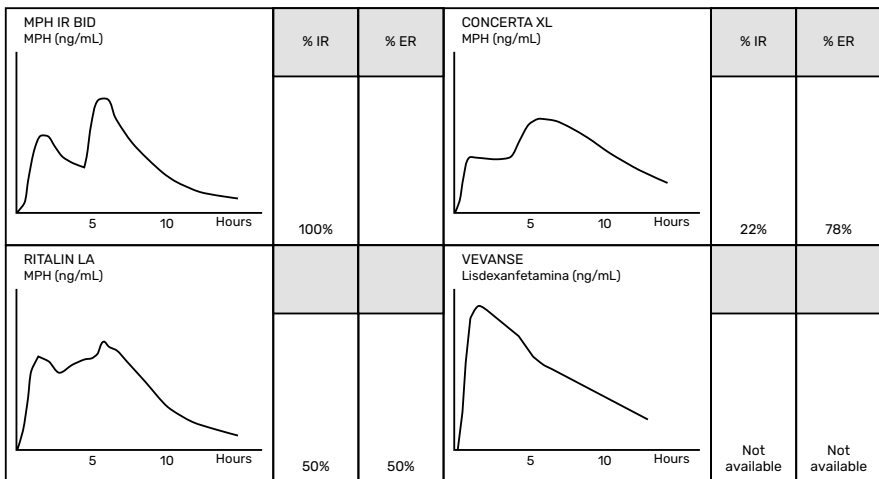


Figura 5.2

Niveles plasmáticos de metilfenidato y anfetamina a través del tiempo con diferentes formulaciones y sus proporciones de liberación inmediata y prolongada.

como de sus padres serán más accesibles y fáciles de cumplir y el apego al tratamiento será probablemente mayor.

Los objetivos generales del tratamiento para el TDAH incluyen:

- Los síntomas cardinales del TDAH tanto en la escuela como en la casa.
- Conductas oposicionistas y disruptivas en casa.
- Conductas oposicionistas y disruptivas en la escuela.
- Problemas académicos.
- Relación padres-hijos y problemas de comunicación.
- Relaciones con pares.
- Otros síntomas asociados (ej. ansiedad, inestabilidad emocional, depresión, problemas en la coordinación motora, trastornos específicos del lenguaje, problemas del habla, etc).

Mientras los medicamentos sean más efectivos para el tratamiento de los síntomas cardinales, también podrán impactar positivamente en otros problemas. Cuando escogemos aspectos específicos para intervenir es importante comenzar a planear acerca de cómo serán evaluados los resultados y medir síntomas basales para que cualquier cambio pueda ser adecuadamente identificado.

La psicoeducación consiste en la piedra angular de todas las aproximaciones terapéuticas en el TDAH y, cuando los fármacos son parte del programa de tratamiento, es esencial que la psicoeducación incluya otorgar información adecuada acerca de éstos, sus potenciales efectos positivos y negativos, la posibilidad de respuesta, el tiempo de acción esperado y la comprensión, no únicamente de los efectos a corto plazo, sino también a largo plazo. Cada médico que prescribe o monitoriza algún fármaco para el TDAH necesita contar con dicha información en un documento listo para compartir con los pacientes y sus familiares de forma que les permita escuchar y leer en un lenguaje que sea comprensible. Mientras que el realizar tal conducta puede parecer repetitivo y aburrido para el médico que lo realiza varias veces al día, semana tras semana, es importante recordar que la información es nueva para el paciente, quien típicamente la escuchará solo en una ocasión. El tiempo ocupado en explicar las cosas cuidadosamente en esta etapa, puede otorgar dividendos a la larga en términos de aceptación y apego a las recomendaciones terapéuticas.

Inicio del tratamiento farmacológico

¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento farmacológico para el TDAH? Esta solía ser la pregunta que generaba la chispa de un acalorado debate entre clínicos provenientes de EUA y de Europa. En Europa tienden a ser más conservadores y el tratamiento farmacológico generalmente se reserva para los casos más graves, prefiriéndose el entrenamiento conductual para padres en aquellos pacien-

tes con síntomas leves a moderados. Mientras que en Europa existe una fuerte preferencia por las aproximaciones de entrenamiento parental, en muchas otras partes del mundo además de EUA, las diferencias actualmente son menos rígidas. Por ejemplo, la edición más reciente de las guías NICE documenta la dificultad que conlleva la evaluación de la gravedad del TDAH y sugiere que el tratamiento farmacológico puede ser considerado como primera línea de manejo, en la medida en la que existan modificaciones en el ambiente y se provea de adecuada consejería y apoyo para el desarrollo de adecuadas técnicas de manejo para los padres.¹⁰ Cuando se toma la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico para el TDAH, es importante considerar qué medicamento se iniciará en primer lugar, lo cual evidentemente dependerá de la disponibilidad. Es importante tomar en cuenta cualquier contraindicación relativa de los fármacos para el TDAH, las cuales incluyen: alto riesgo de psicosis, glaucoma, hipertensión y riesgo cardíaco conocido; como el contar con historia familiar de arritmia congénita.⁴

Escoger el medicamento inicial

Como se mencionó previamente, existen numerosos medicamentos y formulaciones aprobadas para el tratamiento del TDAH. Es importante, por lo tanto, pensar acerca de la magnitud del efecto de los medicamentos, el orden en el cual deben ser prescritos y bajo qué circunstancias pueden pasarse por alto las recomendaciones generales. Tomando en cuenta la evidencia procedente de ensayos clínicos, existen pocas diferencias en la eficacia global, la seguridad y la tolerabilidad entre el metilfenidato y los derivados de anfetamina (incluyendo lisdexanfetamina), sin embargo, de forma general los psicoestimulantes son (al menos como grupo farmacológico) más efectivos que los no estimulantes aprobados para su uso en el TDAH (atomoxetina, guanfacina y clonidina).^{11,14,15} La mayoría de las guías concluyen que, de existir disponibilidad, los psicoestimulantes son generalmente el tratamiento de primera elección y nosotros coincidimos con dicha propuesta. Existen circunstancias en donde el clínico puede sentir que es apropiado iniciar el manejo con un medicamento no estimulante (atomoxetina, guanfacina o, en caso de falta de disponibilidad, clonidina) como aquellas en donde exista: historia o antecedente de uso inadecuado de sustancias, la presencia de tics, ansiedad o si existe una fuerte preferencia familiar de evitar el tratamiento con estimulantes. Estas son preferencias relativas más que contraindicaciones absolutas a los estimulantes, y la presencia de cualquiera de estas condiciones no debería excluir su uso.

Los derivados de anfetamina y el metilfenidato parecen tener un perfil similar de efectividad así como de efectos adversos¹⁴ y ambos están disponibles en muchos países en formulaciones de liberación inmediata y de liberación prolongada. Las ocasiones en las que el costo es importante y el tratamiento con estimulantes es una posibilidad, las formulaciones de liberación inmediata, debido a su menor costo y mayor flexibilidad, deben ser consideradas como primera opción.⁵ En paí-

ses de bajos y medianos ingresos, esta puede ser la primera opción de tratamiento para los médicos de atención primaria. En otros países como Australia, el gobierno decretó que el tratamiento de acción inmediata debe prescribirse como primera opción y únicamente puede modificarse por una formulación de acción intermedia o larga en caso de ausencia de efectos adversos y si el paciente requiere cobertura farmacológica por un periodo largo de tiempo. Por lo tanto, es de suma importancia estar familiarizado con las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada formulación. Sin embargo, la preparación de metilfenidato de liberación prolongada o la pro-droga derivada de anfetamina de acción larga (lisdexanfetamina) son consideradas la primera línea de tratamiento en lugares en donde: las restricciones financieras sean menos importantes; en circunstancias en donde es importante reducir el estigma y mantener la privacidad del tratamiento, como puede ser frecuentemente el caso en los adolescentes; en donde la falta de apego necesite ser evaluada o cuando es de particular importancia reducir la posibilidad de uso recreativo. En la práctica, la mayoría de los clínicos inician el manejo con una formulación de liberación prolongada y en aquellos pacientes que iniciaron con formulaciones de liberación inmediata, se realiza el cambio a una preparación de liberación extendida una vez que la titulación de la dosis se estableció adecuadamente.

Cuando se elige una formulación de liberación prolongada o extendida, debe considerarse primero la disponibilidad local y el perfil de acción deseado a lo largo del día. En Europa, los mecanismos regulatorios restringen el uso de lisdexanfetamina a pacientes que han fallado a un ensayo en dosis óptimas de metilfenidato; mientras que, en otros países, puede ser considerada como primera línea de tratamiento.

Titulación de los medicamentos para el TDAH – principios generales

Tratar el TDAH es sencillo, sin embargo, tratarlo adecuadamente requiere considerable habilidad y esfuerzo.

Existe evidencia importante que señala que el tratamiento farmacológico para el TDAH es altamente efectivo en reducir los síntomas cardinales y, posteriormente en muchos casos, tanto los síntomas como la alteración en el funcionamiento pueden corregirse hasta permanecer en un nivel mínimo.⁵ Para que esto ocurra es esencial que el paciente sea tratado con la medicación adecuada a dosis óptimas. No cualquier paciente puede responder a cualquier medicamento, y en el caso de los estimulantes, no es posible predecir la dosis óptima necesaria de forma previa al inicio del tratamiento. Por lo tanto, es necesario individualizar el proceso de titulación en cada nuevo ensayo terapéutico midiendo cuidadosamente tanto la respuesta, así como la presencia de cualquier efecto adverso.

La clave de una titulación exitosa es la utilización rutinaria de instrumentos estandarizados que evalúen la respuesta al tratamiento y la presencia de efectos

adversos. Existe una gran variedad de instrumentos disponibles para evaluar la respuesta al tratamiento. Nosotros sugerimos el uso de la escala SNAP-IV¹⁶ como el instrumento principal para evaluar los síntomas de TDAH así como la respuesta al tratamiento, además de que se encuentra disponible de forma gratuita para su uso clínico,¹⁷ siendo más efectiva cuando se utiliza en conjunto con una entrevista clínica semi-estructurada con información del paciente y de sus padres. Nosotros hemos encontrado que esta forma de obtener información es más confiable que los cuestionarios para padres, ya que permite al médico tratante recolectar síntomas particulares de los que no se tiene clara la persistencia y la intensidad a lo largo del día. Además, hemos encontrado que cuando los padres atraviesan por un periodo difícil asociado a conductas opositoristas pueden en ocasiones sobre calificar la severidad de los síntomas del TDAH como una forma de señalar su malestar y necesidad de apoyo. Por esta razón, sugerimos evaluar la sección del trastorno opositorista desafiante en el SNAP-IV en cada consulta de seguimiento además de los cuestionamientos estándar acerca del TDAH, ya que esta estrategia otorga a los padres la oportunidad de discutir en primer lugar las conductas opositoristas de sus hijos permitiéndoles una evaluación posterior más clara y con menor sesgo de los síntomas del TDAH. Además sugerimos una evaluación por parte de los maestros usando el cuestionario de 10 ítems SKAMP (Murray y cols.¹⁸)¹⁹ el cual también deberá ser recolectado en cada consulta de seguimiento. Nosotros hemos encontrado que solicitar a los padres que entreguen y recojan el cuestionario en la escuela incrementa las tasas de respuesta al tratamiento.

No es necesario contar con ECG para que el paciente pueda iniciar el tratamiento para el TDAH (con excepción de los antidepresivos tricíclicos, ver sección “Otros medicamentos no aprobados (*off label*) para el TDAH”), sin embargo, todos los pacientes y cuidadores deben interrogarse acerca de potenciales factores de riesgo de tipo cardíaco (trastorno cardíaco previo, historia familiar de arritmias, antecedente de muerte súbita en familiares de primer grado antes de los 40 años, síncope frecuente y excesiva falta de aire durante el ejercicio), además de contar con exploración cardíaca (auscultación, toma de tensión arterial y pulso). Para la evaluación de efectos adversos, puede ser de ayuda el uso de un grupo de preguntas estandarizadas que documenten la presencia o ausencia de efectos adversos comunes, y si alguno está presente y si condiciona o no malestar o disfunción. La lista de efectos secundarios generales esperados con el tratamiento para el TDAH se observa en el Cuadro 5.1. Debe medirse de forma periódica el pulso, la tensión arterial, el peso y la talla y comparar según las tablas estandarizadas por edad y sexo. *La Ruta de Cuidado para el TDAH de Dundee* contiene una muestra de formatos para recolectar y codificar dicha información en Coghill y cols.²⁰

Es esencial realizar dichas mediciones de forma basal, previo a la primera indicación de tratamiento, con la finalidad de llevar a cabo una evaluación adecuada. Esta indicación es especialmente importante para analizar los efectos adversos, ya que la mayoría de los niños con TDAH presentan problemas con el ciclo

Cuadro 5.1

RESUMEN DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS

Medicamentos estimulantes - metilfenidato, derivados de amfetamina, lisdexanfetamina

Los efectos adversos relativamente comunes incluyen: insomnio, disminución del apetito, pérdida de peso, nerviosismo, agitación, ansiedad, ánimo bajo, pesadillas, dolor gástrico, náusea, vómito, mareo, palpitaciones, cefalea, problemas en la vista, taquicardia, hipertensión, diaforesis, dermatitis, adormecimiento, escalofríos, sensación de frío en manos y pies. A pesar de que la mayoría disminuye a las 2-3 semanas de tratamiento, es necesario la monitorización continua y considerar medicamentos alternativos en caso de empeoramiento. Efectos adversos menos comunes incluyen: exacerbación de tics motores y verbales, agresividad/hostilidad (especialmente cuando el medicamento se suspende) y psicosis.

No estimulantes - atomoxetina

Los efectos adversos relativamente comunes incluyen: náusea (la cual típicamente cede después de pocas semanas), boca seca, pérdida de apetito, insomnio, fatiga, estreñimiento, mareo, disfunción eréctil, somnolencia, dolor abdominal, retraso en el inicio de la micción, taquicardia, hipertensión, irritabilidad, sueños anormales, dispepsia, problemas de eyaculación, disforesis, vómito, sofocos, escalofríos, estremecimiento, temblor, trastornos menstruales, pérdida de peso, depresión, cefalea dermatitis, cambios de ánimo. Efectos adversos infrecuentes pero importantes incluyen ideación suicida y falla hepática.

No estimulantes - guanfacina

Efectos adversos relativamente comunes incluyen somnolencia, mareo, boca seca, estreñimiento, náusea, cefalea, dolor gástrico, incremento de peso, irritabilidad. En caso de presentar sedación o somnolencia se recomienda que el medicamento se administre por la noche. Es importante recomendar a los pacientes que acudan con su médico en caso de presentar efectos adversos más graves como: mareo grave, enlentecimiento del pulso, síncope o síntomas psiquiátricos como cambios en el ánimo (por ejemplo depresión, alucinaciones o pensamientos suicidas).

del sueño, la regulación del estado de ánimo y la irritabilidad como parte del trastorno.

Titulación de metilfenidato

Mientras que la mayoría de las guías clínicas señalan la importancia de la adecuada titulación cuando se inicia un tratamiento farmacológico en el TDAH, pocas de ellas otorgan alguna sugerencia acerca de los aspectos prácticos de la titulación en el contexto clínico diario. Existen múltiples aproximaciones para realizar una titulación farmacológica del metilfenidato, sin embargo, nosotros creemos que el método de optimización de dosis es el más efectivo. En éste, el niño inicia con una

dosis baja de medicamento (ej. 5 mg de liberación inmediata dos a tres veces al día, o el equivalente en formulación de liberación prolongada). Después del registro basal mediante los instrumentos descritos previamente, el niño es evaluado nuevamente después de 1-2 semanas (ya sea en persona o vía telefónica), para una nueva aplicación de los instrumentos de medición. Si el niño ha presentado mejoría, y no existe la expectativa de mayor evolución clínica, una opción es continuar el tratamiento a la misma dosis. Sin embargo, no es infrecuente que los padres reporten que los síntomas han mejorado de forma total después de la dosis inicial debido en parte a la sorpresa de los cambios evidentes que observan, no obstante es común que posteriormente reconozcan que existe todavía la necesidad de una mayor evolución hacia la mejoría de los síntomas. Por esta razón, la tendencia es incrementar la dosis a pesar de no notar una mejoría significativa de forma intermedia entre dosis, y posteriormente regresar a la dosis mínima en donde se observó mayor beneficio con menor frecuencia de efectos adversos.⁹

Cuando aún persiste cierta necesidad o expectativa de mejoría, la dosis se incrementa al siguiente nivel (ej. de 5 a 10 mg de liberación inmediata) y el paciente es nuevamente evaluado en el lapso de 1-2 semanas. Usualmente es recomendable iniciar con la nueva dosis durante el fin de semana, con el objetivo de que los padres sean los primeros en evaluar tanto los efectos positivos o nuevos como los efectos adversos.

La titulación se continúa hasta que no exista mayor expectativa de mejoría, exista una mayor presencia de efectos adversos o la máxima dosis de rutina ha sido alcanzada (usualmente 20mg tres veces al día de metilfenidato de liberación inmediata). Para niños más pequeños (peso < 25kg) se suspende la titulación en 15mg ya que los problemas de tolerabilidad son más frecuentes en este grupo de edad. Sin embargo, si no existen efectos adversos en este punto, podemos de forma cautelosa realizar incrementos a la dosis indicada clínicamente.

Algunas guías como la del grupo Europeo de TDAH recomiendan una dosis máxima diaria de alrededor de 100mg de metilfenidato,⁴ sin embargo nosotros sugerimos que dosis mayores a 60mg sean utilizadas únicamente cuando exista una respuesta sintomática clara pero no óptima aún.

¿Cuándo se sabe que el tratamiento farmacológico es óptimo? A pesar de que la observación tiene sus propios méritos, nosotros contamos con una guía general para la interpretación de los puntajes de las escalas de evaluación SNAP-IV y SKAMP (Tabla 5.1). La manera más fácil de interpretar los puntajes es calcular la media de puntaje por ítem y posteriormente se establece como objetivo lograr un puntaje <1 del puntaje total y de las subescalas inatenta e hiperactiva/impulsiva.

Al final del periodo de titulación, el médico debe decidir si el paciente:

- 1 ha respondido mejor a una dosis en particular.
- 2 ha respondido, pero no puede tolerar la dosis óptima debido a los efectos adversos y, por lo tanto:

Tabla 5.1**INTERPRETACIÓN CLÍNICA DE LOS PUNTAJES DE LA ESCALA SNAP-IV**

Escala SNAP-IV				Seguimiento post-tratamiento
Puntaje total (rango 0-54)	Media del puntaje total^a	Puntaje subescala^b (rango 0-27)	Media del puntaje de la subescala^a	Interpretación clínica
0-18	≤1	0-9	≤1	Muy bien/respuesta óptima: los síntomas se encuentran dentro del rango normal.
19-26	<1.5	10-13	<1.5	Buena respuesta: los síntomas se encuentran en rango normal pero pueden mejorar.
27-36	1.5-2	14-18	1.5-2	Respuesta clínica significativa: Síntomas justo fuera del rango normal, respuesta probablemente inadecuada. Necesidad de evaluar otros factores.
37-54	>2	19-27	>2	Respuesta inadecuada: Síntomas continúan presentes. Necesidad de evaluar otros factores.

^a Se calcula dividiendo el puntaje total/el puntaje de las subescalas mediante el número de items (18 para el total; 9 por cada subescala).

^b Subescalas de Inatención o Hiperactividad/Impulsividad. SNAP IV, Swanson, Nolan and Pelham-IV Rating Scale.

- muestra una respuesta aceptable con efectos adversos tolerables a una dosis menor o
 - no muestra una respuesta aceptable a una dosis menor.
- 3 no ha respondido a ninguna dosis.

A pesar de que este método de titulación es aceptado por la mayoría de los pacientes y sus familias, existe una estrategia menos intensiva, que puede ser más práctica en ciertas situaciones. En ésta los padres otorgan una dosis inicial de 5mg de metilfenidato de liberación inmediata en la mañana de un día de el fin de sema-

na o en vacaciones e introducen una tarea demandante cognitivamente aproximadamente una hora después, observando los efectos generales. Si no existen efectos adversos se puede continuar con una dosis de 10mg en otro fin de semana o día de vacaciones (o 15mg en adolescentes). Los padres posteriormente registran las conclusiones acerca de la tolerabilidad y los efectos esperados. Si la respuesta es favorable, la indicación puede extenderse a las mañanas de los días escolares contando con una escala de evaluación estandarizada del maestro (ej. SKAMP). Cuando se ha establecido la efectividad, es necesario continuar la titulación hacia la dosis óptima con la máxima respuesta y la mínima presencia de efectos adversos. Es importante recordar que algunos efectos adversos comunes como pérdida del apetito o problemas en el ciclo del sueño pueden manejarse mediante el ajuste de rutinas y el horario de la administración de las dosis.

Titulación de dexanfetamina

La titulación de dexanfetamina puede seguir el mismo procedimiento descrito para el metilfenidato pero con dosis más reducidas (ej. 5mg de metilfenidato equivalen aproximadamente a 2.5mg de dexanfetamina). Debido a que la vida media de la dexanfetamina es ligeramente mayor que la del metilfenidato, algunos niños solo requieren dos dosis al día, mientras que otros continúan recibiendo beneficio de la suma de una tercera dosis.

Titulación de lisdexanfetamina

Una aproximación similar a la descrita para el metilfenidato puede usarse con la lisdexanfetamina, iniciando con una dosis de 30mg (o incluso mejor con una dosis de 15mg y después la dosis de 30mg), incrementando a 50mg y posteriormente a 70mg una vez al día según se requiera. A diferencia del metilfenidato, con el cual es posible calcular la dosis apropiada de cambio entre la formulación de liberación inmediata y liberación prolongada, para lisdexanfetamina y dexanfetamina, esta condición no es posible. Debido a las importantes diferencias en su farmacocinética y farmacodinamia, no es posible calcular dosis equivalentes de ambos medicamentos. Por dicha razón, ante una respuesta positiva a dexanfetamina, la cual puede sugerir una respuesta similar para lisdexanfetamina, es necesario en caso de cambio, realizar una titulación independiente de ambos medicamentos. La respuesta al tratamiento y los efectos adversos deben evaluarse de forma similar a la descrita previamente para el metilfenidato.

Titulación de atomoxetina

La atomoxetina es prescrita en niños y adolescentes en dosis basada en el peso (mg/kg), y es por esto que generalmente más fácil de titular que los estimulantes.

El protocolo estándar para su titulación es iniciar con una dosis de 0.5mg/kg una vez al día durante una semana. El propósito de esa semana es reducir la dificultad para la tolerancia de los efectos adversos iniciales (especialmente náusea, la cual es muy común, aunque usualmente transitoria). La dosis se incrementa y se continúa posteriormente hasta 1.2mg/kg. Para adolescentes mayores y adultos la dosis máxima consiste en 100mg/día. Mientras que la mayoría de los pacientes que responden reportan efectos positivos después de tres o cuatro semanas, un pequeño pero significativo número de pacientes son respondedores tardíos. En esos casos nuestra recomendación es hacer del conocimiento de los pacientes dicha situación previo al inicio del tratamiento y continuar el mismo por un mínimo de 12 semanas antes de decidir si existe o no respuesta. Cuando existe respuesta parcial a una dosis de 1.2mg/kg es aceptable incrementar a 1.8mg/kg (con dosis máxima de 100mg/día). En caso de falta de respuesta después de 12 semanas, usualmente realizamos cambio a otro medicamento. La respuesta al tratamiento y los efectos adversos nuevamente serán evaluados usando el mismo protocolo descrito para el metilfenidato.

Titulación de guanfacina y clonidina de liberación extendida

La guanfacina de liberación extendida fue diseñada para ingerirse una vez al día, ya sea en la mañana o en la tarde. La recomendación es iniciar a una dosis de 1mg/día. Los ajustes deben realizarse con incrementos no mayores a 1mg/semana dependiendo de la respuesta. Para niños, nuestra recomendación es iniciar el tratamiento a dosis de 1mg por una semana y posteriormente incrementar a 2mg por otra semana. Mientras que existe una pequeña cantidad de pacientes que responden adecuadamente a las dosis mínimas, el propósito real de esta fase es evaluar la presencia de potenciales efectos secundarios (especialmente somnolencia, bradicardia e hipotensión). Posteriormente se incrementa la dosis a 3mg y se reevalúa la respuesta clínica después de otras 6 semanas. En caso de falta de respuesta a dicha dosis, es poco probable que exista respuesta a dosis mayores. En caso de respuesta parcial con dosis de 3mg, se realiza incremento a 4mg (mayor en caso de adolescentes). Los ensayos clínicos han identificado tanto la respuesta clínica como la tasa de efectos adversos (hipotensión, bradicardia, sedación), ambas basadas en dosis y tiempo de exposición al fármaco. Para lograr un balance entre los beneficios y los riesgos se recomienda que el rango de dosis utilizada sea de 0.05-0.12 mg/kg/día con una dosis diaria total entre 1mg a 7mg (ver Tabla 5.2). Posterior a la suspensión de guanfacina, es posible que los pacientes experimenten incremento en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, por lo que es necesario instruir a los pacientes y a los cuidadores para no discontinuar el medicamento sin consultar al médico tratante. Tanto el pulso como la tensión arterial deben ser monitorizadas ante la reducción de dosis o la discontinuación del tratamiento. Una buena práctica consiste en realizar decrementos no mayores a 1mg cada 3-7

Tabla 5.2

RECOMENDACIÓN DE RANGO DE DOSIS PARA EL TRATAMIENTO CON GUANFACINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Peso	Rango de dosis recomendado (0.05–0.12 mg/kg/día)
25–33.9 kg	2–3 mg/día
34–41.4 kg	2–4 mg/día
41.5–49.4 kg	3–5 mg/día
49.5–58.4 kg	3–6 mg/día
58.5–91 kg	4–7 mg/día
>91 kg	5–7 mg/día

Dosis mayores 4 mg/día no deben administrarse en niños (edad 6–12 años)

Dosis mayores 7 mg/día no deben administrarse en adolescentes (edad 13–17 años)

días para evitar la presencia de hipertensión de rebote. Para aquellos pacientes que viven en países calurosos, es además sumamente importante poner atención en mantener un adecuado estado de hidratación, ya que la deshidratación puede generar mayor grado de hipotensión y bradicardia.

La clonidina ha sido menos estudiada para el tratamiento del TDAH y sólo cuenta con la aprobación para su uso en los EUA, siendo el único país que cuenta con la formulación de liberación extendida. En otros países, los médicos pueden utilizar formulaciones de liberación inmediata, usualmente en combinación con otro tratamiento farmacológico. Sin embargo, en países donde otro tipo de fármacos para TDAH no están disponibles, no se recomienda utilizar la formulación de liberación inmediata como monoterapia. Existe dificultad para otorgar recomendaciones acerca de la titulación y dosificación de clonidina debido a que no ha sido bien estudiada. Las dosis iniciales usualmente rondan 0.1mg/día con un incremento aproximado de hasta 0.3mg/día. Un problema relacionado a la formulación de liberación inmediata es la corta duración de acción y que se requieren al menos 4 dosis para tener cobertura de síntomas a lo largo del día. Las mismas precauciones descritas previamente para guanfacina deben seguirse con la clonidina. Nunca deben utilizarse ambos medicamentos en combinación.

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS

Una vez establecido un tratamiento farmacológico efectivo y óptimo, es importante aplicar un sistema para monitorizar la evolución del tratamiento. Una proporción de pacientes continuará adecuadamente la evolución requiriendo mínima atención de seguimiento, sin embargo, la mayoría requerirán monitorización estrecha con la finalidad de asegurar que la respuesta clínica adecuada es continua y para minimizar el impacto de los efectos secundarios. A pesar de que el manejo y la monitorización de comorbilidades es esencial, profundizar al respecto supera los objetivos de este capítulo y por tanto nos limitaremos a discutir el impacto de las comorbilidades en los esquemas de tratamiento (Ver “Circunstancias especiales”).

Numerosos estudios, incluido *el Estudio de Tratamiento Multimodal* para TDAH (MTA por sus siglas en inglés), han reportado que el desenlace a largo plazo para los pacientes tratados con TDAH provenientes de la comunidad es menos favorable que el reportado en los ensayos clínicos de corto plazo.^{21,22} Nosotros argumentamos que esto puede deberse a una inadecuada atención al ajuste del tratamiento en base a mediciones precisas de los resultados clínicos durante la práctica rutinaria.²³ Así como ocurre en otros padecimientos médicos de curso crónico, como por ejemplo, la diabetes mellitus, el asma y la hipertensión arterial, la monitorización continua de los síntomas psiquiátricos puede impactar de forma positiva en su evolución.²⁴ Existe evidencia preliminar de ser este el caso también para el TDAH.⁹ Por dicha razón nosotros recomendamos que, tanto la respuesta al tratamiento como los efectos adversos, sean monitorizados de forma rutinaria durante el tratamiento; además de obtener de forma periódica retroalimentación por parte del paciente, de sus padres y de sus profesores.

Durante el seguimiento, hemos demostrado que no es necesaria, desde la perspectiva clínica, que el equipo médico de mayor experiencia conduzca todos los seguimientos, siendo posible que el personal médico en aprendizaje y de enfermería



Link a la página



<https://www.additudemag.com/straight-answers-are-medications-safe/>

puedan otorgar una atención de calidad basándose en un protocolo adecuado y bien organizado.⁹ El protocolo por sí mismo, además de los registros de seguimiento y los instrumentos de medición, pueden ser utilizados para continuar con el seguimiento una vez que el equipo médico ha iniciado y titulado adecuadamente el tratamiento farmacológico.

Una adecuada práctica médica requiere que de forma regular y rutinaria el personal de salud se asegure que el paciente continúe requiriendo la medicación, lo cual es particularmente útil durante los esquemas de suspensión del tratamiento. Como se mencionó previamente, en el caso de la suspensión de guanfacina y clonidina, es adecuado realizar una reducción gradual por un periodo de algunos días con la finalidad de evitar la presencia de hipertensión por rebote. Para los medicamentos estimulantes y la atomoxetina puede ser aceptable suspender su administración de forma abrupta sin la necesidad de una reducción gradual. De forma general se recomienda que una vez al año los pacientes presenten una suspensión planeada del tratamiento con la finalidad de evaluar la cantidad de síntomas y la disfunción que regresan; usualmente se sugiere que sea durante los periodos vacacionales largos, de forma que el resultado no interfiera con el desempeño escolar. La evaluación de la necesidad de continuar la medicación es particularmente difícil de realizar con la atomoxetina, en vista de su mecanismo de acción diferente y en particular debido al efecto farmacodinámico de duración prolongada; por lo que, en caso de que una suspensión corta del medicamento condicione recurrencia en los síntomas, se puede concluir que el medicamento debe restaurarse. Sin embargo, si la sintomatología no recurre después de una suspensión de corto tiempo, es posible que puedan regresar después de un periodo mayor. El problema en numerosas familias es que, si los síntomas regresan después de un periodo de suspensión del medicamento moderado a largo, cuando se reinicia atomoxetina, puede tomar algunas semanas que la sintomatología se corrija de nuevo. Esto podría ser un problema para las familias, considerando que puede tomar tiempo para algunos pacientes obtener una nueva cita de seguimiento. En estos casos no existe solución más sencilla que asegurar una monitorización cercana posterior a la suspensión y que el paciente cuente con las facilidades para acceder rápida y sencillamente a la clínica de seguimiento en caso de requerirlo. La evidencia obtenida de los estudios de discontinuación sugieren que, en caso de guanfacina, es frecuente que tome cierta cantidad de tiempo que el total de síntomas recurran, el cual suele ser menor que el observado para atomoxetina.

Efectos adversos de los medicamentos

Aunque existen numerosos efectos adversos asociados al tratamiento farmacológico para el TDAH, algunos de ellos, como los problemas en el sueño o la irritabilidad, pueden estar presentes incluso antes del inicio del tratamiento. Los estimulantes son bien tolerados a corto tiempo cuando se utilizan de forma óptima.

Como la realización de estudios clínicos controlados aleatorizados contra placebo no es factible y los estudios naturalísticos longitudinales están limitados por la ausencia de controles, siguen existiendo vacíos en la literatura, aunque este escenario está mejorando.²⁵ El efecto de los medicamentos en el crecimiento suele ser una preocupación para los padres, y la mayoría de los datos recientes sugieren que el tratamiento con estimulantes a largo plazo puede asociarse con una reducción modesta en la estatura de aproximadamente de 2.5cm en la adultez.²¹ El resumen de los efectos adversos del tratamiento estimulante y no estimulante se muestra en el Cuadro 5.1. El tratamiento no estimulante tiene menos efectos en el apetito pero puede condicionar somnolencia más que insomnio, el cual es más común con los estimulantes. De hecho, la somnolencia es el efecto secundario más frecuentemente reportado para la guanfacina y la clonidina. El perfil de seguridad del tratamiento con estimulantes y atomoxetina ha sido adecuadamente revisado.^{26,27} La atomoxetina cuenta con un alertamiento de “*black box*” relacionado con ideación suicida. A pesar de que la asociación entre la conducta suicida y la atomoxetina es poco clara y la ocurrencia de ambos es infrecuente, es importante monitorizarla y estar atentos durante el tratamiento. Recomendamos que como norma se incluya, en cada visita de forma rutinaria independientemente del tratamiento indicado, el interrogar acerca de conductas y pensamientos suicidas, ya que ambas asocian con mayor frecuencia al TDAH. La atomoxetina raramente puede causar daño hepático, el cual es reversible (1/1,000,000), además que típicamente se manifiesta con ictericia. En caso de que estos ocurra, el medicamento debe suspenderse y el paciente debe contar con valoración médica urgente.

Además, es importante monitorear de forma continua en los pacientes el crecimiento, el peso, la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el tratamiento con la finalidad de hacer los ajustes adecuados en caso de una desviación significativa en los valores esperados para la edad y sexo de cada paciente. El tema en relación al cambio de tratamiento farmacológico como consecuencia de que se presenten efectos secundarios se discutirá posteriormente en la sección “Ajuste y cambios de tratamiento”. Para más sugerencias acerca del manejo de los efectos secundarios se recomienda consultar Graham y cols.⁶ y Cortese y cols.⁸ El riesgo de un evento cardiovascular serio secundario al tratamiento para TDAH es bajo,²⁸ especialmente cuando se ha realizado un interrogatorio de tamizaje eficiente de los posibles eventos cardíacos previos al inicio del tratamiento. Además, se sugiere que se interrogue tanto el paciente como a sus padres / familiares sean acerca de síntomas cardíacos (por ejemplo, falta de aire excesiva, dolor cardíaco o síncope en el ejercicio) en cada visita de seguimiento.⁷ A pesar de dichas medidas, aún existen preocupaciones válidas en relación a los psicoestimulantes y la atomoxetina debido al incremento que generan en la presión arterial y el pulso. Se ha visto que en la mayoría de los casos dichos incrementos son moderados, sin embargo, en una minoría pueden desarrollar hipertensión iatrogénica, la cual se puede manejar al reducir o suspender el tratamiento para el TDAH, lo que a su vez con fre-

cuencia resulta en una recurrencia problemática de los síntomas. Se recomienda, después de realizar una evaluación clínica completa y de descartar otras causas de hipertensión, administrar o cambiar el tratamiento a guanfacina o clonidina (las cuales disminuyen la TA) o tratar la hipertensión de forma independiente.⁷ Por supuesto, esto no puede ocurrir a menos que el problema se identifique. Debido a lo descrito previamente, es necesario registrar la frecuencia cardíaca y presión arterial en casa visita de seguimiento y cotejar los datos con las tablas estandarizadas por edad y sexo.⁹

AJUSTE Y CAMBIOS DE TRATAMIENTO.

Cuando existe falla en la respuesta a un tratamiento farmacológico en particular o cuando el paciente es incapaz de tolerar los efectos secundarios, es necesario que se considere ajustar la dosis o cambiar de tratamiento. En general, mientras los problemas pueden ser reconocidos en un primer nivel de atención, los cambios en el plan de tratamiento usualmente deben ser llevados a cabo por los especialistas de las áreas de salud mental o de pediatría. Esto es particularmente cierto cuando la falta de respuesta es esperada y existen consideraciones especiales que deben ser analizadas de forma previa a la toma de decisiones. Estas pueden incluir la revisión de la dosis (siempre es necesario asegurar la administración de una dosis adecuada previo al cambio de tratamiento), la evaluación de aspectos relacionados al apego y la toma del medicamento (la entrevista motivacional puede ayudar a incrementar el apego a las formulaciones de acción corta y extendida) y la evaluación diagnóstica. Es importante asegurarse que la aparente no respuesta, no se deba a algún trastorno comórbido o algún problema que no esté actualmente siendo tratado. Estas y otras preguntas que deben considerarse previo al cambio de tratamiento están descritas en el Cuadro 5.2.

Para el tratamiento con estimulantes, la regla general es que el 70% de los pacientes tendrán una adecuada respuesta clínica con metilfenidato y 70% a derivados de anfetamina, además entre el 90 y el 95% de los pacientes responderán adecuadamente a uno u otro tratamiento (claramente no todos aquellos que presenten adecuada respuesta clínica tolerarán el medicamento). Aunque no es frecuente, en algunos casos, el antecedente de efectos adversos a un tratamiento estimulante puede predecir problemas similares con otros. Cuando un paciente ha fallado en la respuesta o ha presentado intolerancia a los efectos adversos del primer estimulante, es correcto considerar el cambio a un medicamento de otra clase (ej. cambio de metilfenidato a algún derivado de anfetamina o viceversa). Es importante considerar que en algunos pacientes, en particular aquellos que han presentado efectos secundarios, pueden sentirse incómodos con el cambio a otro estimulante, lo cual siempre debe ser tomado en cuenta.

Cuadro 5.2

PREGUNTAS QUE SE DEBEN REALIZAR ANTES DE CAMBIAR DE MEDICAMENTO

- ¿Lo titulé correctamente?
- ¿El paciente llegó a la dosis máxima?
- ¿El medicamento o la formulación funciona adecuadamente en algún momento del día?
- ¿He recolectado suficiente información proveniente de la escuela?
- ¿Los padres y la escuela están de acuerdo acerca de los efectos del medicamento?
- ¿Estoy abordando los síntomas correctos?
- ¿Existe una explicación conductual para la suspensión del medicamento?
- ¿Ocurre algo más en la vida del paciente o de la familia?
- ¿El medicamento funciona pero su efecto está limitado por los efectos adversos?
- ¿Estoy olvidando alguna comorbilidad?
- ¿El diagnóstico es correcto?

Para aquellos pacientes que han fallado en la respuesta a ambos tipos de estimulantes, la decisión más apropiada consiste en cambiar por un medicamento no estimulante (es decir, atomoxetina, guanfacina de liberación prolongada o clonidina de liberación prolongada). Hasta la fecha no existe información suficiente que ayude a predecir que pacientes responderán a cualquiera de los medicamentos aprobados para el tratamiento del TDAH, de esta manera cada nuevo medicamento debe ser probado uno a la vez. Para aquellos pacientes que presentan una respuesta parcial a los estimulantes, puede ser apropiado considerar el añadir un agonista alfa 2A (es decir, guanfacina o clonidina), la cual tienen un perfil de efectos adversos y de seguridad diferente en comparación con la combinación de un estimulante con atomoxetina, lo cual hace que la combinación con estos dos fármacos sea más segura que la adición de atomoxetina con algún estimulante.

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Cuando el TDAH ocurre en asociación con otros trastornos se requiere realizar ajustes al plan de tratamiento, sin embargo, debido a que existe poca evidencia formal para basar dichas decisiones, las recomendaciones que hacemos son las siguientes:

TDAH + depresión

El médico tratante debe determinar cuál trastorno requiere ser tratado primero. Si es la depresión la que está causando el grado más severo de disfunción y la principal causa de preocupación, entonces se deben seguir los lineamientos usuales

para el manejo de la depresión y de forma posterior se deben evaluar los síntomas de TDAH siguiendo los principios descritos previamente. Cuando se requiere que el TDAH sea tratado primero, el tratamiento estimulante, en caso de requerirse, debe ser titulado cuidadosamente para no condicionar alteración en el ánimo, especialmente ánimo bajo. La administración de otros tratamientos farmacológicos deben seguir las recomendaciones generales, sugiriéndose solamente el tratamiento para la depresión de forma secundaria en caso de que los síntomas no se hayan resuelto con el tratamiento para el TDAH. Las interacciones potenciales entre medicamentos deben ser evaluadas, siendo de relevancia particular aquella entre atomoxetina y fluoxetina, ya que ambas son metabolizadas por la fracción 2D6 del citocromo P 450 (CYP2D6) y la toma conjunta puede condicionar incremento en los niveles de ambos medicamentos.

TDAH + ansiedad

Existe cierta evidencia que sugiere que aquellos pacientes con TDAH y trastorno de ansiedad comórbido no siempre responden adecuadamente al tratamiento con metilfenidato en comparación con aquellos sin ansiedad. Dichos resultados, no indican que los estimulantes son inefectivos en presencia de ansiedad y que dicho trastorno condiciona una contraindicación para su uso. El estudio MTA reportó la ausencia de efectos adversos de ansiedad en pacientes con respuesta al tratamiento en los síntomas cardinales del TDAH u otros desenlaces, aunque, dicho estudio sugirió que los resultados evaluados por los padres para aquellos pacientes con trastorno de ansiedad comórbido fueron aún mejores para aquellos que contaron con intervenciones psicosociales en el plan de tratamiento.²⁹ Existe cierta evidencia que sugiere que atomoxetina puede reducir los síntomas de ansiedad en la presencia de TDAH y puede ser considerada en la mayoría de los casos. Sin embargo, se recomienda que de manera rutinaria se realice en cada paciente una evaluación clínica del estrés psicológico adicional, el cual, en caso de estar presente debe tratarse primero con tratamiento psicológico, en lugar de ofrecer más ensayos terapéuticos con otros medicamentos.

TDAH + tics

La presencia comórbida de tics puede en ocasiones empeorar con el tratamiento con estimulantes. Esto no es inevitable y los estimulantes pueden en ocasiones ser útiles en la hiperactividad observada en el síndrome de Tourette. La guanfacina y la clonidina son buenas alternativas farmacológicas, ya que ambas han demostrado reducir la presencia de tics además de la efectividad observada en TDAH.³⁰ La atomoxetina también es una opción farmacológica, la cual parece que exacerba menos la presencia de tics en comparación con los estimulantes. Cuando la guanfacina, la clonidina y la atomoxetina han sido inefectivas para reducir los

tics, los cuales continúan causando disfunción psicosocial significativa, o cuando el metilfenidato ha mostrado eficacia para el TDAH pero exacerba la presencia de tics (y la disminución de dosis no genera mejoría), se debe utilizar un medicamento específico para la reducción de tics de forma paralela con el tratamiento para TDAH (p. ej. aripiprazol, risperidona, pimozida, tiaprida, ISRS). Algunas personas advierten en contra de la combinación de estimulantes con agentes alfa 2A agonistas por posibles problemas en el ritmo cardíaco. En general, el riesgo parecería ser más bajo, pero deben tomarse precauciones en caso de vulnerabilidad ya existente, por ejemplo, en caso de que exista una historia familiar o personal de arritmias, malformaciones cardíacas o muerte súbita.³¹ Además, el riesgo de hipertensión de rebote después de la suspensión súbita de agonistas alfa 2A puede incrementar cuando se administra en combinación con estimulantes, razón por la cual se recomienda realizar una reducción gradual del agonista 2A previo a la suspensión. La terapia conductual puede ser de utilidad para el manejo de los tics y los síntomas obsesivos.

TDAH y trastornos del espectro autista

Siempre es recomendado para estos casos, usualmente complejos, que sean vistos por un equipo multidisciplinario de servicios especializados. En base a la evidencia otorgada por pequeños ensayos, sugerimos que en el caso de que el TDAH sea comorbido con autismo, se debe considerar un esquema tratamiento farmacológico específico para el TDAH. Los medicamentos deben iniciarse a la menor dosis práctica y titularse lenta y cuidadosamente ya que estos pacientes son más susceptibles de presentar efectos adversos, incluso a dosis bajas. Dentro de los estimulantes, el metilfenidato con frecuencia es el más útil y con la mayor evidencia. La atomoxetina, la clonidina, la guanfacina e incluso la risperidona y el aripiprazol pueden llegar a ser utilizados. La terapia conductual enfocada al manejo de síntomas de TDAH también es ampliamente utilizada.

TDAH + uso inadecuado de sustancias

Existe poca evidencia que ayude a guiar a los clínicos en el tratamiento de aquellos pacientes con TDAH y un trastorno por uso de sustancias ya establecido. Los planes de tratamiento deben considerar ambos trastornos e incluir intervenciones psicosociales dirigidas a reducir el uso de sustancias y prevenir recaídas. Existe evidencia de que el tratamiento efectivo de los síntomas cardinales del TDAH puede mejorar el manejo efectivo del uso inadecuado de sustancias. El tratamiento farmacológico para el TDAH debe ser iniciado con precaución y bajo supervisión estrecha. Es poco probable que el manejo con atomoxetina y estimulantes de liberación prolongada o lisdexanfetamina condicionen situación de abuso en comparación con su contraparte de liberación inmediata. En algunas regiones

(por ejemplo, en el Oeste de Australia) los pacientes que ingieren medicamentos sin prescripción médica no tienen disponibilidad a un tratamiento estimulante y requieren demostrarlo mediante la realización regular de pruebas antidoping.

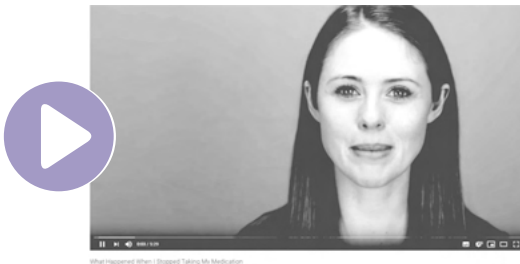
OTROS MEDICAMENTOS NO APROBADOS (*OFF LABEL*) PARA EL TDAH

Bupropión

El bupropión es un antidepresivo que ha mostrado ser mejor que el placebo en el tratamiento en niños de los síntomas de TDAH. Su eficacia, sin embargo es menor que la de los estimulantes. El bupropión puede causar náusea, insomnio y palpitaciones; además puede incrementar la presencia de tics y provocar reacciones dermatológicas como urticaria y dermatitis, las cuales pueden ser graves y requerir la suspensión del tratamiento. El bupropión además puede incrementar el riesgo de convulsiones, pero este efecto es mínimo si la dosis se mantiene en máximo 300mg/día.

Antidepresivos tricíclicos

La imipramina, la desipramina, la nortriptilina, la amitriptilina y la clomipramina han mostrado ser superiores al placebo en el tratamiento de los síntomas de TDAH, sin embargo con una efectividad menor que la de los estimulantes. Son utilizados raramente debido a la preocupación real acerca de su potencial cardiotoxicidad, ya que han sido reportados casos de muerte súbita en niños que recibían dosis terapéuticas de estos medicamentos, la mayoría con desipramina; siendo todos de alta peligrosidad en sobredosis. A pesar de estas preocupaciones, es muy limitado el manejo del TDAH con estos medicamentos en aquellos países en los que no exista disponibilidad de otros fármacos. No obstante que la evidencia más



Link a la página



<https://www.youtube.com/watch?v=rD9qK8-sMGQ>

clara en relación a la eficacia se tiene con desipramina, el riesgo potencial de muerte súbita limita su uso, siendo más adecuado, en caso de requerirse manejo con tricíclicos, considerar imipramina o nortriptilina antes que desipramina. La dosis inicial usual es entre 10-25mg una vez al día, la cual puede incrementarse gradualmente después de varios días a una dosis cada 12 horas y posteriormente ajustarse en base a los efectos clínicos y efectos adversos. Los pacientes se les debe realizar una exploración física completa con electrocardiograma (EKG) previo al inicio del tratamiento. El medicamento debe considerarse solo si los parámetros del EKG se encuentran dentro de los siguientes límites: intervalo PR de 200 mseg, complejo QRS de 120 mseg, intervalo QTc de 450 mseg y la frecuencia cardíaca regular con una frecuencia menor a 100 latidos por minuto. En caso de existir una historia personal de arritmias, mareo, síncope, palpitaciones o anomalías cardíacas, se recomienda una evaluación profunda por parte de un cardiólogo especialista. El antecedente de historia familiar de muerte súbita o arritmias graves puede ser una razón suficiente para evitar el uso de fármacos tricíclicos. Los efectos clínicos pueden ser evidentes después de pocos días, aunque la respuesta completa puede tomar semanas requiriendo múltiples ajustes en la dosis. La dosis terapéutica usual radica entre 0.7 a 3.5mg/kg/día. Es necesario el monitoreo temprano con ECG y registro de frecuencia cardíaca y presión arterial (usualmente a los 4-5 días de tratamiento) y en cada ocasión en que la dosis se incremente más de 3mg/kg/día. La suspensión abrupta del medicamento puede generar síntomas por discontinuación como náusea, vómito, cefalea, letargia y síntomas similares a resfriado. Para prevenirlos, el tratamiento debe suspenderse gradualmente 10-25mg cada 2 a 3 días hasta la suspensión total.

Antipsicóticos atípicos

Existe evidencia limitada que apoya su uso en conductas de agresividad, especialmente en el contexto de un trastorno del espectro autista, sin embargo no existe evidencia que sugiera su efectividad para el manejo del TDAH. Además, los datos actuales señalan que su uso en niños y adolescentes incrementa el riesgo de efectos adversos graves como distonía, discinesia y síndrome metabólico.

Declaración de conflicto de interés

El profesor Coghill reporta ingresos del Programa FP7 de la Unión Europea y Shire; honorarios por Shire, Eli-Lilly, Novartis y Janssen-Cilag; labora como tutor de Shire y Lundbeck y recibe regalías de Oxford University Press. Es miembro de los British Association for Psychopharmacology ADHD, Depression and Bipolar Disorder Guideline groups. Profesores Silva y Chen no reportan conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hinshaw SP, Scheffler RM, Fulton BD, Aase H, Banaschewski T, Cheng W, et al. International variation in treatment procedures for ADHD: social context and recent trends. *Psychiatr Serv*. 2011;62(5):459-64.
2. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Attention deficit hyperactivity disorder medicines dispensing 17 years and under. In: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Australian atlas of healthcare variation. Sydney: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, 2015. Cap. 4.10, p. 249-256.
3. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(2):175-186.
4. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:17-30.
5. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(8):476-95.
6. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):17-37.
7. Hamilton RM, Rosenthal E, Hulpke-Wette M, Graham JG, Sergeant J, European Network of Hyperkinetic Disorders. Cardiovascular considerations of attention deficit hyperactivity disorder medications: a report of the European Network on Hyperactivity Disorders work group, European Attention Deficit Hyperactivity Disorder Guidelines Group on attention deficit hyperactivity disorder drug safety meeting. *Cardiol Young*. 2012;22(1):63-70.
8. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):227-46.
9. Coghill D, Seth S. Effective management of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) through structured re-assessment: the Dundee ADHD Clinical Care Pathway. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2015;9:52.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: NICE, 2018.
11. Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine extended release: a new pharmacological treatment option in Europe. *Clin Drug Investig*. 2016;36(1):1-25.
12. Arnsten AF, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(4):356-67.
13. Coghill D, Sinita E. Pharmacology for ADHD, tourette syndrome and autism spectrum disorder. In: Huline-Dickens S, editor. Clinical topics in child and adolescent psychiatry. London: Royal College of Psychiatrists, 2014. p. 74-93.
14. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(9):477-92.
15. Savill NC, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The efficacy of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of clinical research. *CNS Drugs*. 2015;29(2):131-51.

16. Swanson JM. SNAP-IV 26-item teacher and parent rating scale. Hamilton: Collaborative Mental Health Care, [s. d.]. Disponível em: http://www.shared-care.ca/files/Scoring_for_SNAP_IV_Guide_26-item.pdf. Acesso em: 16 nov. 2018.
17. Bussing R, Fernandez M, Harwood M, Wei Hou, Garvan CW, Eyberg SM, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment*. 2008;15(3):317-28.
18. Murray DW, Bussing R, Fernandez M, Wei Hou, Garvan CW, Swanson JM, et al. Psychometric properties of teacher SKAMP ratings from a community sample. *Assessment*. 2009;16(2):193-208.
19. Wigal SB, Gupta S, Guinta D, Swanson JM. Reliability and validity of the SKAMP rating scale in a laboratory school setting. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(1):47-53.
20. Coghill D, Lim SC, Gomez Flores L, Seth S, Dunlop G, Geddes A, et al. Dundee ADHD continuing care proforma (revised). Dundee: University of Dundee, 2015. Disponível em: <https://discovery.dundee.ac.uk/en/datasets/dundee-adhd-continuing-care-proforma-revised>. Acesso em: 16 nov. 2018.
21. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, Sibley MH, Hechtman LT, Hinshaw SP, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(6):663-678.
22. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2010;196(3):235-40.
23. Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill DR, Sergeant JA, Sonuga-Barke E, Zuddas A, et al. The MTA at 8. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1120-1; author reply 1123-4.
24. Knaup C, Koesters M, Schoefer D, Becker T, Puschner B. Effect of feedback of treatment outcome in specialist mental healthcare: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(1):15-22.
25. Craig SG, Davies G, Schibuk L, Weiss MD. Long-term effects of stimulant treatment for ADHD: what can we tell our patients? *Current Developmental Disorders Reports*. 2015;2(1):1-9.
26. Reed VA, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs*. 2016;30(7):603-28.
27. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2008;22(3):213-37.
28. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs*. 2017;31(3):199-215.
29. March JS, Swanson JM, Arnold LE, Hoza B, Conners CK, Hinshaw SP, et al. Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). *J Abnorm Child Psychol*. 2000;28(6):527-41.
30. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):173-96.
31. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):459-74, xi.

HABLANDO ACERCA DE **TDAH** CON LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS

Luis Augusto **Rohde**
Olayinka Olusola **Omigbodun**
Manfred **Gerlach**
Yi **Zheng**

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es a la vez, uno de los trastornos más prevalentes y controversiales de la infancia. Este capítulo se enfoca en discutir algunas dudas y mitos que las familias tienen con mayor frecuencia acerca del TDAH. Los autores proveen vías simples para los pediatras, médicos familiares y profesionales de la salud mental de países de bajos y medianos ingresos (LMIC por sus siglas en inglés) para llevar información científica actualizada a las familias acerca del trastorno usando ejemplos en lenguaje accesible.

Después de una búsqueda en la literatura científica y en sitios de Internet para pacientes con TDAH y su familia, se enlistan a continuación las 10 preguntas y mitos más frecuentes acerca de TDAH que se identificaron:

- 1 EL TDAH no es un trastorno real, todos tenemos un poco de él.
- 2 No existen anomalías ni disfunción cerebral en el TDAH.
- 3 ¿Cómo puede un niño que pasa horas enfocado en un videojuego tener TDAH? ¿Es el TDAH un nuevo nombre para la flojera y falta de voluntad?
- 4 El TDAH es un trastorno causado por las demandas de la sociedad moderna.
- 5 ¿Cómo puede mi hijo/hija tener TDAH si no es hiperactivo/a?
- 6 ¿Es mi culpa que mi hijo tenga TDAH por no aplicarle suficiente disciplina?

- 7 El TDAH solo ocurre en la infancia.
- 8 ¿Qué pasará en el futuro? ¿Mi hijo siempre tendrá TDAH?
- 9 Los niños con TDAH son menos inteligentes.
- 10 Es más probable que los niños que toman tratamiento para el TDAH usen drogas cuando sean adolescentes.

Los pediatras, médicos familiares y profesionales de la salud mental en países LMCI están saturados de trabajo clínico, lo cual hace difícil para ellos tener suficiente tiempo durante las citas para responder completamente las dudas y preocupaciones de los pacientes con TDAH acerca del padecimiento. Sin embargo, no considerar estos aspectos incrementa el riesgo relacionado al apego terapéutico. Una gran cantidad de documentos en la literatura documentan que el apego a las recomendaciones médicas depende de la clara comprensión acerca del trastorno y los riesgos de tratar o no tratarlo.¹ Ya que los pacientes con TDAH manifiestan algunos síntomas como olvidos ocasionales e impulsividad, así como rasgos de personalidad como la búsqueda de riesgo que, a su vez, interfieren con la adherencia al tratamiento, la respuesta a las dudas que las familias presentan es clave. De otra manera, son dirigidos a fuentes de información sobre el trastorno como internet o medios informales que no retratan adecuadamente el padecimiento.² Sin embargo, ciertas excepciones pueden ser compartidas con las familias, como son páginas web existentes similares a ésta.

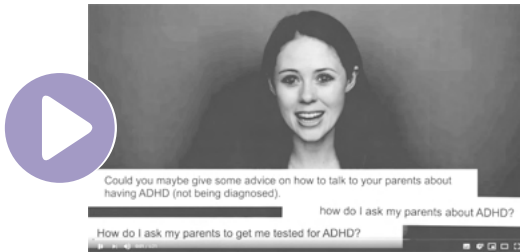
Al finalizar el capítulo, tendremos la posibilidad, tanto nosotros como otras personas, de describir el TDAH de diversas maneras a pacientes y familiares. Por lo pronto, comencemos describiendo las 10 preguntas/mitos más frecuentes.

10 PREGUNTAS Y MITOS MÁS FRECUENTES ACERCA DE TDAH

EL TDAH NO ES UN TRASTORNO REAL, ¡TODOS TENEMOS UN POCO DE ÉL!

Probablemente no pasa un mes sin que exista algún reporte en alguno de los principales periódicos o revistas alrededor del mundo que hablen del TDAH como un trastorno que no es real o una condición inventada por la industria farmacéutica para vender su producto. Diversos autores, muchos de ellos provenientes de áreas como la psicología social también argumentan que el TDAH no constituye un diagnóstico válido.³ Esta situación genera mucha confusión, incertidumbre y temor en los familiares que enfrentan el diagnóstico de este trastorno por primera vez.

Analizando a profundidad dichos artículos, los argumentos centrales tienden a ser: a) todos tenemos un poco de inatención y/o hiperactividad; b) no existe un



Link a la página



<https://www.youtube.com/watch?v=YsREaxPHIZU>

marcador biológico para el trastorno. El primer aspecto se tratará a continuación y el segundo se describirá en la siguiente sección.

Datos obtenidos a partir de estudios genéticos y de neuroimagen, que ya se han comentado en capítulos previos y que se encuentran en la literatura⁴ indican claramente que el TDAH es una condición más dimensional que categórica. Una condición categórica es aquella que solo puede estar presente o ausente. Algunos ejemplos pueden ser tener una infección bacteriana, en donde dicha condición está presente o no. El embarazo es otra condición médica categórica, ya que está presente o no, sin alguna condición intermedia.

La inatención, la hiperactividad y la impulsividad están distribuidas en la población en un continuum (ver video), similar a otras condiciones médicas variables como la presión arterial y los niveles de colesterol y glucosa. Para definir una condición como dimensional, se establece un punto de corte a partir del cual la posibilidad de disfunción incrementa sobre dicho umbral. Las personas con TDAH se encuentran al final de este continuum, en una zona en donde la intensidad de los síntomas está asociada a disfunción en diversos aspectos de la vida, como una mayor probabilidad de accidentes, embarazo no deseado o enfermedades de transmisión sexual en la adolescencia, además de fracaso académico en comparación con el resto de la población.⁵

Todos tenemos un nivel de presión arterial, sin que necesariamente seamos hipertensos, lo cual se define como un nivel de presión arterial sobre cierto umbral establecido, a partir del cual existe mayor disfunción, iun trastorno irreal! En el campo de la salud mental, existen múltiples ejemplos de trastornos dimensionales como la depresión, ansiedad social y ansiedad generalizada. Nuevamente, el hecho de que la mayoría de las personas tenga cierta ansiedad de desempeño desencadenada por algunos factores y asociada con otros síntomas como insomnio, tensión muscular y sufrimiento emocional no amerita una evaluación, diagnóstico y tratamiento.

Una vez dicho esto, siempre es importante revisar que el umbral está establecido en el lugar correcto y que la presión por parte de la familia, la sociedad y los



My Psychology
 ANDREW M. POMERANTZ
 worth publishers
 Macmillan Learning

Link a la página

<https://www.youtube.com/watch?v=rqQBvsGtTb0>

intereses personales, como aquellos provenientes de la industria farmacéutica, no influyen en el punto de corte.

Finalmente, la definición de TDAH no está basada únicamente en la severidad de los síntomas y la disfunción que causan, sino también en la persistencia de éstos en diferentes escenarios de la vida. Esta aproximación puede ayudarnos a diferenciar el TDAH de condiciones que son más reactivas a estímulos específicos en el ambiente, como la distractibilidad únicamente en el salón de clases debido a un método de enseñanza inadecuado.

NO EXISTEN ANORMALIDADES NI DISFUNCIÓN CEREBRAL EN EL TDAH

Probablemente, el argumento más frecuente en contra de la validez del diagnóstico de TDAH es que la ciencia nunca ha encontrado anomalías cerebrales que estén presentes en todos los individuos con el trastorno. Esta es una aseveración cierta utilizada en un modo incorrecto. La ciencia nunca encontrará una anomalía única y específica en todos los cerebros con TDAH.

Este es el porqué: el TDAH es un síndrome, lo cual significa que los individuos con el trastorno tienen diferentes perfiles sintomáticos en una o en ambas dimensiones que caracterizan el trastorno, inatención o hiperactividad/impulsividad. En algunas poblaciones la impulsividad y la hiperactividad forman diferentes dimensiones, conformando en total tres dimensiones en lugar de dos. Nosotros llamamos a este fenómeno como heterogeneidad fenotípica, lo cual significa que no todos los seres humanos somos iguales, no todos los pacientes con TDAH tienen los mismos síntomas. Por lo tanto, nosotros tenemos ciertas anomalías cerebrales que están probablemente asociadas a un grupo específico de síntomas en cualquiera de las dimensiones. Cuando a un grupo de pacientes con TDAH se les realiza una imagen por resonancia magnética (IRM) se detectarán diferencias cerebrales en comparación con individuos sin TDAH, pero la misma anomalía

no estará presente en todos los cerebros debido a la heterogeneidad fenotípica. La Figura 6.1 ilustra una imagen sobre la información que los investigadores en TDAH han provisto hasta ahora y qué información adicional falta por conocer. La imagen en cada punto representa las características específicas del cerebro de un individuo (p. ej el adelgazamiento de la corteza prefrontal). En la Figura 6.1A se muestra lo que existe hasta ahora. Cuando uno calcula la media de adelgazamiento de la corteza prefrontal en individuos del grupo 1 (TDAH), es significativamente menor que la del grupo 2 (individuos sin TDAH), pero, como podemos observar, algunos individuos con TDAH (grupo 1) tienen un adelgazamiento similar de la corteza prefrontal que aquellos sin TDAH (grupo 2). Dicho grupo probablemente difiere en otras características cerebrales estructurales y/o funcionales en comparación con los individuos sin TDAH. El reto consiste en contar con un marcador compuesto que incluya múltiples características estructurales y funcionales que puedan separarse en grupos como se observa en la Figura 6.1B. Con mejores técnicas de imagen, mayor cantidad de pacientes además de novedosas y sofisticadas técnicas de análisis como el “Machine Learning” nos podremos ir acercando al objetivo.

En relación a las diferencias grupales entre individuos con TDAH y sujetos con desarrollo típico, un grupo de investigadores dirigido por colegas Holandeses publicaron un meta-análisis que comparó más de 1700 imágenes cerebrales de sujetos con TDAH con aproximadamente 1500 imágenes cerebrales de sujetos sin TDAH. Los investigadores encontraron que ciertas áreas cerebrales fueron diferentes en el grupo de pacientes con TDAH, específicamente el volumen de varias partes del cerebro como el núcleo accumbens, la amígdala, el núcleo caudado, el

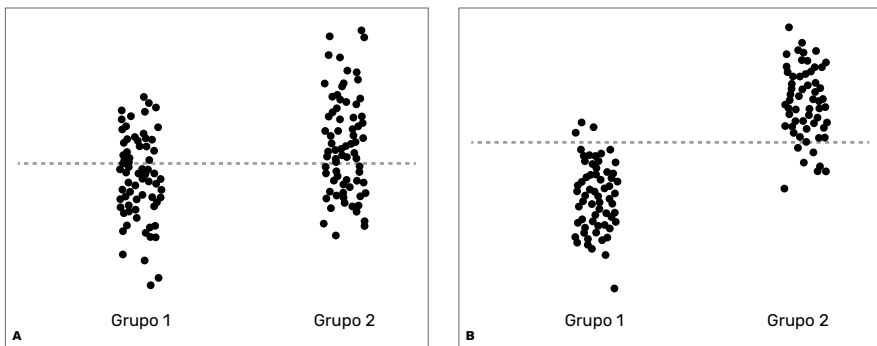


Figura 6.1

Estadísticamente significativo entre las diferencias de grupo (A) y las diferencias de grupo con suficiente Magnitud para informar a los biomarcadores (B).

hipocampo, el putamen y el volumen cerebral total, los cuales fueron menores en individuos con TDAH en comparación con controles.⁶

Finalmente, es importante resaltar que si la carencia de una anomalía cerebral específica presente en todos los pacientes con TDAH fuera un argumento válido para excluirlo “del salón de los trastornos médicos” entonces se tendrían que excluir a todos los trastornos mentales! No existe una anomalía cerebral única en todos los pacientes con autismo, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, demencia o trastornos de ansiedad.

¿CÓMO PUEDE UN NIÑO QUE PASA HORAS ENFOCADO EN UN VIDEOJUEGO TENER TDAH? ¿ES EL TDAH UN NUEVO NOMBRE PARA LA FLOJERA Y FALTA DE VOLUNTAD?

La habilidad para mantener la atención e inhibir una acción es fuertemente modulada por la motivación. Por lo tanto, casi todas las personas, incluyendo a la gran mayoría de aquellos afectados por el TDAH, pueden mantener la atención, incluso por largos periodos de tiempo, cuando se sienten motivados. Nuestra comprensión actual de los mecanismos cerebrales indica que las áreas de nuestro cerebro asociadas con la atención y la habilidad para orquestar la ejecución de funciones en situaciones asociadas a la motivación se encuentran inundadas por una sustancia excitatoria llamada dopamina.⁷ En situaciones altamente motivacionales, tales como jugar videojuegos, los individuos con TDAH tienden a enfocarse bastante bien.

El problema con el TDAH es la habilidad para enfocarse e inhibir la respuesta motora o el movimiento en las actividades de la vida diaria, en donde el nivel de estimulación no es lo suficientemente alto para mantener al cerebro activo cuando es necesario. Un niño/niña de 10 años con un desarrollo típico, puede mantener la atención en clase incluso cuando el tema no es tremendamente interesante para el/ella. En otras palabras sus mecanismos cerebrales asociados de manera pre-determinada con la atención, no necesitan un estado altamente energético para funcionar, aunque pueden funcionar mejor cuando están estimulados. Los individuos con TDAH no alcanzan el nivel energético necesario para ejecutar funciones sin contar con un nivel de motivación de moderado a alto debido a alteraciones en la estructura y/o funcionamiento cerebral, y/o el desequilibrio en la neurotransmisión. Lo importante es que estos mecanismos no pueden ser activados voluntariamente, por lo tanto, no estamos lidiando con un aspecto relacionado a la voluntad. La idea de que las personas con TDAH solo deben intentarlo más, se compara con pedirle a alguien con poca visión que intente ver mejor.

Otro aspecto que genera en las familias la impresión de que el TDAH es un problema de falta de voluntad, es que las personas con el padecimiento, tienden a

trabajar mejor bajo ciertos niveles óptimos de estrés. Por lo tanto, es común para los niños hiperactivos permanecer quietos en el consultorio del doctor durante toda la consulta o que los adolescentes excesivamente inatentos puedan enfocarse para estudiar al final del año escolar. Numerosas investigaciones han documentado que un nivel óptimo de activación/estrés puede ayudar a la corteza prefrontal a funcionar mejor debido a la descarga de una sustancia cerebral llamada noradrenalina.⁸ Nuevamente, bajo estas circunstancias los individuos con TDAH pueden acumular el umbral energético necesario para ejecutar actividades que no podrían realizar bajo otras circunstancias. Por esta razón, no debemos excluir el diagnóstico de TDAH únicamente basándonos en la hiperactividad/impulsividad o inatención que valoramos durante la consulta médica.

Dicho esto, es importante reconocer, que siempre es necesario cierto nivel de esfuerzo para sobrellevar los obstáculos impuestos por el trastorno. Incluso si la alteración en los mecanismos cerebrales puede mejorar con el medicamento, el nivel de esfuerzo siempre será necesario. Aquí podríamos utilizar una analogía con una situación en donde alguien tiene un evento vascular cerebral leve en áreas que dirigen el movimiento de la mano izquierda. Sin los ejercicios de fisioterapia, el paciente probablemente no recuperará el movimiento de la mano. Esta es la razón por la que es importante el tratamiento combinado para el TDAH, incluso si únicamente es con el formato de intervenciones psicoeducativas.

EL TDAH ES UN TRASTORNO CAUSADO POR LAS DEMANDAS DE LA SOCIEDAD MODERNA

En las últimas dos o tres décadas, se ha acumulado suficiente conocimiento que indica claramente que el TDAH corre entre familias y que el papel genético juega un rol importante en la transmisión del trastorno.⁹ Como se discutió en el capítulo previo, actualmente tenemos suficientes datos provenientes de la investigación que nos permite señalar la primer secuencia de DNA que es responsable de una pequeña parte de esta susceptibilidad genética.¹⁰

Por lo tanto, la evidencia de un trastorno con una base genética va en contra de la idea de que el trastorno es causado por las demandas de la sociedad moderna. Incluso, desde principios del siglo pasado, existe literatura médica suficiente que describe lo que ahora llamamos TDAH. Se han rastreado escritos desde la antigua Grecia en donde se reportan presentaciones clínicas similares al TDAH.¹¹

De forma adicional, uno de los estudios más citados en la literatura acerca de TDAH, evaluó más de 100 estudios que describieron la frecuencia del trastorno en países de todos los continentes. El hallazgo principal mostró que la frecuencia del trastorno es similar en países culturalmente distintos y que la prevalencia no difiere entre Norteamérica y Europa, reforzando la premisa de que la cultura no causa el trastorno.¹²

Una variante de este mito consiste en que la frecuencia del trastorno ha incrementado en la población en la última década debido a los cambios actuales en nuestra sociedad, la cual se enfoca únicamente en el desempeño. Nuestro grupo dirigió una extensa revisión de la literatura (más de 130 estudios) publicada a lo largo de las últimas tres décadas en relación a la frecuencia del trastorno, y se puede ver claramente que no ha habido un incremento en las tasas del trastorno en muestras poblacionales alrededor del mundo durante este periodo de tiempo (ver Figura 6.2).¹³ Recientemente autores provenientes de Suecia, replicaron el mismo hallazgo en una muestra poblacional de más de 19,200 gemelos evaluados a los 9 años de edad desde 2004 hasta 2014.¹⁴

Sin embargo, es importante resaltar, que la comprensión moderna de los trastornos mentales sugiere que están determinados por la interacción entre genes y ambiente.¹⁵ Por lo tanto, el ambiente juega un rol importante en la manifestación de los síntomas del TDAH. En este sentido, el individuo con una fuerte predisposición genética para TDAH puede presentar síntomas independientemente del ambiente, mientras que personas con baja predisposición genética para el tras-

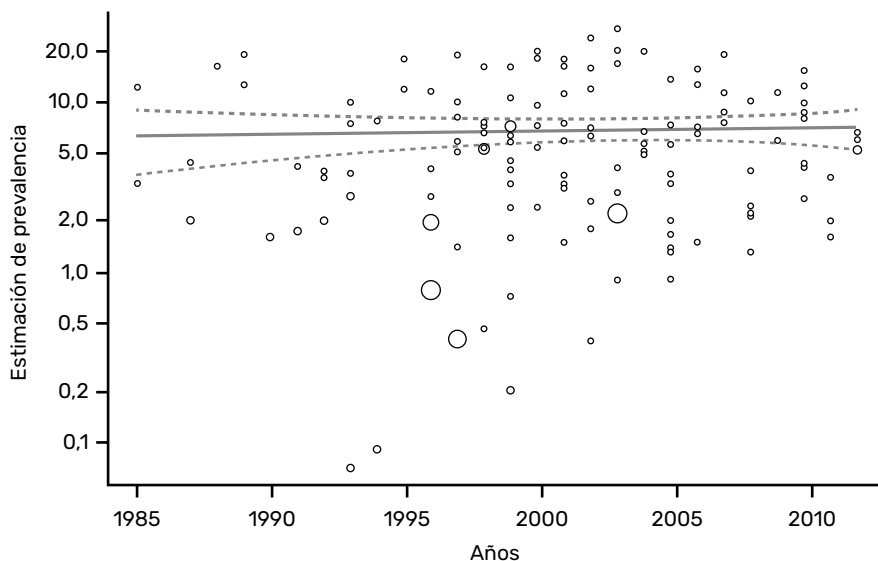


Figura 6.2

La prevalencia de TDAH en diferentes estudios de acuerdo con su fecha de publicación. Cada punto representa la frecuencia del TDAH en dicho estudio. La línea continua representa la media de prevalencia predicha para cada año durante 3 décadas. Las líneas punteadas representan los límites del intervalo de confianza del 95%. Extraído de Polanczyk y cols.¹³ Permiso otorgado por Oxford University Press. Reproducción prohibida.

torno podrían nunca manifestar síntomas incluso en un ambiente altamente demandante. Las exigencias del ambiente podrían ser más relevantes para aquellos que se encuentran a la mitad de ambos extremos. Por lo tanto, las demandas del ambiente occidental moderno de alto control inhibitorio, planeación y enfoque para el éxito no son la causa del trastorno pero pueden desencadenar los síntomas en aquellos que cuenten con vulnerabilidad genética mientras que un ambiente favorable y de apoyo puede amortiguar la predisposición genética.

¿CÓMO PUEDE MI HIJO/HIJA TENER TDAH SI NO ES HIPERACTIVO/A?

Las personas tienden a relacionar el TDAH con el estereotipo de un niño pequeño que inunca está quieto!, sin embargo, como se discutió en el primer capítulo, el TDAH se compone de síntomas en una de dos dimensiones: inatención y/o hiperactividad/impulsividad. Por lo tanto, mientras algunos individuos tienen predominantemente síntomas de hiperactividad, otros muestran predominantemente síntomas de inatención y habrá sujetos con síntomas de ambas dimensiones.

Los niños pequeños en edad preescolar tienden a presentar más síntomas de hiperactividad, ya que las demandas atencionales no son lo suficientemente altas. En los años escolares, observamos con más frecuencia la combinación de síntomas de las dos dimensiones. La hiperactividad tiende a disminuir durante el desarrollo. Por eso, un niño que fue extremadamente hiperactivo/impulsivo en los años de preescolar, puede presentar una combinación de problemas en atención e hiperactividad en años escolares y posteriormente cambiar a un predominio de síntomas de inatención y déficit ejecutivo durante la adolescencia o la adultez temprana.⁵

De forma interesante, existe un efecto dependiente del género en la manifestación de los síntomas. Las niñas tienden a presentar más síntomas de inatención que de hiperactividad y los niños tienden a presentar más hiperactividad o un perfil combinado de síntomas. Ya que los síntomas de la dimensión de hiperactividad/impulsividad tienden a causar disfunción más evidente, el TDAH tiende a ser más reconocido en hombres.

Una duda común en los padres es cómo síntomas tan diferentes como la inatención y la hiperactividad pueden formar parte del mismo trastorno. Los mecanismos cerebrales asociados al TDAH sugieren que las deficiencias en el control inhibitorio son esenciales para el trastorno, a pesar de que no es el único mecanismo. Por lo tanto, las áreas cerebrales responsables de los “frenos” (p. ej la corteza prefrontal y áreas asociadas) están alteradas e inmaduras en el TDAH, por lo que es fácilmente comprensible que las personas afectadas por el trastorno sean más impulsivas y activas. Sin embargo, ¿en qué grado la inatención se asocia con el déficit inhibitorio? Para prestar atención en los aspectos más importantes en un momento determinado, como cuando el maestro da la clase, las personas necesitan

inhibir una gran cantidad de estímulos en el ambiente que compiten por la atención, como el compañero que se inquieta en la silla o la bocina del carro que suena afuera. Incluso los propios pensamientos (como estar pensando en lo que necesito hacer después de clases), están constantemente compitiendo por nuestra atención. Debido a esto, las habilidades inhibitorias son esenciales para prestar atención a un estímulo. Sin embargo, aún existen aspectos para los cuales no existe una respuesta clara, como son:

- ¿Porqué algunas personas manifiestan preferentemente un grupo de síntomas en lugar de otro?
- ¿Porqué la inatención es más frecuente en las mujeres que la hiperactividad/impulsividad?

Una hipótesis actual es que dentro de los numerosos genes que confieren la susceptibilidad al TDAH, algunos grupos de ellos pueden estar asociados a déficit en el control inhibitorio o déficit en las funciones ejecutivas. Estos genes interactuarían por mecanismos no comprendidos del todo, con otro grupo de genes que podrían ser los responsables del tipo de síntomas manifestados.

¿ES MI CULPA QUE MI HIJO TENGA TDAH POR NO APLICARLE SUFICIENTE DISCIPLINA?

Nosotros, como padres, tenemos un sentido de culpabilidad por las cosas que les ocurren a nuestros hijos. En el pasado, los profesionales de salud mental ayudaron a empeorar la situación ya que culpaban a las madres por todo lo que ocurría en su descendencia, desde autismo y esquizofrenia hasta mal comportamiento. El TDAH es un trastorno causado por el interjuego entre genes y ambiente que afecta la maduración o el desarrollo normal de ciertas áreas del cerebro y/o sus conexiones. La idea de que los padres causan el TDAH es una variante de aquella idea que discutimos previamente acerca de que el ambiente moderno es el responsable del trastorno.

Sin embargo, como se dijo acerca del ambiente, el estilo de crianza puede amortiguar o acentuar la fuerza que los genes confieren a la susceptibilidad al trastorno. Un problema adicional frecuente es que el TDAH corre en la familia, por lo tanto, es común que uno o ambos padres también tengan TDAH o hayan manifestado el síndrome completo en el pasado y actualmente presenten síntomas atenuados. Algunas investigaciones sugieren que en alrededor del 30% de las familias en donde se detecta TDAH en el niño, al menos uno de los padres tiene el trastorno.¹⁶ En este caso, es probable que sea más difícil para los padres proveer de un ambiente más estructurado a sus hijos con TDAH. Debido a esto, los pediatras y profesionales médicos en salud mental que tratan a los niños con TDAH siempre deben

indagar síntomas del trastorno en los padres; así como los profesionales en salud mental que tratan adultos, deben evaluar síntomas de TDAH en los hijos en caso de que el padre sea diagnosticado.

EL TDAH SOLO OCURRE EN LA INFANCIA

Hace tres décadas existía la creencia de que el TDAH era un trastorno exclusivo de la infancia y que las modificaciones biológicas asociadas con la pubertad podrían generar la remisión del trastorno. Investigaciones alrededor del mundo nos demuestran actualmente que el TDAH puede ser diagnosticado en adolescentes y adultos y que la tasa de prevalencia en la vida adulta es aproximadamente del 2.8%.¹⁷

La presentación clínica puede ser diferente en adultos en comparación con los niños, con síntomas de inatención más prominentes y déficit en funciones ejecutivas, los cuales determinan síntomas como la procrastinación. La impulsividad y los problemas de regulación emocional podrían ser más importantes que la hiperactividad.¹⁸ Esta diferencia en la presentación clínica en adultos es actualmente reconocida en los criterios diagnósticos. La nueva versión del sistema diagnóstico de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-5 por sus siglas en inglés)¹⁹ sugiere que es necesario un umbral menor de síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad para el diagnóstico de TDAH en adultos que los necesarios en niños.

Investigaciones recientes han demostrado que el TDAH puede incluso estar presente en adultos mayores. Un estudio realizado en Holanda documentó una prevalencia de TDAH de aproximadamente 2.8% en adultos mayores (60 años o mayores).²⁰

¿QUÉ PASARÁ EN EL FUTURO?

¿MI HIJO SIEMPRE TENDRÁ TDAH?

De una época en donde la creencia era que los niños podrían superar el trastorno, nos movimos a un momento en donde el TDAH se consideró una “sentencia de vida” para todos. Como siempre, la verdad probablemente no se encuentra en ninguno de los dos extremos. A pesar de que no existe consenso en la tasa exacta de persistencia del TDAH de la infancia a la vida adulta, un grupo significativo de niños con TDAH continuarán presentado síntomas y disfunción en la vida adulta. Algunos estudios sugieren que aproximadamente el 50%.²¹ Nosotros sabemos que la persistencia depende de cómo definamos el trastorno en la vida adulta (presencia del síndrome completo, síntomas parciales o solo disfunción).

Investigaciones recientes sugieren que la persistencia del síndrome completo de TDAH en la vida adulta depende de ciertos factores como la gravedad de los

síntomas en la infancia, la presencia de trastornos mentales comórbidos y la presencia de trastornos mentales en los padres tales como la depresión.²¹

Dicho esto, es importante reconocer que una proporción significativa de los niños con TDAH pueden convertirse en adultos sin el trastorno. Esto se asocia a la maduración de las áreas cerebrales involucradas en el TDAH.

LOS NIÑOS CON TDAH SON MENOS INTELIGENTES

Este es un estigma que de forma frecuente está presente en las personas afectadas por el trastorno. Debido a la interferencia que los síntomas del TDAH causan en el desempeño académico, los individuos afectados frecuentemente tienen la percepción de que ino son inteligentes! Aquí debajo colocamos un ensayo escrito por un niño de 10 años con TDAH que nunca había sido diagnosticado. El maestro solicitó que los estudiantes escribieran un ensayo que los describiera a sí mismos.

Hola, Yo soy Peter (nombre ficticio) y contaré mi historia. Yo soy estúpido, más o menos feo y no entiendo cómo estoy en 4to grado. Mi madre siempre me dice que no soy bueno en nada, ella no sabe por qué vine a este mundo.

Yo soy idiota, no tengo buenas ideas, sólo gasto el dinero de otros y la única cosa que sé es cómo jugar futbol. En suma, yo apesto, no debí haber nacido.

No existe evidencia de que el TDAH se asocie a la inteligencia. Debido a que la evaluación de las funciones ejecutivas y memoria de trabajo son parte de las baterías para la determinación del coeficiente intelectual, y esas funciones neuropsicológicas se encuentran afectadas en el TDAH, los resultados de estas baterías pueden estar sesgados en el sentido de estimar un menor coeficiente potencial que el real. Personas con TDAH pueden tener problemas cognitivos, un coeficiente intelectual promedio y habilidades cognitivas superiores.²²

Puedes revisar otros potenciales estigmas asociados con el TDAH en el siguiente enlace.

ES MÁS PROBABLE QUE LOS NIÑOS QUE TOMAN TRATAMIENTO PARA EL TDAH USEN DROGAS CUANDO SEAN ADOLESCENTES

Actualmente, no existe evidencia de que el TDAH por sí mismo incremente el riesgo de abuso/dependencia de sustancias o si el riesgo está asociado con otros trastornos que tienden a acompañar al TDAH como el trastorno de conducta.^{23,24}

Al mismo tiempo, persiste en la controversia si el tratamiento farmacológico para el TDAH puede realmente disminuir el riesgo futuro de abuso o dependen-



Link a la página



<https://www.youtube.com/watch?v=jj0hg1LduU8&t=14s>

cia a sustancias²⁵ ya que no existen datos longitudinales que sugieran que las personas con TDAH tratadas con medicamentos estén en mayor riesgo en comparación con personas con TDAH no tratadas farmacológicamente para desarrollar un problema de uso de sustancias.

Por otro lado, a pesar de que se cuenta con evidencia sustancial de que el tratamiento con medicamentos puede brindar beneficios a corto plazo incluyendo resultados que realmente son importantes para las personas como una disminución en el riesgo de accidentes, mejor desempeño académico, menores tasas de embarazo y enfermedades de transmisión sexual en la adolescencia e incluso de mortalidad, los beneficios claros a largo plazo del tratamiento farmacológico y no farmacológico para el TDAH necesitan ser demostrados en su totalidad.²⁶

¿CÓMO EXPLICAR EL TDAH A LAS FAMILIAS?

Basado en lo discutido previamente, nosotros ofrecemos un modelo, entre otros muchos disponibles en la literatura, acerca de cómo presentar el TDAH a las familias.

Después del proceso de evaluación, considerando que se cuenta con suficiente evidencia tanto del perfil descrito de síntomas y de la historia familiar médica y de desarrollo del niño o paciente adulto para el diagnóstico de TDAH, necesitamos discutir este trastorno con el paciente y su familia.

Nuestro punto inicial es preguntar al paciente y sus padres/familia que describan qué es lo que entienden por TDAH. Esta es una etapa importante ya que nos permite reconocer y discutir algunos de los mitos o malas interpretaciones descritas previamente en relación al tratamiento, ya que estos pueden ser parte de los valores y la cultura del paciente y su familia.

Nosotros normalmente iniciamos señalando que no existe un marcador biológico para TDAH, así como para ningún otro trastorno mental. Por lo tanto, el diagnóstico radica en la evaluación clínica. Posteriormente describimos el TDAH como un trastorno dimensional realizando analogías con otras condiciones médicas como la

hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia. Esta aproximación inicial es relevante para informar a los pacientes la razón por la cual los estudios de neuroimagen sofisticados o incluso un simple electroencefalograma no serían necesarios en el proceso diagnóstico o para relacionar el TDAH con otras condiciones médicas.

En esta etapa, nosotros revisamos con el paciente los datos de los síntomas reportados en la entrevista clínica y en escalas recolectadas realizadas por el paciente/familia/escuela, así como los datos de la historia familiar, médica y del desarrollo, lo cual corrobora nuestra hipótesis clínica de TDAH.

Posteriormente caracterizamos lo que constituye el TDAH. Comentamos que el TDAH es un trastorno del desarrollo cerebral causado por el interjuego de nuestros genes con factores medioambientales. Las analogías con otras condiciones médicas como el asma o gastritis podrían ser útiles en ese punto. Los individuos que tienen propensión genética para asma, cuando se enfrentan a aspectos como modificaciones en el clima o el incremento de alérgenos en el ambiente podrían presentar crisis asmáticas. Esta aproximación ayuda a las familias a comprender que a pesar de que el TDAH es un trastorno biológico, su actuar podría amortiguar o incrementar los síntomas. Esta información puede ser útil para motivarlos a recibir intervenciones de entrenamiento para padres en el futuro.

También describimos el TDAH como una inmadurez o desregulación química en áreas cerebrales responsables de “los frenos”, de la coordinación y la habilidad de planear y ejecutar acciones. Nosotros localizamos estas áreas en la región frontal de nuestros cerebros, enfatizando que nuestra comprensión moderna del cerebro sugiere que sus funciones son mucho más dependientes de las conexiones entre diversas áreas cerebrales que de la acción de un área aislada. Diversas analogías pueden ayudar, por ejemplo, con el líquido de frenos en el coche y cómo la desregulación en este líquido puede condicionar que los frenos no funcionen adecuadamente. Después exponemos la idea de cómo una falla en el sistema de frenado puede causar síntomas diferentes entre sí como con la inatención y la hiperactividad, como se discutió previamente.

Otra analogía interesante es aquella entre el director de una orquesta y el área cerebral frontal. Si el área frontal, que actúa dirigiendo a las otras áreas (los músicos) no funciona adecuadamente por inmadurez o desregulación química, la orquesta (el cerebro) no tocará adecuadamente independientemente de qué tan buenos sean los músicos de forma individual es decir, (qué tan intactas se encuentren las otras áreas).

A pesar de que el proceso puede catalogarse como muy demandante en las consultas de atención primaria o en el consultorio pediátrico, realizarlo es esencial para fomentar una adecuada comprensión inicial del TDAH y mejor apego a cualquier plan de tratamiento propuesto en un trastorno en el cual la adherencia a tratamiento es uno de los mayores problemas, como se mencionó previamente.¹ De hecho, esta plática completa no tomará más de 10 a 15 minutos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, este capítulo busca proveer una guía dirigida a los médicos en el conocimiento de algunas de las dudas y malinterpretaciones comunes que los pacientes con TDAH y sus familias tienen acerca del trastorno. También podría incluso estar indicado para aquellas familias en donde aún no se ha hecho el diagnóstico de TDAH o se ha realizado de manera reciente, alentándolos para compartir sus preguntas con los profesionales de la salud mental.

Declaración de conflicto de interés

Luis Augusto Rohde ha recibido concesiones por apoyo a la investigación, consultor y vocero de parte de Eli Lilly y Co., Janssen, Medice, Novartis y Shire. El *ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs* dirigido por el Dr. Rohde ha recibido apoyo educativo y de investigación de las siguientes compañías farmacéuticas: Eli Lilly y Co. Janssen y Novartis. El Dr. Rohde ha recibido regalías por autoría de Oxford Press y ArtMed y concesiones para viajes por parte de Shire para formar parte de la reunión anual de la APA 2018 y de Novartis para formar parte de la reunión anual de la AACAP 2016. Olayinka Omigbodun, Manfred Gerlach y Yi Zheng no reportan conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan MU, Kohn M, Aslani P. The need for a paradigm shift in adherence research: the case of ADHD. *Res Social Adm Pharm.* 2018. pii: S1551-7411(18)30374-7. [Epub ahead of print].
2. Ponnou S, Gonon F. How French media have portrayed ADHD to the lay public and to social workers. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2017;12(sup1):1298244.
3. Timimi S, Timimi L. The social construction of attention deficit hyperactivity disorder. In: O'Reilly M, Lester JN, editors. *The Palgrave handbook of child mental health.* Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2015. p. 139-157.
4. McLennan JD. Understanding attention deficit hyperactivity disorder as a continuum. *Can Fam Physician.* 2016;62(12):979-982.
5. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15020.
6. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Scherren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):310-319.
7. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron.* 2015;86(3):646-64.
8. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):463-75.
9. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2016;387(10024):1240-50.
10. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *BioRxiv.* 2017. [Epub ahead of print].

11. Victor MM, Silva BS, Kappel DB, Bau CH, Grevet EH. Attention-deficit hyperactivity disorder in ancient Greece: The Obtuse Man of Theophrastus. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(6):509-513.
12. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
13. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434-42.
14. Rydell M, Lundström S, Gillberg C, Lichtenstein P, Larsson H. Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(8):863-871.
15. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. 2015;349(6255):1489-94.
16. Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1436-41.
17. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(1):47-65.
18. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):568-78.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: APA; 2013.
20. Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, van de Ven P, Beekman AT, Deeg DJ, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands. *Br J Psychiatry*. 2012;201(4):298-305.
21. Caye A, Spadini AV, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CH, et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(11):1151-1159.
22. Brown TE, Reichel PC, Quinlan DM. Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2009;13(2):161-7.
23. Serra-Pinheiro MA, Coutinho ES, Souza IS, Pinna C, Fortes D, Araújo C, et al. Is ADHD a risk factor independent of conduct disorder for illicit substance use? A meta-analysis and meta-regression investigation. *J Atten Disord*. 2013;17(6):459-69.
24. Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J. Childhood psychiatric disorders as risk factor for subsequent substance abuse: a meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(7):556-569.
25. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, Franke B, Grevet CU, Hoekstra PJ, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry*. 2013;203(2):112-9.
26. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116407.

