

FICHAS ETIOLOGÍA: TEMA - 5

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS

1. Argumentos empíricos debido a la acción de los psicoestimulantes INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE LA DA Y NA, implican a los sistemas DOPAMINÉRGICOS Y NORADRENERGICOS. Implicados, a su vez, en la impulsividad/hiperactividad.
2. **Las neuronas NA** del lucus cerúleus juegan un rol muy importante en la vigilancia y en la atención selectiva.
 - a. Reaccionan ante la novedad estimular. Su reactividad disminuye ante la persistencia del estímulo: fenómeno de habituación.
 - b. Los sistemas NA aumenta la relación señal/ruido: filtra el estímulo inapropiado o irrelevante para la tarea en curso.
 - c. Los sistemas NA inervan fundamentalmente el córtex prefrontal. Este juega un rol muy importante en el tratamiento y jerarquización de la información, la inhibición de respuesta ante estímulos perturbadores y en la memoria de trabajo.
3. **El sistema DA** está más implicado en los procesos de motivación y del refuerzo: regula la respuesta motora y conductual.
 - a. Son esenciales en la selección, iniciación, secuenciación y el mantenimiento de la actividad motora.
 - b. A diferencia de las neuronas NA, las DA disminuyen la relación señal/ruido. Por tanto reaccionan ante los estímulos nuevos, proporcionando así una cierta redundancia a la información, permitiendo un estado de alerta y favoreciendo la respuesta y los procesos de refuerzo a través de la facilitación del estímulo/respuesta.

Tabla 1. Funcionamiento de los principales sistemas de neurotransmisión en el TDAH.

	Efectos Fisiológicos	En el TDAH
Sistema DA	↓Relación señal/ruido Motivación Refuerzo Regulación respuesta motora	Disminución de la actividad global DA
Sistema NA	↑Relación señal/ruido Atención selectiva Reacción a la novedad Filtraje de estímulos inapropiados	Disminución de la actividad global NA

Tabla 2. Neurotransmisores afectados según Schneider (1990) y Pliszka (1996).

Area anatómica	Neurotransmisor afectado	Función afecta
Sistema mesolímbico	Noradrenalina	Atención
Frontal dorsolateral (<i>Prefrontal-frontal - temporal inferior</i>)	Noradrenalina y dopamina	Atención
Sistema activador del comportamiento		Impulsividad
Corteza frontal	Noradrenalina, serotonina	Impulsividad
Corteza frontal	Serotonina, noradrenalina, dopamina Serotonina	Motivación

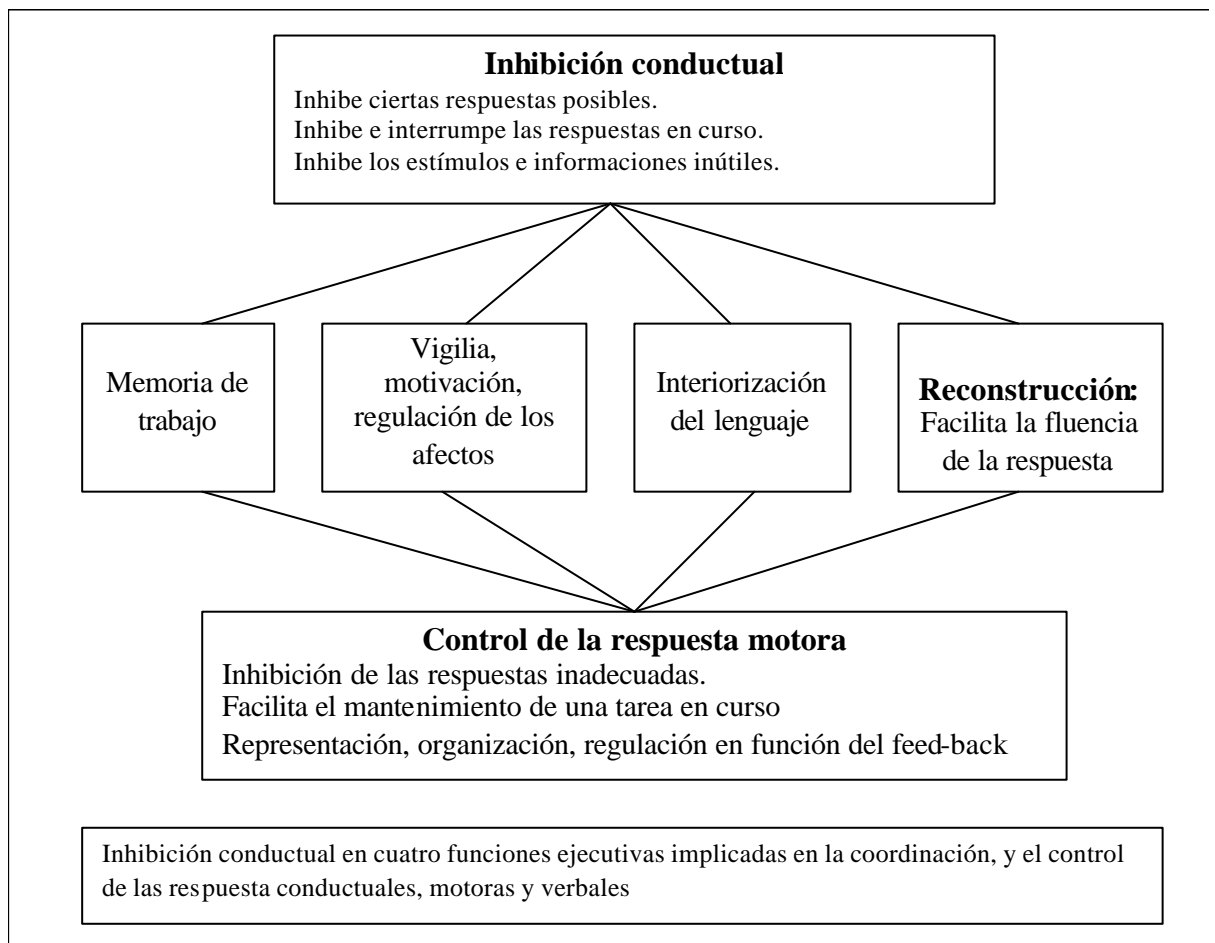
FACTORES NEUROCOGNITIVOS

Existen varios modelos explicativos:

1. EL MODELO ACTUAL descansa sobre el concepto de DÉFICIT EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS Y MÁS ESPECIFICAMENTE EN EL DÉFICIT EN EL CONTROL DE IMPULSOS.
 - a. Las funciones ejecutivas hacen referencia a los procesos de autorregulación o de autocontrol que permiten una adaptación óptima de la conducta del individuo a su medio.
 - b. Esta capacidad adaptativa supone una flexibilidad de los procesos cognitivos y de las respuestas conductuales. Es decir la capacidad de seleccionar una respuesta entre otras posibles, secuenciarla en operaciones elementales que el sujeto deberá organizar, jerarquizar y planificar.
 - c. La inhibición de respuesta es una de las múltiples modalidades de control de origen interno y se integra en el repertorio de funciones ejecutivas. Estaría específicamente alterada en el TDAH.
 - d. Varios son los MODELOS propuestos en torno al concepto de DÉFICIT EN LA INHIBICIÓN DE RESPUESTA:
 - e. MODELO DE BARKLEY (1997):
 - Es un modelo integrativo que, utilizando los datos de otras investigaciones, que propone al DÉFICIT EN LA INHIBICIÓN DE RESPUESTA como un déficit primario responsable de las alteraciones secundarias de otras funciones ejecutivas que, a su vez, ellas mismas ejercen un retrocontrol sobre los procesos de inhibición.
 - Sería este bucle complejo el que permitiría, en condiciones normales, la autorregulación y el funcionamiento adaptativo óptimo a través de la fluidez y la flexibilidad necesaria en las respuestas motoras.

- En el TDAH estarían directamente afectadas CUATRO FUNCIONES EJECUTIVAS debido al déficit en la inhibición de respuesta:
 - a) La memoria de trabajo.
 - b) La autorregulación de los procesos de motivación, de vigilancia y de los afectos.
 - c) La internalización del discurso.
 - d) La reconstitución.

Figura 1. Modelo de Barkley.



- f. Estas funciones perturbadas agravarían, a su vez, los tres procesos simultáneos que componen los procesos de inhibición de respuesta:
- La inhibición de una respuesta potencial latente a un acontecimiento.
 - La inhibición o interrupción de una respuesta en curso.
 - El control de las interferencias, es decir, la protección de la inhibición de respuesta de una perturbación por acontecimientos o estímulos intercurrentes.

- g. Este modelo defiende que la impulsividad en el TDAH sería el resultado de una alteración global de las funciones ejecutivas.

2. OTROS MODELOS HAN MATIZADO LA IMPLICACIÓN DE LA INHIBICIÓN DE RESPUESTA EN EL TDAH:

- a. **La Inhibición de Respuesta como un Proceso Condicionado:** Según este modelo la impulsividad en el TDAH resultaría del desequilibrio entre dos sistemas opuestos:

- Un sistema de activación que se pone en funcionamiento ante la presencia de señales de recompensa y que favorecería la persistencia de un comportamiento gratificante y
- De otra parte, un sistema de inhibición que controlaría las respuestas conductuales ante señales de castigo, o de privación de recompensa, o de novedad inhibiendo las respuestas en curso y produciendo una inhibición condicionada.

Según este modelo, los pacientes con TDAH tendrían más dificultades que los controles en inhibir la respuesta ante señales de castigo o ausencia de recompensa. Por tanto, se trataría de un déficit de condicionamiento, es decir, un déficit de asociación entre las señales de castigo y la respuesta de inhibición conductual.

- b. **La Inhibición Secundaria a un Sistema de Control Inhibidor demasiado Lento:** Existiría una competición entre los procesos que generan y los que inhiben las respuestas conductuales. Los déficits de inhibición de respuesta del TDAH serían el resultado de procesos inhibidores excesivamente lentos.

- c. **La Impulsividad como resultado de una Desviación de la Normalidad:** Reposo sobre la Teoría de la *Aversión en la Demora de Respuesta*. Los problemas de inhibición conductual no son considerados como un déficit, sino más como una desviación de lo normal sobre una dimensión motivacional. Se fundamenta en el análisis del contexto ambiental y experimental en el que se manifiestan los síntomas de impulsividad y sugiere una aversión específica a retrasar, suprimir o interrumpir las respuestas.

- En el TDAH, la impulsividad sería una tentativa de reducir la percepción subjetiva de demora o de espera. Más recientemente, se dice que la aversión por la demora o la espera y el comportamiento impulsivo podría ser secundario a una disfunción del procesamiento de la información temporal.

- d. **La Impulsividad como síntoma de una Disfunción de los Sistemas Energéticos de Esfuerzo y Activación.** Este modelo sostiene que el problema básico en el TDAH reside en la incapacidad para inhibir las respuestas potenciales o para interrumpir las respuestas en curso de ejecución. Los autores distinguen unos procesos básicos o de operaciones elementales en el tratamiento de la información y, de otra parte, tres sistemas energéticos o estados que modulan las operaciones elementales:

- La vigilancia que reflejan la actividad sensorial.
- La activación afecta al control de la actividad motora.
- El esfuerzo que representa el componente motivacional y depende de factores como la anticipación, de una retribución o de una recompensa ocasional.
- En el TDAH, según este modelo, las respuestas motoras son lentas e inapropiadas y reflejaría una disfunción de los mecanismos de control energéticos subyacentes, especialmente los componentes motivacionales del esfuerzo y de preparación de preparación de la respuesta, es decir, la activación.

Como podemos observar la Teoría de la Inhibición de respuesta no está totalmente aceptada. Esto se debe, en gran parte, a la implicación de procesos cognitivos intrincados que hacen difícil una aproximación y una exploración específicas de los procesos implicados en la inhibición de respuesta.

FACTORES NEUROANATÓMICOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

1. Podemos aproximarnos desde la MORFOMETRÍA (normalmente se utiliza la RNM o el TAC) o desde EL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL (RNMf, PET, y SPECT). La primera estudia la estructura, forma y volumen y, la segunda, como se activa el cerebro funcionalmente.
2. RESULTADOS MORFOMÉTRICOS:
 - a. En la Resonancia Nuclear Magnética se han evidenciado aspectos como: anomalías en los ganglios de la base y lóbulos frontales: volumen disminuido del córtex prefrontal derecho y una pérdida, incluso inversión, de la asimetría de los núcleos caudados.
3. RESULTADOS NEUROIMAGEN FUNCIONAL:
 - a. Se utilizan tres técnicas: el PET (Positron Emission Tomography), el SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) y la RNMf (Resonancia Nuclear Magnética Funcional).
 - b. El PET permite explorar en vivo el metabolismo cerebral a través del débito sanguíneo y del consumo de glucosa. En el TDAH se ha encontrado una reducción global del metabolismo de glucosa, siendo más intensa en el córtex prefrontal, el estriatum y el tálamo estructuras implicadas en el control motor y en la atención.
 - c. El SPECT permite la medida cuantitativa y tridimensional de los débitos sanguíneos regionales (DSR). En el TDAH se ha encontrado una disminución de los DSR en el estriatum y regiones periventriculares, reversibles tras la administración del metilfenidato. Teniendo en cuenta que las lesiones del estriatum en el animal da lugar a una hiperactividad, déficit en la atención y alteraciones en los procesos de memorización, se ha propuesto que los núcleos caudados del estriatum, a través de sus conexiones inhibitorias con el tálamo, modularían el tratamiento de las informaciones sensoriales. Un déficit en la función inhibitoria estriatal por isquemia perinatal podría justificar, al menos en parte, la sintomatología del TDAH.

- d. La RNMf han puesto de manifiesto en niños con TDAH una disminución de la activación cerebral en las regiones parietales derechas y un aumento en las áreas frontales.
4. Las anomalías descritas han dado lugar a algunas teorías:
 - a. Hipótesis fronto-subcortical: Se basa en el llamado *lóbulo frontal perezoso*. Existiría una hiperexcitabilidad de la corteza prefrontal / promotora que clínicamente se traduciría por un déficit en las funciones corticales superiores (desinhibición).
 - b. Modelo de Mesulam: Basado en un mal funcionamiento de los sistemas de despertar/alertar/atender, es decir de la sustancia reticular activadora. Hoy se admite que esta teoría solo explica parte de la clínica del TDAH.

EL TDAH COMO TRASTORNOS DEL DESARROLLO: RETRASO NEUROMADURATIVO.

1. Cuando hablamos de madurez nos referimos a:
 - a. El sistema nervioso no es capaz de mostrar habilidades que por edad debería realizar.
 - b. No hay daño cerebral que lo justifique.
 - c. Normalmente estos déficits aparecen aunque más tardíamente.
2. El fenómeno más relacionado con la “madurez” de SN se refiere al de la mielinización. Sabemos que ésta sigue un curso madurativo a lo largo de los años, completándose en la adolescencia. Si esta mielinización es deficiente las funciones cerebrales serían deficientes. Los estudios que apoyan esta teoría provienen de la neurofisiología ante el hecho de que los niños con TDAH presentan un patrón electrofisiológico inmaduro (actividad más lenta).

TEMPERAMENTO Y TDAH

1. El concepto actual de temperamento representa una aproximación conductual funcional que integra mecanismos biológicos en una perspectiva dinámica y evolutiva, reflejando las interacciones entre el sujeto y su medio. Esta perspectiva sostiene que las interacciones precoces del niño con las figuras parentales y el medio predisponen a ciertas trayectorias conductuales posibles, presentando las características biológicas un peso muy importante en esas trayectorias. Hoy se sostiene que:
 - a. Que el temperamento sería la manifestación precoz de la personalidad.
 - b. Que el temperamento estaría fuertemente influenciado por la biología, en general, y por la genética en particular.
 - c. Existiría un número determinado de temperamentos.
2. BUSS y PLOMIN propusieron un modelo de temperamento basado en tres dimensiones básicas:
 - a. Nivel de actividad.
 - b. Calida de la sociabilidad.
 - c. La emocionalidad.
3. Aunque la mayoría de los estudios se han centrado en el temperamento y los trastornos de conducta y las conductas externalizantes en general,

existen datos que apoyarían la presencia de un perfil de temperamento en los pacientes con TDAH: un humor negativo, débil perseverancia en las tareas, baja capacidad de adaptación y un nivel elevado de distraibilidad. Estas características permanecerían estables, independientemente de las mejorías clínicas producidas en el TDAH.

Tabla 3. Modelo de temperamento de Buss y Plomin.

Nivel de actividad	Sociabilidad	Emocionalidad
Ritmo	Dependencia	Empeñamiento
Aproximación/retraimiento	Irregularidad	Flexibilidad/rigidez
Adaptabilidad	Caprichos	Emotividad
Intensidad de reacción	Cooperación	Temor
Humor	Placidez	Reacción a la disciplina
Distraibilidad	Consolabilidad	Distrés
Mantenimiento de la atención	Persistencia	Hedonismo
Umbral de frustración	Ritmo del sueño	

4. En estudios que han investigado la trayectoria conductual en niños con TDAH y controles demuestran que en el TDAH se diferencia frente a controles en un incremento de la actividad, más reactivos, menos cooperantes y presentarían más trastornos de conducta.
 - a. Hacia los cuatro años las diferencias son máximas. Se debería a un déficit en la capacidad de autorregulación de los procesos atencionales en particular y que se manifestarían especialmente durante el inicio de la escolarización.
 - b. De otra parte, las expectativas positivas de las madres actuarían como un factor de protección durante las edades precoces de la vida.
 - c. Estudios recientes sugieren la existencia en los niños con TDAH de una disfunción en la emocionalidad conjuntamente con una hiporreactividad fisiológica y los problemas de atención no correlacionaría con la hiperactividad.

FACTORES FAMILIARES

1. FACTORES GENÉTICOS

- a. La mayoría de los estudios indican la existencia de un componente genético.
- b. La genética molecular han identificado varios genes candidatos y relacionados con el sistema dopaminérgico.
- c. Los estudios de agregación familiar encuentra una frecuencia cinco veces mayor en familias con TDAH que en controles familiares de primer y segundo grado).
- d. Normalmente nos encontramos con “familias” en donde se co-agregan los problemas de atención, de conducta y problemas emocionales.
- e. Los estudios de gemelos establecen una tasa de concordancia para los gemelos monozigóticos del 66% y para los dizigóticos del 28% con una heredabilidad estimada del 80% (50-98%).

- f. La heredabilidad para ser común para el déficit de atención y para la impulsividad/hiperactividad.
- g. Los estudios de adopción permiten una mejor apreciación del peso de la herencia y su interacción con los factores ambientales: se ha encontrado una mayor presentación del TDAH en los padres biológicos que en los adoptivos. En un estudio reciente se han estudiado un grupo de niños adoptados educados como hijos únicos frente a parejas de niños adoptados ligados biológicamente, o no. En este estudio se puso de manifiesto que los problemas de atención presentan una alta heredabilidad y son independientes de la interacción entre hermanos y de los factores ambientales.

Tabla 4. Principales resultado de las investigaciones genéticas.

Estudios de agregación

Incidencia más elevada del TDAH en los padres de primer y segundo grado.

Estudios de gemelos

Tasa de concordancia más elevada en los monozigóticos que en los dizigóticos (66% frente al 28%) con una heredabilidad del 80%.

Estudios de adopción

Fuerte componente genético para los problemas de atención.
No efectos de los factores ambientales.

Genes candidatos

Un alelo del gen codificador del transportador de la dopamina (DAT).
Un alelo (7-repeat) del gen del receptor D4 (DRD4)

- h. Parece que el modelo de transmisión es poligénico.
 - i. Que los genes implicados en la dopamina sean los candidatos de elección se debe a:
 - Las estructuras implicadas en la inhibición conductual, especialmente el circuito frontoestriatal, están ricamente inervados por los sistemas dopaminérgicos.
 - El gen transportador de la dopamina (DAT): los psicoestimulantes actúan inhibiendo la recaptación de dopamina.
 - El DRD4, localizado principalmente en el córtex prefrontal, y sabemos que éste está implicado en los procesos de atención e inhibición conductual.
3. OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN FAMILIARES DE NIÑOS TDAH.
- a. No solamente el TDAH, sino también otros trastornos psiquiátricos son más frecuentes en familiares del paciente con TDAH.

- b. Según estudios americanos, los padres biológicos del niño con TDAH van a presentar una mayor frecuencia de problemas de conducta, trastornos histeriformes y toxicomanías.
- c. Los trastornos afectivos son más frecuentes en los familiares de segundo grado del niño hiperactivo, especialmente la depresión unipolar: 17% frente al 4-6% y los trastornos distímicos en el 20% frente al 6-14%.
- d. En el clásico estudio de Biederman y cols (1990), compararon tres grupos: los familiares de primer grado de niños TDAH, familiares de niños con otros trastornos psiquiátricos y familiares de controles sanos. La morbilidad psiquiátrica fue significativamente mayor en los familiares de TDAH: 25% frente a 5% y 4,6%; los trastornos antisociales: 24% frente a 6,9% y 4% y los trastornos del humor: 27% frente al 13,9% y 3,6%.

Estos autores sugieren que el TDAH y los trastornos afectivos mayores comportan una vulnerabilidad familiar común, en tanto que los trastornos de ansiedad y el TDAH se transmiten de forma independiente. La forma TDAH+Trastorno de Conducta constituiría un subtipo distinto del TDAH puro.

FACTORES AMBIENTALES

1. La idea de que algunos aditivos alimentarios, así como determinados alimentos, podrían tener que ver con el TDAH surgieron en EEUU. Sin embargo, estudios controlados demuestran que esta idea, hoy por hoy, no se pueden mantener.
2. Por el contrario, sabemos que la intoxicación por plomo puede dar lugar a un cuadro con síntomas TDAH y retraso neurocognitivo. Aunque esto no explica la mayoría de los casos de TDAH.
3. También se ha relacionado el metabolismo del hierro con el TDAH y con retraso del desarrollo neurocognitivo, sean con o sin anemia. Recientemente un estudio de Konofal y cols (2004) ha puesto en evidencia que un nivel bajo de ferritina sérica en presencia de una tasa normal de hemoglobina se presentaría en un 84% de los niños con TDAH frente al 18% en controles. Esto investigadores concluyen que, sabiendo que el hierro es una coenzima de la tirosina hidroxilasa, enzima necesaria para la síntesis de la dopamina, una carencia de hierro podría explicar los síntomas del TDAH. De todas formas el estudio es de tipo transversal por lo que no se puede afirmar un papel etiológico.
4. Respecto a los antecedentes obstétrico-perinatales, aunque hoy no se pueden mantener que sean la "causa", sí que se aceptan que podrían generar una predisposición para el TDAH. Se han descrito: la eclampsia, toxemia gravídica, madre añosa, tiempo de dilatación excesivamente largo, prematuridad, sufrimiento fetal, bajo peso al nacimiento, hemorragias prenatales...

BIBLIOGRAFÍA