

DE LOS GENES A LA CONDUCTA

Eric Taylor: Marzo 2003

Instituto de Psiquiatría - Kings College
Londres

El TDAH incluye diversos componentes

? Inatención

? **desorganización, olvido, descuido**

? **actividades breves y cambiantes**

? Hiperactividad

? **Dependiente del contexto**

? Impulsividad

Impulsividad: actuar sin reflexionar

? Estilo de comportamiento impulsivo

- ? Respuestas repentinas
- ? No espera su turno
- ? Interrumpe a otros

? Impulsividad como un constructo subyacente

- ? Fallo en las funciones inhibitoras
- ? Fallo de otras funciones ejecutivas
- ? Motivación alterada

NO TDAH: “Impulsos” hacia comportamientos específicos
Explosiones de ira
Provocaciones
Problemas relacionados con el sueño

Subgrupos clínicos propuestos

- ? **Trastorno hiperkinético**
- ? **Déficit de atención sin hiperactividad**
- ? **TDAH, específico en la escuela**
- ? **Comportamientos disruptivos en casa**
- ? **Comorbilidad con trastornos afectivos**
- ? **Trastornos autistas; trastornos del vínculo; Tourette; y otros**

**LAS EVIDENCIAS GENÉTICAS NO
ENCUENTRAN ESTOS SUBGRUPOS**

Trastornos hiperkinéticos

- ? Déficit generalizado de atención e impulsividad
- ? Ausencia de trastornos del espectro autista, trastornos afectivos, etc.
- ? Aparición temprana de los problemas
- ? Imposibilidad de estar sin hacer nada
- ? Problemas del lenguaje y cambios en la imagen cerebral
- ? >40% mantienen las dificultades en la edad adulta
- ? >90% responden al tratamiento con estimulantes

Hipótesis sobre el desarrollo

? **Variantes en los alelos de los genes dopaminérgicos**



? **Reducción de la neurotransmisión de la dopamina
Hipoplasia de los sistemas frontoestriados**



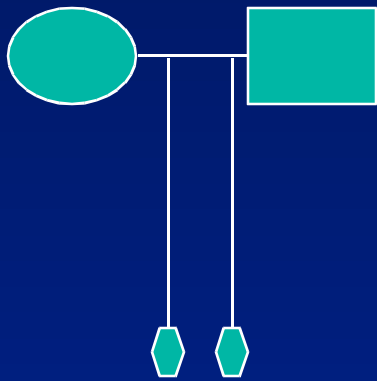
? **Inhibición de respuesta reducida**



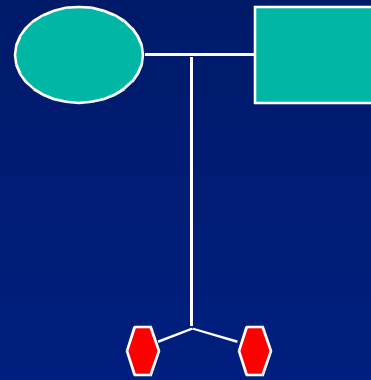
? **Comportamiento inatento e impulsivo**

Estudios con gemelos indican una elevada influencia de la herencia

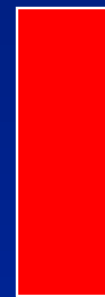
dicigóticos



monocigóticos



Correlaciones
entre gemelos



Mediana de la heredabilidad (13 estudios) 0.82 (0.52-0.98)

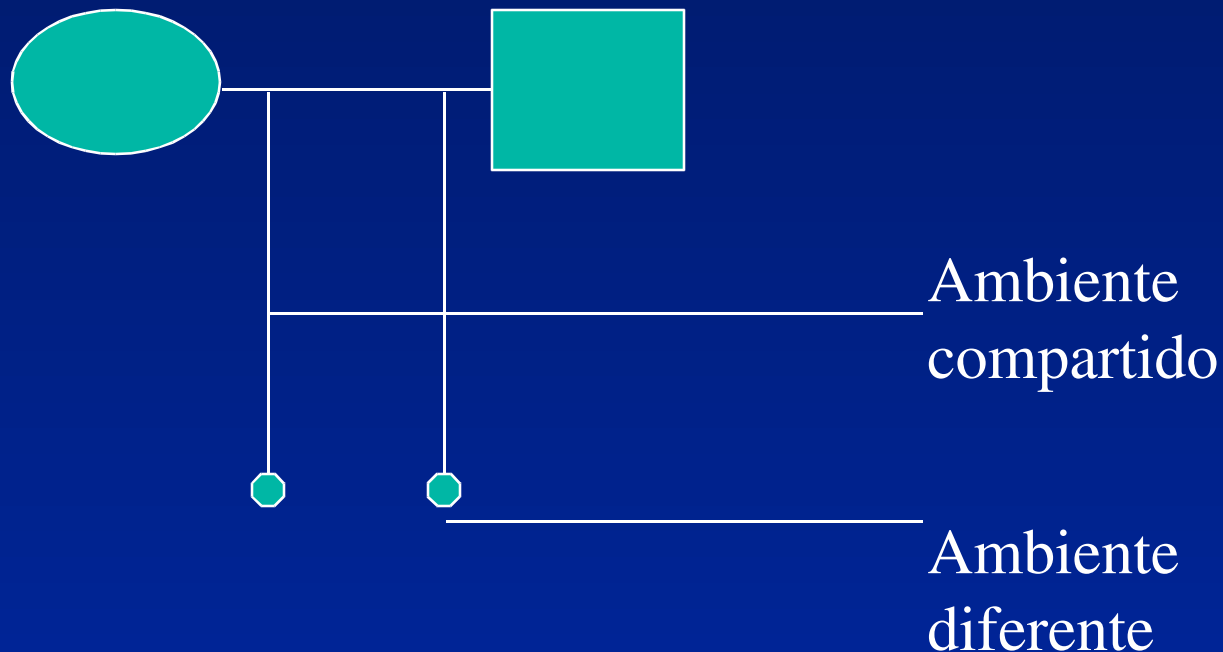
¿Qué es heredado??

- ? No TDAH: influencia genética en un continuo*
- ? No un rasgo unitario: las influencias varían según el contexto
- ? Disposición genética a un tipo de reacción:
 - ? Interacciones y correlaciones entre Genes y Ambiente
 - ? Estudios longitudinales con adoptados indican una influencia educativa de los padres
 - ? La actividad de la MAO-A influye en el efecto de los padres en las conductas agresivas
 - ? Los daños pre y perinatales tienen un amplio rango de expresión

*(con la posible excepción de los casos más severos)

Estudios con gemelos indican una elevada influencia de la herencia

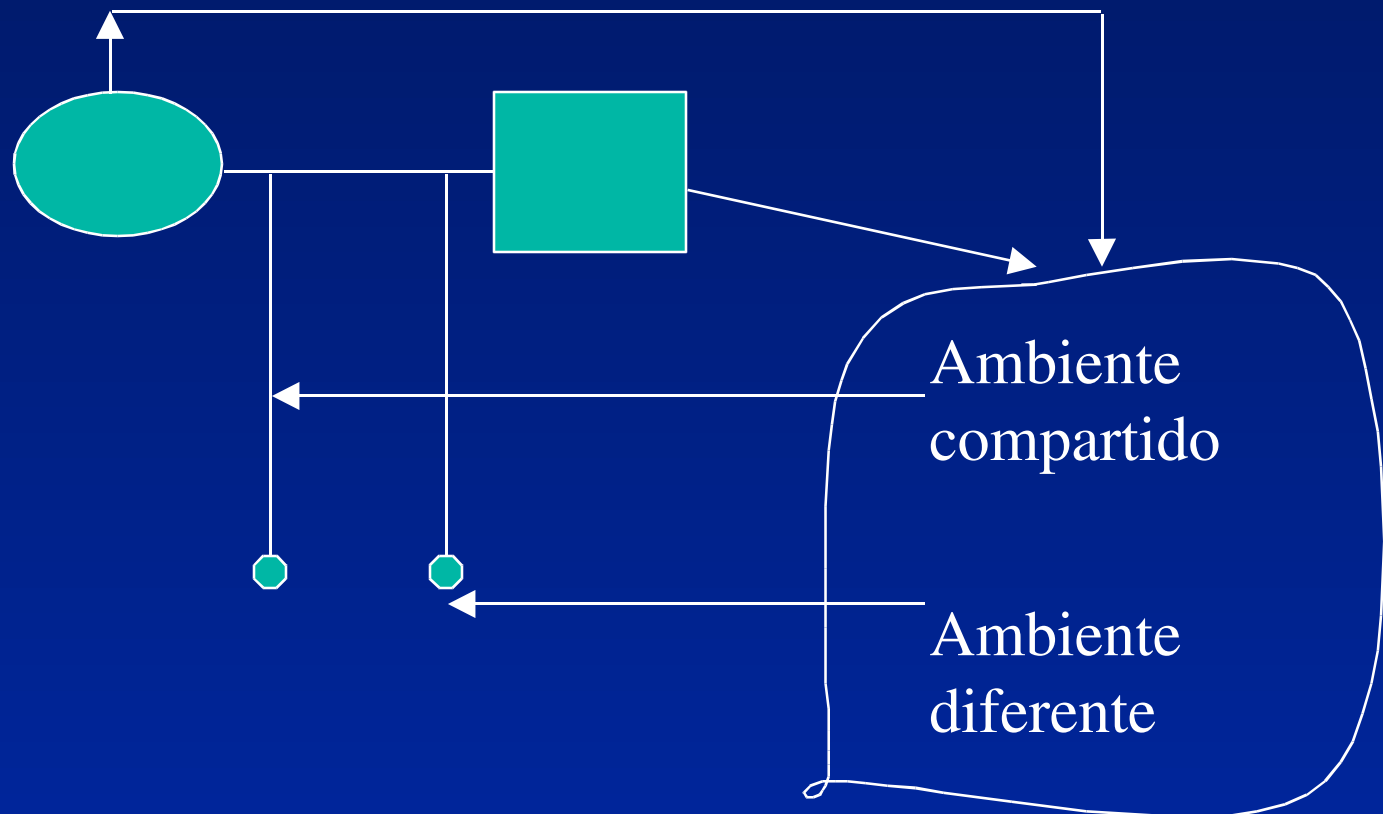
- puede estar sobreestimada: por los efectos de la interacción genes-ambiente



Genes y ambiente

- los padres forman parte del ambiente, tanto como los genes

**Correlación
pasiva G-A**



Genes y ambiente

- los padres forman parte del ambiente, tanto como los genes

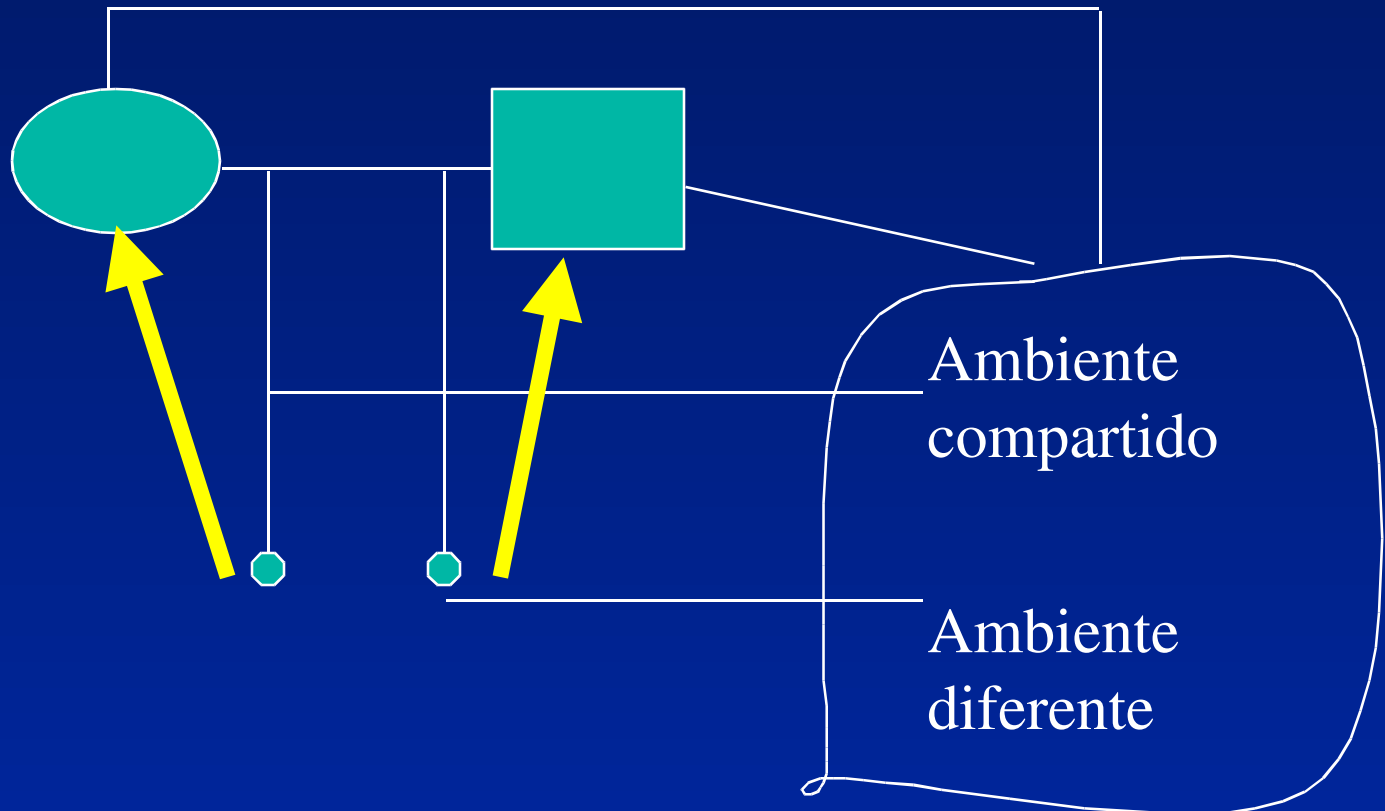
Correlación
pasiva G-A

Padres antisociales crean ambientes con reacciones castigadoras e inconsistentes que constituyen una fuerte influencia ambiental asociada a problemas de conducta en la infancia

Genes y ambiente

- los niños alteran el ambiente creado por los padres

**Correlación
activa G-A**



Genes y ambiente

- Los niños alteran el ambiente creado por los padres

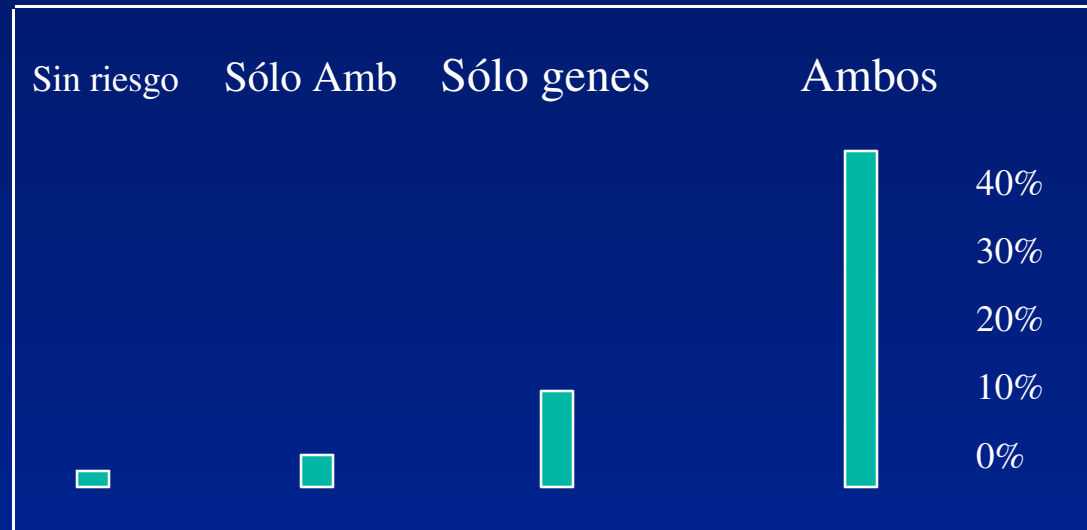
Correlación
activa G-A

- (1) Las reacciones hostiles de los padres se reducen cuando los hijos reciben medicación**
- (2) Una educación/crianza inadecuada en padres adoptivos correlaciona con padres biológicos antisociales**

Genes y ambiente

- la expresión genética es distinta en ambientes diferentes

Interacción G-A



Investigación sobre alelos de riesgo alto

- ? Receptor de dopamina (DRD4)
 - ? metaanálisis $p < .000000001$
 - ? riesgo (media): 1.6
- ? Transportador de dopamina (DAT1)
 - ? metaanálisis $p < .0001$
 - ? riesgo (media): 1.3
- ? DRD5; serotonina (5HT1b); SNAP25
- ? C4b

Otras posibles influencias medioambientales

? Físicas

- ? Exposición del feto al plomo, tabaco u otras drogas
- ? Perinatales: bajo peso, ?anoxia, hipoglucemia

? Ambiente temprano

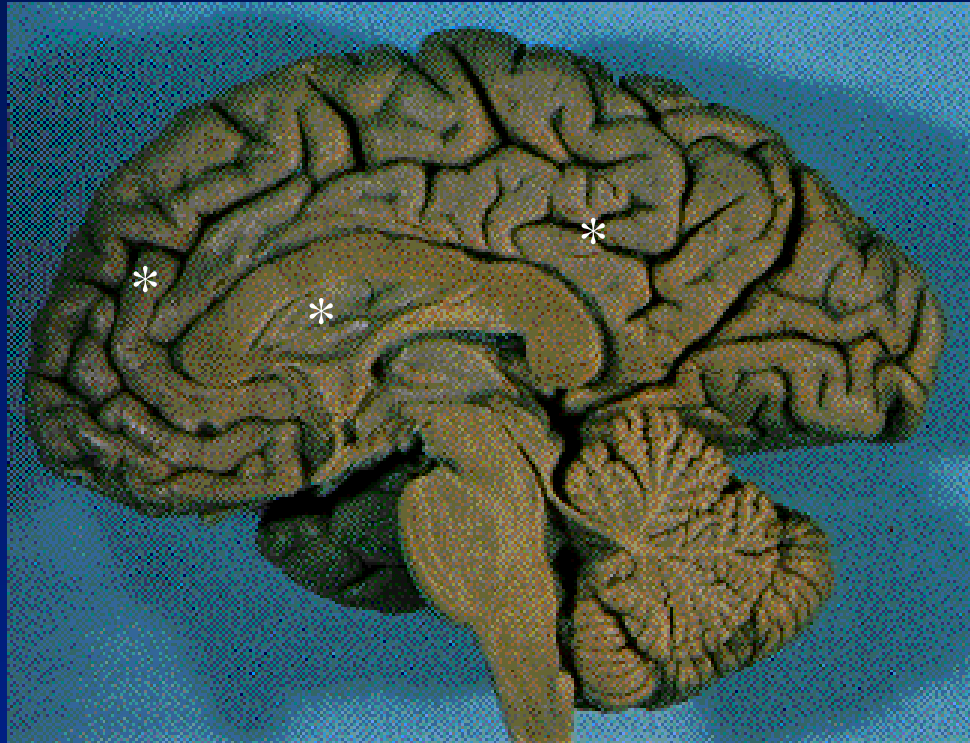
- ? Deprivación institucional y falta de vínculos afectivos
- ? Dieta; encefalopatías

? Parejas entre familiares

? Estrés externo en la familia

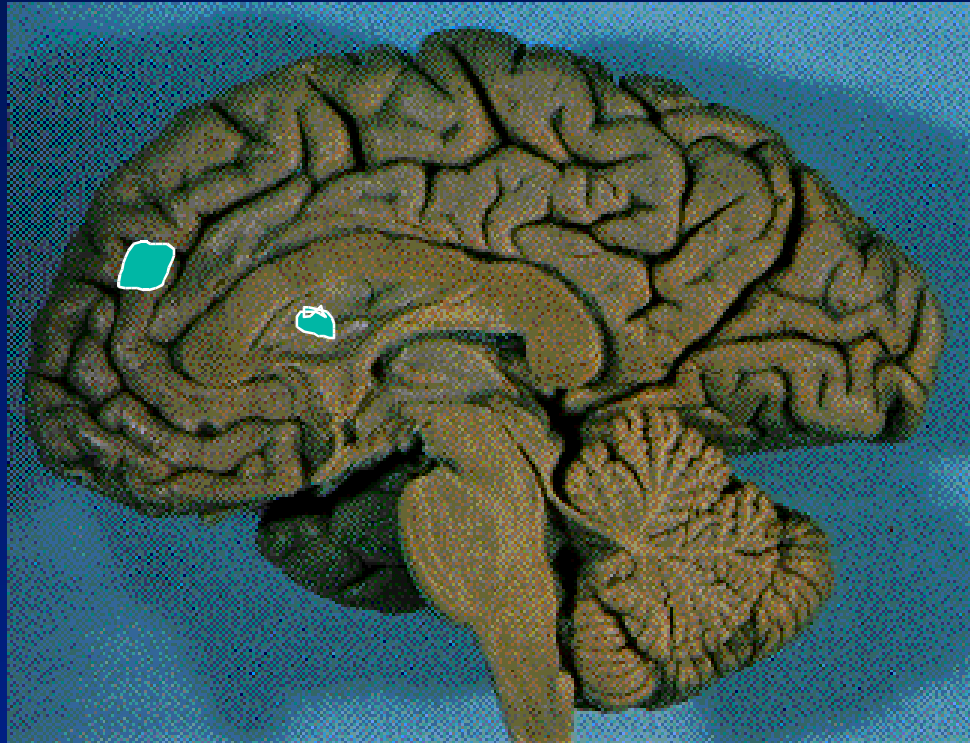
? Vecindario y centro escolar

Anormalidades estructurales MRI



Alteración en las áreas frontal, caudado y posterior del núcleo cingulado en comparaciones punto a punto de hiperkinéticos vs control

Baja activación funcional en MRI



Activación disminuida en test de inhibición de respuesta

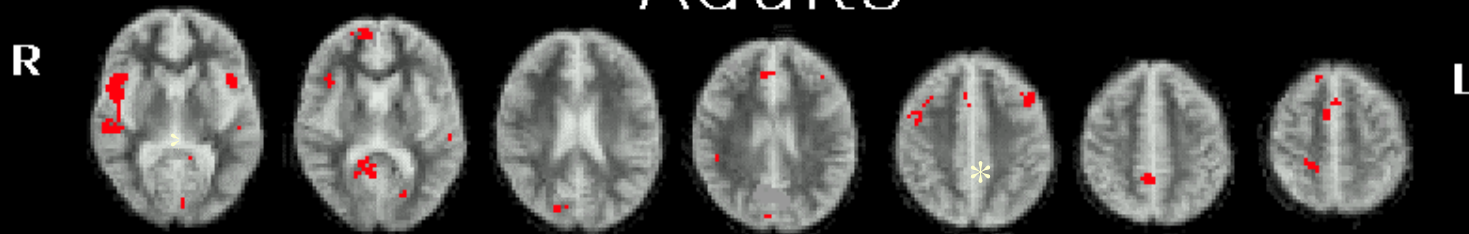
Problemas de planificación, previsión y anticipación

fMRI

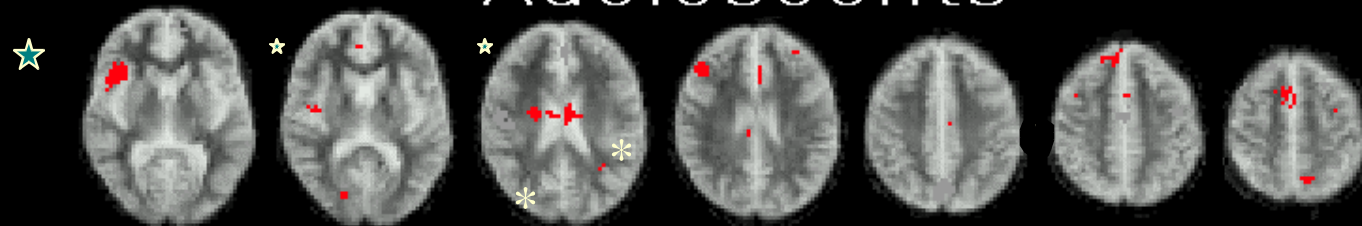
- ? 15/14 corte próximo-axial, cerebro al completo (5/7mm)
- ? 100 imágenes por corte en un experimento de 5 min.
- ? Alternancia de las condiciones de activación/control (30s OFF, 30s ON)
- ? La activación funcional es registrada en una imagen de alta resolución de la resonancia magnética (43 cortes)

STOP TASK

Adults



Adolescents



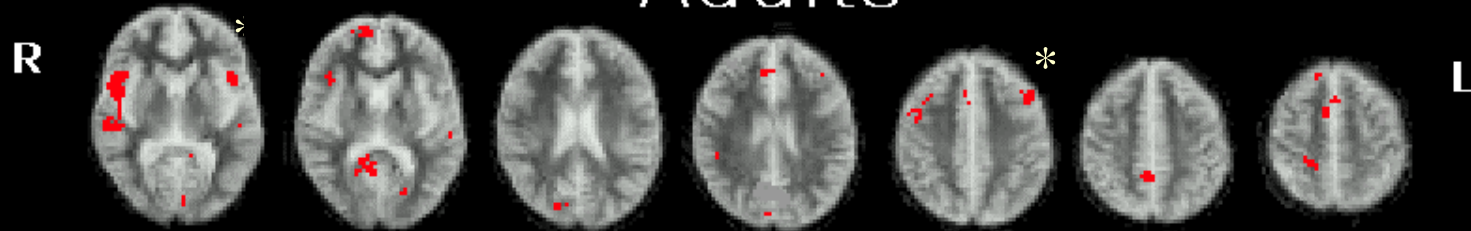
$P < .003$

Interacciones entre el cerebro y la conducta

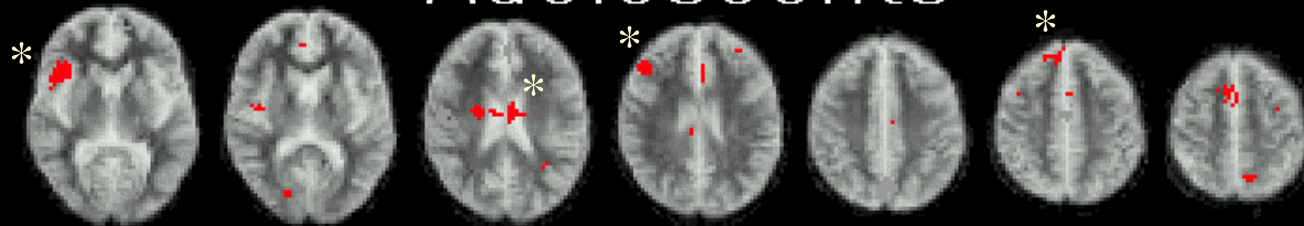
- ? Estructuras interactuando en redes**
- ? Desarrollo en la vida adulta**
- ? Directas e indirectas**
- ? Específicas y genéricas**
- ? Ejecución relacionada directamente con la activación**

STOP TASK

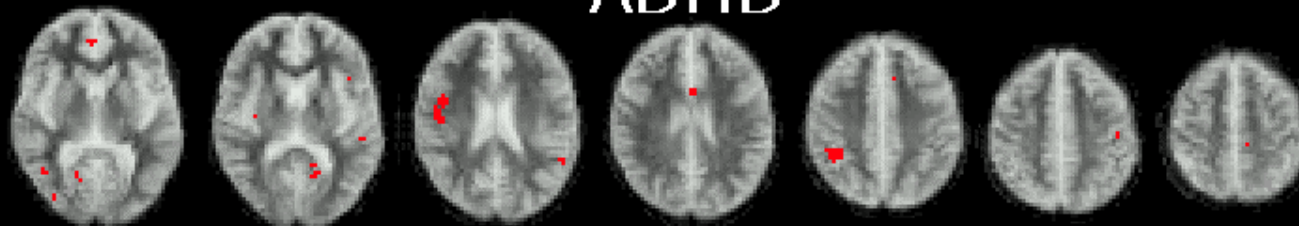
Adults



Adolescents



ADHD



$P < .003$

+4

+10

+20

+26

+37

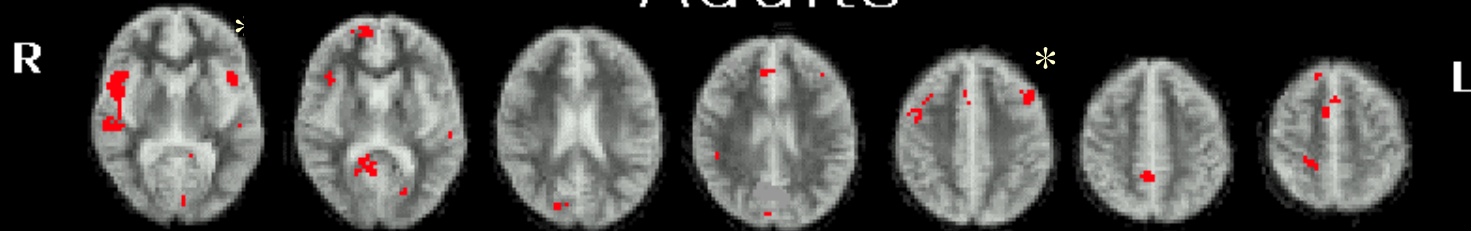
+42

+48

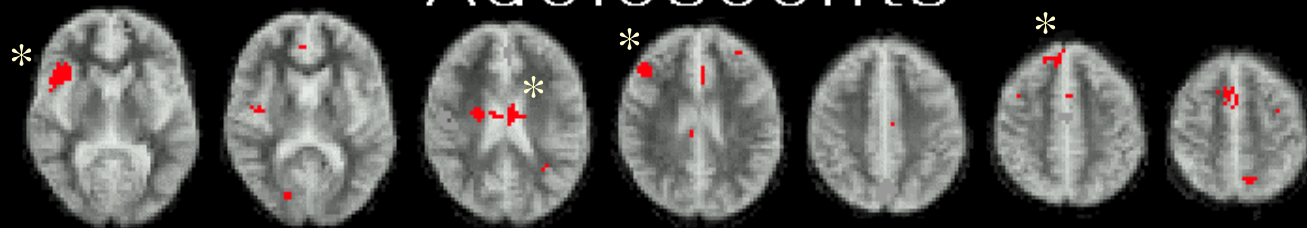


STOP TASK

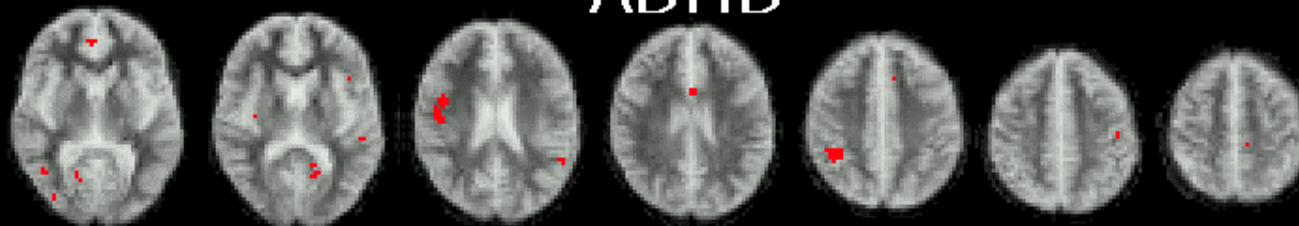
Adults



Adolescents



ADHD



$P < .003$

+4

+10

+20

+26

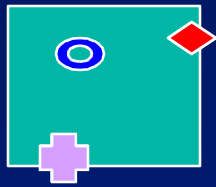
+37

+42

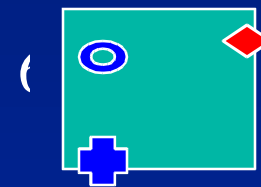
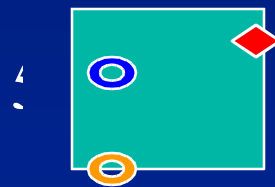
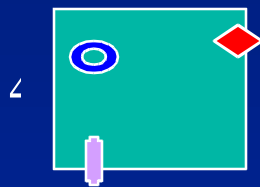
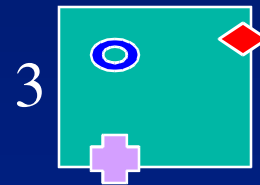
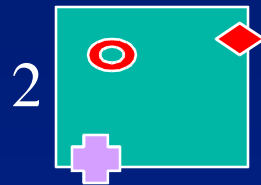
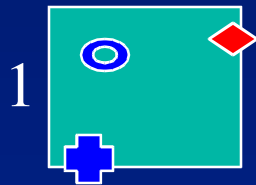
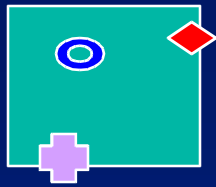
+48



¿Cuál es idéntico?



¿Cuál es idéntico?

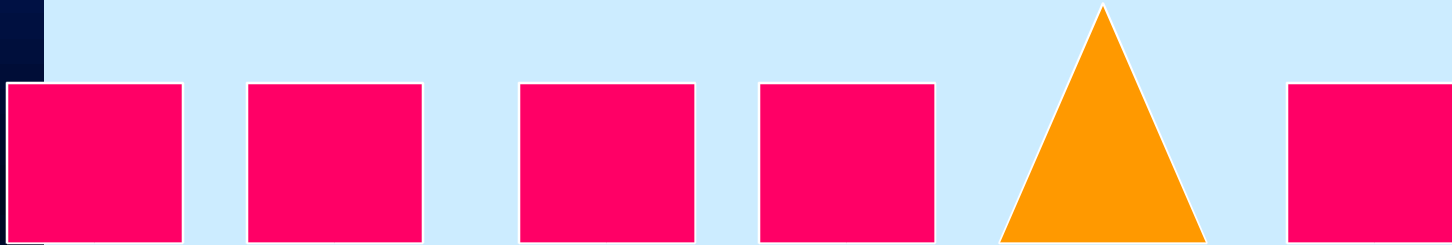




Test de TIEMPO DE REACCIÓN:

La instrucción es “responder rápidamente”

Test de ejecución continua



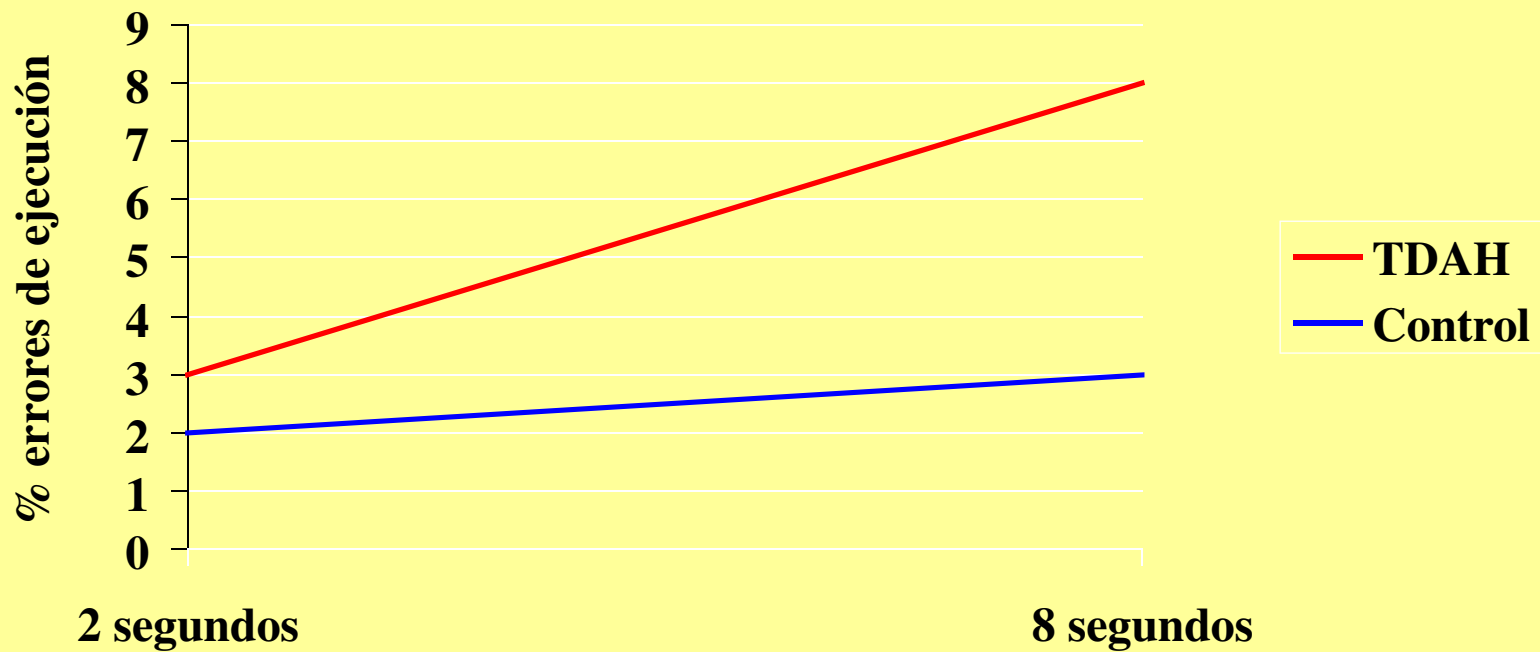
Presionar

¿Déficit de Atención Sostenida?



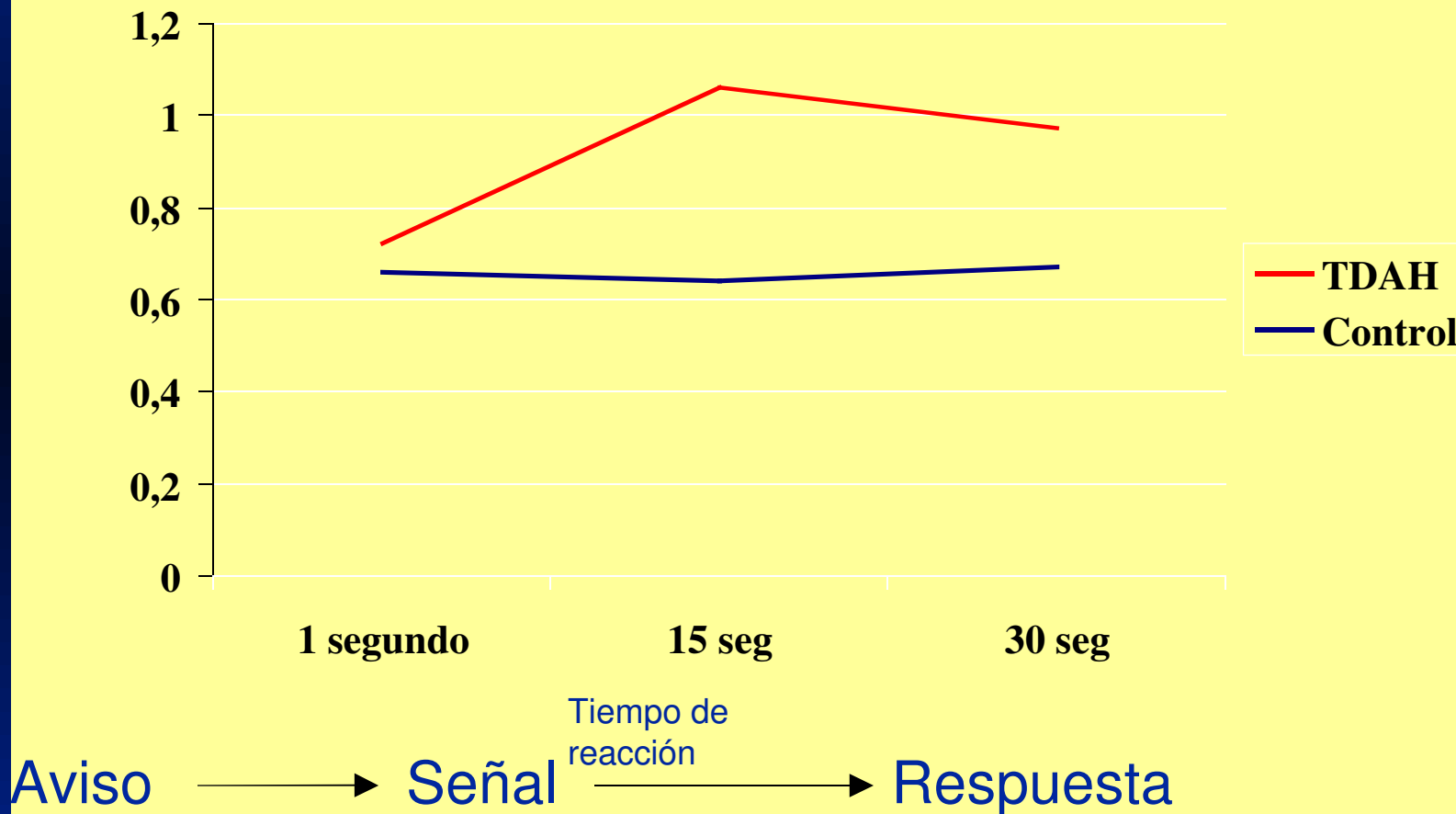
El número de errores y la latencia de respuesta aumentan con el paso del tiempo

Reducción del tiempo de presentación

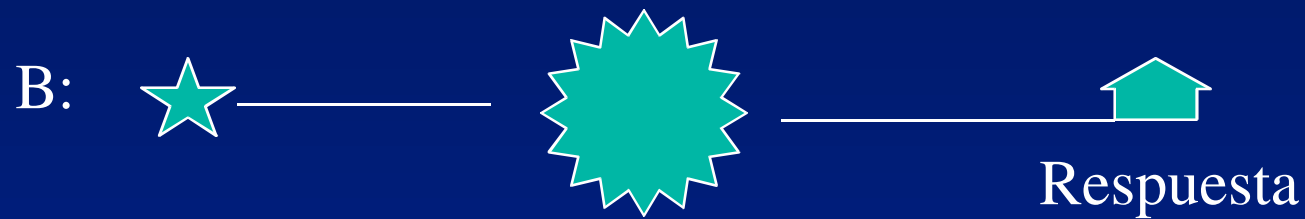


Van der Meere et al. 1995

¿Déficit de preparación?



Sonuga Barke et al. 1993



Test de DEMORA::

La respuesta sólo es correcta si espera un tiempo

B:



Respuesta

Test de PARADA:

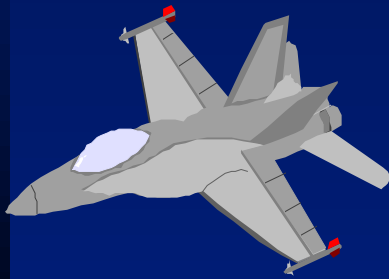
Se establece un tiempo de respuesta



Test de PARADA:

En alguno de los ensayos la respuesta debe ser inhibida

TAREA DE PARADA

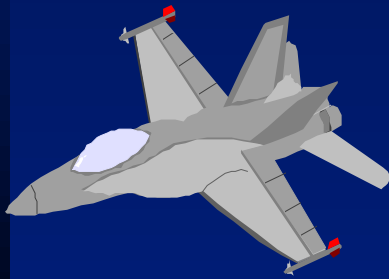


?

presiona

TAREA DE PARADA

?

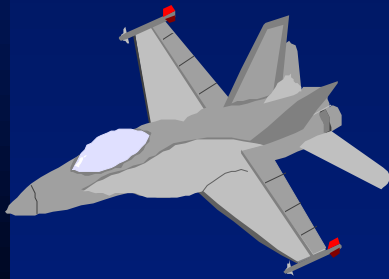


presionar

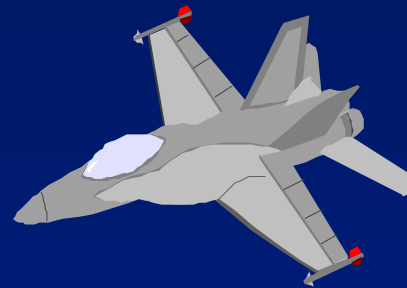


presionar

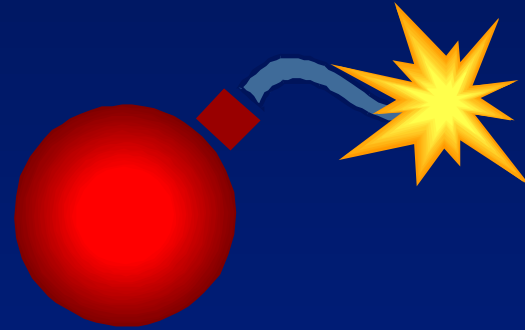
TAREAS DE PARADA



presionar



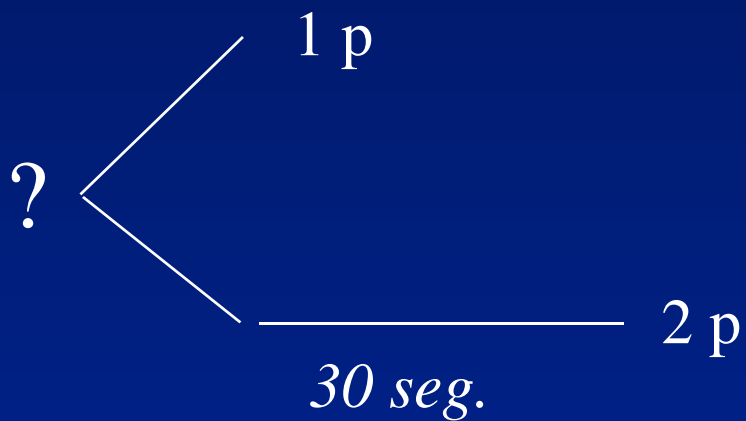
inhibir



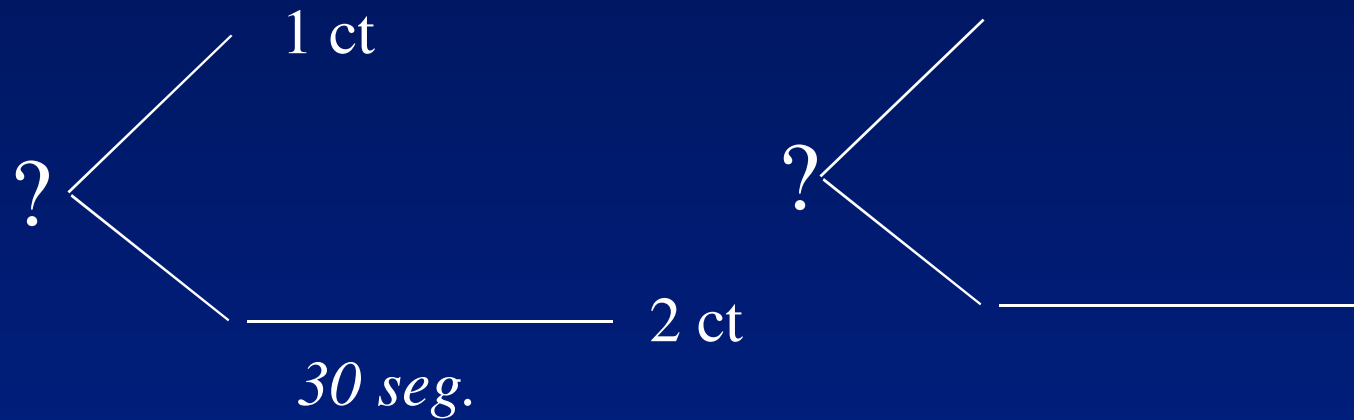
?

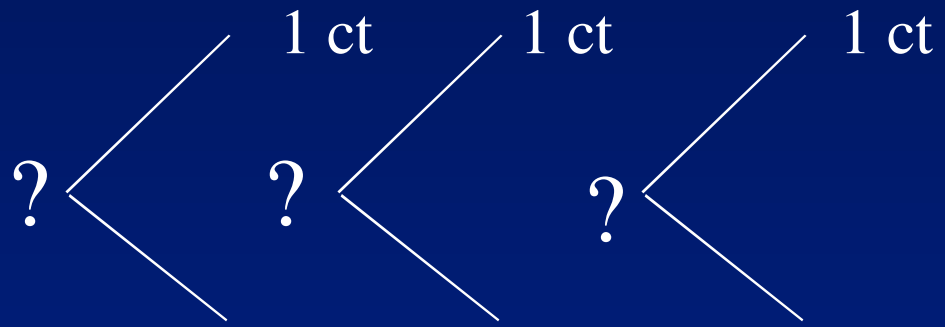
? Inhibición de una respuesta motora planificada

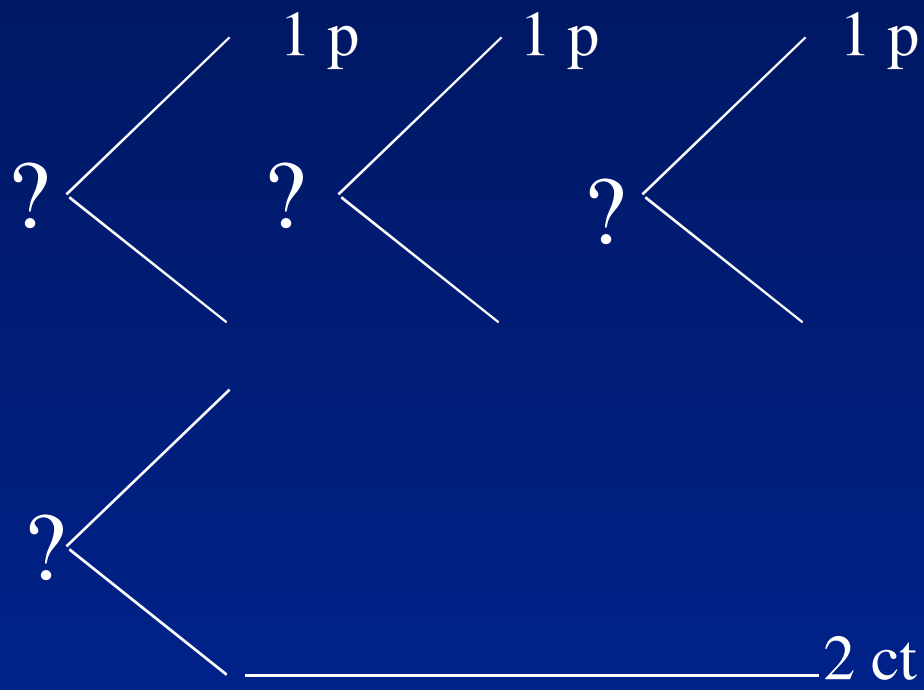
Elección de la recompensa inmediata



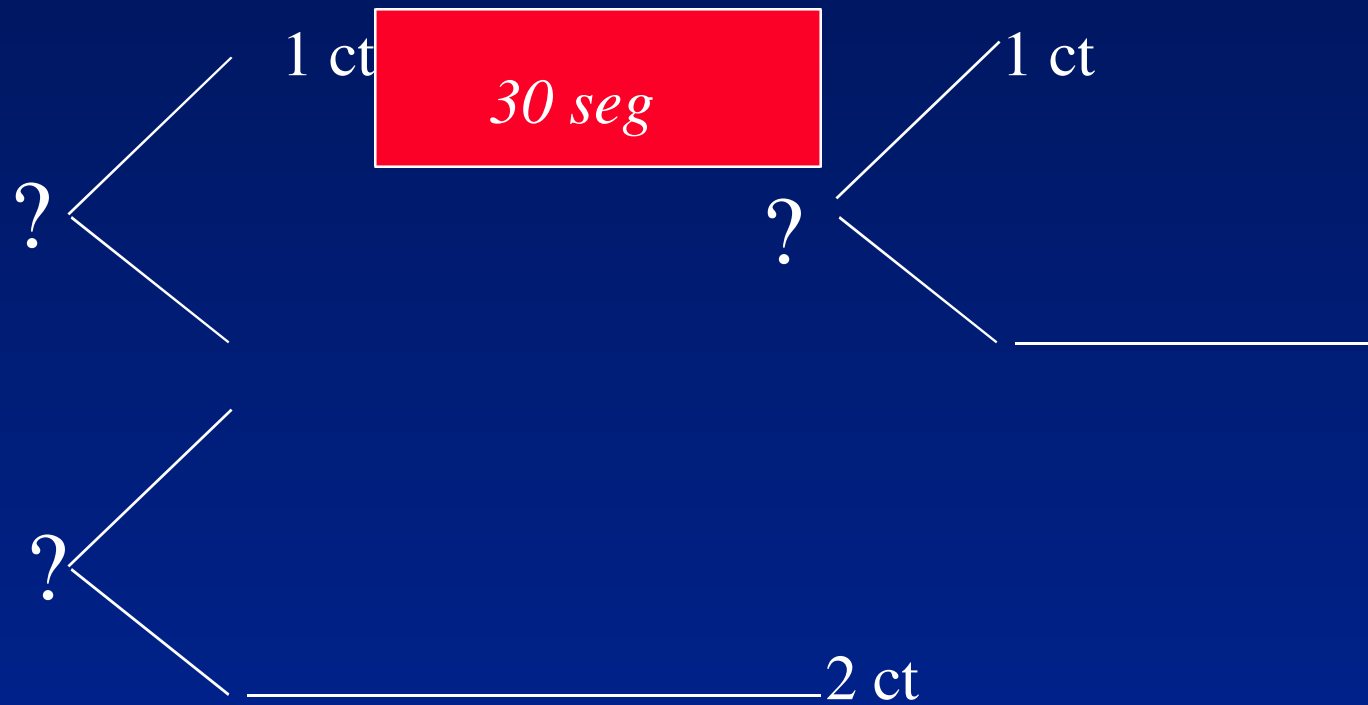
Elección de la recompensa inmediata







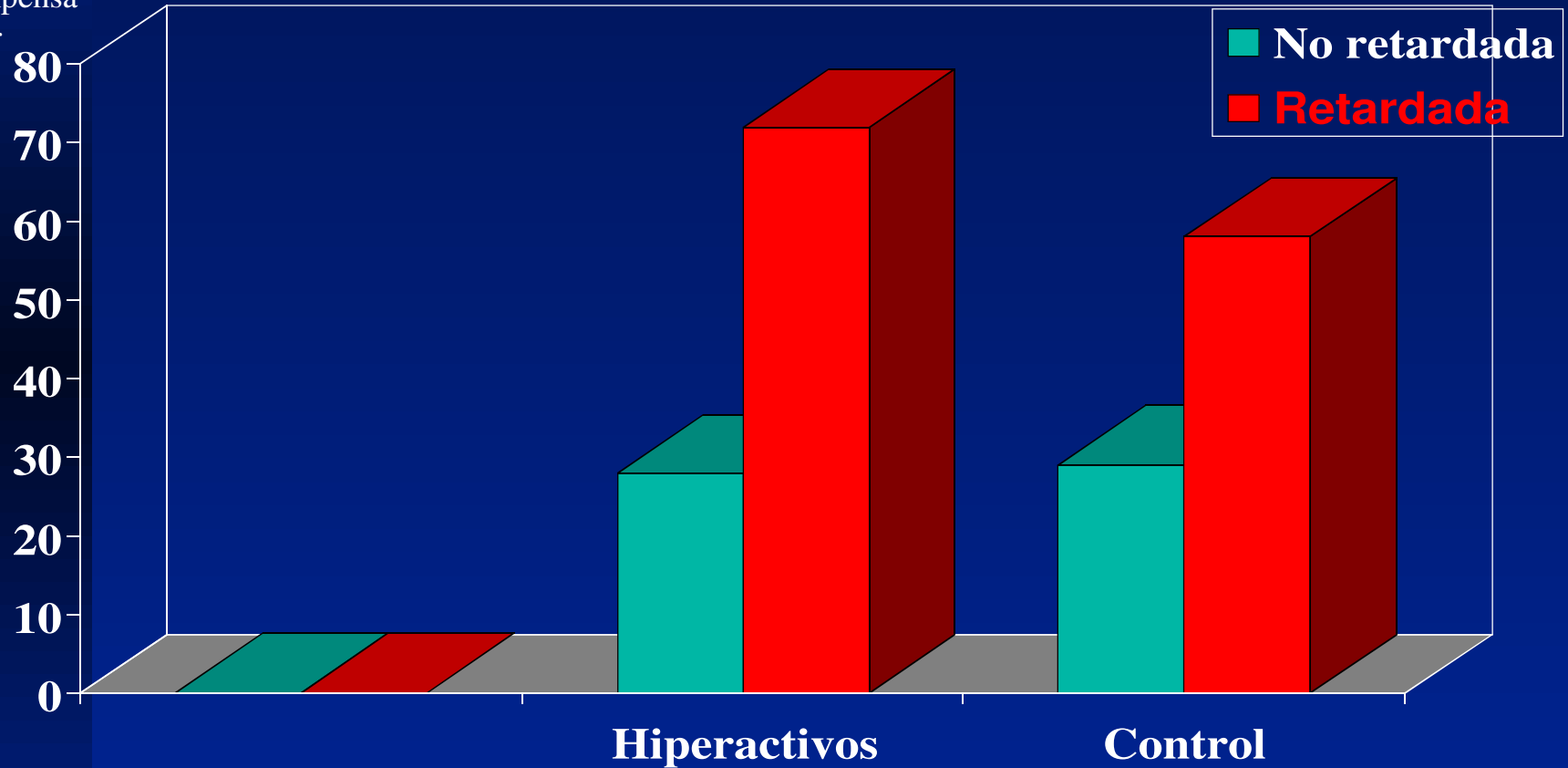
Recompensa retardada



Retraso y elección

%

Elección de
recompensa
mayor



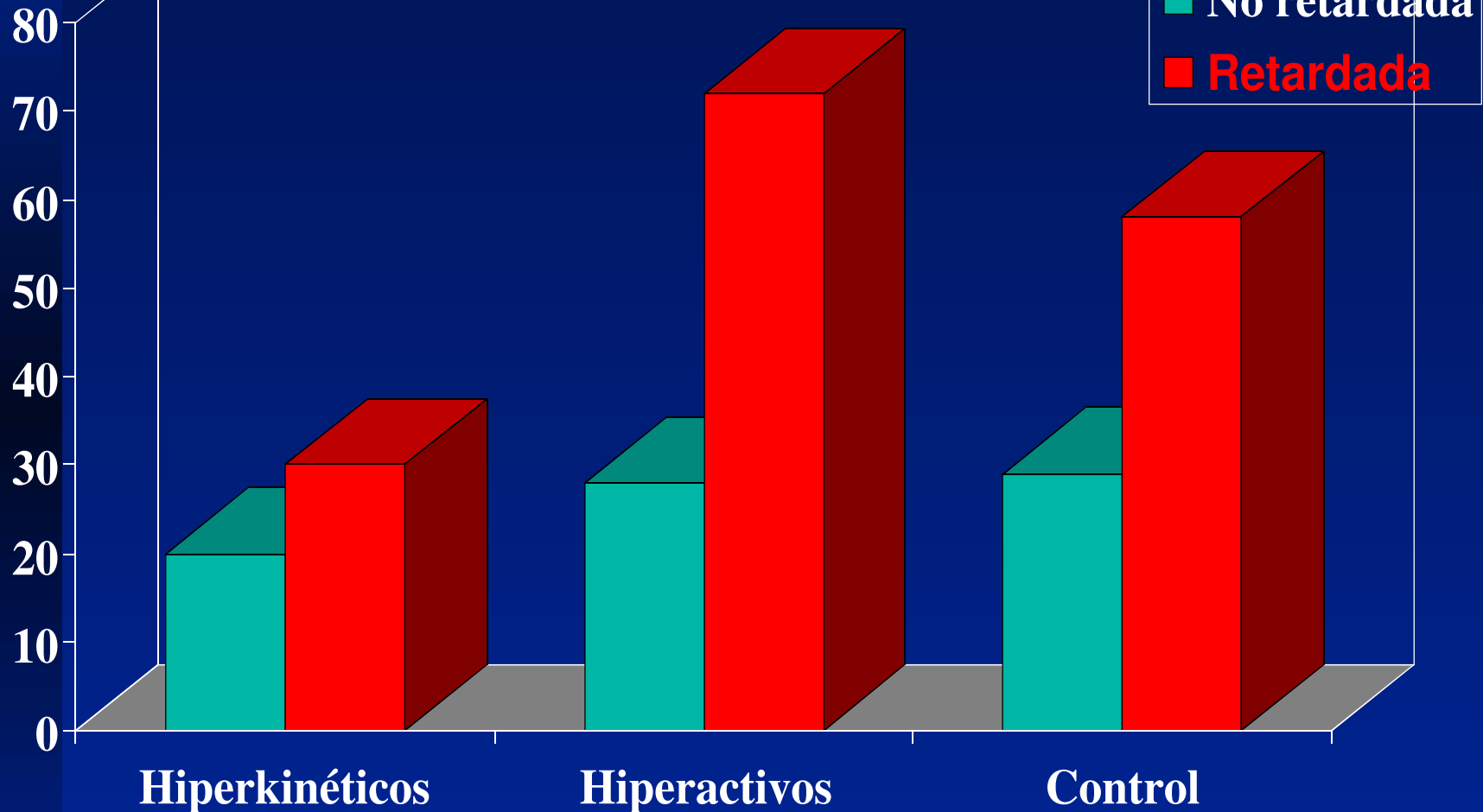
Controles e hiperactivos de población general en series de 7-8;

Experiencia del Prof. Sonuga-Barke

Retraso y elección

%

Elección de recompensa mayor



Controles e hiperactivos de población general en series de 7-8; hiperkinéticos de población clínica de 7-8 años

Experimento de Prof. Sonuga-Barke & Dr Tehrani Doost

¿Hay endofenotipos cognitivos independientes?

“Déficit de atención”

¿es un constructo equivocado?

Diversos problemas (independientes en series clínicas):

falta de inhibición (acción prematura) *

rechazo a la demora *

tiempo de reacción alterado

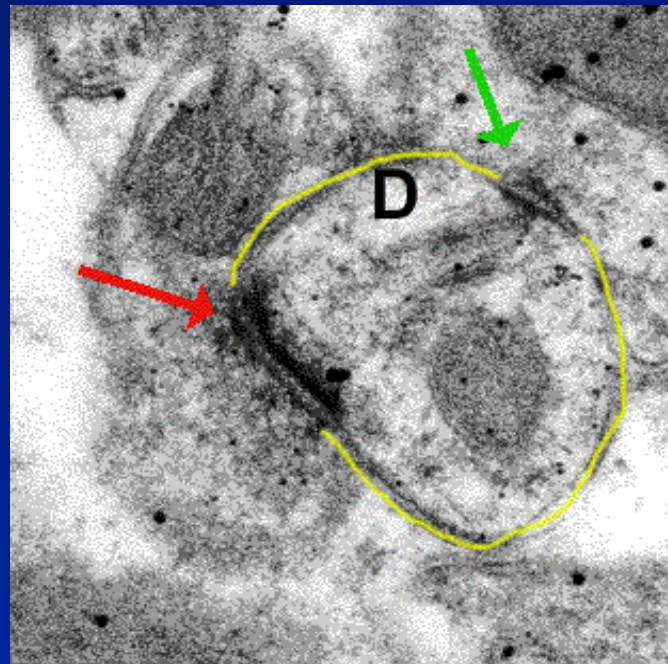
memoria de trabajo espacial

lentitud, reacciones variables

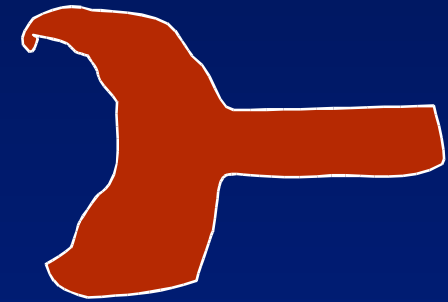
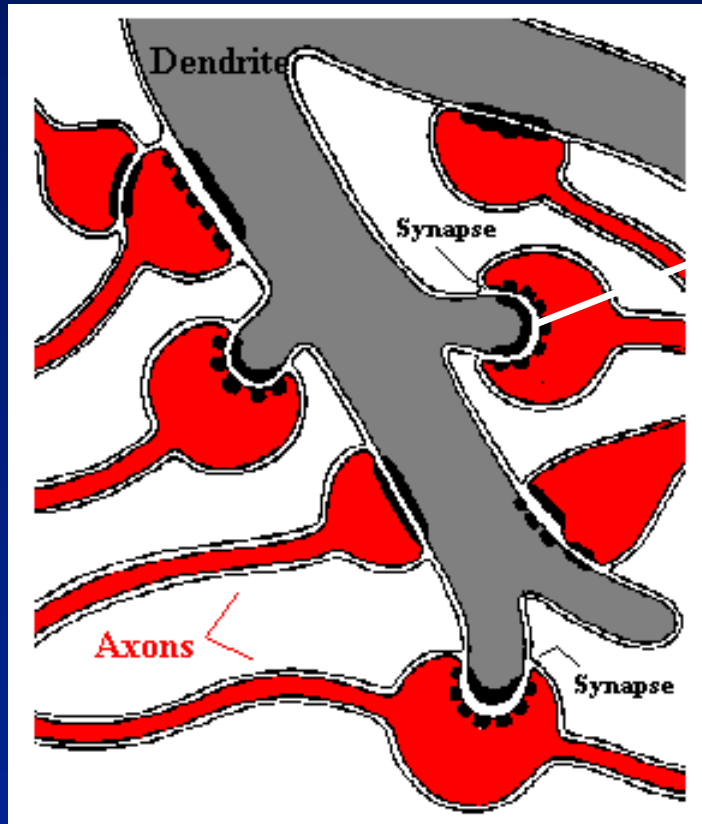
**comparados en series MTA; moderada validez aislados, buena validez juntos*

La acción sináptica

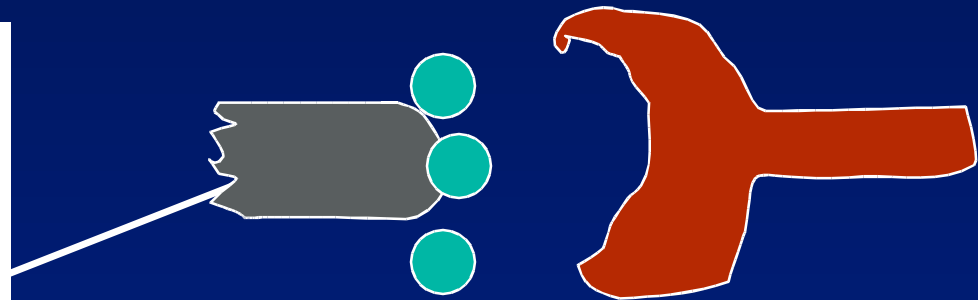
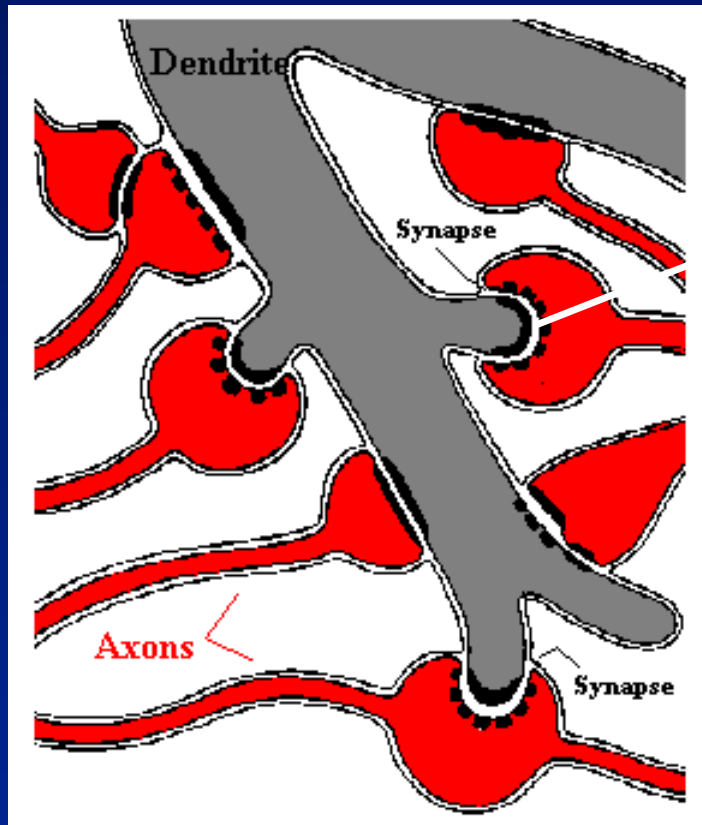
En la sinapsis aumenta la dopamina con las anfetaminas y el metilfenidato



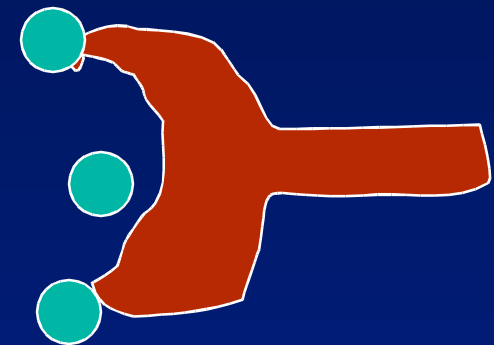
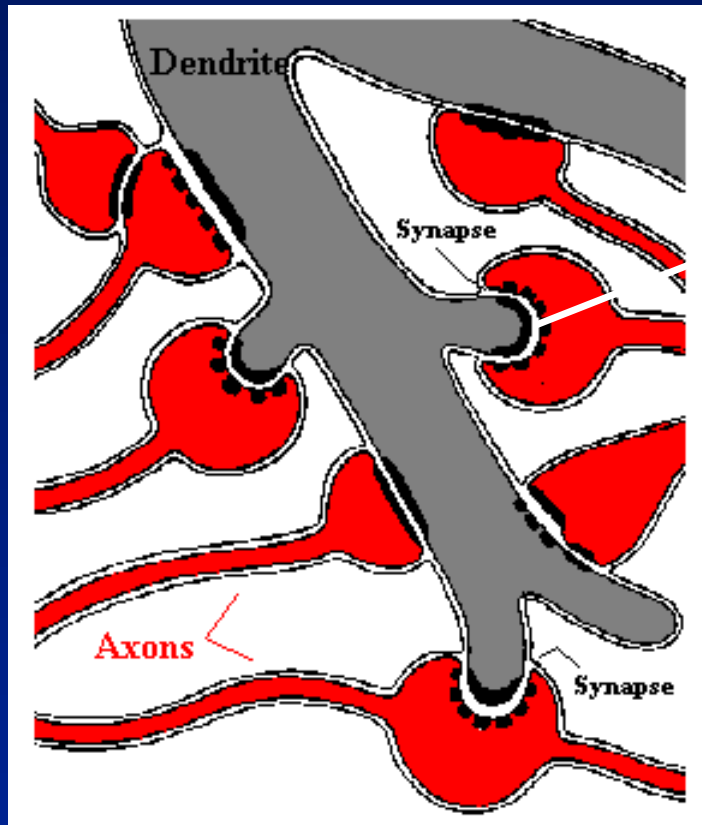
Dopamina en la sinapsis



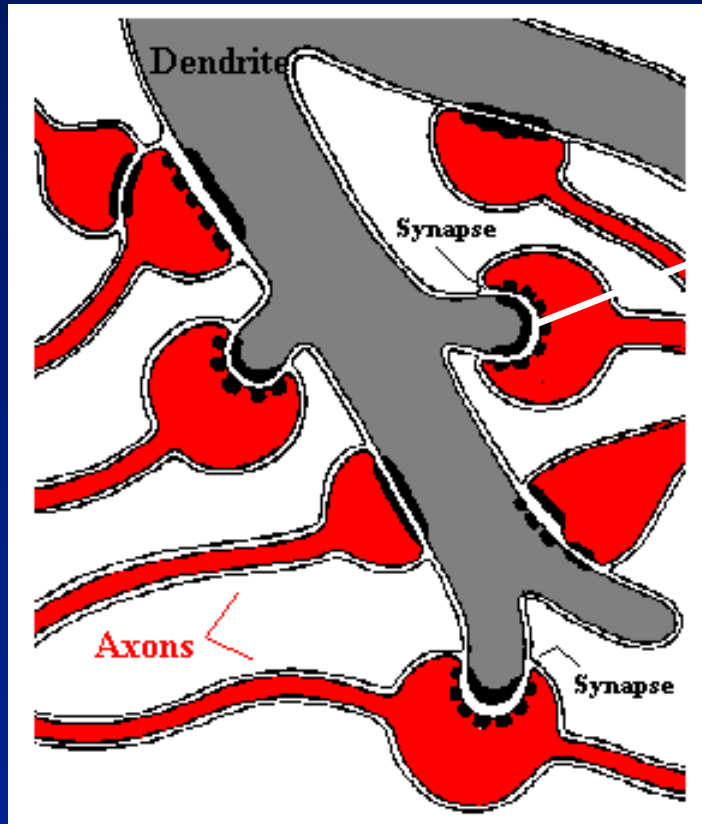
Dopamina en la sinapsis



Dopamina en la sinapsis

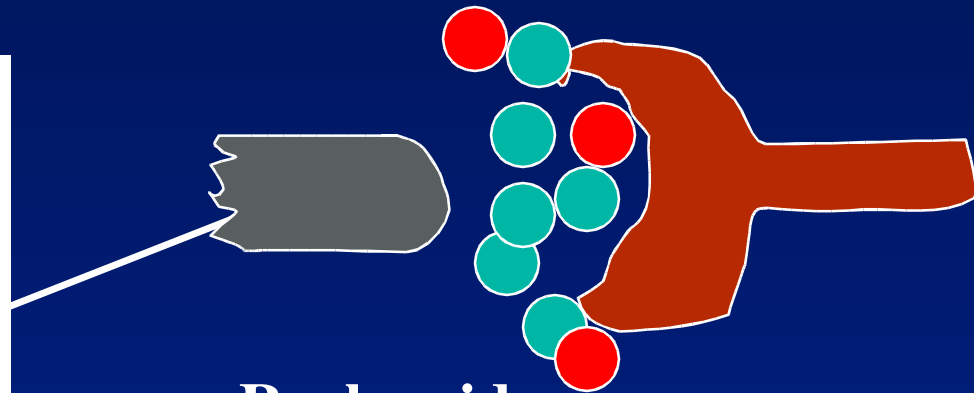
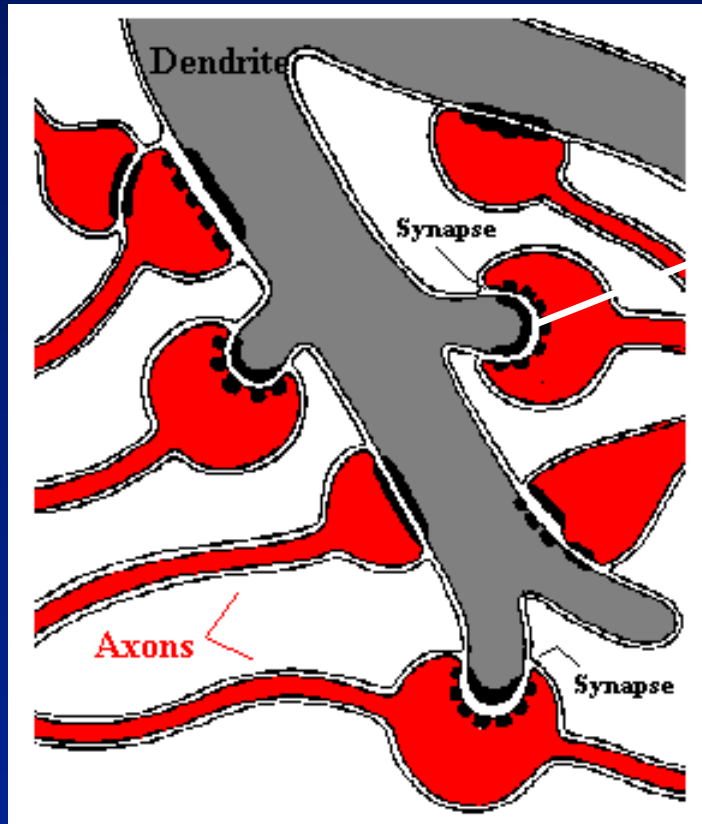


Dopamina en la sinapsis



Eliminación de la dopamina
por el transportador de
dopamina; monoaminoxidasa;
COMT

Dopamina en la sinapsis



Raclopride

ocupa los mismos lugares

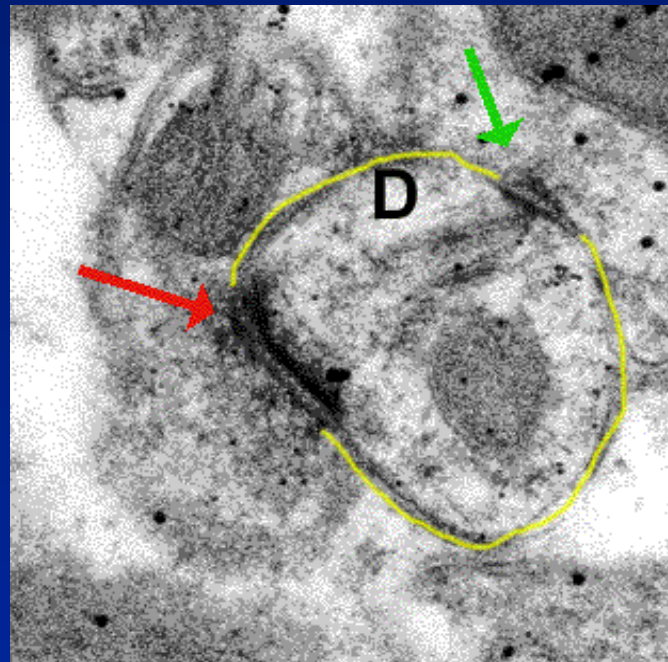
*La señal se aumenta al
bloquearse el transportador*

La acción sináptica

La dopamina no es el único agente químico implicado en la modulación de la respuesta

Un conjunto de drogas de “segunda línea” necesitan ser evaluadas

MAOIs, NARIs, serotoninérgicas



Hipótesis sobre el desarrollo

? Variantes en los genes dopaminérgicos

Sí, pero sólo explican una parte

? Hipofuncionamiento de los sistemas frontoestriados

Probable, con pequeños efectos y mecanismo??

? Inhibición de respuesta reducida

Verdadero en un amplio sentido, pero proceso desconocido

? Comportamiento impulsivo e inatento

Correlación e interacción entre los genes y el ambiente