

## Validez del diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad: de lo fenomenológico a lo neurobiológico (II)

Natalia Trujillo-Orrego, Agustín Ibáñez, David A. Pineda

**Resumen.** El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), definido por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición*, se refiere a una alteración neuropsiquiátrica de inicio en la infancia o adolescencia relacionada con la aparición de síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad y la presencia de alteraciones funcionales en la vida cotidiana. Esta clasificación ha permitido que el TDAH tenga suficientes evidencias clínicas y psicométricas, de acuerdo con los análisis de la conducta y los cambios con el uso de los medicamentos. Sin embargo, aún no se ha podido determinar con precisión el papel de las alteraciones neurobiológicas en su presentación. En este artículo se revisan estudios que apoyan la validez neurobiológica del TDAH, relacionados con las alteraciones neuropsicológicas y con marcadores electrofisiológicos, de las señales de resonancia magnética funcional, de modificaciones en la neuroquímica y de predisposición genética, a través de datos que permiten detallar objetiva y cuantitativamente el fenotipo conductual y cognitivo de los niños y jóvenes adultos con TDAH, y, a su vez, ofrecer una propuesta teórica integrativa que favorezca el análisis clínico y científico del trastorno. Finalmente, esta revisión documental discute algunos elementos hacia los cambios futuros que permitan introducir algunos de estos marcadores neurobiológicos como parte del diagnóstico del trastorno y de la orientación hacia unas estrategias terapéuticas más sólidas.

**Palabras clave.** Aproximación multinivel. Neurobiología. Neurociencias cognitivas. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Validez neurobiológica.

### Introducción

Como se señaló en la primera parte de esta revisión [1], la Asociación Americana de Psiquiatría, a partir de las diferentes versiones del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM), ha desarrollado el constructo de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) con base en la observación clínica y en el análisis estadístico de los síntomas presentes en niños y adolescentes con problemas de conducta. Esta iniciativa ha permitido que el TDAH tenga suficientes evidencias clínicas y psicométricas, de acuerdo con los análisis de la conducta, las consecuencias a largo plazo en el desarrollo de la personalidad y los cambios con el uso de los medicamentos. Sin embargo, aún no se han podido determinar marcadores neurobiológicos, como las alteraciones neuropsicológicas, electrofisiológicas, de neuroimagen o de modificaciones en la neuroquímica, o de predisposición genética, asociados de manera específica al problema. En este artículo se revisan algunos de los desarrollos en la búsqueda de estos marcadores que permitan establecer la naturaleza de los cambios funcionales cerebrales, que se manifiestan en la conducta per-

turbadora de los niños y jóvenes adultos con TDAH, y la asociación con algún genotipo, y, a su vez, ofrecer una propuesta teórica integrativa que favorezca el análisis clínico y científico del trastorno. Con este objetivo se realizó una revisión documental de las bases de datos de PubMed, Proquest, Ovid, Epubhost, Springerlink y Science Direct, así como de las versiones originales en español y en inglés del DSM-II [2], DSM-III [3], DSM-III-R [4], DSM-IV [5] y DSM-IV-TR [6], y de artículos científicos que describen el estado del arte en el estudio de la neurobiología del TDAH, y se identificaron y revisaron un total de 110 artículos, que entre 1968-2011 muestran resultados de estudios acerca de las alteraciones neuropsicológicas, funcionales, neuroquímicas y genéticas del TDAH.

### Aportes de las neurociencias cognitivas al estudio del TDAH

La utilización de las neurociencias cognitivas como herramienta para la identificación de alteraciones funcionales en sujetos con TDAH ha favorecido el desarrollo de tratamientos de mayor efectividad y

Doctorado en Ciencias Básicas Biomédicas; Grupo de Neurociencias de Antioquia; Grupo de Neuropsicología y Conducta; Universidad de Antioquia; Medellín, Colombia (N. Trujillo-Orrego, D.A. Pineda). Instituto de Neurología Cognitiva, INECO; Universidad Favaloro y CONICET; Argentina (A. Ibáñez). Universidad Diego Portales; Santiago de Chile, Chile (A. Ibáñez).

#### Correspondencia:

Dra. Natalia Trujillo Orrego. Grupo de Neurociencias de Antioquia. Universidad de Antioquia. Calle 62, n.º 52-59, AA 1226. CO 057 Medellín (Colombia).

#### E-mail:

natalia.trujillo@neurociencias.udea.edu.co

#### Financiación:

COLCIENCIAS, proyecto 'Genética del trastorno de atención-hiperactividad: los fenotipos complejos, los endofenotipos y la asociación con genes mayores y de susceptibilidad' (código: 1115-04-18083).

#### Agradecimientos:

A la Dra. Luz H. Uribe, por su valiosa revisión y comentarios respecto al manuscrito.

#### Aceptado tras revisión externa:

16.01.12.

#### Cómo citar este artículo:

Trujillo-Orrego N, Ibáñez A, Pineda DA. Validez del diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad: de lo fenomenológico a lo neurobiológico (II). Rev Neurol 2012; 54: 367-79.

© 2012 Revista de Neurología

la caracterización fisiopatológica y neuroanatómica de sus síntomas. Actualmente, se reconoce la aproximación categórica-epidemiológica como una estrategia sensible para la clasificación de sujetos con alteraciones disruptivas de la conducta [1]; sin embargo, aproximaciones recientes han buscado favorecer el análisis integrativo de las dimensiones neurobiológicas comprometidas en el desarrollo de los déficits cognitivos del trastorno desde el reconocimiento de los perfiles cognitivos y emocionales evaluados con técnicas de neuroimágenes y electrofisiológicas. Ello ofrece una posibilidad de análisis más precisa para comprender las bases neuronales del trastorno y la manera como éstas interactúan entre sí; y, a su vez, permite pensar el diseño de formas alternativas de evaluación e intervención [7]. Con el objeto de proponer una visión integrativa de análisis y estudio del trastorno, este apartado busca aproximarse al reconocimiento de las alteraciones a nivel neuropsicológico, neurofisiológico y neuroanatómico asociadas al TDAH.

### Hallazgos neuropsicológicos en el TDAH

Los estudios sobre la neuropsicología del TDAH usando diseños de casos y controles y rastreo en poblaciones generales sugieren de forma consistente fallas en tareas atencionales asociadas con alteraciones en la actividad de los circuitos talamocorticales, frontocerebelares y algunos implicados con la actividad de las catecolaminas [8,9], así como en la función ejecutiva, principalmente en el control inhibitorio (incremento en la variabilidad en la respuesta, en los tiempos de reacción y en el número de errores por comisión) [10-12]. Este último se ha considerado como el déficit primario en el TDAH [13,14]. A su vez, y en menor medida, se han descrito anomalías en la motivación y el refuerzo [15], y un déficit en el procesamiento temporal y la percepción del tiempo [16-18].

Pese a estos hallazgos, algunos resultados de investigación recientes informan que la utilidad de las pruebas neuropsicológicas que miden atención y función ejecutiva es bastante limitada cuando se usan como parte del diagnóstico definitivo de TDAH [19-21]. Específicamente, un metaanálisis que revisó 33 estudios que evalúan control inhibitorio en sujetos con TDAH describió un tamaño del efecto de 0,52-0,58 para el promedio del tiempo de reacción en la condición *go* frente a la condición *no go*; sin embargo, la elevada variabilidad observada dificultó establecer diferencias significativas en el análisis *post hoc*. En adultos, la condición *go* describió un tamaño del efecto de 0, mientras que el tiempo

de reacción en la condición *no go* (*stop signal reaction time*, SSRT) presentó un incremento de 40 ms para un efecto moderado (0,56) [19]. Por su parte, un estudio en el aislado genético de Antioquia, Colombia, señaló diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ ) en variables atencionales, comprensión verbal y funcionamiento ejecutivo, con un tamaño del efecto de pequeño (0,24) a modesto (0,54); sin embargo, se identificó una amplia sobreposición en la ejecución de los grupos de TDAH y controles [20]. Por último, y como estrategia para fortalecer las limitaciones observadas en la evaluación neuropsicológica, se ha implementado el uso de tareas de actividad cognitiva controlada computarizada y sincronizadas con técnicas de registro de la actividad cerebral –potenciales relacionados con eventos (PRE)– como una alternativa para evaluar detalladamente los procesos cognitivos y sus interacciones [22], lo que ha favorecido el reconocimiento del trastorno y una mejor comprensión de su fisiopatología.

### Hallazgos de las neuroimágenes en el TDAH

#### Imágenes estructurales

Los estudios de resonancia magnética (RM) estructural en TDAH han permitido una mayor comprensión de la fisiopatología del trastorno [23]. La mayoría ha logrado identificar alteraciones anatómicas sutiles y diseminadas en varios sitios del encéfalo, con focos en áreas frontales, límbicas y cerebelosas. Específicamente, se ha observado bajo volumen cerebral total ( $t = 2,87$ ;  $df = 93$ ;  $p = 0,005$ ), aumento en el tamaño del hipocampo ( $3.384,2 \text{ mm}^3$  frente a  $3.164,1 \text{ mm}^3$ ;  $t_{(112)} = 3,35$ ;  $p < 0,002$ ) y en la asimetría del cuerpo calloso del 3,7 y el 0,4% ( $t = 3,31$ ;  $df = 96$ ;  $p = 0,001$ ) en sujetos afectados con TDAH en comparación con controles sanos, así como anomalías en circuitos frontoestriados y cerebelares, variaciones en el núcleo caudado asociadas con la edad [24,25], y de la corteza prefrontal, cingulada anterior y precentral en niños y adolescentes con el trastorno [26,27].

#### Estudios funcionales

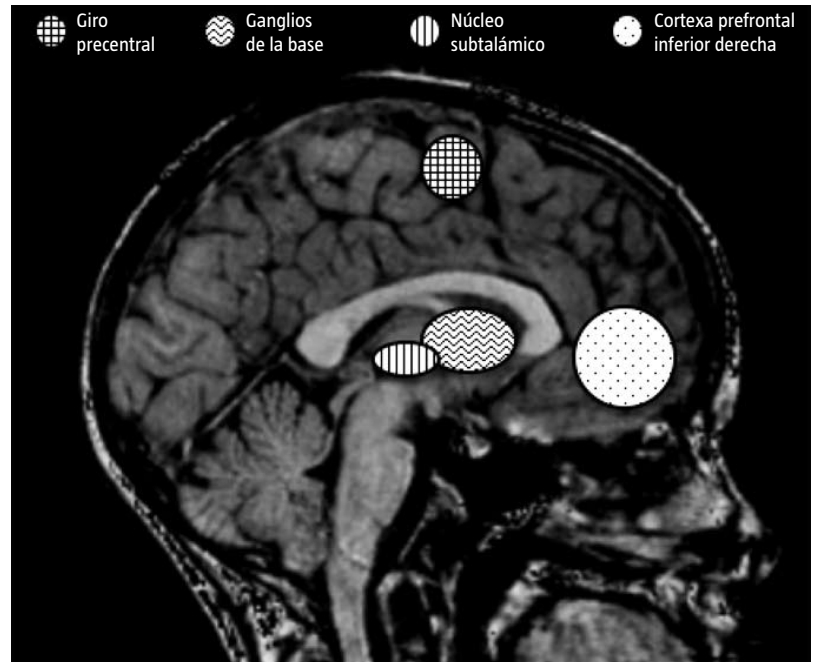
En términos generales, los estudios de TDAH con el uso de técnicas de neuroimagen funcional sugieren alteraciones en los circuitos frontales y frontoestriados, así como una afectación extensa en el cerebelo, el tálamo, la corteza parietal anterior y en múltiples interconexiones entre estos sitios [28,29]. Igualmente, señalan que los procesos cognitivos asociados a estas áreas se relacionan con las deficiencias identificadas en los estudios neuropsicológicos.

Los hallazgos con resonancia magnética funcional (RMf) en población con TDAH se han sintetizado en un metaanálisis que revisó 17 estudios de RMf de 1999 a 2005, encontrando reducciones significativas en la actividad de la corteza prefrontal, los ganglios basales, el estriado, el cerebelo, el tálamo y la corteza parietal anterior, principalmente durante la ejecución de tareas de tipo *Flanker Task* [30], *Iowa Gambling Task* [31], *go/no go* [32] y *Stop Signal Task* [33], asociadas con la activación de procesos atencionales, manejo del conflicto y control inhibitorio (Fig. 1) [34]. Por su parte, en comparación con los controles, los niños con TDAH muestran incremento en la variabilidad y de las respuestas impulsivas ( $p < 0,05$ ) durante la ejecución de tareas de discriminación temporal, control de la interferencia y de detención de la respuesta prepotente (*go/no go* y *Visual Oddball Tasks*), lo que se asocia con la hipótesis de un patrón diferencial en la activación del circuito frontoestriado-cerebelar [35]. Adicionalmente, se ha identificado hipoactivación en áreas mesolímbicas (ventroestriadas), manifestada en déficit en la respuesta a la recompensa [15] y en circuitos dopamínicos frontoestriatales y frontocerebelares que afectan el procesamiento temporal y de la recompensa [36]. En adultos con el trastorno, se ha descrito una reducción en la corteza frontal medial orbitofrontal izquierda y el estriado en la tarea de control de la interferencia, en la corteza dorsolateral inferior izquierda durante la tarea de atención [37].

De forma similar, algunos estudios, usando tomografía por emisión de positrones (PET) han ampliado estos hallazgos al identificar una correlación negativa ( $r = -0,77$  a  $-0,87$ ;  $p < 0,03$ ) entre la disponibilidad de los receptores de dopamina (receptores vacíos) y el aumento de los tiempos de reacción durante la realización de tareas de ejecución continua en sujetos con TDAH [38], así como anomalías en los circuitos frontoestriados en sujetos con TDAH ligados al polimorfismo de DAT1 [39].

Recientemente, se ha propuesto el estudio de las alteraciones funcionales en el TDAH, utilizando el procedimiento del análisis de activación en reposo (*resting-state*) con RMf. Esta técnica demanda menos tiempo de registro y es más simple, pues no requiere del diseño y la construcción de una tarea cognitiva controlada, ni de una situación especial para la toma de las neuroimágenes. El protocolo usado es el mismo que se requiere para las imágenes estructurales con mínima hendidura. En esta línea, estudios en adolescentes con TDAH han identificado un decremento en la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (0,01-0,08 Hz) en la corteza prefrontal inferior derecha, corteza senso-

**Figura 1.** Principales áreas de activación observadas en tareas de control inhibitorio de tipo *Stop Signal Task* y *go/no go*.

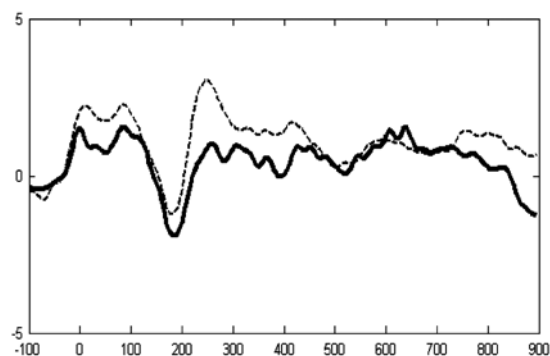


riomotora y cerebelo (incluido el vermis), y un incremento de la amplitud en la corteza cingulada anterior derecha, la corteza sensoriomotora izquierda y el tallo cerebral para los sujetos con el trastorno respecto a los controles ( $Z = -44$  a  $66$  mm; tamaño del *cluster*  $> 270$  mm<sup>3</sup>;  $t > 2,796$  y  $p < 0,01$ ). Esto sugiere que cambios en la activación neuronal espontánea tienen una estrecha relación con la fisiopatología del TDAH [40]. A su vez, el uso de esta técnica en la evaluación de estructuras subcorticales permitió señalar diferencias en la activación en reposo de subregiones estriatales y sus conexiones con la corteza orbitofrontal y lateral en sujetos con TDAH ( $Z = 3,1$ ;  $p < 0,01$ ) [41]. Adicionalmente, se han descrito fallos en la homogeneidad de la región posterior de las redes de descarte (*default-mode network*), centrada en el precúneo, asociadas con estados de reposo del sistema en vigilia en sujetos con TDAH, y un solapamiento de 17.985 vóxeles en una región que altera la conectividad funcional[42].

### Hallazgos electrofisiológicos en el TDAH

En la literatura científica se encuentran diversos estudios que utilizan los registros de PRE para identi-

**Figura 2.** Potencial relacionado con eventos durante la realización de una *Stop Signal Task*. Se observan variaciones en la amplitud del componente electrofisiológico N2 al comparar las condiciones de inhibición exitosas (línea continua) y fallidas (línea discontinua).



ficar las alteraciones en múltiples dominios del procesamiento cognitivo en el TDAH. La mayoría se han enfocado en el análisis de componentes de algunas de las siguientes actividades cognitivas: preparación y anticipación de las respuestas motoras, atención, motivación y refuerzo, y control inhibitorio.

#### **Preparación y anticipación de las respuestas motoras**

Se ha identificado una reducción de la amplitud del componente CNV (*contingent negative variation*), asociado con el procesamiento de la expectativa durante la realización de tareas de cambio atencional y anticipación representados en diferencias en la amplitud de los componentes P1 y N2 en sujetos con el trastorno [43], y fallos en el procesamiento premotor, manifestadas como producto de la diferencia en la amplitud contralateral, que precede el inicio de la respuesta motora en relación con la extremidad ( $F_{(2,37)} = 3,77; p < 0,05$ ) y el movimiento de la mano requerido ( $F_{(1,38)} = 7,27; p < 0,01$ ) [44], lo cual se ha evidenciado en la modulación del componente LRP (*lateralized readiness potential*) [45].

#### **Atención**

Aunque, paradójicamente, algunos de los estudios de PRE sugieren una capacidad atencional intacta y una mayor distribución de los recursos atencionales, particularmente a nivel espacial [46], la mayoría de las investigaciones informan déficits en procesos preatencionales, asociados al incremento de la latencia en potenciales evocados auditivos tempranos

–*Brainstem Auditory Evoked Potentials* (BAEP) [47]–, fallos en tareas de atención sostenida que diferencian sujetos con el trastorno de controles (componentes de tipo P2, N2 [48]), alteraciones en el procesamiento inhibitorio sensorial (MMN [49]), o la combinación de éstas con diferentes procesos cognitivos modulados en paradigmas de tipo auditivo y visual en sujetos con TDAH [50].

#### **Motivación y refuerzo**

Adicionalmente, los estudios de PRE han identificado problemas en el procesamiento del refuerzo y el castigo en sujetos con TDAH [51], manifestados en alteraciones en los componentes ERN (*error related negativity*) y FRN (*feedback related negativity*), asociados al procesamiento del error en la respuesta, o, al analizar que los resultados de una respuesta fueron ‘peores de lo esperado’ [15,52,53], específicamente se ha informado una menor amplitud en el ERN en electrodos frontocentrales para el grupo de sujetos con TDAH respecto a los controles ( $F_{(1,18)} = 5,3; p < 0,03$ ) [54]. En esta línea, otras técnicas, como el registro cuantitativo del electroencefalograma (qEEG), han permitido identificar perfiles atípicos [55] relacionados con el aumento de actividad theta preestímulo u ondas anormales de baja frecuencia en tareas que promueven la activación de procesos motivacionales [50].

#### **Control inhibitorio**

Finalmente, en apoyo al supuesto del control inhibitorio como déficit neuropsicológico primario en el TDAH [56], los estudios con PRE han descrito diferencias en la latencia, la amplitud y la topografía del complejo P2/N2 durante la realización de tareas de tipo *go/no go* en los sujetos con TDAH, en comparación con los controles sanos [21,57]. Por su parte, estudios usando la *Stop Signal Task* han demostrado que la tarea se comporta como una medida altamente específica y robusta en la evaluación del control inhibitorio asociado con la detención de la respuesta en curso en sujetos con TDAH [58]. Así, consistentemente, se ha descrito modulación del N2 en la región frontocentral derecha frente a la aparición de una señal de parada (Fig. 2), y, a su vez, una relación entre el aumento de la amplitud del N2 en la región frontocentral y la disminución del SSRT en inhibiciones exitosas [54,59-62]. Adicionalmente, se ha identificado modulación diferencial del N2 en sujetos no afectados ligados al *locus 4q13.2* en familias con múltiples probandos con TDAH respecto a sujetos controles ( $F_{(1,64)} = 4,5; p = 0,04$ ) [22].

Adicionalmente, los estudios de PRE en el TDAH han sido complementados con el análisis de las re-

des de modo de descarte y con la actividad electrofisiológica en reposo registrada durante el EEG. En niños con TDAH, se ha sugerido la existencia de fluctuaciones atencionales espontáneas asociadas con variaciones en los ritmos de baja frecuencia (0,02-0,2 Hz) en las redes de modo de descarte, encargadas de sostener el estado de reposo en situaciones de baja actividad cognitiva o, en su defecto, de permitir el inicio del procesamiento de la información. Fallos en estas redes pueden interferir con la actividad cognitiva y favorecer la expresión de lapsos atencionales [63,64]. Los estudios en esta línea parecen ofrecer nuevas perspectivas en el avance del reconocimiento de la fisiopatología del TDAH.

En síntesis, si bien las investigaciones neuropsicológicas y las apoyadas en el uso de técnicas de neuroimagen y electrofisiología han evidenciado fallos en un amplio rango en el estado de reposo cerebral y en los procesos cognitivos en el TDAH (control inhibitorio, atención, respuesta a la expectativa, motivación y refuerzo), es importante considerar que la alta heterogeneidad del trastorno y sus comorbilidades incrementan la dificultad para establecer relaciones precisas entre sus bases neurobiológicas y la sintomatología comportamental, lo que promueve la presentación de conclusiones confusas y, a veces, contradictorias, las cuales se fundamentan en las diversas interpretaciones de los resultados del análisis de distintos componentes y el uso de diferentes técnicas y paradigmas experimentales [65].

### Hallazgos neuroquímicos en el TDAH

Los estudios neuroquímicos en el TDAH han postulado que los fallos en la atención, la memoria de trabajo y la función ejecutiva se asocian con alteraciones en la regulación de la dopamina y noradrenalina [66-68]. Estudios en modelos animales han sugerido un decremento relativo en la actividad de la dopamina y un incremento en la actividad de la noradrenalina en la corteza prefrontal de los animales con conductas hiperactivas respecto a los controles [69]. Por su parte, las investigaciones relacionadas con la respuesta al tratamiento farmacológico en el TDAH han mostrado que los medicamentos estimulantes pueden reducir la hiperactividad motora y mejorar la respuesta inhibitoria y el aprendizaje por refuerzo, a partir de la regulación en la activación dopaminérgica ( $D_1$ ,  $D_2$ ) en circuitos del estriado y en la corteza prefrontal y de la sinapsis de la norepinefrina en el *locus coeruleus* y sus proyecciones hacia la corteza [66,70,71]. Como se sabe, los medicamentos psicoestimulantes son potentes inhibidores de la recaptación de la dopa-

mina y la noradrenalina, lo que hace que estos neuroquímicos permanezcan activos durante más tiempo para interactuar con sus receptores en la hendidura sináptica [70,72,73]. Así, la estimulación de los adrenorreceptores  $\alpha_{2A}$  provoca un incremento del disparo dendrítico durante el período de retraso para la selección de una dirección preferente, mientras que moderados niveles de estimulación del receptor  $D_1$  originan la reducción del retraso, generando una selección sin una dirección preferente; este hallazgo podría asumirse como un modelo neuroquímico para representar el control inhibitorio noradenérgico ejercido por la corteza prefrontal [68].

Específicamente, el metilfenidato y la dextroanfetamina son medicamentos psicoestimulantes que favorecen la inhibición por disparo espontáneo de norepinefrina del *locus coeruleus* hacia la corteza prefrontal [67,73]. Conductualmente, se ha identificado que este tipo de medicación expresa un efecto inespecífico sobre la respuesta motora, común en sujetos afectados y no afectados de TDAH [67]. En esta línea se ha propuesto que el metilfenidato favorece el balance en la activación de la corteza prefrontal dorsolateral derecha e inferior izquierda, la corteza cingulada anterior y el cerebelo, decrementa la manifestación de síntomas comportamentales en presencia de variaciones en la activación cortical ( $p < 0$ ) [72], modifica la concentración de metabolitos glutamatérgicos (glutamato/mioinositol, glutamina/mioinositol, glutamato + glutamina/mioinositol) en la corteza cingulada anterior en sujetos de adolescentes con TDAH [74] y apoya la estabilización de la actividad de estructuras subcorticales asociadas con la sintomatología del trastorno (procesamiento temporal, sincronización sensoriomotora y anticipación) [75].

El uso de RMf en niños con TDAH en tratamiento con metilfenidato ha identificado un incremento, respecto al estado basal, en la activación de la corteza prefrontal derecha ( $p < 0,05$ ) durante la ejecución de tareas asociadas con la supresión de la interferencia [72], en la memoria a corto plazo, en regiones frontales, temporales, parietal derecha y cerebelo izquierdo de mujeres adultas con TDAH en tratamiento con medicación psicoestimulante [76], decremento en la variabilidad en los tiempos de reacción en la condición *no go*, mejoría en la respuesta de inhibición [77], y normalización del umbral de desactivación de la red de modo de descarte cerebral en muestras clínicas con TDAH [78]. Estudios de PET han encontrado que dosis terapéuticas de metilfenidato bloquean más del 50% de los transportadores de dopamina y aumentan las concentraciones de dopamina extracelular en los ganglios de

la base de niños con el trastorno, lo que influye en la mejora de los procesos atencionales [79].

Por último, el uso de tomografía simple por emisión de fotón único (SPECT) en niños con TDAH, homocigotos para el alelo de 10 repeticiones y en tratamiento con metilfenidato identificó incremento del flujo sanguíneo en la región medial del lóbulo frontal y en los ganglios basales en niños con la variante genética respecto a un grupo control de referencia (para ambas áreas:  $Z = 2,34$ ;  $p < 0,02$ ) [80]. La evaluación de medicamentos no estimulantes (atomoxetina) asociados con la inhibición de la recaptación de noradrenalina y los agonistas de los adrenorreceptores (clonidina) ha evidenciado utilidad en la mejora inespecífica de la actividad cognitiva en el trastorno [67,69,81]. En conjunto, se sugiere que los medicamentos usados en el tratamiento del TDAH tienen un efecto sobre la mejora global de su sintomatología conductual y cognitiva (atención, supresión de la interferencia, anticipación) en niños, adolescentes y adultos con el trastorno, a partir de la modulación de los mecanismos asociados principalmente con la acción de la dopamina y la noradrenalina.

Otras aproximaciones señalan una alteración en la actividad dopaminérgica como resultado de un desequilibrio en la distribución diferencial de sus receptores, bloqueo en la liberación o incremento en su recaptación en las regiones nigroestriales y mesolímbica [69]. En esta línea, estudios en ratas evidencian que la señalización del D4R es esencial en la expresión de síntomas de hiperactividad juvenil y alteraciones en la respuesta inhibitoria cuando los niveles de dopamina estriatal se reducen el 80-90% respecto a los valores de control [82]. Adicionalmente, se ha sugerido que la reducción en la estimulación de la corteza prefrontal favorece bajos niveles tónicos de dopamina en regiones límbicas, lo que genera una elevada actividad fásica en el núcleo *accumbens* y otras regiones subcorticales, liderada por la inhibición de los autorreceptores, situación que potencia la desregulación motora [69]. Sin embargo, este mecanismo y las hipótesis causales que describen a la dopamina como el desencadenante único de los síntomas del TDAH han demostrado poca posibilidad de replicación [69].

Los hallazgos en genética y respuesta a la medicación han presentado resultados que ponen de manifiesto la participación de los genes adrenérgicos en el desarrollo del TDAH [83]. En contraste, una revisión realizada por Faraone y Mick [84] señala la modulación conjunta de múltiples genes relacionados con la actividad de la dopamina, la serotonina y la noradrenalina (*DRD4*, *DRD5*, *DAT*, *DBH*, *5-HTT*,

*HTR1B*, *SNAP-25*) con valores de asociación logarítmica (LS) de 1,18 a 1,46. Sin embargo, al igual que los estudios previamente descritos, se ha observado baja posibilidad de replicación [84]. Recientemente, un influyente estudio genético en la población de Antioquia identificó una asociación entre la variante *LPHN3*, la respuesta al tratamiento estimulante y la reducción de los síntomas conductuales asociados con el trastorno, y, a su vez, variaciones en los niveles de N-acetilaspártato/creatina asociado al número de copias del haplotipo de protección o susceptibilidad ( $p < 0,05$ ); específicamente, la variante de susceptibilidad demostró decremento de los niveles en el tálamo lateral y medial izquierdo y el estriado derecho, e incremento en el vermis cerebeloso inferoposterior ( $p < 0,05$ ) [85]. Dicho hallazgo apoya la relación de los genes reguladores de la dopamina como parte del desequilibrio neuroquímico observado en el TDAH, manifestado en su expresión conductual, y soporta la importancia que la farmacogenómica tiene en el desarrollo de dianas terapéuticas.

En conjunto, los estudios de los modelos neuroquímicos en el TDAH describen alteraciones en la expresión de la dopamina cerebral y fallos en el disparo de la norepinefrina en el *locus coeruleus*, aspecto que altera el balance bioquímico del cerebro. Asimismo, se ha identificado una moderada utilidad en el manejo de los síntomas del TDAH de los medicamentos diseñados en base a modelos de neurotransmisión. Las limitaciones en el uso de esta aproximación se fundamentan en el aún escaso conocimiento de la farmacodinámica cerebral y su impacto en la expresión del trastorno [69,70,82]. En esta línea, y en forma indirecta, se ha explorado en humanos el efecto del metilfenidato sobre la conducta y cognición de afectados con TDAH, a partir del registro de variaciones en la respuesta funcional en RMf, PET y SPECT [72,74,75,80]. Por último, se señala el papel central que los estudios de farmacogenómica podrían tener en la búsqueda de los mecanismos neuroquímicos implicados en el desequilibrio observado en el trastorno y como herramienta para el diseño de nuevas dianas terapéuticas.

### Hallazgos genéticos en el TDAH

En la década de los noventa se dio inicio a la búsqueda de los genes que predisponen el desarrollo del TDAH y sus comorbilidades, a partir de estudios de gemelos y familias con múltiples afectados. Los resultados de esta búsqueda han permitido establecer modelos de asociación y ligamiento para el trastorno, los cuales postulan la participación de

genes relacionados con la recepción y el transporte de la dopamina (*DRD4 7R*, *DAT 10R* y *DRD5*) [84,86-89]. De forma similar, otras investigaciones señalan alteraciones alélicas en proteínas reguladoras de dopamina, necesarias para la activación de los neurotransmisores como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico, la serotonina y las endorfinas, los cuales se relacionan la generación de 'placer' en regiones límbicas [90,91] y con los sistemas frontales de control inhibitorio [92].

Más recientemente, en un metaanálisis realizado por Zhou et al [93] se revisan siete estudios de ligamiento del genoma, en una muestra de 2.084 sujetos pertenecientes a familias con múltiples afectados con TDAH. Sus hallazgos permitieron establecer una alta replicabilidad y asociación de las regiones 16q22 y 16q24, identificadas en seis de los estudios, con  $LS > 30$ . Cabe destacar que la región 4q13.2 se informó por primera vez en la población de Antioquia [93,94]. Adicionalmente, se ha identificado pleiotropía en los *loci* 4q13.2, 5q33.3, 11q22, 17p11 y 11p15.5, la cual confiere riesgo para el desarrollo de síntomas de TDAH y otras comorbilidades (trastorno disocial de la conducta, trastorno negativista desafiante y abuso y dependencia de sustancias psicoactivas), con un  $LS = 3,5$  cuando se analiza cualquiera de los trastornos por separado, y un  $LS > 14$  cuando se incluyen todas las comorbilidades dentro del modelo [94,95].

Recientemente, un estudio de ligamiento y análisis de regiones diana del genoma (ARB), realizado con una muestra de 16 familias extensas con múltiples afectados ( $n = 433$ ), identificó un ligamiento entre el *locus* 4q13.2 y la sintomatología de TDAH, y describió una asociación entre una variante del gen *LPHN3* ubicado en el L4q13.2 y el trastorno. Estos resultados fueron consistentemente replicados en cinco muestras independientes (España, Alemania, Noruega y Estados Unidos). Se reconoce que el gen *LPHN3* se asocia con el funcionamiento de la corteza cerebral y el incremento del riesgo neuromolecular (*odds ratio* bruto = 1,2) para el desarrollo del TDAH. Dicha variante parece ser altamente responsable de modificaciones en el metabolismo de circuitos neurales de la amígdala, el núcleo caudado, el cerebelo y la corteza cerebral. Se evidenció una menor expresión en el cuerpo calloso, el hipocampo, el polo occipital, los lóbulos frontal y temporal, y el putamen. No se identificó expresión de este gen en el tálamo y la médula espinal. Adicionalmente, este estudio reveló una relación entre esta variante haplotípica y la respuesta a la medicación psicoestimulante ( $p < 0,01$ ); respecto a esta última, se ha descrito cambio en el componente de inatención ( $F_{(2,160)} = 4,32-4,96$ ;  $p < 0,01$ ) y en el

componente de hiperactividad-impulsividad ( $F_{(2,160)} = 3,53$ ;  $p = 0,03$ ) de la escala SWAN antes y después del tratamiento farmacológico, aspecto que estaría apoyando la importancia del *LPHN3* en la patogénesis del TDAH [85].

En conjunto, los hallazgos descritos hasta el momento permiten apoyar la hipótesis de la participación de genes de la dopamina en el desarrollo del TDAH. Sin embargo, la heterogeneidad de los síntomas presentes en el trastorno y sus comorbilidades han dificultado el establecimiento del efecto que esta predisposición genética tiene sobre la cognición y la conducta de los afectados. En respuesta a esta dificultad, el avance de las investigaciones ha permitido que las neurociencias cognitivas y la genética articulen sus esfuerzos para estudiar con mayor precisión la heredabilidad de los comportamientos y procesos cognitivos asociados al TDAH, a partir de la consideración de los modelos de endofenotipo [14,96-98].

El modelo de endofenotipo de Gottesman y Shields [99], retomado actualmente [100, 101], supone que hay una predisposición o vulnerabilidad básica que debe tener las siguientes características:

- Aparece con mayor frecuencia en sujetos afectados con el trastorno.
- Tiene una expresión parcial en sus familiares no afectados.
- Presenta agregación familiar identificable.
- Es susceptible de establecerse como rasgo cuantitativo.
- Permite determinar con más exactitud la etiología genética.

Bajo esta perspectiva, lo heredado en el TDAH sería un rasgo cuantitativo, como producto de una expresión extrema de puntuaciones (colas positivas y negativas), que tienen una distribución normal en la población general. En otras palabras, estos autores no hacen referencia al diagnóstico categórico en su totalidad y, por el contrario, proponen hacer los estudios tomando en consideración variables cuantitativas, provenientes de las escalas estandarizadas de la conducta y las emociones, o de estudios neurofuncionales o de evaluaciones neuropsicológicas controladas [102].

En base a estos parámetros, se han postulado principalmente alteraciones en los sistemas de control del tiempo y búsqueda de novedad asociados a los genes *DRD4* y *DRD4R7* en el *locus* 11p15.5, aversión a la espera ligada al *DAT1* (*SLC6A3*) (5p15.33) y al polimorfismo *DRD4R7*, disfunción de la memoria de trabajo verbal asociada a los marcadores DS105 y DS306 (6p), o un síndrome de despreocu-

pación extrema, acompañado de dificultades para hacer esfuerzos frente a los problemas, alteraciones significativas en el control inhibitorio, conductas irresponsables, desconsideradas y procrastinación persistente, síntomas que estarían formando el fenotipo de TDAH asociado con los *loci* 4q13.2 y 11p15.5 [102-104].

En esta misma línea, un estudio tuvo por objeto establecer la asociación del desempeño en tareas de atención y la predisposición genética en un grupo de niños (336 niños de 6 a 11 años) afectados y no afectados, provenientes de familias con múltiples casos de TDAH del aislado genético de Antioquia. Se pudo identificar asociación y transmisión hereditaria de las variables de cociente intelectual total, diseño con bloques, porcentaje de respuestas correctas, errores por omisión en una tarea de vigilancia continua y en la copia de la figura compleja de Rey. Estos hallazgos parecen apoyar el modelo de endofenotipos previamente descrito, el cual, en interacción con otros factores de riesgo, podría explicar los síntomas presentes en el TDAH de los miembros afectados de estas familias y evidenciados con menor intensidad en los no afectados [105]. En esta línea, un estudio en 291 niños gemelos de 24 meses de edad demostró una asociación fenotípica entre el control inhibitorio y dos áreas de desajuste comportamental (correlación =  $-0,13$  a  $-0,57$ ;  $p < 0,05$ ) [106].

En síntesis, los estudios en esta área han mostrado evidencia que valida la asociación entre regiones de ligamiento del genoma y el fenotipo de la conducta del TDAH. Dicha asociación parece seguir un patrón de funcionamiento pleiotrópico de penetrancia variada, que, en interacción con factores ambientales, favorecería la heterogeneidad en la expresión de síntomas en los afectados. A su vez, se reconoce que lo que se hereda en el trastorno es una predisposición-fragilidad básica manifestada en la presencia de uno o más déficits cognitivos, conductuales o emocionales primarios, comunes a los sujetos ligados a la variante genética. De forma similar, la identificación de la variante del gen *LPHN3* en el *locus* 4q13.2 en la población antioqueña ha favorecido el reconocimiento del rasgo cuantitativo heredado, asociado con la dimensión del control cognitivo [22]. Con estos elementos y reconociendo que los estudios que usan diseños de casos y controles y muestras genéticas de sujetos afectados y sus familiares no afectados han informado características específicas del trastorno que se relacionan con diferencias en el funcionamiento ejecutivo, un perfil estructural y funcional propio caracterizado por cambios en el volumen y activación de la es-

tructuras prefrontales, estriado y núcleo caudado, una modulación en el sistema dopaminérgico que se asocia con la efectividad en la respuesta en el tratamiento y la presencia de regiones de ligamiento y variantes genéticas correlacionadas con el fenotipo categórico y sus comorbilidades, se puede sugerir que la evidencia convergente apoya la validez neurobiológica y genética del constructo de TDAH.

### Hacia un constructo multimodal del TDAH en el DSM-5

La revisión presentada evidencia cómo el estudio del TDAH se limita al uso de modelos teóricos que se distancian del reconocimiento de las diferencias individuales, o su análisis se focaliza ya sea en un nivel de descripción del fenómeno (p. ej., genético) o en el estudio de un déficit único (p. ej., atención), con poca especificidad y sensibilidad en relación con los planteamientos del DSM-IV [107].

Históricamente, las diferentes versiones del DSM se han constituido en el instrumento que ha establecido criterios diagnósticos para el TDAH. En sus primeras ediciones, éstos se basaron en la descripción de las características clínicas y posteriormente se focalizaron tanto en la consistencia interna como en la validez de criterio y estructura de los síntomas, lo que permitió el reconocimiento epidemiológico y categórico del trastorno, que distingue casos de controles. Pese a los esfuerzos por establecer criterios que favorecieran el diagnóstico del TDAH, este primer nivel de comprensión del trastorno, aportado por el DSM, no ha contribuido de manera sólida a su comprensión causal. En consecuencia, el clínico y el investigador quedan desprovistos de herramientas para realizar un diagnóstico etiológico y, además, se favorecen los fallos en el establecimiento del diagnóstico principal y diferencial, así como en el establecimiento de sus comorbilidades.

Basados en las limitaciones señaladas, se considera que lo indicado para lograr un diagnóstico comprensivo del TDAH sería obtener información colateral que permitiera precisar su perfil sintomático o el fenotipo neurobiológico, con base en la consideración de modelos de alteraciones funcionales. En respuesta a esto, las perspectivas de investigación más recientes destacan la necesidad de realizar un abordaje multinivel que permita comprender con precisión las características neurobiológicas implicadas en el desarrollo y curso del trastorno [11,108, 109]. La aproximación multinivel propuesta por Cacioppo et al [109] sugiere el desarrollo de un marco conceptual común y transferible, que reconozca di-



ferentes enfoques en el estudio de los sustratos neurales y mecanismos de producción del comportamiento (neurociencias, genética, anatomía, psicología, sociología), y que, a su vez, permita crear interconexiones y teorías comprensivas que integren los avances científicos encontrados en cada una de estas áreas [109]. En base a este modelo, la propuesta para nuevas versiones del DSM se fundamentaría en ofrecer al clínico otros niveles de análisis que le permitieran comprender, de manera multifactorial, la interacción que los síntomas tienen con aspectos fundamentales como la actividad cerebral, la estructura neuroanatómica, la expresión de los neurotransmisores y la actividad electrofisiológica durante la ejecución de tareas cognitivas. Con estas consideraciones, podría sugerirse que un modelo de análisis que tenga en cuenta múltiples vías o niveles de comprensión del fenómeno (epidemiológico, genético, neurológico, cognitivo, evolutivo y ambiental) debería ser más sensible al momento de estudiar y modelar el constructo del TDAH.

En este apartado se retomará el concepto de aproximación multinivel [109] para sustentar la creación de una propuesta escalar para el estudio del TDAH. Esta propuesta busca plantear el desarrollo de una guía de trabajo para el manejo sistemático de la información clínica, como estrategia útil en la consolidación de conocimientos investigadores de alto nivel, la articulación parsimoniosa de cada uno de los niveles de comprensión del fenómeno y el avance en el reconocimiento de la fisiopatología del trastorno.

Así, la exploración se inicia en el 'nivel probable', en el cual se evalúan los síntomas asociados con la expresión de los trastornos disruptivos de la conducta y se hace la clasificación presuntiva y epidemiológica de los sujetos dentro del grupo de casos. Este nivel requiere personal con entrenamiento en el uso de los criterios del DSM-IV para el diagnóstico del TDAH y las escalas de cribado de la conducta y, a su vez, conocimientos generales del neurodesarrollo infantil y adolescente. La información recogida deberá describir conductas y síntomas asociados con el TDAH y servirá como inicio para la exploración clínica. Este nivel presenta limitaciones asociadas a la poca especificidad y ofrece escasa información para el inicio de tratamientos farmacológicos.

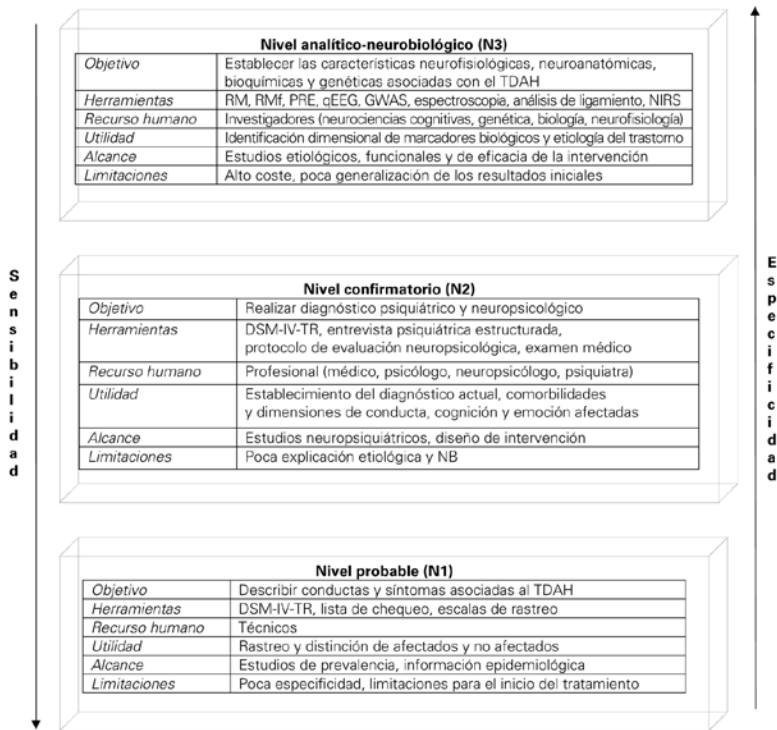
El 'nivel confirmatorio' se fundamenta en la realización de una exploración neuropsiquiátrica como criterio de referencia para la confirmación del trastorno, acompañada por una valoración médica general y una evaluación neuropsicológica que incluya dimensiones de la conducta, la cognición y la emoción. La utilidad de este nivel estaría en el logro de mayor precisión diagnóstica, el establecimiento

del curso, pronóstico y diagnósticos diferenciales o comorbilidades, y el reconocimiento de alteraciones cognitivas, emocionales y médicas asociadas a la presentación de los síntomas. En algunos casos, esta exploración podría indagar la presencia de síntomas del trastorno en familiares de primer grado, como estrategia para el inicio de estudios genéticos o para la confirmación de casos dudosos. Este nivel puede ser evaluado por profesionales y especialistas (médico, psicólogo, neuropsicólogo, psiquiatra) y se sugiere el uso de la entrevista psiquiátrica estructurada, la evaluación neuropsicológica y el examen médico. Este nivel permitirá un reconocimiento en profundidad del paciente, favorecerá la selección de estrategias de intervención (psicoterapia, farmacológica o terapia combinada) y el desarrollo de apoyos educativos. La información obtenida en él, no permitirá aún el desarrollo de modelos explicativos neurobiológicos (genéticos, electrofisiológicos, moleculares).

El 'nivel analítico-neurobiológico' parte de las evaluaciones previas con el objeto de establecer los mecanismos neurobiológicos implicados en el desarrollo y evolución del TDAH, y aproximarse a la realización de diagnósticos etiológicos basados en modelos de las neurociencias (genético, anatómico, bioquímico, neurofisiológico). El estudio de este nivel se fundamenta, principalmente, en el uso de técnicas de las neuroimágenes funcionales, nucleares y electrofisiológicas (RM, RMf, PRE, qEEG) y la aplicación de análisis genéticos (estudios de asociación del genoma completo, análisis de ligamiento). La implementación de estas metodologías debería ser realizada por investigadores del área de las neurociencias y afines. Este nivel de comprensión del fenómeno permite el estudio dimensional de marcadores biológicos, endofenotipos y componentes que forman parte de la etiología multifactorial del trastorno y posibilitan la creación de teorías integrativas-multinivel para la comprensión del TDAH. Se estima que el alto coste de ejecución y la poca generalización de los resultados iniciales podrían ser los principales obstáculos para su implementación.

De esta forma, se sugiere que las futuras versiones del DSM ofrezcan una guía de trabajo útil para el diagnóstico multinivel del TDAH, que involucre los tres niveles propuestos previamente. En ella se debería hacer énfasis en la recolección sistemática e interactiva de la información, la primera referida al seguimiento de un orden progresivo de evaluación y la segunda a la posibilidad de regresar a niveles previos para ampliar o complementar información. En conjunto, estas dos características favorecerían la posibilidad de estudiar poblaciones con trastor-

**Figura 3.** Guía para el estudio multinivel del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Se señalan las características y alcance de cada uno de los niveles en relación con el diagnóstico del trastorno.



nos disruptivos del comportamiento y serían de elevada utilidad en grupos con alta prevalencia del trastorno (aislado genético de Antioquia). Adicionalmente, esta guía favorecería el desarrollo de diagnósticos tempranos o previos a la aparición de síntomas y comorbilidades (familiares en primer grado de sujetos afectados con TDAH) y el diseño de propuestas de intervención adaptadas a estos hallazgos, que disminuyan la progresión de los síntomas, el impacto del trastorno en la vida cotidiana (ambientes escolares, sociales, familiares) y sus costes para el sistema de salud. Con esta información, se sugiere la revisión empírica de esta propuesta como una guía para el estudio multinivel del TDAH (Fig. 3).

### Conclusiones

Esta revisión permite señalar que el TDAH es un constructo válido desde el punto de vista estadístico y neurobiológico, en especial cuando se diagnóstica desde una aproximación comprensiva, que incluya

el estudio de sus síntomas primarios, comorbilidades y diagnóstico diferencial, así como su fisiopatología, neurobiología y genética. Adicionalmente, se acepta que el TDAH presenta marcadores en distintos dominios (genéticos, neurológicos, cognitivos, ambientales), que requerirían múltiples herramientas de estudio, pues la consideración de cada una de manera individual sólo ofrecería una comprensión relativamente parcial de su propio nivel de descripción. El desarrollo de una teoría única para todos los dominios no parece ser una estrategia adecuada; por el contrario, la convergencia y coconstrucción de las teorías (de lo molecular al procesamiento cognitivo y social) evitan esta tendencia y facilitan, asimismo, el desarrollo de modelos multinivel [110].

Por su parte, se sugiere que futuras versiones del DSM deberían validar los síntomas del TDAH con base en criterios estadísticos que se acompañen de los resultados de las investigaciones en genética, neurociencias cognitivas, farmacología, psicología, psiquiatría y neurología, las cuales pueden brindar mayores elementos para el establecimiento de diagnósticos multinivel, que trasciendan las aproximaciones estadísticas, buscando el estudio del nivel funcional. La consideración de estos aportes permitirá establecer cursos y pronósticos más certeros, en la medida en que podrán focalizar sus análisis en su expresión conductual, la etiología funcional, los marcadores biológicos y los endofenotipos que lo acompañan. Por último, esta revisión propone la construcción, para futuras versiones del DSM, de una guía para el diagnóstico multinivel del TDAH, útil para clínicos e investigadores, que favorezca la evaluación sistemática e interactiva del trastorno e inicie el cribado de los síntomas y la generación de diagnósticos presuntivos hacia la construcción de modelos neurobiológicos analíticos, basada en árboles de decisiones en función de los objetivos y nivel (presuntivo, confirmatorio, analítico-neurobiológico) de la evaluación.

### Bibliografía

1. Trujillo-Orrego N, Pineda DA, Uribe LH. Validez del diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad: de lo fenomenológico a lo neurobiológico (I). *Rev Neurol* 2012; 54: 289-302.
2. American Psychiatric Association. DSM-II. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, second edition. Washington DC: APA; 1968.
3. American Psychiatric Association. DSM-III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition. Washington DC: APA; 1980.
4. American Psychiatric Association. DSM-III-R. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition, revised. Washington DC: APA; 1987.
5. American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico

- y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición. Barcelona: Masson; 1995.
6. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, texto revisado. Barcelona: Masson; 2000.
  7. McBurnett K, Pfiffner LJ, Willcutt E, Tamm L, Lerner M, Ottolini YL, et al. Experimental cross-validation of DSM-IV types of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 17-24.
  8. Koschack J, Kunert HJ, Derichs G, Weniger G, Irle E. Impaired and enhanced attentional function in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2003; 33: 481-9.
  9. Huang-Pollock CL, Nigg JT. Searching for the attention deficit in attention deficit hyperactivity disorder: the case of visuospatial orienting. *Clin Psychol Rev* 2003; 23: 801-30.
  10. Shen IH, Tsai SY, Duann JR. Inhibition control and error processing in children with attention deficit/hyperactivity disorder: an event-related potentials study. *Int J Psychophysiol* 2011; 81: 1-11.
  11. Adams ZW, Roberts WM, Milich R, Fillmore MT. Does response variability predict distractibility among adults with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Psychol Assess* 2011; 23: 427-36.
  12. López-Villalobos JA, Serrano-Pintado I, Andrés-De Llano JM, Sánchez-Mateos JD, Alberola-López S, Sánchez-Azón MI. Utilidad del test de Stroop en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2010; 50: 333-40.
  13. Nigg JT. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1424-35.
  14. Crosbie J, Pérusse D, Barr CL, Schachar RJ. Validating psychiatric endophenotypes: inhibitory control and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 40-55.
  15. Holroyd CB, Baker TE, Kerns KA, Müller U. Electrophysiological evidence of atypical motivation and reward processing in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2234-42.
  16. Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29: 541-56.
  17. Toplak ME, Dockstader C, Tannock R. Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *J Neurosci Methods* 2006; 151: 15-29.
  18. Aycicegi-Dinn A, Derwent-Ozbek S, Yazgan Y, Bicer D, Dinn WM. Neurocognitive correlates of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a Turkish sample. *Atten Defic Hyperact Disord* 2011; 3: 41-52.
  19. Lijffijt M, Kenemans JL, Verbaten MN, Van Engeland H. A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *J Abnorm Psychol* 2005; 114: 216-22.
  20. Pineda DA, Puerta IC, Aguirre DC, García-Barrera MA, Kamphaus RW. The role of neuropsychologic tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 373-81.
  21. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1336-46.
  22. Trujillo-Orrego N, García-Barrera MA, Holroyd CB, Pineda DA. Examining the feasibility of N200 as an endophenotype candidate in a genetic isolate of familiar type ADHD [abstract]. *Atten Defic Hyperact Disord* 2011; 3: 184.
  23. Soliva-Vila JC, Vilarroya-Oliver O. Aportaciones de la resonancia magnética estructural al esclarecimiento de la neurobiología del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: hacia la identificación de un fenotipo neuroanatómico. *Rev Neurol* 2009; 48: 592-8.
  24. Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis AC, Kaysen D, et al. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1791-6.
  25. Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, et al. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 795-807.
  26. García-Barrera MA, Hatter J, Trujillo-Orrego N, Gicas K, Wilson J, Hynd GW. Subregional parcellation and segmentation of the prefrontal cortex in children –protocol calibration. *Frontiers in Human Neurosciences. Conference Abstract: The 20th Annual Rotman Research Institute Conference. The frontal lobes. March 2010. doi: 10.3389/conf.fnins.2010.14.00061.*
  27. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 540-9.
  28. Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931: 33-49.
  29. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, García-Segura JM, Quiñones-Tapia D. Neuroimagen en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 3): S125-33.
  30. Eriksen CW. The flankers task and response competition: a useful tool for investigating a variety of cognitive problems. *Visual Cognition* 1995; 2: 101-18.
  31. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 159-62.
  32. Jodo E, Kayama Y. Relation of a negative ERP component to response inhibition in a go/no-go task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82: 477-82.
  33. Logan GD, Cowan WB. On the ability to inhibit thought and action: a theory of an act of control. *Psychol Rev* 1984; 91: 295-327.
  34. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 1051-62.
  35. Rubia K, Smith A, Taylor E. Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychol* 2007; 13: 276-304.
  36. Durston S, Konrad K. Integrating genetic, psychopharmacological and neuroimaging studies: a converging methods approach to understanding the neurobiology of ADHD. *Dev Rev* 2007; 27: 374-95.
  37. Cubillo A, Halari R, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *Psychiatry Res* 2011; 193: 17-27.
  38. Lou HC, Rosa P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, Cumming P, et al. ADHD: increased dopamine receptor availability linked to attention deficit and low neonatal cerebral blood flow. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 179-83.
  39. Krause J. SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 611-25.
  40. Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* 2007; 29: 83-91.
  41. Di Martino A, Scheres A, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Shehzad Z, et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2735-47.
  42. Uddin LQ, Kelly AM, Biswal BB, Margulies DS, Shehzad Z, Shaw D, et al. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J Neurosci Methods* 2008; 169: 249-54.
  43. Revol O, Fournier P, Manguière F, García-Larrea L. Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children:

- an ERP study using the Posner paradigm. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 44-57.
44. Steger J, Imhof K, Coutts E, Gundelfinger R, Steinhausen HC, Brandeis D. Attentional and neuromotor deficits in ADHD. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 172-9.
  45. Gratton G, Coles MG, Sirevaag EJ, Eriksen CW, Donchin E. Pre- and poststimulus activation of response channels: a psychophysiological analysis. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1988; 14: 331-44.
  46. López V, López-Calderón J, Ortega R, Kreither J, Carrasco X, Rothhammer P, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2540-8.
  47. Lahat E, Avital E, Barr J, Berkovitch M, Arlazoroff A, Aladjem M. BAEP studies in children with attention deficit disorder. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 119-23.
  48. Heinrich H, Moll GH, Dickhaus H, Kolev V, Yordanova J, Rothenberger A. Time-on-task analysis using wavelet networks in an event-related potential study on attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1280-7.
  49. Naatanen R, Alho K. Mismatch negativity: a unique measure of sensory processing in audition. *Int J Neurosci* 1995; 80: 317-37.
  50. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 184-98.
  51. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant JA. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 183-213.
  52. Van Meel CS, Heslenfeld DJ, Oosterlaan J, Sergeant JA. Adaptive control deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the role of error processing. *Psychiatry Res* 2007; 151: 211-20.
  53. Liotti M, Pliszka SR, Perez R, Kothmann D, Woldorff MG. Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex* 2005; 41: 377-88.
  54. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121: 65-94.
  55. Cornelio-Nieto JO, Borbolla-Sala ME, Gallegos-Dimas A. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S97-101.
  56. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici M. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006; 6: 18-30.
  57. Trujillo-Orrego N. El N200: una señal electrofisiológica asociada con el control inhibitorio como candidato a endofenotipo del trastorno por déficit de atención/hiperactividad familiar. *Rev Neurol* 2011; 53: 35-43.
  58. Liotti M, Pliszka SR, Perez R 3rd, Luus B, Glahn D, Semrud-Clikeman M. Electrophysiological correlates of response inhibition in children and adolescents with ADHD: influence of gender, age, and previous treatment history. *Psychophysiology* 2007; 44: 936-48.
  59. Pliszka SR, Liotti M, Woldorff MG. Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 238-46.
  60. Van Boxtel GJ, van der Molen MW, Jennings JR, Brunia CH. A psychophysiological analysis of inhibitory motor control in the stop-signal paradigm. *Biol Psychol* 2001; 58: 229-62.
  61. Senderecka M, Grabowska A, Szweczyk J, Gerc K, Chmylak R. Response inhibition of children with ADHD in the Stop Signal Task: an event-related potential study. *Int J Psychophysiol* 2011; Jun 10. [Epub ahead of print].
  62. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 977-86.
  63. Helps SK, Broyd SJ, James CJ, Karl A, Chen W, Sonuga-Barke EJ. Altered spontaneous low frequency brain activity in attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res* 2010; 1322: 134-43.
  64. Lazzaro J, Anderson J, Gordon E, Clarke S, Leong J, Meares R. Single trial variability within the P300 (250-500 ms) processing window in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1997; 73: 91-101.
  65. Arnsten AF. Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of 'representational knowledge': a rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness. *Cereb Cortex* 2007; 17: i6-15.
  66. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action inattention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998; 94: 127-52.
  67. Levy F. Dopamine vs noradrenaline: inverted-U effects and ADHD theories. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43: 101-8.
  68. Russell VA. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder –the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res* 2002; 130: 191-6.
  69. Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 2002; 130: 65-71.
  70. Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 1919-31.
  71. Castellanos FX, Acosta MT. Hacia un entendimiento de los mecanismos moleculares de los tratamientos farmacológicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S155-60.
  72. Lee YS, Han DH, Lee JH, Choi TY. The effects of methylphenidate on neural substrates associated with interference suppression in children with ADHD: a preliminary study using event related fMRI. *Psychiatry Investigation* 2010; 7: 49-54.
  73. Eagle DM, Bari A, Robbins TW. The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 199: 439-56.
  74. Hammerness P, Biederman J, Petty C, Henin A, Moore CM. Brain biochemical effects of methylphenidate treatment using proton magnetic spectroscopy in youth with attention-deficit hyperactivity disorder: a controlled pilot study. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18: 34-40.
  75. Rubia K, Noorloos J, Smith A, Gunning B, Sergeant J. Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing. *J Abnorm Child Psychol* 2003; 31: 301-13.
  76. González-Garrido AA, Barrios FA, De la Serna-Tuya JM, Cocula-León H, Gómez-Velázquez FR. Metilfenidato y memoria a corto plazo en mujeres jóvenes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Estudio de resonancia magnética funcional. *Rev Neurol* 2009; 48: 509-14.
  77. Nandam LS, Hester R, Wagner J, Cummins TD, Garner K, Dean AJ, et al. Methylphenidate but not atomoxetine or citalopram modulates inhibitory control and response time variability. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 902-4.
  78. Liddle EB, Hollis C, Batty MJ, Groom MJ, Totman JJ, Liotti M, et al. Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 761-71.
  79. Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord* 2002; 6 (Suppl 1): S31-43.
  80. Rohde LA, Roman T, Szobot C, Cunha RD, Hutz MH, Biederman J. Dopamine transporter gene, response to methylphenidate and cerebral blood flow in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Synapse* 2003; 48: 87-9.
  81. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ. Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1165-74.

82. Avale ME, Falzone TL, Gelman DM, Low MJ, Grandy DK, Rubinstein M. The dopamine D4 receptor is essential for hyperactivity and impaired behavioral inhibition in a mouse model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 718-26.
83. Comings DE, Gade-Andavolu R, González N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000; 57: 178-96.
84. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33: 159-80.
85. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT, Shively S, Stanescu H, Wallis D, et al. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 1053-66.
86. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Lopera F, Pineda D, Palacio JD, García M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): feasibility of linkage analysis in a genetic isolate using extended and multigenerational pedigrees. *Clin Genet* 2002; 61: 335-43.
87. Lopera F, Palacio L, Jiménez I, Villegas P, Puerta I, Pineda D, et al. Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención (DDA). *Rev Neurol* 1999; 28: 660-4.
88. Acosta MT, Arcos-Burgos M, Muenke M. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): complex phenotype, simple genotype. *Genet Med* 2004; 6: 1-15.
89. Barnes JJ, Dean AJ, Nandam LS, O'Connell RG, Bellgrove MA. The molecular genetics of executive function: role of monoamine system genes. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e127-43.
90. Oades RD, Sadile AG, Sagvolden T, Viggiano D, Zuddas A, Devoto P, et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Dev Sci* 2005; 8: 122-31.
91. Lorenzo-Sanz G, Sánchez-Herranz A. Implicación del transportador vesicular de monoaminas en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S103-8.
92. Levy F, Swanson JM. Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 504-11.
93. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1392-8.
94. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Konecki D, Lopera F, Pineda D, Palacio JD, et al. Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 252-9.
95. Jain M, Palacio LG, Castellanos FX, Palacio JD, Pineda D, Restrepo MI, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders: evidence of pleiotropy and new susceptibility loci. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1329-39.
96. Fan J, Wu Y, Fossella JA, Posner M. Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neurosci* 2001; 2: 14.
97. Polderman TJ, Posthuma D, De Sonneville LM, Stins JE, Verhulst FC, Boomsma DI. Genetic analyses of the stability of executive functioning during childhood. *Biol Psychol* 2007; 76: 11-20.
98. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 617-28.
99. Gottesman II, Shields J. Schizophrenia and genetics: a twin study vantage point. New York: Academic Press; 1972.
100. Almasy L, Blangero J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *Am J Med Genet* 2001; 105: 42-4.
101. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-45.
102. Pineda D, Trujillo N. El trastorno de atención-hiperactividad y los trastornos disruptivos de la conducta asociados. In Matute E, Roselli M, eds. *Neuropsicología infantil*. México DF: El Manual Moderno; 2009. p. 261-83.
103. Lynn DE, Lubke G, Yang M, McCracken JT, McGough JJ, Ishii J, et al. Temperament and character profiles and the dopamine D4 receptor gene in ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 906-13.
104. Trujillo-Orrego N, Pineda DA, Arango CP, Puerta IC, Lopera F, Aguirre-Acevedo DC, et al. Dimensiones del fenotipo conductual del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos de familias antioqueñas utilizando la escala Wender-Utah en español. *Rev Neurol* 2009; 48: 400-6.
105. Pineda DA, Lopera F, Puerta IC, Trujillo-Orrego N, Aguirre-Acevedo DC, Hincapié-Henao L, et al. Potential cognitive endophenotypes in multigenerational families: segregating ADHD from a genetic isolate. *Atten Defic Hyperact Disord* 2011; 3: 291-9.
106. Gagne JR, Saudino KJ, Asherson P. The genetic etiology of inhibitory control and behavior problems at 24 months of age. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 1153-63.
107. Huang-Pollock CL, Nigg JT, Carr TH. Deficient attention is hard to find: applying the perceptual load model of selective attention to attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 1211-8.
108. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 2005; 28: 397-419.
109. Cacioppo JT, Berntson GG, Sheridan JF, McClintock MK. Multilevel integrative analyses of human behavior: social neuroscience and the complementing nature of social and biological approaches. *Psychol Bull* 2000; 126: 829-43.
110. Cosmelli D, Ibáñez A. Human cognition in context: on the biologic, cognitive and social reconsideration of meaning as making sense of action. *Integr Psychol Behav Sci* 2008; 42: 233-44.

## Diagnostic validity of attention deficit/hyperactivity disorder: from phenomenology to neurobiology (II)

**Summary.** The diagnostic criteria for the attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) were defined by the American Psychiatric Association in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth version*. ADHD is a neuropsychiatric disorder associated with impairments in everyday life and behavioral dysregulation (i.e. inattention, hyperactivity and impulsivity), and it has showed empirical evidence from clinical, pharmacological, and psychometric studies. Nevertheless, the role of neurobiological impairments in the presentation of the symptoms remains unclear. For this paper, the authors reviewed Spanish and English literature that support the neurobiological validity of the disorder, aimed to present evidence associated with its cognitive and behavioral phenotype (e.g. in: neuropsychology, electrophysiology, structural and functional magnetic resonance imaging, neurochemistry and genetics). Additionally, an integrative theoretical clinical and scientific proposal is presented. Finally, the introduction of neurobiological marker as part of the definitive diagnosis is suggested, as a started point for the identification of therapeutic targets.

**Key words.** Attentional deficit/hyperactivity disorder. Cognitive neuroscience. Multilevel approach. Neurobiological validity.