

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



**FACTORES PERINATALES Y DE HISTORIA FAMILIAR
ASOCIADOS AL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN
E HIPERACTIVIDAD EN NIÑOS DE LA REGIÓN CENTRAL
VENEZOLANA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Susana Barradas Corea

Bajo la dirección de la doctora

Eutiquiana Toledo Ruiz

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

FACTORES PERINATALES Y DE HISTORIA FAMILIAR
ASOCIADOS AL TRASTORNO POR DÉFICIT DE
ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD EN NIÑOS DE LA
REGIÓN CENTRAL VENEZOLANA

Trabajo de Investigación para optar por el título de Doctor en Neurociencia

María Susana BARRADAS CORREA

Tutora
Dra. Eutiquiana TOLEDO RUIZ

Madrid, abril de 2012

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Eutiquiana Toledo Ruiz, por su carácter espléndido al otorgar conocimiento, comprensión y esperanza cada vez que hizo falta. También agradezco a Iris Sztul, quien me introdujo en el tema de este trabajo.

Al Doctor Víctor Jaimes, Jefe del Departamento de Neuropediatría y del Postgrado, con el mismo nombre, del Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas, sin cuyo apoyo no habría sido posible la recolección de la muestra de niños y padres. Espero continuemos el trabajo iniciado. Queda mucho por decir.

A la Doctora Rocío Vegas, Jefa del Departamento de Neurociencia de la Escuela de Psicología de la Universidad Central de Venezuela, por haber leído toda la investigación y darme su opinión crítica oportuna.

Al Departamento de Psiquiatría del Hospital Vargas de Caracas, especialmente a Psiquiatría Infantil, del que he recibido el apoyo necesario para realizar esta investigación. Al Doctor Leopoldo Rendón por la comprensión y los arreglos de horario que permitieron llevar a cabo el trabajo durante el año 2010 y primer trimestre del 2011.

Al Doctor Leopoldo Sánchez, del Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina, Escuela Vargas, Universidad Central de Venezuela, por el apoyo en el procesamiento estadístico de los datos.

A mi madre Carmen y mi nana Nancy, quienes han sabido cuidarme durante todo este intenso período.

A mis hijas Isabela y María Susana: por ellas y para ellas es este esfuerzo, en este momento de mi vida.

A mis compañeras y amigas Angele, Andreina, Marly, Viridiana, Lili, Alba y el grupo de estudio de Inglés que siempre han creído en mí, me han dado ánimo y alegría.

A Dios, por todo.

FACTORES PERINATALES Y DE HISTORIA FAMILIAR ASOCIADOS AL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD EN NIÑOS DE LA REGIÓN CENTRALVENEZOLANA

RESUMEN

Esta investigación es el primer estudio exploratorio sobre una muestra de la población de la región central de Venezuela, que es atendida en el Hospital Vargas de Caracas y en el Miguel Pérez Carreño, ambos hospitales de la capital caraqueña; su primer objetivo será determinar factores etiológicos asociados al diagnóstico de TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad). Según un diseño de investigación retrospectivo, no probabilístico, se seleccionaron, para la primera parte del estudio (factores etiológicos de tipo perinatal), 50 pacientes con diagnóstico TDAH, descartando otras comorbilidades, que contaran con la característica de disponer de ambos padres para las entrevistas. Por otro lado, se seleccionaron de dos colegios de la capital, a 50 niños del Grupo Control, que contaran con la característica de ser sanos y con la misma disponibilidad de ambos padres para ser entrevistados. El nivel socioeconómico, tanto de los pacientes con diagnóstico TDAH como de los niños del Grupo Control, es similar. Los resultados demostraron que el grupo de pacientes con diagnóstico TDAH, denominado Grupo Casos, presenta mayor número de noxas que el Grupo Control y que en la comparación intragrupo, según subtipos de TDAH, el subtipo Combinado destaca significativamente con respecto al Inatento e Hiperactivo. En todos fue característico el predominio de noxas prolongadas en el tiempo, como son las características de temperamento del niño, enfermedades al nacer y enfermedades del primer año. Respecto al segundo objetivo del trabajo, determinar la heredabilidad del TDAH a partir de el diagnóstico retrospectivo que facilita el Wender-Utah, los resultados mostraron que la asociación padre -con diagnóstico retrospectivo de TDAH- de hijo inatento es estadísticamente significativa. Por otro lado, los resultados también revelaron, al analizar los fenotipos conductuales medidos en la escala WURS, que el ser padre de niño hiperactivo se correlaciona, significativamente, en primer lugar, con el factor impulsividad-problemas de comportamiento; en segundo lugar, el padre de niño hiperactivo se correlaciona con impulsividad-hiperactividad y, en tercer lugar, el padre de niño inatento se correlaciona con el factor impulsividad-problemas de comportamiento. De esta manera, habiendo factores ambientales predisponentes, y sugerida como está la heredabilidad del trastorno por vía paterna, los resultados van en la dirección de demostrar que esta muestra de Niños Caso reúne un número significativo de influencias ambientales y de herencia que podrían explicar el origen del trastorno: que el subtipo combinado está significativamente afectado por factores ambientales, mientras que los subtipos inatento e hiperactivo muestran una correlación significativa con la herencia proveniente del padre, con prevalencia del fenotipo

impulsividad-problemas de comportamiento seguido de impulsividad-hiperactividad. Las limitaciones del estudio son las propias de una investigación de carácter retrospectivo, donde la memoria de los hechos, la construcción de la muestra y la validación de instrumentos han de ser controladas en su variabilidad.

Palabras clave: Etiología TDAH, Estudios retrospectivos, Perinatales, Gen-Ambiente, Estudios familiares, Wender-Utah.

ÍNDICE GENERAL

I. MARCO TEÓRICO	1
1.1.Introducción	1
2. Aspectos generales del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)	3
2.1.-Evolución del término	3
2.2.-Epidemiología	4
2.3.-Diagnóstico	8
2.4.-Comorbilidad	14
3. Etiología del TDAH. Factores	18
3.1 Neuroanatómicos	19
3.2 Neuroquímicos	21
3.3 Neuropsicológicos	22
3.4 Genéticos	25
3.4.1 Determinar la heredabilidad del TDAH: los estudios familiares	25
3.4.2 Genética molecular en el TDAH	28
3.4.2.1 Síntesis de catecolamina (Dopamina y Noradrenalina)	30
Receptores de dopamina	30
Transportadores de dopamina	32
Receptores adrenérgicos y transportador noradrenérgico	33

3.4.2.2	Metabolismo de las catecolaminas	34
3.4.2.3	Sistema serotoninérgico	35
3.4.2.4	Otros genes	36
3.5	Interacción gen-ambiente	38
3.6	Ambientales	43
3.6.1	Complicaciones perinatales	43
3.6.1.1	Factores prenatales, de gestación y de tipo biológico	44
3.6.1.2	Estrés perinatal y programación fetal	53
	Estrés Perinatal y TDAH	55
4.	Procesos conductuales y sustrato cerebral del trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad	60
4.1	Procesos conductuales. Las funciones ejecutivas	60
4.1.1	La atención	62
4.1.2	La motivación	63
4.1.3	La memoria y funcionamiento ejecutivo	64
4.1.4	Inhibición de la respuesta	68
4.2	Sustratos cerebrales de las funciones ejecutivas	70
4.2.1	Neuroanatomía funcional de la corteza pre-frontal	70
4.2.2	Imágenes de la función del lóbulo pre-frontal	78
4.2.3	Neuropsicología del pre-frontal lateral crucial en las funciones ejecutivas	80
5.	Evaluación y tratamiento del TDAH	85
5.1	Evaluación	85

5.1.1 Escalas de detección	87
5.1.2 La Pruebas psicológicas	94
5.2 Tratamiento	102
5.2.1 El Tratamiento con medicamentos	102
Mecanismo de acción	105
Eficacia clínica	105
Monitoreo y efectos adversos	106
Consejos de medicación	107
5.2.2 Tratamiento psicoterapéutico	108
5.2.2.1 Inatención y problemas de memoria	108
5.2.2.2 Administración del tiempo	113
5.2.2.3 Solución de problemas	115
5.2.2.4 Impulsividad	117
6. TDAH en adultos	119
6.1 Manifestaciones clínicas en adultos	119
6.2 Evaluación	121
6.2.1 Escalas de evaluación retrospectiva	122
6.2.2 Otras escalas	126
6.2.3 Evaluación neuropsicológica	128
6.3 Tratamiento	147
II OBJETIVOS	131
III MÉTODO	133

Diseño	133
Población	133
Procedimiento	136
Primera parte de la entrevista	136
Instrumentos aplicados en la primera parte de la entrevista	137
Segunda parte de la entrevista	138
Instrumentos aplicados en la segunda parte de la entrevista	138
Procedimiento para el análisis de los resultados	138
Factores etiológicos	138
Estudio de familia sobre herabilidad del TDAH	141
Estadísticos empleados	142
Dificultades metodológicas y de diseño	148
IV RESULTADOS	150
1. Factores perinatales asociados con la aparición del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños de la región central venezolana	150
1.1 Influencia de la historia de embarazos previos de la madre en la presencia o no de TDAH. Comparación de las frecuencias de grupo control y grupo casos TDAH	150
1.1.1 Influencia de la historia de embarazos previos de la madre y su incidencia en los sub-tipos Combinado, Hiperactivo e Inatento del Grupo de casos TDAH.	152
1.2 Influencia de las complicaciones en el momento del parto y características del neonato. Comparación entre Grupo Control y Grupo de casos TDAH	154
1.2.1 Influencia de las complicaciones en el momento del parto (de tipo cualitativo). Incidencia	160

en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento

1.3 Influencia del estado del bebé en el momento del parto y estado de salud y temperamento del niño (desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida). Comparación de las frecuencias de Grupo Control y Grupo casos TDAH	161
1.3.1 Influencia del estado del bebé en el momento del parto y estado de salud y temperamento del niño (desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida). Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento	164
1.4 Influencia de los factores emocionales vividos por la madre durante el embarazo en la incidencia de TDAH. Comparación de las frecuencias entre Grupo de Casos y Control	166
1.4.1 Influencia de los factores emocionales vividos por la madre durante el embarazo en la incidencia de TDAH. Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento	167
1.5 Influencia de los factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño. Comparación de las frecuencias entre Grupo de Casos y Control	169
1.5.1 Influencia de los factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño. Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento	170
2. Resultados del estudio de familia sobre heredabilidad del TDAH, empleando el Cuestionario de Diagnóstico Retrospectivo del TDAH <i>Wender-Utah Scale Rates</i> aplicado a los padres del Grupo Casos TDAH	176
2.1 Correlación entre sexo del paciente, tipo de TDAH, sexo del padre y diagnóstico retrospectivo del TDAH en los padres mediante el <i>Wender-Utah Scale Rates</i>	176
2.2 Correlación entre factor o fenotipo conductual diagnosticado en los padres a través de la escala WURS (problemas emocionales subjetivos, impulsividad-trastornos	180

de conducta, impulsividad-hiperactividad y dificultades atencionales), sexo de los padres y tipo de TDAH de los niños

V	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	185
	1. Factores perinatales asociados a la aparición del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños de la región central venezolana	185
	2. Discusión sobre la heredabilidad del TDAH, a partir del diagnóstico retrospectivo basado en el Cuestionario TDAH <i>Wender-Utah Scale Rates</i> , aplicado a los padres del Grupo Casos TDAH	207
VI	CONCLUSIONES	219
VII	RECOMENDACIONES	225
VIII	REFERENCIAS	227
IX-	ANEXOS	237

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Criterios para el diagnóstico de TDAH por el DSM-IV TR	10
Tabla 2	ICD-IO: Criterios diagnósticos para los trastornos Hipercinéticos	12
Tabla 3	Principales genes cuyos polimorfismos han sido asociados con la fisiopatología del TDAH	37
Tabla 4	Criterios para diagnóstico de PANDAS, tomado de Stul (2009)	52
Tabla 5	Algunos trastornos neuropsiquiátricos en niños y adolescentes en los cuales se afectan las F. E. (Atienza, s/f)	61
Tabla 6	Procesos cognitivos, emocionales y conductuales implicados en las Funciones Ejecutivas	62
Tabla 7	Ejemplos de los estudios por imágenes de la función del lóbulo frontal. Tomado de Kolb, B., Whishaw. I, 2006	79
Tabla 8	Manifestaciones clínicas que definen el funcionamiento ejecutivo	90
Tabla 9	Métodos para contrarrestar los efectos secundarios de los medicamentos	108
Tabla 10	Ejemplos típicos de discapacidad atencional según el área atencional	109

Tabla 11	Algunas estrategias externas para mejorar el control atencional	110
Tabla 12	Algunas estrategias internas para mejorar el control atencional	111
Tabla 13	Pasos para la efectiva administración del tiempo	113
Tabla 14	Pasos para el afrontamiento de problemas	116
Tabla 15	Ítems de la escala <i>Wender-Utah Rating Scale</i> (WURS): traducción al castellano por Rodríguez-Jiménez, Ponce <i>et. al.</i> , (2001)	124
Tabla 16	Los 25 <i>ítems</i> seleccionados según los factores asociados al TDAH (traducción al castellano por Rodríguez-Jiménez, Ponce <i>et. al.</i> , 2001)	125
Tabla 17	Instrumentos de evaluación del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en adultos, traducidos y o validados en español (de Ramos Quiroga <i>et. al.</i> , (2006)	126
Tabla18	Historia de embarazos previos de la madre en presencia o no de TDAH. Comparación de los porcentajes de frecuencias del Grupo Control y Grupo Casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 crítico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$	151
Tabla 19	Influencia de la historia de embarazos previos de la madre y su incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento del Grupo de casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. N.S. es no significativa. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$	153
Tabla 20	Influencia de las complicaciones en el momento del parto y características del neonato. Comparación entre Grupo	155

Control y sub tipos de TDAH y su incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento del Grupo de casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. N.S. es no significativa. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$

- Tabla 21 Factores cualitativos asociados a complicaciones de parto y del neonato en Grupo Control y experimental. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 critico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$ 160
- Tabla 22 Factores cualitativos asociados a complicaciones de parto y del neonato. Comparación Entre Grupo Control y Sub tipos de TDAH y su incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento del grupo de casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. N.S. es no significativa. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$ 160
- Tabla 23 Influencia del estado del bebé en el momento del parto y estado de salud y temperamento del niño (desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida). Comparación de las frecuencias de Grupo Control y Grupo casos TDAH. Comparación de los porcentajes de frecuencias del Grupo Control y Grupo casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 critico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$ 163

Tabla 24	Influencia del estado del bebé en el momento del parto y estado de salud y temperamento del niño (desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida). Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento expresada en porcentajes. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. N.S. es no significativa. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$	164
Tabla 25	Incidencia de los factores emocionales vividos por la madre durante el embarazo en el TDAH. Comparación de las frecuencias de Grupo Control y Grupo casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 crítico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$	166
Tabla 26	Factores emocionales vividos por la madre durante el embarazo. Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento expresada en porcentajes. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$. N.S. es “no significativo”	167
Tabla 27	Incidencia de los factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño. Comparación de las frecuencias entre Grupo de casos TDAH y Control. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 crítico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$	169
Tabla 28	Factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño. Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e	171

Inatento expresada en porcentajes. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$. N.S. es “no significativo”

Tabla 29	Factores de salud reportados por las madres de niños casos TDAH según el subtipo al cual correspondían y orden de incidencia según la magnitud del porcentaje de respuesta afirmativa. Las flechas indican cuándo el Hiperactivo fue superior al Inatento y viceversa. El combinado siempre obtuvo frecuencias estadísticamente significativas	173
Tabla 30	Porcentaje de niños cuyos padres (padre, madre, ambos o ninguno) obtuvieron 34 o más puntos en la WURS	177
Tabla 31	P valor correspondiente a padres con puntajes iguales o mayores a 34. En el caso de ningún padre el puntaje es menor de 34	177
Tabla 32	Resumen del análisis de varianza de la frecuencia de respuesta al valor 4(mucho o presencia indudable del síntoma) dada por los padres a los cuatro Factores (I: problemas emocionales subjetivos: impulsividad más trastorno de comportamiento; III: impulsividad más hiperactividad y IV: dificultades atencionales) en relación a origen (sexo de los padres) y subtipo (Combinado, Hiperactivo e Inatento)	180
Tabla 33	Suma de cuadrados de la interacción entre factores (I, II, III y IV) y los primeros 9 ítems de la WURS. El valor significativo con $p>0,001$ es el correspondiente al factor II, en azul	181
Tabla 34	Suma de cuadrados de la interacción factor- origen. El valor significativo es 868,47 con $p>0,001$ en azul. Le sigue cercanamente pero no significativo 679,06 en verde	183
Tabla 35	Suma de cuadrados de la interacción origen TDAH. El valor significativo es 985,71 con $p>0,001$. Le sigue el valor 871, 43 en verde aunque no significativo estadísticamente	183

Tabla 36	Suma de cuadrados de la interacción factor-TDAH-origen. El valor 400 es significativo con $p > 0,001$ en azul	184
Tabla 37	Características de la muestra de niños TDAH provenientes de dos hospitales de la región capital venezolana. (*) El valor representa la prevalencia en la muestra 10,15. En el presente estudio se considera que 10,15 es el 100% de los niños diagnosticados TDAH en la muestra del Zulia y es equivalente al 100% de los niños TDAH de la muestra en esta investigación	186
Tabla 38	Resumen de los factores etiológicos que resultaron asociados significativamente a los casos TDAH del presente estudio	188
Tabla 39	Comparación de los resultados obtenidos en relación a los factores etiológicos asociados al TDAH en la investigación actual comparada con la de Capdeville-Brophy y cols., (2007), Sztul, (2009) y Barradas (2009)	191
Tabla 40	Diagnósticos obtenidos de las historias clínicas de los padres de niños caso participantes en el estudio	210
Tabla 41	Resultado de las correlaciones factor-origen-subtipo TDAH provenientes del análisis de varianza de las respuestas a la escala 4 de WURS. La correlación en azul es significativa al p igual o inferior a 0,001. Las correlaciones en verde son cercanas a la significación	213

ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS

Figura 1	Endofenotipo realizado por Castellano (Castellano, 2002) que ilustra el endofenotipo candidato del TDAH en relación con las alteraciones cerebrales y factores etiológicos asociados	42
Figura 2	Superior: vista sagital superficial del hemisferio izquierdo donde resalta el lóbulo frontal. Inferior: vista sagital medial del hemisferio izquierdo resaltando el lóbulo frontal. Tomado de Estévez-González <i>et al.</i> , (2000)	71
Figura 3	Superposiciones de formas morfométricas y las áreas de Brodmann. Diversas áreas comparten una misma superposición. Tomado de Estévez-González <i>et al.</i> , (2000)	72
Figura 4	Esquema general de los circuitos fronto-subcortico-frontales de J.L.Cummings (J L. Cummings, 1993; en Gil, 2007)	76
Figura 5	Circuitos Fronto-subcorticales relevantes en las funciones cognitivas y en la regulación emocional de Cummings (Cummings,1993; en Gil, 2007)	77
Figura 6	Sustratos cerebrales de la memoria de trabajo. La corteza pre-frontal dorso-lateral apoya funciones superiores de control ejecutivo (como la supervisión y manipulación de la información almacenada). La corteza pre-frontal ventro-lateral apoya la codificación y recuperación de la información. Otras regiones del cerebro mencionadas abajo están conectadas con la corteza pre-frontal: ventro-lateral para el mantenimiento de la información verbal, de objetos y de localización	83
Gráfico 1	Distribución del porcentaje de niños que nacieron en diferentes intervalos de horas de parto según Grupo Control y casos TDAH	156
Gráfico 2	Distribución de porcentajes de niños que nació en los intervalos de tiempo de gestación indicados según Grupo control y casos TDAH	157

Gráfico 3	Distribución de porcentajes de niños según el peso al nacer indicados en intervalos en gramos según Grupo Control y casos TDAH	158
Gráfico 4	Distribución de porcentajes de niños según talla al nacer indicados en intervalos en centímetros según Grupo Control y casos TDAH	159
Gráfico 5	Comparación de los porcentajes promedios de Niños Casos que presentaron problemas durante la historia de embarazo, en el momento del parto, temperamento y salud del primer año y enfermedades médicas del primer año según fueran del subtipo Inatento o Hiperactivo	175
Gráfico 6	Variabilidad porcentual de padres posible TDAH según tipo de TDAH y sexo del padre o del Niño Caso, la estrella amarilla indica que el subtipo Inatento presentó una frecuencia estadísticamente significativa en su correlación con Padre posible TDAH y la blanca indica que el subtipo Combinado (mixto) fue el segundo más relevante en la correlación con Ningún padre aporta TDAH	179

I MARCO TEÓRICO

1. Introducción

La bibliografía relacionada con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) reseña un número interesante de investigaciones, realizadas en diversos países de Europa y América, en las que se evalúan las variables ambientales, genéticas y de interacción que estarían involucradas en la etiología de esta enfermedad. Todos los investigadores están de acuerdo en catalogarla como una enfermedad compleja debido a su etiología multicausada. La metodología empleada para abordar el tema es variada y va desde la indagación retrospectiva de la historia perinatal, pasando por los estudios familiares, estudios de correlaciones de variables ambientales y genéticas en interacción, hasta los más agudos sobre genética molecular. Cada uno de ellos, en su respectivo nivel de análisis, reporta la complejidad del origen del trastorno e invita a continuar en la investigación de sus causas. En Venezuela se han realizado estudios que definen el aspecto epidemiológico de la región occidental del país (Montiel-Nava, Peña, López, Salas, Zurga, Montiel-Barbero, Pirela y Cardozo, 2002), pero no encontramos, en la extensa revisión que realizamos, un estudio de corte etiológico que englobe a un sector tan representativo de la población venezolana como es la región centro, que es la más densamente poblada.

Los objetivos de esta investigación son los siguientes:

1. Describir los factores etiológicos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, tal y como se presenta en una muestra de la población, correspondiente a la región centro venezolana (estados Miranda, Distrito Capital, Aragua, Carabobo), atendida en el Hospital Pérez Carreño y Hospital Vargas de Caracas, a través de la indagación retrospectiva de la historia perinatal de la madre y del niño, según los siguientes factores etiológicos:

- 1.1 Factores asociados a la historia de embarazo de la madre.

1.2 Factores asociados al momento del parto.

1.3 Factores asociados al estado del bebé en el momento del parto y estado de salud y temperamento del niño (desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida).

1.4 Factores emocionales de la madre durante el embarazo.

1.5 Factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño.

2. Determinar, a través de la metodología de estudios de familia, si la presencia de síntomas asociados al TDAH (problemas emocionales subjetivos, impulsividad-trastornos de conducta, impulsividad-hiperactividad y dificultades atencionales), indagados retrospectivamente en ambos padres, se correlaciona con el padecimiento de TDAH en los hijos. Específicamente se pretende:

2.1 Determinar en qué condiciones es más probable la heredabilidad de la característica: cuando ambos padres, uno de ellos o ninguno presenta diagnóstico retrospectivo de TDAH.

2.2 Determinar qué factor o fenotipo conductual diagnosticado en los padres (problemas emocionales subjetivos, impulsividad-trastornos de conducta, impulsividad-hiperactividad y dificultades atencionales) se correlaciona con el sexo de los padres y con el tipo de TDAH de los niños.

2. ASPECTOS GENERALES DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCION E HIPERACTIVIDAD

2.1 EVOLUCIÓN DEL TÉRMINO

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) está registrado en la literatura médica desde el siglo XIX, cuando era llamado locura impulsiva o desinhibición defectuosa. El pediatra británico George Still, en 1902 (citado en Rowland, Lesesne y Abramowitz, 2002), reportó los resultados de un estudio sobre un grupo de 43 varones, con dificultades para focalizar la atención: “sobre-activos, apasionados, rencorosos, sin ley, ni inhibición voluntaria”, portadores de un “defecto en el control moral”. Ya en este estudio, su autor sospechaba la existencia de una base biológica del trastorno que marca una diferencia fundamental de otras descripciones que suponían un problema de mala crianza, sólo contenible a través del castigo físico. Este tipo de explicación prevaleció por mucho tiempo, así como una tortuosa historia de variaciones de nombres que hoy denotan la gran ambigüedad con la que era percibido el trastorno por parte de estudiosos y profesionales (Rowland, *et al.*, 2002; López y Ridillo, 2008).

Durante el siglo XX, por ejemplo, en el Reino Unido, al menos 34 investigadores describen este trastorno como una manifestación clínica del síndrome del tallo cerebral. En 1937 Strauss lo asocia al retardo mental con conducta hipercinética y, luego, en 1957 y 1962, se le describe como disfunción cerebral mínima. Originalmente, el DSM-I no lo incluía como trastorno. En el DSM-II y en el CIE-9 empieza a ser categorizado como síndrome hipercinético de la infancia. En el DSM-III y el DSM-IV lo llaman trastorno por déficit de atención y del comportamiento perturbador, con 3 subtipos: predominio inatención, hiperactividad y mixto. La CIE-10 lo incluye

como trastorno hiperactivo con subtipos parecidos a los descritos en el DSM-IV (Higuera Romero, Pella Cruzado, 2004; Rowland, *et al.*, 2002).

Sin embargo, ha habido una enorme evolución acerca de la comprensión del TDAH, considerado en la actualidad como el desorden neurobiológico más diagnosticado en niños, y caracterizado por disfunciones significativas que se manifiestan tempranamente, más en varones que en mujeres, con síntomas tales como la inatención, hiperactividad e impulsividad. Ciertamente es uno de los desórdenes que más investigación motiva, sobre todo por la diversidad de factores etiológicos asociados y la manera como éstos interactúan determinando la manifestación de sus síntomas. Diversas áreas de investigación relacionadas, como la psiquiatría, la psicología y la neurología del desarrollo, han hecho énfasis en el complejo inter-juego que se plantea entre factores de riesgo y factores protectores. El factor genético, el neuroendocrino, el ambiental, los factores psicosociales, además de los eventos adversos que aparezcan durante el embarazo, afectan o modifican el período neonatal y la primera infancia (Oates, 2002). Los modelos que explican la interacción gen-ambiente han contribuido a la mejor comprensión de su aparición y los modelos neuro-psicológicos han hecho lo propio en determinar los procesos afectados que limitan las funciones cognitivas.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Determinar la incidencia y prevalencia del TDAH es una tarea difícil para los epidemiólogos, dado que no existe una prueba biológica que permita su diagnóstico directo. El diagnóstico es clínico y debe pasar por la elaboración de una historia exhaustiva, con la ayuda de la familia, maestros, psicólogos, neurólogos y otros profesionales, además de estudios y evaluaciones complementarias. El clínico que tiene ante sí un caso, debe poseer un alto conocimiento y habilidad para ir tras la búsqueda de los síntomas desde la perspectiva del desarrollo, realizando un proceso de exclusión o diagnóstico

diferencial, que puede comenzar diferenciándolo de una variación del comportamiento normal hasta contrastarlo con otros trastornos como los del sueño, maltrato, epilepsia, abuso de sustancias, trastorno de ansiedad, etc.

La prevalencia del TDAH varía entre el 3% y el 5% y puede llegar hasta un 10 % de la población infantil, siendo tres veces más frecuente en varones que en niñas. Los clínicos están reportando un aumento en la cifra de diagnósticos que pudiera deberse a cambios en los criterios de identificación de los casos o quizá a un uso laxo de las categorías diagnósticas. De hecho, el DSM-IV-TR utiliza categorías tan laxas que al emplearlas pueden generar mayor número de diagnósticos de TDAH, mientras que el CIE-10 es más categórico (Kessle, Adler, Barkley, Biederman, Connors y Demler, 2006).

La prevalencia tiende a disminuir con la edad en cifras cercanas a un 4% de la población adulta (Kessle, *et al.*, 2006). Otros autores opinan que de un 50% a un 80% permanecerán con problemas y síntomas en la adolescencia y entre un 30 y un 65% continuarán con ellos en la edad adulta. De cualquier forma, se trata de un problema de salud pública que genera morbilidad en los individuos que lo padecen, pues afecta el desarrollo emocional, la integración social, el éxito escolar y favorece las conductas de riesgo en adolescentes, tales como el consumo de drogas y la delincuencia. En la edad adulta afecta la estabilidad y el estatus laboral, sino lo hace proclive a otras enfermedades (López, 2008; Linnet, Dalsgaard, Obel, Wisborn, Herinksen, Rodríguez, Kotimaa, Moilanen, Thomsen, Olsen y Jarvelin, 2003; Toledo-Bravo de Laguna, 2006).

En Venezuela se realizó un estudio en el año 2002 (Montiel-Nava, *et al.*, 2002) con el fin de estimar la prevalencia del TDAH; específicamente, se quería determinar si 1. El TDAH, tal y como lo describe el DSM-IV-TR, existe en el país, 2.Cuál es la distribución del trastorno en función del sexo. La población estudiada fueron colegiales entre 6 y 12 años que asistían regularmente a escuelas de la ciudad de Maracaibo, ciudad ubicada en el extremo occidental

del país, Estado Zulia. La muestra estaba constituida por 1.141 niños. Se emplearon dos instrumentos: la escala de Conners, versión larga para padres, que consta de 80 *ítems* y que mide conductas observables que reflejan problemas de comportamiento, específicamente de TDAH y síntomas asociados al mismo; y la escala Conners, versión larga para maestros, que consta de 59 *ítems*, que es igual a la de padres, pero no incluye la sub-escala de problemas psicosomáticos. En ambas versiones el formato es de autoadministración y se califica según una escala Lickert, donde 0 corresponde a “raramente” y 3 a “muy frecuente”.

Los resultados mostraron que, para esta muestra, el 5,70% cumplía con los criterios suficientes para recibir el diagnóstico de tipo Combinado, mientras que un 1,14% se identificó como predominantemente Desatento y un 0,35% como predominantemente Hiperactivo. Estos datos sugieren que el TDAH ocurre en Venezuela, probablemente, en proporciones y características similares a las descritas en otros países. Esta prevalencia del 7% se acerca a lo comunicado por diversos estudios de otros países que reportan unos porcentajes variables dentro del rango del 3% al 10%.

Al realizar un análisis acerca de la distribución de estos subtipos según el sexo, encontraron que, para todos los subtipos, la prevalencia fue mayor para el sexo femenino, cosa que contrasta con la mayoría de los estudios que refieren mayor proporción de varones que de mujeres. Sin embargo, es importante considerar que la cultura es un factor importante que modera la experiencia y la expresión de los síntomas, patrones y expectativas del comportamiento, y varía de país a país.

Respecto al nivel socioeconómico bajo, que ha sido considerado comúnmente como un factor de riesgo para los trastornos mentales y médicos, encontraron que la muestra venezolana tiene una prevalencia mucho más elevada para este bajo estrato y no se observaron diferencias entre los estratos medio y alto.

En cuanto a la edad, existe un consenso general que establece que, cuando el niño es pequeño, los síntomas predominantes son los de hiperactividad-impulsividad; al comienzo de la educación primaria aparecen los síntomas de inatención, y al finalizar la niñez y comenzar la adolescencia, los síntomas de hiperactividad disminuyen y se acentúa la desatención. En este estudio (Montiel-Nava, *et al.*, 2002) se observó que la mayoría de los casos del subtipo predominantemente Hiperactivo-Impulsivo se ubica en los grupos de edad superior a los 10 años. Esta discrepancia podría explicarse como una función de las consecuencias que el TDAH causa en el área del aprendizaje, lo que a su vez determina que estos niños se aislen y creen grupos de pares que no respetan normas. Esto, al mismo tiempo, ocasiona problemas de conducta y por esta razón sería posible entender que, en edades mayores, el niño presentara síntomas comúnmente asociados con problemas de conducta y los informantes de las escalas diagnósticas (padres/maestros) relacionarían más los síntomas con la hiperactividad que con trastornos de conducta.

En lo que se refiere a la comorbilidad, mientras para la muestra general la presencia de problemas académicos fue de un 7%, para aquellos niños con TDAH, la comorbilidad con problemas académicos representó un 50%. En un análisis detallado, en cuanto a los subtipos de TDAH, se encontró una prevalencia mayor para el tipo Combinado, seguido por el tipo Desatento y con ausencia de esta comorbilidad para el tipo Hiperactivo-Impulsivo. Esto último podría explicarse porque la hiperactividad-impulsividad se asocia más a problemas de conducta que a problemas académicos.

En conclusión, los resultados del estudio venezolano apoyan la hipótesis de la universalidad del TDAH, ya que este trastorno se encuentra presente en esta población de forma similar a otros países. Los autores aconsejan incluir los factores culturales como factor de riesgo para la aparición del TDAH, o al menos es un factor que debe tomarse en cuenta en el momento de realizar un análisis de prevalencia.

2.3 DIAGNÓSTICO

Según el DSM-IV-TR (*Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, texto revisado, 2005), los síntomas se agrupan en 3 patrones fundamentales de comportamiento:

1. *El patrón de desatención*: suele manifestarse en situaciones académicas, sociales y familiares. En el área académica los sujetos afectos pueden no mostrar atención a los detalles o cometer errores en tareas escolares gracias al descuido. Los trabajos suelen ser sucios, desordenados y realizados sin reflexión. El mantenimiento de la atención en una tarea es uno de sus bloqueos más frecuentes, lo que los inhabilita a persistir en ella y a concluirla. Pareciera que mantienen la mente en otro lugar, como si no escucharan las instrucciones. Proceden a hacer cambios continuos de una actividad no finalizada a otra y así encadenar una serie de actividades inconclusas. Debido a que no siguen instrucciones ni órdenes, no llegan a completar las tareas escolares, encargos u otros deberes.

Además de la desatención, estos sujetos suelen tener problemas en funciones ejecutivas; esto es, dificultad para organizar tareas y actividades. Aquellas tareas que exigen mayor cantidad de pasos, exigencia organizativa o una notable concentración son las que se experimentan como desagradables o aversivas. El sujeto tiende a evitarlas, pero no por una actitud negativista sino por las deficiencias relativas a la atención.

La atención de estas personas no está dirigida hacia el blanco adecuado, y se distraen con estímulos irrelevantes; de manera que, al estar haciendo una tarea, prestan atención a estímulos triviales que otros individuos en la misma situación o tarea pasarían por alto.

En lo que se refiere a las rutinas diarias, suelen ser olvidadizos, pierden citas, extravían objetos personales, y, en situaciones sociales, la desatención se

manifiesta por no escuchar a los demás, efectuar cambios de tema de conversación o por no seguir las normas o reglas de alguna actividad o juego.

2. *El patrón de hiperactividad* se manifiesta en la intranquilidad o movimiento constante aún estando sentado, correr o saltar excesivamente en situaciones en las cuales es inadecuado hacerlo, tener dificultades para mantenerse tranquilo en actividades en las que es necesario mantenerse quieto, aparentar estar en marcha o con un motor encendido o hablar excesivamente. La hiperactividad varía de acuerdo a la edad, de manera que el diagnóstico difiere de acuerdo al desarrollo personal. En niños en edad preescolar suele manifestarse por estar constantemente en marcha e intentar tocarlo todo, con dificultad para mantenerse quieto en actividades sedentarias de grupo. Los niños en edad escolar manifiestan comportamientos similares: dificultad para mantenerse sentados, se retuercen o permanecen en el borde del asiento, mueven los pies, dan palmadas, tienden a ver televisión o comer en movimiento. En adolescentes y adultos la hiperactividad adopta la forma de sentimientos de inquietud y dificultad para dedicarse a actividades sedentarias.

3. *El patrón de impulsividad* se evidencia en la dificultad de aplazar respuestas, de manera que el responder de estas personas suele ser precipitado, sin respeto a las demoras que impongan las circunstancias, disruptivo hasta el punto de provocar problemas en situaciones sociales, académicas o laborales. Es el caso típico de los sujetos que hacen comentarios fuera de lugar, saltan las normas, inician conversaciones en momentos inadecuados, se inmiscuyen en asuntos privados; en fin, no reconocen los límites entre ellos y los otros y suelen verse involucrados en accidentes o en actividades peligrosas, dado que no demoran las decisiones ni miden las consecuencias de sus actos.

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico de TDAH por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado (DSM-IV-TR)

<p>A. (1) ó (2)</p> <p>(1) 6 (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido, al menos 6 meses, en un grado que es des-adaptativo e incoherente con el nivel de desarrollo:</p> <p>Desatención:</p> <p>(a) a menudo no consigue prestar atención a los detalles o comete errores por descuido en las tareas escolares, trabajo u otras actividades;</p> <p>(b) a menudo tiene dificultades en mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas;</p> <p>(c) a menudo no parece escuchar cuando le hablan directamente;</p> <p>(d) a menudo no sigue las instrucciones o no consigue terminar las tareas escolares, encargos o actividades en el trabajo (no es debido a comportamiento negativista o incapacidad para entender las instrucciones);</p> <p>(e) a menudo tiene dificultades en organizar tareas o actividades;</p> <p>(f) a menudo evita, o le disgusta, o es reacio a involucrarse en tareas que requieren esfuerzo mental sostenido (tales como las tareas o los deberes escolares);</p> <p>(g) a menudo pierde cosas necesarias para tareas o actividades (p.ej. juguetes, útiles escolares, lápices, libros o herramientas);</p> <p>(h) a menudo se distrae con facilidad por estímulos irrelevantes;</p> <p>(i) a menudo es olvidadizo en las actividades diarias.</p> <p>(2) 6 o más de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido, al menos 6 meses, en un grado que es des adaptativo o incoherente con el nivel de desarrollo:</p> <p>Hiperactividad:</p> <p>(a) a menudo mueve las manos o los pies o se retuerce en el asiento;</p> <p>(b) a menudo deja el asiento en la clase o en otras situaciones en que permanecer sentado es lo esperado;</p> <p>(c) a menudo corre o se mueve excesivamente en situaciones en que es inapropiado (en adolescentes o adultos puede limitarse a sensaciones subjetivas de inquietud);</p> <p>(d) a menudo tiene dificultades en jugar o en realizar actividades recreativas calmadamente;</p> <p>(e) a menudo "está en marcha" ("on the go") o actúa como si "estuviera conducido por un motor";</p> <p>(f) a menudo habla excesivamente.</p> <p>Impulsividad:</p> <p>(g) a menudo anticipa las respuestas antes de que las preguntas se hayan completado;</p> <p>(h) a menudo tiene dificultades en aguardar su turno;</p> <p>(i) a menudo interrumpe o se entromete (p. ej., se inmiscuye en conversaciones o juegos).</p> <p>B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causan deterioro están presentes antes de los 7 años.</p> <p>C. Alguno de los síntomas está presente en 2 o más situaciones (p.ej., en la escuela —o en el trabajo- y en casa).</p> <p>D. Ha de haber clara evidencia de deterioro clínico significativo en el comportamiento social, académico u laboral.</p> <p>E. Los síntomas no ocurren exclusivamente en el curso de una trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no quedan mejor explicados por otro trastorno mental (p.ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o trastorno de personalidad).</p> <p>Códigos basados en tipo:</p> <p>Trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo combinado: si los criterios A1 y A2 se han cumplido en los últimos 6 meses.</p> <p>Trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo con predominio del déficit de atención: si se cumple el criterio A1, pero no el criterio A2 en los últimos 6 meses.</p> <p>Trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo con predominio impulsivo-hiperactivo: si se cumple el criterio A2, pero no el criterio A1 en los últimos 6 meses.</p>

Para proceder al diagnóstico adecuado de este trastorno, siguiendo el DSM-IV-TR, es necesario determinar si alguno de los patrones conductuales antes descritos o la combinación de dos de ellos se presentan en al menos dos o más contextos de la vida del paciente que incluyan el trabajo, la escuela, el hogar o las situaciones sociales, pues muy difícilmente dichos patrones se presentan en una sola área o en todas con el mismo nivel de disfunción. Ciertamente, un factor común a todos los contextos es que los síntomas tienden a empeorar cuando las situaciones exigen atención y esfuerzo mental

sostenido, cuando se carece de variedad o novedad o y si se afrontan situaciones grupales. Igualmente, los síntomas suelen mitigarse cuando la persona es gratificada por el comportamiento adecuado, mientras se halle en un control muy estricto, como en la situación terapéutica que implica una relación uno a uno, o cuando el contexto ofrece mucha novedad y la tarea es intrínsecamente motivadora.

La descripción de cómo se despliega este trastorno desde el punto de vista del fenotipo conductual es crucial para determinar a qué subtipo podría corresponder el diagnóstico de un individuo. El DSM-IV-TR admite que la mayoría de los individuos presentan síntomas combinados de desatención e hiperactividad-impulsividad, aunque en otras poblaciones predomina uno u otro patrón, también supone que todo paciente TDAH con predominancia en el síntoma hiperactividad-impulsividad tenderá a presentar desatención combinadamente. De acuerdo a esto establece tres subtipos:

- *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, tipo Combinado*, según el cual los síntomas de desatención permanecen por lo menos seis meses y seis meses o más los síntomas de hiperactividad-impulsividad. La mayoría de los niños y adolescentes diagnosticados TDAH están incluidos en este subtipo, aún no se sabe si ocurre igual con los adultos diagnosticados.
- *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, tipo con predominio del Déficit de Atención*. Este subtipo se emplea cuando durante 6 meses o más han persistido síntomas de desatención, pero menos de 6 meses síntomas de hiperactividad-impulsividad. En este subtipo los problemas de atención específicamente son la característica clínica predominante.
- *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, tipo con predominio Hiperactivo-Impulsivo*. Subtipo que se utiliza si han persistido durante seis meses o más los síntomas de hiperactividad-impulsividad, pero menos de seis meses los síntomas de desatención.

Respecto al ICD-10 (*The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnosis Criteria for Research*. World Health Organization, 1993), el trastorno hiperactivo (TH) coincide con el TDAH, específicamente en desatención, categoría en la cual se requieren 6 síntomas de desatención por 6 meses, tal como en el DSM IV. No obstante, en el patrón de hiperactividad se requieren sólo 3 de los síntomas de hiperactividad en 6 meses y para impulsividad sólo un síntoma en el mismo tiempo. El ICD-10 desaconseja el diagnóstico de TH cuando existe otro diagnóstico psiquiátrico, aunque no con respecto a los trastornos de conducta. Descrito de esta manera el TH pareciera más un subtipo de TDAH –Combinado sin comorbilidad psiquiátrica seria.

Tabla 2: ICD-10: Criterios diagnósticos para los trastornos hiperactivos (The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnosis Criteria for Research. World Health Organization, 1993)

Nota: El diagnóstico de trastorno hiperactivo requiere la presencia de niveles anormales de atención, hiperactividad e inquietud que se manifiestan en distintas situaciones, persisten en el tiempo y no están causadas por otros trastornos como el autismo o los trastornos afectivos.

G1. Desatención. Al menos 6 de los siguientes síntomas de desatención han persistido durante al menos 6 meses, en un grado desadaptativo o inconsistente con el desarrollo del niño:

- (1) frecuentemente, no presta adecuada atención a los detalles o comete errores por descuido en el trabajo escolar, el trabajo u otras actividades;
- (2) frecuentemente, no presta atención sostenida en tareas o juegos;
- (3) frecuentemente, parece no escuchar lo que le dicen;
- (4) frecuentemente, no consigue seguir las instrucciones o finalizar los deberes escolares, tareas u obligaciones de su puesto de trabajo (no a causa de un comportamiento negativista o por no entender las instrucciones);
- (5) frecuentemente, organiza mal las tareas y actividades;
- (6) frecuentemente, evita o le desagradan profundamente tareas como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental sostenido;
- (7) frecuentemente, pierde cosas necesarias para ciertas tareas o actividades, como utensilios escolares, lápices, libros, juguetes o herramientas;
- (8) frecuentemente, se distrae con facilidad por estímulos externos;
- (9) frecuentemente, es olvidadizo en el curso de las tareas diarias.

G2. Hiperactividad. Al menos tres de los siguientes síntomas de hiperactividad han persistido por al menos 6 meses, en un grado que es desadaptativo e inconsistente con el grado de desarrollo del niño:

- (1) frecuentemente, mueve nerviosamente las manos o los pies o se retuerce en el asiento;
- (2) frecuentemente se levanta del asiento en la clase o en otras circunstancias en que se espera que permanezca sentado;
- (3) frecuentemente, corre por todas partes o se encarama en situaciones en que es inapropiado (en adolescentes o adultos, pueden estar presentes únicamente sentimientos de inquietud),
- (4) frecuentemente, es indebidamente ruidoso mientras juega o bien tiene dificultades en participar sosegadamente en actividades de ocio;
- (5) exhibe un patrón persistente de excesiva actividad motora que no se modifica sustancialmente de acuerdo con el contexto social u otro tipo de demandas.

G3. Impulsividad. Al menos, uno de los siguientes síntomas de impulsividad han persistido al menos durante 6 meses, en un grado que es desadaptativo e inconsistente con el grado de desarrollo del niño:

- (1) frecuentemente, deja escapar impulsivamente respuestas antes de que las preguntas hayan terminado de formularse.
- (2) frecuentemente, no consigue esperar en colas o esperar su turno en juegos o situaciones de grupo;
- (3) frecuentemente, interrumpe o se entromete (p. ej., interrumpe juegos o conversaciones de otros);
- (4) frecuentemente, habla excesivamente, sin responder adecuadamente a las limitaciones sociales.

G4. El inicio del trastorno no se produce más tarde de los siete años.

G5. Generalización. Los criterios deben cumplirse en más de una situación:

Por ejemplo, la combinación de desatención e hiperactividad debe estar presente tanto en el hogar como en la escuela, o bien en la escuela y en otras circunstancias donde los niños son observados, como en una clínica.

(La evidencia de la generalización en distintas situaciones requiere corrientemente información de más de una fuente: los relatos de la conducta en clase por parte de los padres, son probablemente insuficientes.)

G6. Los síntomas de los grupos G1, G2 y G3 causan un deterioro o trastorno clínicamente significativo social, académico u ocupacional.

G7. El trastorno no cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo, episodio maniaco, episodio depresivo o trastorno de ansiedad.

Trastorno de la actividad y la atención

Los criterios generales para el trastorno hipercinético se han de cumplir, pero no aquellos para trastorno de conducta.

Trastorno de conducta hipercinética

Los criterios generales para el trastorno hipercinético y para el trastorno de conducta deben cumplirse.

° Resumidos del ICD-IO

Según los criterios actuales del DSM–IV-TR, un niño o adolescente que cumpla seis o más de los nueve síntomas de desatención y entre cero y cinco de hiperactividad-impulsividad es considerado del subtipo Desatento. Un niño Desatento con 5 síntomas de hiperactividad-impulsividad no muestra la misma problemática que si tuviera pocos síntomas y clínicamente se aproxima más a un Combinado. Esto hace imposible que el subtipo Desatento sea homogéneo, de hecho ha llegado a considerarse como una entidad nosológica diferente al TDAH. De la misma manera que si tan solo tiene cinco síntomas de desatención y seis de hiperactividad-impulsividad es considerado del tipo hiperactivo-impulsivo. La misma naturaleza del TDAH hace que los síntomas cambien con la edad y un subtipo combinado podría ser mal diagnosticado como desatento por no mostrar los seis síntomas de hiperactividad-impulsividad.

Es evidente que existe un problema de heterogeneidad en las categorías diagnósticas y ello ha sido motivo de investigación en los últimos veinte años. Se ha pensado que TDAH/HI y TDAH/C representan dos estadios distintos de un mismo trastorno (Capdevila-Brophy, Artigas Payares, Ramírez Mallafré, López Rosendo y Obiols-Llandrich, 2005). Estudios recientes (Capdevila-Brophy, Navarro-Pastor, Artigas-Pallarés y Obiols-Llandrich, 2007), buscando homogeneizar estos subtipos, han aportado evidencias sobre las diferencias entre TDAH-C y el TDAH-I, en su epidemiología, su sintomatología central y los síntomas asociados, como el déficit cognitivo. También se han descrito

diferencias sobre cuáles comorbilidades son más probables en determinados subtipos, respecto a las dificultades sociales, estilos motivacionales y con respecto a su respuesta al tratamiento con estimulantes. En todo caso, no se ha llegado a un consenso sobre si las diferencias entre los subtipos implican una disfunción neurocognitiva diferente o bien se trata de un *continuum* donde cada subtipo correspondería a una gravedad diferente, considerando el TDAH-C el punto más grave y extremo. Algunos autores han propuesto que los subtipos TDAH-I y TDAH-C estarían mejor conceptualizados como trastornos diferentes, considerando que el TDAH-C se aproxima más al trastorno de conducta y al trastorno oposicionista que al TDAH-I, mientras que este último es más parecido a los trastornos de ansiedad o de aprendizaje. Además parecen pertenecer a extremos de un *continuum* desinhibido *versus* hipoactivo, externalizado *versus* internalizado, energético *versus* lento (Milich, Valentín y Linam, 2001).

2.4 COMORBILIDAD

El TDAH no es benigno, se asocia en un alto porcentaje a otros síntomas formando trastornos comórbidos. Los más frecuentes durante la infancia y la adolescencia son el trastorno oposicionista-desafiante, trastornos de conducta (robo, agresividad, delincuencia, mentiras, destrucción de la propiedad), trastornos de ansiedad, depresión, trastornos del sueño, tics y síndrome de Tourette. Nutt, Fone, Asherson, Bramble, Hill, Mattwes, Morris, Santosh, Sonuga-Barke, Taylor, Weiss y Young, (2006) dan una lista y proporción de comorbilidades: desorden oposicionista-desafiante 40%, trastornos del lenguaje del 30 al 35%, desordenes de conducta 25%, inhabilidades específicas del aprendizaje del 15 al 25%, trastornos de ansiedad entre 20 y 25%, trastornos del ánimo del 15 al 20 %, fumar 19%, trastorno de uso de sustancias 15%, trastornos del espectro autista 10%, tics del 15 al 20%, estando también

frecuentemente asociado con síndrome de Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo, epilepsia, trastornos del sueño y problemas sensoriales.

Inversamente, el TDAH puede presentarse como un comórbido, pues correlaciona fuertemente su aparición con otros trastornos. Por ejemplo, uno de dos niños con el Síndrome de Tourette o trastorno de tic crónico puede tener TDAH, mientras que uno de tres con trastorno obsesivo-compulsivo puede tener TDAH. En los pacientes con trastornos del espectro autista la sintomatología TDAH es común: hiperactividad 50%, depresión-irritabilidad-agitación 25%, inatención 60%, manierismos estereotipados 70%. Respecto al trastorno bipolar en Europa existe controversia, debido a que es frecuente encontrar niños con trastorno del ánimo y con síntomas TDAH (Geller, Zimmerman, Williams, Bolhofner, Craney, Del Bello y Soutullo, 2000). Son niños con trastorno disfórico, en donde coexisten trastornos de conducta, depresión y síntomas TDAH.

Al iniciar los tratamientos medicamentosos en las distintas comorbilidades es necesario considerar, individualmente, la efectividad, la tasa riesgo-beneficio y la probabilidad de tolerancia, entre otros efectos del tratamiento. La comorbilidad suele incrementar la necesidad de un tratamiento combinado con una o más medicaciones, además de psicoterapia (por ejemplo, programas conductuales para los trastornos de conducta y terapia cognitivo conductual para el trastorno comórbido de ánimo).

Por todo lo dicho antes, los clínicos deben evaluar los efectos del tratamiento sobre cada uno de los síntomas del TDAH incluyendo los síntomas de los otros diagnósticos, ya que la medicación para TDAH puede tener efectos positivos o negativos en los diagnósticos comórbidos. Los estimulantes, por ejemplo, frecuentemente empeoran el sueño, el ánimo, el apetito, producen labilidad emocional, rigidez cognitiva y otros síntomas, de manera que en la práctica habría que evaluarlos. E igualmente, de manera inversa la medicación de los diagnósticos comórbidos puede afectar el TDAH.

El trastorno de uso de sustancias es el comórbido más frecuente y persistente hasta la adultez. El uso de sustancias puede reflejar el principal déficit del TDAH: el mecanismo de recompensa reducido y la impulsividad elevan la posibilidad de desórdenes de conducta y conducta antisocial o desarrollan la automedicación con estimulantes: cannabis, alcohol u otros sedantes. La presencia del trastorno por uso de sustancias es una dificultad para el buen diagnóstico de TDAH porque, ante la presencia de los síntomas fundamentales de TDAH, el consumo de sustancias puede hacerlo parecer como un caso complicado de TDAH. En los niños la medicación con estimulantes no causa, sino más bien reduce, el riesgo de abuso (Wilens, Faraone, Biederman, Gunawardene, 2003). Sin embargo, en adultos el efecto puede variar, pues en algunos disminuye el consumo y en otros los predispone al desarrollo de tolerancia, sensibilización e incrementa su uso, sobre todo con altas dosis de psico-estimulantes. En principio, en el caso de consumo de sustancias, debe establecerse un tratamiento previo antes de tratar el TDAH, especialmente en atención primaria. En todo caso, la atomoxetina ha resultado preferible a los psico-estimulantes en pacientes TDAH con abuso de drogas, debido a la aparente carencia de sensibilidad, tolerancia y abuso potencial, además de la estabilidad de acción, efecto nocturno y carencia de diversión comparada con la corta actuación del metilfenidato.

Otras comorbilidades a tomar en cuenta son: problemas de aprendizaje y trastornos de personalidad. En el caso de la población con problemas de aprendizaje se sabe que la prevalencia de TDAH es diez veces más alta en la población que sufre este trastorno con la predominancia de los síntomas hiperactivo-hipercinético. Se suele aplicar como tratamiento los psicoestimulantes aunque con el conocimiento de que, en la población con problemas de aprendizaje, los efectos colaterales son mayores. Se ha empleado metilfenidato en dosis bajas (0,3 mg/kg-dosis) y parecen ser mejor toleradas. También se ha empleado la risperidona para niños con problemas de aprendizaje y con sistemas más marcados de hiperactividad e impulsividad y ha

sido útil (Handen, Felman, Lurier, Murray, 1999). Dado que los problemas de aprendizaje son una categoría que hace alusión ambigua a varios síntomas, como coeficiente intelectual bajo, retardo mental, discapacidad mental, o en definitiva todo cuadro que implique un coeficiente limítrofe y, además, le añadimos que los niños suelen presentar hiperactividad e impulsividad e inatención, entonces el tratamiento prescrito para un diagnóstico TDAH suele tener éxito. Más aún, una buena proporción de los niños con este trastorno entran en la adultez y siguen beneficiándose del tratamiento. Las dosis indicadas son primero bajas y luego incrementadas lentamente.

En el caso de la comorbilidad con la delincuencia, el TDAH tiene de 4 a 5 veces mayor probabilidad de ser arrestado y frecuentemente tiene una historia de múltiples arrestos (Satterfield, Swanson, Schell y Lee, 1994). Más aún, otros autores han encontrado que la conducta antisocial y el contacto policial están fuertemente asociados con la extensión y severidad de la sintomatología del TDAH. A medida que los síntomas remiten, hay menos conducta antisocial, menos contacto con la policía y menos presentaciones en los servicios psiquiátricos de adultos. Sin embargo, los servicios forenses están aún muy poco entrenados para reconocer y responder a las necesidades de la población criminal con TDAH en los juicios. Este es uno de los aspectos que menos investigación ha tenido y sería ideal encaminar esfuerzos en esta dirección.

Los pacientes con TDAH son vulnerables en todas las fases del sistema de justicia, desde la entrevista con la policía hasta la presentación en un juicio debido a su inatención e impulsividad. La evaluación neuropsicológica en este contexto puede ofrecer una medida de la vulnerabilidad, lo que permitiría iniciar provisiones especiales para la defensa (Gudjonson y Young, 2006).

En la evolución del individuo hacia la adultez, y sin llevar a cabo ningún tratamiento, el paciente con TDAH cursará con bajo rendimiento escolar, aislamiento social, autoestima baja, con riesgo a caer en actividades delictivas y de consumo de drogas, gran frecuencia de accidentes, problemas laborales,

inestabilidad de pareja, poca tolerancia al estrés, humor lábil, temperamento explosivo. Con mucha probabilidad puede presentar ansiedad, depresión, consumo de sustancias adictivas, conducta temeraria o intentos suicidas.

El ambiente familiar del paciente con TDAH suele caracterizarse por la presencia de intenso estrés, mayor índice de separaciones de los padres, ausentismo laboral, conflictos entre hermanos, sentimientos de ineficacia en los padres, frustración, enojo y rechazo de los padres y relacionados con el niño. Aunque la presencia de estresores psicosociales sea frecuente en estas familias y que los patrones de violencia familiar también sean usuales, está suficientemente demostrado que los altos niveles de comorbilidad del TDAH con comportamiento antisocial, desordenes de la afectividad y de ansiedad tienen una influencia genética familiar importante, la cual es independiente de la adversidad psicosocial a la que también suelen estar expuestas dichas familias (Biederman, Faraone, Keenan, Benjamin, Krifcher, Moore, Sprich-Buckminster, Ugaglia, Jellinek, Steingard, Spencer, Norman, Kolodny, Kraus, Perrin, Keller y Tsuang, 1992).

3. ETIOLOGIA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

Las causas exactas del TDAH no se pueden precisar debido a la heterogeneidad de factores que participan. Gracias a la investigación creciente en genética, neuroimagen y neuropsicología, se considera que el neurodesarrollo del feto está condicionado por el efecto del ambiente y lo biológico que, al interactuar, pueden producir condiciones cerebrales anormales que se manifiestan en déficits cognitivos y conductuales. Adicionalmente, la covariación de estos déficits cognitivos y factores ambientales y biológicos modificarán el fenotipo posterior, resultando así varios subgrupos de diagnóstico bajo la sombrilla del término Trastorno por Déficit de Atención (Nutt *et al.*, 2006). Por si fuera poco, la literatura en el área está mostrando notable disparidad en la definición de los subgrupos, lo cual puede

indicar o bien que los agentes causales se combinan de manera heterogénea o que las teorías que señalan una causa única son inadecuadas.

A continuación expondremos una revisión de los factores asociados al origen del TDAH:

3.1 NEUROANATÓMICOS

En una revisión realizada por Giedd, Blumenthal, Molloy, Castellanos, (s/f), tomados en conjunto los resultados de los estudios de neuroimagen y neuropsicológicos, sugieren que el circuito frontal-derecho-estriado y el cerebelo están involucrados en el TDAH. Este circuito selecciona, inicia y ejecuta complejas respuestas motoras y cognitivas mientras que el cerebelo mantiene dichas funciones “on-line”. La evidencia sobre la participación del circuito frontal-derecho-estriado está sustentada en estudios con animales, a los que se les ha lesionado el lóbulo frontal con la consiguiente aparición de la hiperactividad. También los estudios neuropsicológicos han demostrado que el TDAH está asociado a la disfunción de dicho circuito.

Aunque el tamaño total del cerebro humano está listo al nacer en un 90 o 95%, los subcomponentes del cerebro continúan desarrollando cambios durante la infancia y la adolescencia. El volumen de sustancia blanca se incrementa linealmente, reflejándose en un aumento de la mielinización y el volumen de sustancia gris se incrementa hasta la temprana adolescencia y decrece para el momento de la adolescencia tardía (Giedd, *et al.*, s/f). La investigación sobre las diferencias neuro-anatómicas de los pacientes TDAH ha dado pie a plantear la hipótesis acerca de la fisiopatología del trastorno. La evaluación neuro-anatómica mediante imágenes de resonancia del cerebro de pacientes diagnosticados con TDAH presenta anomalías que describimos a continuación:

1. *El cerebro es significativamente más pequeño en promedio:* Desde el punto de vista neurobiológico, la evaluación neuroanatómica, por medio de

imágenes de resonancia magnética cerebral (RM), ha determinado que el cerebro del paciente con TDAH tiene un volumen cerebral total 2,7 % más pequeño que el volumen de los sujetos sanos. Las alteraciones volumétricas del cerebelo fueron estadísticamente significativas.

Es importante recalcar que esta observación se realizó sobre una muestra de pacientes con TDAH que no se había medicado previamente, lo cual sustenta la conclusión de que disminuciones en el volumen cerebral no se originan cuando ha habido tratamiento con estimulantes.

2. *El papel de la corteza pre-frontal (CPF):* Se sabe que la CPF está implicada en el funcionamiento ejecutivo, grupo de actividades de alto orden que incluyen un planeamiento previo del comportamiento, la capacidad de inhibición de la respuesta, atención selectiva y organización de la ejecución para la solución de problemas. Normalmente la CPF derecha es ligeramente mayor que la izquierda; no obstante, los pacientes con TDAH no presentan esta diferencia, siendo el volumen mucho más simétrico entre ambos hemisferios. Más aún, estudios recientes han indagado las diferencias de volumen que presentan ciertas subregiones de la CPF, notando una disminución de la sustancia gris y la sustancia blanca en pacientes adultos con TDAH que nunca habían recibido tratamiento farmacológico.

3. *El cerebelo:* Se asocia con la coordinación motora de los movimientos. Se ha especulado que una disfunción en el circuito cerebelo-tálamo-prefrontal pueda estar relacionada con deficiencias en el control motor, inhibición y funciones ejecutivas, tal y como se manifiestan en el TDAH. Dichos estudios también han demostrado que los volúmenes de los hemisferios cerebelosos y el volumen del vermis-cerebeloso-postero-inferior son menores en pacientes con TDAH. Esta evidencia ha ratificado la hipótesis de la fisiopatología del TDAH (Giedd, *et al.*, s/f).

3.2 NEUROQUÍMICOS

La hipótesis predominante desde los años 70 es que los receptores catecolaminérgicos (noradrenérgicos y dopaminérgicos) son los que están implicados en el TDAH. La evidencia empírica proviene de la alta efectividad que han tenido los tratamientos del TDAH a base de fármacos psicoestimulantes que aumentan la acción dopaminérgica. También el sistema noradrenérgico se ha visto involucrado en la patogenia del TDAH. De hecho, el fármaco atomoxetina que, como hemos dicho es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina, determina aumentos de noradrenalina y dopamina en el CPF, tiene efectos significativos sobre los síntomas. Esto ha sido la base para la formulación de una hipótesis de déficit dopaminérgico asociado al TDAH.

El sistema dopaminérgico tiene múltiples dominios de acción en control, aprendizaje, modulación de conductas motoras, en control cognitivo, en mecanismos de motivación y en procesos de aprendizaje. Por otra parte, tanto la liberación de dopamina como de noradrenalina en el CPF se relacionan con el estado de arousal y las condiciones ambientales. La CPF es altamente sensible al ambiente neuroquímico que la rodea, es así como el déficit o el exceso de catecolaminas debilita el control cognitivo de la conducta.

En este sentido hay evidencia (Castellanos, 1997) de que un déficit de dopamina del sistema mesocortical¹ explicaría los déficits cognitivos en las funciones ejecutivas, mientras que una hiperactividad dopaminérgica del sistema nigro-estriado² explicaría la hiperactividad motora. Arnsten y Li (Arnsten y Li, 2005) enfatizan en el papel de las regiones pre-frontales, en las funciones ejecutivas y en la sintomatología cardinal del TDAH. Señalan además la presencia e importancia de los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos en esta área. Respecto a los noradrenérgicos afirman que niveles moderados de

¹ Que se extiende desde el área tegmental anterior a las regiones pre-frontales.

² Las neuronas dopaminérgicas forman un sistema neurotransmisor que se origina en la sustancia negra, el área tegmental y el hipotálamo. Sus axones son proyectados a través del cerebro mediante la vía mesocortical, la vía mesolímbica y la vía nigro-estriada.

la sustancia actúan en los receptores post-sinápticos y favorecen el funcionamiento pre-frontal; en tanto que niveles altos, lo perturban. Respecto a los dopaminérgicos ocurre que niveles moderados de dopamina actúan sobre los receptores post-sinápticos favoreciendo el funcionamiento pre-frontal; en tanto que niveles bajos y altos en los mismos receptores comprometen el funcionamiento.

3.3 NEUROPSICOLÓGICOS

Los modelos neuropsicológicos que describen el trastorno hablan de un déficit que abarca un amplio espectro de habilidades cognitivas, aparentemente distintas, que operan, en su totalidad, desde los lóbulos pre-frontales. A continuación se expone una breve reseña sobre dos modelos de explicación del TDAH.

Modelos neuropsicológicos sobre el TDAH: La descripción desarrollada por El DSM IV-TR da preeminencia a la disfunción cognitiva de tipo atencional, sobre la disfunción motora. Sin embargo, los déficits neuropsicológicos subyacentes al TDAH abarcan un amplio espectro de habilidades que, aunque aparentemente son muy distintas, tienen en común ser consideradas funciones ejecutivas (FE) y estar relacionadas con disfunciones de los lóbulos pre-frontales del cerebro. FE es un término que se refiere a un grupo de procesos como: 1. la memoria de trabajo y los procesos atencionales relacionados, 2. la inhibición de la distracción, de la perseveración y de la gratificación inmediata, 3. la búsqueda de la novedad y de los contextos susceptibles de elección conductual, 4. la asociación de la emoción a la conducta y experiencia y 5. la percepción de la significación contextual.

La propuesta de que el déficit primario del TDAH está vinculado a disfunciones ejecutivas tiene a su mayor exponente en Russel Barkley (Russel Barkley, 1998) y constituye el paradigma dominante de interpretación

neuropsicológica del TDAH. En el otro extremo están las teorías que postulan la disfunción motivacional, cuyo representante es Sonuga-Barke (Sonuga-Barke, Taylor, Sembi, y Smith, 1992).

Modelo híbrido de las funciones ejecutivas de Barkley: Este autor afirma que el TDAH no es un desorden de atención, sino más bien un fallo en el desarrollo de los circuitos cerebrales encargados de la inhibición y el autocontrol. Barkley entiende por autocontrol la capacidad del individuo para inhibir o frenar las respuestas motoras y emocionales que se producen ante un estímulo, suceso o evento con el fin de sustituirlas por otras más adecuadas.

El proceso de inhibición conductual incluye restringir la respuesta y evitar los estímulos internos que ocasionan la distracción. Durante ese proceso de demora se ponen en marcha las funciones ejecutivas; esto es, todas las operaciones mentales auto-dirigidas que ayudan al individuo a resistir la distracción, a fijar metas nuevas, más adecuadas que la respuesta inhibida inicialmente, y dar los pasos necesarios para alcanzarlas.

Es a partir de estas explicaciones que Barkley lanza el Modelo híbrido de las funciones ejecutivas, basado en cuatro funciones (Barkley, 1998):

- La acción de la memoria de trabajo (o memoria de trabajo no verbal), que almacena la información para su utilización una vez desaparecido el estímulo que la originó y que permite la percepción retrospectiva, la capacidad de previsión, la conciencia y dominio del tiempo y la capacidad de imitación de un comportamiento nuevo y complejo a partir de la observación de otras personas.
- El habla auto-dirigida o encubierta o memoria de trabajo verbal que permite, de forma autónoma, regular el comportamiento, seguir reglas e instrucciones, cuestionarse la resolución de un problema y construir meta-reglas.
- El control de la motivación, las emociones y el estado de alerta, control que nos permite entender y contener reacciones emocionales, alterarlas

si nos distraen de nuestro objetivo final o generar emociones o motivaciones nuevas (autorregulación de impulsos y emociones).

- El proceso de reconstitución que consta de dos subprocesos: la fragmentación de las conductas observadas y la recombinación de sus partes para el diseño de nuevas acciones.

Los niños con TDAH tienen dificultades para: inhibir las respuestas inmediatas a un determinado estímulo o evento, lo que conocemos como impulsividad; interrumpir la respuesta activada ante una orden o ante el *feedback* de sus errores y proteger ese tiempo de latencia y período de autorregulación de fuentes de interferencia o, lo que llama Barkley, de resistencia a la distracción.

El TDAH es, según este modelo, un trastorno del desarrollo de la inhibición conductual, cuyo déficit genera, de forma secundaria, un déficit en las funciones ejecutivas, que se reflejan en el individuo en una incapacidad de autorregulación, en el control y guía de la conducta por medio de la información representada internamente y en la dirección de esa conducta en el futuro. Cuando el autor habla de deficiencia no se refiere a un proceso que existió y se deterioró por un proceso patológico. Barkley se refiere al TDAH como un retraso en el desarrollo de la conducta de inhibición del sujeto, de igual manera que cuando se habla de retraso cognitivo que no se recupera ni por maduración ni por el paso del tiempo.

Teoría de la aversión a la demora de Sonuga-Barke: Es una teoría de la disfunción motivacional como factor causante de la desatención y la hiperactividad del TDAH. Según ella, la aversión a la demora es el resultado emocional negativo que un niño impulsivo desarrolla al enfrentarse a ambientes ricos en gratificaciones demoradas. Cuando la impulsividad no es la conducta adecuada para evitar la demora en la gratificación, el niño rodará su atención hacia aspectos más interesantes del entorno (desatención) o hará algo para transformarlo en un entorno interesante (hiperactividad).

3.4 GENÉTICOS

En el TDAH, como en cualquier patología multifactorial, la influencia genética se enmarca dentro de la noción “vulnerabilidad genética”, lo que significa que factores de esta naturaleza se limitan a incrementar el riesgo de la expresión fenotípica, modificando la expresión clínica del trastorno. El factor genético hay que contemplarlo en interacción con otros factores etiológicos y no como relación causa-efecto. En general, los estudios genéticos sugieren la existencia de una elevada heredabilidad, pero con una arquitectura genética compleja. La vulnerabilidad genética al TDAH estaría mediada por múltiples genes de pequeño efecto (Faraone, Perlis, Doyle, Smoller, Goralnick, Holmgom, Sklar, 2005).

3.4.1 Determinar la heredabilidad del TDAH: Los estudios familiares. Existen cuatro metodologías de estudio para determinar la heredabilidad del TDAH. Los estudios familiares, de gemelos, de adopciones y genética molecular. Los cuatro demuestran que los genes desempeñan un papel muy importante en la etiología de esta enfermedad.

Los estudios familiares suelen realizarse investigando familias completas por medio de un “niño índice” o “niño caso”. Se evalúa al niño, a los hermanos y a los padres biológicos. Para evaluar a los padres suelen emplearse cuestionarios de tipo retrospectivo que indagan la presencia de síntomas conductuales específicos del TDAH en los padres, durante su infancia o temprana adolescencia. El Wender-Utah es uno de los más empleados en dichos estudios y ha sido validado al español (Rodríguez Jiménez, Ponce, Monasor, Pérez Rojo, Rubio, Jiménez Arriero, Palomo, 2001).

Investigaciones realizadas bajo esta metodología han determinado que hay una elevada prevalencia de TDAH entre los miembros de una familia de pacientes con el trastorno (Faraone, Spencer y Aleardy, 2004). En estudios

retrospectivos se ha encontrado que el riesgo de un niño de padecer la enfermedad es de 2 a 8 veces mayor cuando los padres la han padecido; sucediendo lo mismo entre los hermanos biológicos. También se ha determinado el riesgo de un niño de padecer el TDAH si uno de los padres lo ha padecido oscila entre el 60 y 90 % (Waldman y Ginzer, 2006).

Romero Ogawa, Lara Muñoz y Herrera (Romero Ogawa, Lara Muñoz y Herrera, 2002) compararon la frecuencia de los antecedentes del TDAH en los familiares de primer grado de 52 niños con diagnóstico de TDAH y de 26 niños sin este diagnóstico de México D.F. El diagnóstico de los niños índices y de sus hermanos se hizo de acuerdo a los criterios del DSM-III-R, mediante una entrevista semi-estructurada. Para evaluar los antecedentes del TDAH de los padres se utilizó el cuestionario Wender-Utah (Ward, Wender y Reimher, 1993, citado en Romero Ogawa, Lara Muñoz y Herrera, 2002), previamente validado para ese contexto. En el análisis de las puntuaciones del cuestionario Wender-Utah para el diagnóstico retrospectivo del TDAH se observó que, en todas las comparaciones realizadas, los padres y las madres de los niños “caso” obtuvieron puntuaciones más altas que los “controles”. Empleando un punto de corte de 36 en la escala del Wender-Utah, la frecuencia del antecedente de haber padecido el TDAH en la infancia fue mayor (23,1%) entre los padres de los Casos que entre los padres de los Controles (3,8%). Al comparar los grupos, de acuerdo con el género de los padres y de los niños estudiados, se encontró que los padres de niños Casos (con p significación de 0,03) y las madres de las niñas Caso (con p significación de 0,06) tuvieron, en ese orden, el mayor riesgo relativo de antecedente de TDAH en los padres de los niños Caso.

El estudio se realizó con el objetivo de contribuir en la identificación de la naturaleza familiar del TDAH en una población diferente a la caucásica. Los autores reconocen la dificultad de hacer estudios familiares cuando a los sujetos que no están asistiendo a un servicio de salud se les invita a ser evaluados en una institución de salud mental. Ello afecta a la muestra Control. También señalan que el diagnóstico retrospectivo podría producir una

subestimación de la frecuencia real. Sin embargo, los resultados apoyaron la hipótesis del estudio: hay agregación familiar del TDAH, lo que evidencia que en el trastorno participan factores genéticos. El riesgo relativo es mayor en familiares de primer grado de los niños con TDAH que en los de los Controles.

Los estudios familiares parecen ser categóricos sobre la influencia genética del TDAH; sin embargo, tienen el principal problema de no poder discriminar bien entre los factores ambientales y genéticos, por lo que podrían sobrevalorar la influencia genética.

Los estudios genéticos sobre gemelos han sido los preferidos, ya que corrigen estos defectos y aclaran cuál puede ser el peso de cada uno de estos dos factores (genético y ambiental). Biederman (Biederman, *et al.*, 1992), en un meta-análisis sobre la heredabilidad del TDAH, reunió 21 estudios de gemelos realizados en Australia, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos. Resultó que la heredabilidad a partir de mellizos está estimada en el rango del 65 al 90 % y en un promedio del 76 % sobre la base de los 21 estudios analizados.

El tercer tipo de trabajos corresponde a los estudios de adopciones, que permiten analizar el peso de los factores genéticos y de los ambientales. Bajo esta metodología se ha confirmado la implicación genética en el TDAH, al reflejar que los hermanos no biológicos tienen menor riesgo de presentar el trastorno que los hermanos biológicos de un niño con TDAH.

En la población general, los síntomas del TDAH se distribuyen de manera regular, aunque solemos diagnosticarlo usando criterios diagnósticos operacionales definidos en el DSM-IV y en el CIE10, y no como un rasgo que se presenta en la población de manera regular. No obstante, estudios basados en modelos matemáticos, que indagan la distribución del TDAH en la población, han planteado la hipótesis según la cual el TDAH es el valor extremo de un comportamiento que varía genéticamente a través de la población entera. Esta propuesta sugiere que la influencia genética del TDAH se distribuye a través de la población y se correlaciona con rasgos medibles cuantitativamente. Por

ejemplo, se ha determinado que gran parte de la variabilidad del rasgo hiperactividad-impulsividad dentro del TDAH se debe a factores genéticos en torno a un 70 o 90% y esta estimación podría incrementarse cuanto más extrema sea la manifestación clínica de dicho rasgo (Molano-Bilbao, A., Olano-Martín, E., Tejedor Hernández D., Ferrer-Alcón, M., 2009).

3.4.2 Genética molecular en el TDAH: Los estudios sobre genética molecular han sido relevantes, sobre todo en la indagación de las causas genéticas de patologías que responden al patrón de herencia mendeliano. En el caso del TDAH, su patrón de herencia no es mendeliano, más bien, se ajusta al patrón de herencia compleja o multicausada (Molano-Bilbao, *et al.*, 2009) (Rhee, Waldman, Hay y Levy, 1999).

Diversos estudios han sugerido que el TDAH podría presentar una herencia poligénica; esto es, que un grupo de genes podrían contribuir a la manifestación del trastorno. Como el TDAH es una patología compleja, o múltiplemente causada, no es posible utilizar una estadística simple ni métodos comunes genéticos para buscar asociaciones entre TDAH y posibles genes causales. Es por ello que se utiliza el concepto de **susceptibilidad genética** con respecto al trastorno, para indicar que un determinado gen contribuye a su presencia. Un polimorfismo³ está asociado con el trastorno si ocurre en mayor proporción con respecto a la que se encuentra en una población control. Por otra parte, un trastorno está ligado a una región de ADN⁴ si existe mayor probabilidad de que un *locus* muy cercano a esa región contribuya a la expresión de ese trastorno. Esto implica evaluar distintos polimorfismos dentro de un gen candidato.

Un gen candidato se elige porque se intuye su relevancia neurobiológica en el trastorno. A través de ellos se ha llegado a la conclusión de que diversos genes están asociados al TDAH. Algunos autores, que prefieren la

³ Marcador de ADN que varía entre los individuos de una población.

⁴ A dicha región se le llama marcador de ADN.

aproximación del gen candidato, ya que para el TDAH ha sido exitosa, se han basado en dos teorías para seleccionar a los genes de la dopamina como genes candidatos: 1. porque la teoría del déficit de la dopamina en el TDAH es una teoría de tipo farmacológica, que se basa en la eficacia de la medicación estimulante (un agonista de la dopamina) en el tratamiento de la enfermedad y 2. por la teoría de las redes neuro-anatómicas del TDAH basada en el déficit cognitivo característico de los niños con este desorden. Los estudios en los que se asocian enfermedades complejas con genes candidatos, llamados estudios de asociación, miden la frecuencia de un polimorfismo dentro de una población, en contraste a los estudios de ligamiento que examinan la transmisión conjunta de un polimorfismo y un fenotipo dentro de las familias. Los estudios de asociación pretenden encontrar genes candidatos o ciertas regiones del genoma que se asocien a las enfermedades complejas. En este tipo de estudios no se emplean familias, sino poblaciones, e indican una predisposición, no una relación directa del alelo ⁵ con la enfermedad. La idea es que si un alelo está en exceso en la población de enfermos, entonces éste puede predisponer a la enfermedad. A diferencia de los estudios de ligamiento, en los estudios de asociación puede conocerse a fondo la estructura y el funcionamiento del gen, así como su regulación, localización cromosómica y la función de la proteína que codifican. Por el contrario, los análisis de ligamiento son útiles cuando se trata de enfermedades asociadas a un único gen, cosa poco frecuente, que siguen un modelo de herencia mendeliana. Este no es el caso del TDAH.

En los últimos 15 años ha habido un auge en el número de genes que se ha ido asociando a la etiopatogenia del TDAH. La mayoría de los genes asociados al trastorno pertenecen a las vías de señalización de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y serotonina.

Respecto a los genes catecolaminérgicos, la teoría más aceptada hasta la actualidad es que el TDAH es producto de una disfunción dopaminérgica. En

⁵ Una de las posibles variantes de un marcador de ADN.

vista de ello, los estudios genéticos se han enfocado en la vía de las catecolaminas en toda su extensión (síntesis, transporte y metabolismo) y en los genes relacionados con esta vía. En este sentido Molano-Bilbao (Molano-Bilbao, *et al.*, 2009) han realizado una compilación de todos los estudios relacionados con los genes candidatos, de lo cual presentamos un resumen.

3.4.2.1 Síntesis de catecolamina (dopamina y noradrenalina): La dopamina es sintetizada en las neuronas dopaminérgicas, a partir del precursor tirosina, que es transportado al interior de la neurona mediante una bomba transportadora activa y allí es transformada en dopamina, gracias a la acción de unas enzimas que también intervienen en la síntesis del neurotransmisor noradrenalina, implicadas en el origen del TDAH.

Posteriormente, la dopamina es liberada al espacio sináptico y es captada por los receptores dopaminérgicos de la neurona post-sináptica, de los cuales hay al menos 5 subtipos (DRD1 al DRD5). Por último, parte de la dopamina sináptica será recaptada por la neurona pre-sináptica, mediante transportadores que funcionan como reguladores de retroalimentación negativa (transportadores de la dopamina DAT1).

La noradrenalina se sintetiza en el terminal nervioso de las neuronas noradrenérgicas, a partir de la dopamina y mediante la enzima dopamina- β -hidroxilasa (DBH). La noradrenalina resultante se almacena en vesículas sinápticas hasta ser liberada por un impulso nervioso. En estas neuronas, la dopamina es sólo un precursor de la noradrenalina.

Finalmente, existe un último sistema de regulación de las catecolaminas que consiste en la degradación tanto de la dopamina como de la noradrenalina, a través de las enzimas monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Receptores de Dopamina: Como se ha dicho anteriormente, las anomalías en el proceso de neurotransmisión de la dopamina son la hipótesis subyacente

al TDAH. Los genes que codifican para los receptores dopaminérgicos han sido los candidatos para el estudio genético. A continuación los describimos:

DRD4: El gen cuya asociación ha sido ampliamente confirmada es el DRD4*7, el alelo 7 del receptor 4 de la dopamina. Dicho gen defectivo se halla en el 30% de la población general y en el 50 al 60% de la población con TDAH. El DRD4*7 se ha relacionado con una deficiencia en la transmisión de la señal dopaminérgica y, de hecho, muchos estudios en familias, gemelos y adoptados muestran que el TDAH tiene una alta asociación con dicho gen, aunque algunos autores no quieren considerarlo como el gen causante, pues es posible que alguna otra variante del DRD4, que no sea la del alelo 7 repetido, colabore en la susceptibilidad al trastorno. El interés por el DRD4 apareció en estudios de asociación con el comportamiento de búsqueda de nuevas emociones, comportamiento éste que ha sido asociado con altos niveles de impulsividad y excitabilidad característicos del TDAH (Faraone, Biederman, Weinffnback, Keith, Chu y Weaver, 1999 citado en Molano-Bilbao, *et al.*, 2009).

DRD5: El receptor DRD5 de dopamina pertenece a una clase de receptores distinta a la del DRD4. Estimula la actividad adenilciclase. Existe gran variabilidad en los resultados de estudios de asociación de DRD5, aunque un meta-análisis de estudios familiares (Maher, Marazita, Ferrell, Vanyukov, 2002, citado en Molano-Bilbao, *et al.*, 2009) reveló una asociación significativa entre el receptor DRD5 y el TDAH, lo que podría sugerir que los resultados de asociación previos, que fueron negativos, pudieran deberse a una inadecuada potencia estadística.

DRD1: El gen que codifica para el receptor D1 de la dopamina es similar al de DRD5 en estructura y función. El interés por este receptor y su posible asociación con el TDAH es muy reciente.

Este gen, el DRD1, es un candidato muy importante, debido a que los receptores D1 se encuentran en la corteza pre-frontal y en el estriado, dos regiones cerebrales ampliamente descritas por su implicación en el TDAH.

Además, se ha demostrado el papel de los receptores D1 en los procesos de memoria que se localizan en el cortex pre-frontal (Castellanos y Tannock, 2002 citado en Molano-Bilbao, *et al.*, 2009). Incluso, hay estudios que indican una asociación entre este gen y el haplotipo⁶, que parecía estar más fuertemente asociado al subtipo Inatento que a los síntomas hiperactivos-impulsivos.

Los estudios realizados para los receptores de dopamina D2 y D3 no han mostrado una asociación estadísticamente significativa entre ningún polimorfismo de estos genes y un mayor riesgo de padecer TDAH.

Transportadores de Dopamina: El transportador de dopamina (DAT1/SLC6A3) es una proteína de tipo transportadora de solutos que es responsable de la recaptación de la dopamina de la hendidura sináptica hacia la neurona pre-sináptica. Está densamente distribuido en el estriado y en el núcleo accumbens, y representa el principal mecanismo de regulación de la dopamina en estas regiones cerebrales.

Varias razones justifican al DAT1 como gen candidato para el TDAH: en primer lugar, el tratamiento con metilfenidato actúa inhibiendo este transportador de dopamina, con lo que se incrementa la disponibilidad de dopamina en la hendidura sináptica. En segundo lugar, en los ratones *Knock-out* que no poseen la proteína se producen síntomas que recuerdan al TDAH, como la hiperactividad o deficiencias en el comportamiento inhibitorio. En estos ratones, el tratamiento con estimulantes reduce los síntomas de hiperactividad. Por esta segunda razón, el DAT1 parece un fuerte candidato para los estudios de asociación y ligamiento de TDAH.

Dos variantes polimórficas del DAT1 son muy referidas por la bibliografía por cómo afectan la funcionalidad del gen, una es la VNTR⁷. Si la repetición

⁶ Combinación de alelos particular en múltiples marcadores que se encuentran cercanos a la región cromosómica.

⁷ *Variable number of tandem repeats*, repeticiones en tándem de número variable: marcadores de ADN que consisten en un número de pares de bases que se repiten en un número variable de veces entre los distintos individuos de una población.

abarca entre 10 y 60 pares de bases se conoce como VNTR de 40 pb polimorfismo, cuyo alelo más comúnmente estudiado es el de 10 repeticiones. Al parecer, existe una relación entre la gravedad de los síntomas del TDAH y el alelo 10R de 480 pb. Este polimorfismo también ha sido estudiado en relación al metilfenidato y los resultados en este campo parecen más prometedores, pues se observa mayor asociación cuanto mayor es la gravedad de los síntomas, aunque se precisa mayor número de estudios al respecto.

Receptores adrenérgicos y transportador noradrenérgico: A partir de la hipótesis según la cual una disfunción noradrenérgica y/o adrenérgica podría ser causante de TDAH, además de haberse sugerido que las neuronas adrenérgicas influyen en los procesos de atención y funciones ejecutivas a través de la inhibición de neuronas noradrenérgicas, los investigadores empezaron a examinar el potencial papel en el desarrollo del TDAH de los receptores adrenérgicos (ADRA) y del transportador noradrenérgico (NET1).

Receptores Adrenérgicos Adra2a, Adra2c, Adra1c, Adrb2: Los receptores adrenérgicos que más se han estudiado por su posible relación con el TDAH son: ADRA2A, ADRA2C y ADRA1C. El receptor ADRB2 ha sido presentado recientemente pero está por verificar.

El ADRA2A tiene un polimorfismo de cambio único de nucleótido, que ha sido extensamente estudiado tanto en casos Control como en familiares y se concluyó que el alelo G estaba asociado con el TDAH y con el trastorno oposicionista desafiante, o síntomas de trastorno de conducta; mientras que el alelo C se asoció con un conjunto de otros trastornos, como el obsesivo compulsivo, síntomas esquizoides y afectivos, adicciones y ataques de pánico. Estudios realizados con el alelo G han encontrado una asociación significativa con elevadas puntuaciones en los síntomas Inatento y Combinados de TDAH (Molano-Bilbao, *et al.*, 2009).

En relación a los genes ADRA2C y ADRA1C, estos se han estudiado tanto en análisis de Caso Control como en familiares, pero no se han

encontrado asociaciones significativas importantes entre estos dos genes y un mayor riesgo de padecer TDAH. Se continúan los estudios de asociación de estos genes utilizando marcadores adicionales para poder descartarlos como posibles candidatos de asociación con la enfermedad.

LC6A2/NET1 (Transportador de noradrenalina): El transportador de noradrenalina, al igual que el de dopamina, es una proteína transportadora de soluto, responsable de la recaptación de noradrenalina en la hendidura sináptica y de introducirla de nuevo en la neurona presináptica. Se encuentra altamente expresada en los lóbulos frontales y es un importante mecanismo de regulación de la actividad noradrenérgica en el cortex pre-frontal. Este transportador ha sido principalmente estudiado debido a que las drogas que lo bloquean (atomoxetina y antidepresivos tricíclicos) son eficaces en el tratamiento del TDAH.

3.4.2.2 Metabolismo de las catecolaminas:

DDC (Dopa Decarboxilasa): La enzima Dopa Decarboxilasa cataliza tanto la conversión de dopa a dopamina como la de L-5-hidroxitriptófano a serotonina. Ambas vías se han propuesto como causantes de la sintomatología del TDAH, por lo que el DDC es un candidato muy atractivo de asociación con el TDAH.

TH (Tirosina Hidrolasa): Esta es la enzima que cataliza la conversión de tirosina a dopa, es la enzima limitante en la síntesis de la dopamina. Se han llevado a cabo varios estudios de asociación entre diversos polimorfismos, pero no se ha obtenido una asociación significativa. No obstante, se ha sugerido un efecto de impronta genómica paterna en la herencia de este gen, pues se encuentra muy cercano a ciertos genes que sugieren improntas.

DBH (Dopamina- β -hidroxilasa): Esta enzima es responsable de la conversión de dopamina en noradrenalina, por lo que resulta un gen de interés para estudios de asociación y ligamiento en relación al TDAH.

COMT (Catecol-O-Metiltransferasa): Esta enzima también es la responsable de la degradación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina) y, por tanto, regula también su disponibilidad en la hendidura sináptica. Está altamente expresada en los lóbulos frontales y desempeña un papel relevante en la regulación de las concentraciones de dopamina en esta región, ya que aquí se expresa poco el transportador de dopamina DAT1.

Monoaminoxidasa A/B (MAOA y MAOB): Los genes de la monoaminoxidasa están localizados en regiones próximas al cromosoma x y codifican enzimas implicadas en el metabolismo de la dopamina, de la serotonina y de la noradrenalina. La más ampliamente estudiada, en relación al TDAH, es la enzima MAOA, enzima que regula las concentraciones de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central. Ha sido interesante encontrar que los ratones *knock-out* para el MAOA mostraban numerosas alteraciones en las vías de neurotransmisión, como ver aumentado el nivel de agresividad. Por otra parte, resulta sugestivo que estudios terapéuticos hayan sugerido que los inhibidores de la monoaminoxidasa podrían reducir la gravedad de los síntomas de TDAH (Molano-Bilbao, *et al.*, 2009).

3.4.2.3 Sistema serotoninérgico

Triptófano hidrolasa (TPH2): Esta enzima cataliza la conversión del triptófano a 5-hidroxitriptófano, la enzima limitante de la síntesis de la serotonina. Ciertos polimorfismos del gen que codifica para esta enzima se han asociado con reacciones agresivas e impulsividad, y también se ha considerado (en estudios de ligamiento como de asociación) en relación con trastornos afectivos.

Transportador de Serotonina (SLC6A4/5HTT): El transportador de serotonina, al igual que el de dopamina, es una proteína transportadora de solutos responsable de recaptar este neurotransmisor en la hendidura sináptica e introducirlo de nuevo en la neurona pre-sináptica. El gen que codifica para este transportador es probablemente el gen más estudiado en psiquiatría y se

han encontrado una gran cantidad de asociaciones con gran variedad de trastornos, entre los que se encuentran el comportamiento agresivo e impulsivo en niños, por lo que ha sido propuesto como factor causal del TDAH.

Receptores de la Serotonina (HTR1B y HTR2A): De acuerdo con la hipótesis de la implicación del sistema serotoninérgico en la etiopatogenia del TDAH, los receptores de la serotonina son genes interesantes, ya que modulan el efecto de la concentración de la serotonina. El primer indicador de la importancia del receptor HTR1B en este trastorno se describió en los ratones *knock-out*, que mostraban comportamientos agresivos e impulsivos y no mostraban el comportamiento hiper-locomotor normal cuando se les administraba anfetaminas.

Por otra parte, el primer estudio en que se sugirió la implicación del HTR2A en el TDAH indicaba que, al inhibir estos receptores, se disminuía el exceso de actividad dopaminérgica y la hiperactividad causada por la administración de anfetaminas.

3.4.2.4 Otros genes

Proteína 25 asociada al sinaptosoma (SNAP25): El gen SNAP 25 codifica una proteína que está involucrada en el crecimiento axonal y en la plasticidad sináptica, así como en el anclaje y fusión de las vesículas sinápticas en las neuronas pre-sinápticas, necesarias para la regulación de la liberación del neurotransmisor. Por su importante función en la transmisión sináptica, fue seleccionado como gen candidato para su posible asociación con el TDAH.

A continuación se presenta un cuadro donde resumimos los principales genes cuyos polimorfismos han sido descritos como asociados con cierto riesgo de padecer TDAH, según si son los genes que codifican la recepción, transmisión, implicados en el metabolismo u otros.

Tabla 3: Principales genes cuyos polimorfismos han sido asociados con la fisiopatología del TDAH (Molano-Bilbao, Olano-Martín, Tejedor Hernández, & Ferrer-Alcón (2009)

RECEPTORES DE NEUROTRANSMISORES			
Gen candidato		Rol teórico en el TDAH	Polimorfismo
DRD4	Receptor dopamina 4	Respuesta lenta a dopamina por menor sensibilidad del receptor post-sináptico al neurotransmisor	rs747302 rs1800955 ins120bp VNTR (2-11R de 48 bp)
DRD5	Receptor 5 de dopamina		Repetición CA(148pb)
DRD1	Receptor D1 de dopamina	Implicado en los procesos de memoria que se localizan a nivel prefrontal, asociado al subtipo Inatento	Haplotipo 3 D1P.5 (G) Rs 265981 (T) Rs 4532 (G) Rs 686 (C)
CHRNA4	Receptor nicotínico de acetilcolina	Sistema nicotínico implicado en la sintomatología de TDAH pues nicotina aumenta la atención y memoria en adultos y altera la actividad de la dopamina, aumenta la actividad locomotora	SNP exón rs2273505 SNP exón 5
GRIN2A	Receptor de glutamato 2 ^a	Sistema excitatorio del cerebro, involucrado en la transmisión sináptica rápida. Ha sido estudiado por su relación con el sistema cognitivo	SNP
GRIN2B	Receptor de glutamato 2B		SNP SNP intrón 3
HTR1B	Receptor 1B de serotonina (5HT1B)	Mutación produce disminución de la actividad de la enzima que convierte triptófano a serotonina. Menor actividad serotoninérgica se asocia a impulsividad, agresión, conducta desinhibida	rs6296
HTR2A	Receptor 2 A de serotonina	Al inhibirlo se disminuye el exceso de actividad dopaminérgica	rs6313 rs6311 rs6314
ADRA2A	Receptor adrenérgico α2A	Asociado al trastorno o oposicionista desafiante	rs1800544 rs1800545 rs553668
	TRANSPORTADOR DE NEUROTRANSMISORES		
DAT1, SLC6A3	Transportador de dopamina 1	Hipoactividad dopaminérgica debido a un transportador anormalmente eficiente en el proceso de recaptación	VNTR (3-11R de 40bp) rs6347 rs40184 rs27072 rs11564774 rs3863145 rs2652511 rs10070282 rs2550946 rs11564750 rs5569 rs998424
LC6A2	Transportador de Noradrenalina	Regula la actividad noradrenérgica en el cortex prefrontal	rs2242447 rs3785157 rs3785143 rs11568324
5-HTT; SLC6A4	Transportador de serotonina	Disminución de la transcripción y menores niveles de proteína transportadora	Inserción 44pb promotor SNP 3' no traducida
SLC1A3	Transportador del glutamato		rs2269272 rs3776581

DBH	Dopamina β hidroxilasa	Regulación del metabolismo dopaminérgico responsable de la conversión de dopamina a noradrenalina. La activación de DBH está disminuida en TD H
SNAP 5	proteína asociada a sinaptosomas	Mutaciones de este gen afectan funciones de fusión de vesículas sinápticas y liberación de neurotransmisores. Se producirían variaciones del tono dopaminérgico por alteración de la razón noradrenalina/dopamina

3.5 INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE

Un tema que no debe pasarse por alto, relacionado con el área genética, es el de las interacciones gen-ambiente y su relación con el desarrollo del comportamiento sano o patológico. Según la perspectiva de la psicopatología del desarrollo, la interacción entre factores genéticos y variables ambientales es crucial, puesto que los procesos patológicos tienen vinculaciones con la sociología y la psicología individual, al igual que con las causas fisio-genéticas y psicogenéticas.

En principio habría que considerar la argumentación sobre los diferentes tipos de interacción gen-ambiente. Hay dos conceptos fundamentales que tratan de explicar los fenotipos psiquiátricos: Lau y Eley, s/f; Rutter, Dunn, Plomin, Simonof, Pickles, Maughan, Ormel, Meyer y Eaves (1997): 1. la interacción gen-ambiente propiamente dicha (G X A) y 2. la correlación gen-ambiente (rG-A). La primera se refiere a un tipo de responsabilidad genética que implica una vulnerabilidad diferencial a factores ambientales específicos. La segunda está referida a situaciones en las que las variaciones en la responsabilidad genética están sistemáticamente asociadas con variaciones en condiciones ambientales específicas, referidas a tres contextos (Rutter, *et al.*, 1997):

- correlación pasiva: cuando el genotipo parental está relacionado con el ambiente familiar al que están expuestos los hijos;

- correlación evocativa: referida a la propensión genética de ciertos individuos en generar reacciones particulares en otros y
- la correlación activa cuando los individuos deciden modificar su propia experiencia partiendo de su predisposición genética.

Desde una perspectiva evolutiva, tanto la interacción como la correlación gen-ambiente expresan diferencias genéticas en la forma según la cual el organismo se adapta a las demandas del ambiente. Ambas tienen sus orígenes en la diversidad genética y en la frecuencia en que los alelos subyacentes a las interacciones o a las correlaciones pueden ser alterados por la selección natural o artificial. Por ejemplo, en el caso de un organismo que tenga la capacidad de responder adaptativamente al ambiente (sea respondiendo o ignorando los estímulos) se puede suponer que dicho organismo presenta diferencias genéticas en la sensibilidad a esos cambios ambientales particulares con respecto a otros organismos. Esto ilustra una interacción del tipo G X A. Otro ejemplo: en especies que han sido socializadas o parentalizadas y que son individuos más o menos libres para seleccionar o explorar sus ambientes, es probable esperar relaciones del tipo rG-A, debido a que la exposición a ambientes específicos puede depender de la influencia del genotipo paterno o del moldeamiento social de los pares o de la respuesta adaptativa genéticamente individual y única.

Algunas teorías gen-ambiente rompen el equilibrio y dan prominencia al papel de los genes. Scarr y Mc Cartney (Scarr y Mc Cartney, 1983) proponen una teoría del desarrollo en la que la experiencia está dirigida por genotipos, o dicho de otra forma, el desarrollo es producto de los genes y el ambiente, pero los genes dirigen la experiencia. Los genes son los componentes de un sistema que tiene la función de organizar la experiencia del organismo en el mundo.

Basándose en la descripción de las tres correlaciones gen-ambiente, realizada por Rutter (Rutter, *et al*, 1997) y Scarr (Scarr, *et al.*, 1983) se plantean 3 proposiciones:

1. el proceso por el cual se desarrolla un niño se describe a través de los tres tipos de efectos genotipo-ambiente: el tipo pasivo, el tipo evocativo, y el tipo activo.
2. la importancia relativa de estos tres tipos de efectos gen-ambiente varía con el desarrollo, así la influencia del tipo pasivo declina con la adolescencia e inmediatamente se inicia la importancia del tipo activo.
3. el grado en el cual la experiencia es influida por el genotipo individual se incrementa con el desarrollo y con el paso del tipo pasivo al activo, así como también se incrementa la selección individual de sus propias experiencias.

Dadas estas explicaciones, y entrando en el tema que nos ocupa, los estudios sobre la etiología gen-ambiente del TDAH nos permiten inducir que el origen aún incierto del TDAH pueda explicarse a partir de las interacciones G x A; sin embargo, su evolución y comorbilidad podrían estar relacionadas con los efectos rG-A. La investigación en neurociencia ha generado modelos de estudio con el fin de producir explicaciones integradoras. En este sentido el estudio de los endofenotipos ofrece un promisorio camino.

En la investigación genética del trastorno, va siendo muy importante determinar los genes implicados, la susceptibilidad a enfermar y con qué signos, todos ellos serían claves diagnósticas y de tratamiento para el trastorno. Esto es lo que contempla el modelo de los endofenotipos.

El término endofenotipo, o fenotipo intermedio, se refiere a un índice cuantitativo de susceptibilidad o riesgo de enfermar que se aproxima a la etiología biológica de una condición más que a sus síntomas y signos, y que es influenciado por uno o más de sus genes susceptibles. Para que un rasgo o una característica aplique como endofenotipo de TDAH debe ser cuantificable, debe predecir un riesgo significativo para la condición, ser heredable, ser estable en el tiempo y debe estar basado en un modelo de neurociencia.

Castellanos (Castellanos, 2002 citado por López, *et al.*, 2008) ha propuesto los siguientes endofenotipos conductuales para el TDAH:

- Déficit en la inhibición de la respuesta.
- Aversión por el retardo: causado por tres posibles alteraciones cerebrales: exceso de transportación de dopamina estriatal, hipoplasia del vermis cerebeloso, alteración estructural del núcleo caudado. La primera está relacionada con el efecto sobre la densidad del transportador estriatal del polimorfismo del gen DAT1.
- Déficit de procesamiento temporal: la alteración principal que la causa es la alteración cerebelosa, dada la importancia de las regiones del neocerebelo en la representación de relaciones temporales tanto en respuestas motoras como de anticipación sensorial.
- Memoria de trabajo: se refiere a los procesos que permiten disponer y manejar, por un lapso breve, toda la información requerida para llevar a cabo tareas cognitivas complejas, sean estas nuevas o conocidas. Es un registro de información en constante actualización, que guía la toma de decisiones, la atención y conducta durante una actividad. La memoria de trabajo viso espacial y auditiva está alterada en el TDAH. La memoria de trabajo está mediada por CPF y modulada por el sistema dopaminérgico y noradrenérgico. Sus déficits resultarían de lesiones estriatales y de una disfunción de la modulación dopaminérgica de CPF causada por polimorfismos genéticos que influyen las funciones dopaminérgica y noradrenérgica.

En la figura 1 podremos ver el endofenotipo generado a partir del rasgo aversión a la demora, realizado por Castellanos (Castellanos, 2002).

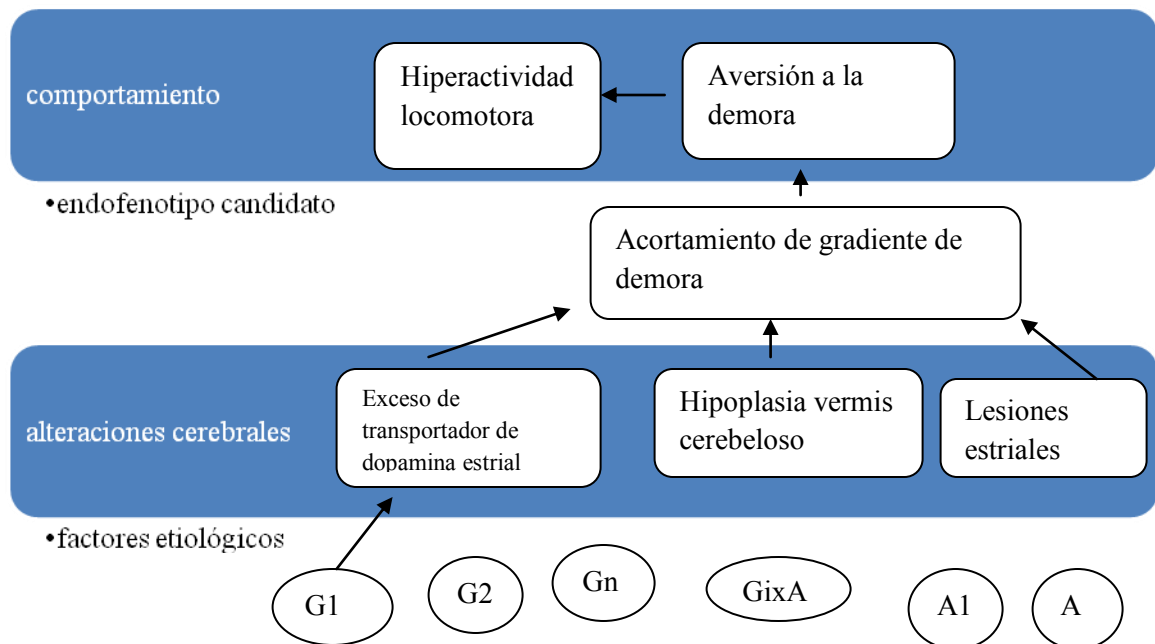


FIGURA 1: Endofenotipo realizado por Castellanos (Castellanos, 2002, citado por López, et al., 2008) que ilustra el endofenotipo candidato del TDAH, en relación con las alteraciones cerebrales y factores etiológicos asociados.

Este modelo ejemplifica un endofenotipo candidato para el TDAH y su manifestación conductual primaria, que es la aversión a la demora. Entre las anomalías cerebrales, sólo existe evidencia de las lesiones estriales. Aunque hay información acerca de exceso de transportador de dopamina en estriatum y de alteraciones cerebelosas, su relación causal con este endofenotipo deberá demostrarse. G1 representa al polimorfismo del transportador de dopamina (DAT1), G2 y Gn a factores genéticos aditivos, $G_i \times A_i$ a interacción gen-ambiente y A1 y An a factores ambientales.

El estudio en el área de la etiología del TDAH no puede pasar por alto este tipo de modelos, ni mucho menos la consideración de que un estudio, desde la perspectiva genética o ambiental, debe siempre caer en el terreno común del campo de interacción gen-ambiente.

En conclusión, toda la información obtenida de los diversos tipos de estudios de base genética parece indicar que el TDAH es un trastorno de

herencia poligénica multifactorial y, por lo tanto, con influencia cuantitativa y expresión variable en el comportamiento, según la ocurrencia de factores ambientales diversos, entre los cuales pueden encontrarse con frecuencia las circunstancias perinatales, la alimentación, la educación o el estatus socioeconómico, entre otros (Molano-Bilbao, *et al.*, 2009). A continuación se analizan estos últimos.

3.6 AMBIENTALES

La bibliografía sobre TDAH señala tanto la influencia de factores ambientales como aquellos relacionados con el período prenatal, el nacimiento propiamente, dietas, cuidados institucionales, salud mental de la madre y la gama de factores relacionados con el estrés psicosocial (estilo de vida de la madre, hábitos de consumo, estrés perinatal, nivel socio-económico) que se correlacionan con la aparición de la condición. La inclusión de este tipo de variables obliga al investigador a adoptar un modelo de análisis bio-psico-social que permita una visión más completa de la interacción de lo biológico, lo individual y lo contextual, incluyendo además, y sobre todo, el primer ambiente donde se desarrolla el individuo que es el vientre materno. Dichas variables, no sólo ambientales sino epigenéticas ahora son consideradas.

3.6.1 Complicaciones perinatales: Muchos estudios sugieren que las complicaciones perinatales y del nacimiento son los factores de riesgo ambiental que promueven el desarrollo de psicopatología en el niño. Dichos factores podrían clasificarse en 4 fuentes de riesgo, a saber:

1. La historia de embarazos previos y la historia del embarazo actual: categoría que incluye todos los problemas que puede sufrir la madre durante la gestación y el parto, entre ellos se incluyen: historias de partos anteriores, hemorragias, aumento de peso durante la gestación, incompatibilidades RH, náuseas o vómitos frecuentes, enfermedades importantes o accidentes, consumo de medicación, consumo de bebidas alcohólicas, café, consumo de cigarrillos y otras sustancias.

2. Las características de la gestación/parto propiamente dicho: parto inducido, empleo de fórceps, cesáreas, nacimiento de nalgas, peso al nacer, semanas de gestación, edad de la madre, entre otros.

3. Los factores asociados al estado del bebé en el momento del parto y el estado de salud y temperamento del niño -que son los indicadores del desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida: lesiones al nacer, bilirrubina, anoxias, infecciones neonatales, medicación- y los factores relacionados con el neurodesarrollo: dificultades para dormir o alimentarse, para regular horarios, sufrimiento de cólicos, características temperamentales (espabilado, alegre, cariñoso, fácil de consolar, activo, terco).

4. Los factores emocionales de la madre durante el embarazo: duelos, problemas de pareja, hijo no deseado, tratamientos psicofarmacológicos, entre otros.

5. Factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño: presencia de asma, alergias, convulsiones, intervenciones quirúrgicas, problemas de lenguaje, de motricidad, entre otros.

Son varias las fuentes de riesgo, sin embargo no está muy claro si dichos factores ocurren independientemente de una predisposición genética. La investigación relacionada con estos factores es de tipo retrospectivo y ha sugerido que existen diferencias en las noxas⁸ asociadas a la gestación y al parto en las madres, como también en la evolución de la historia médica del niño con TDAH.

Se analizan los factores de riesgo a continuación.

3.6.1.1 Factores prenatales, de gestación y de tipo biológico: El trabajo realizado por Wichers (Wichers, *et al.*, 2002) se enfoca directamente en los factores prenatales asociados al desarrollo de una psicopatología post-natal. Se

⁸ Cualquier elemento del medio ambiente que actúa sobre el organismo afectando su salud, agente etiológico que un organismo no reconoce como propio.

realizó un estudio retrospectivo, registrando los acontecimientos relativos al nacimiento de una muestra de 760 pares de gemelos en Bélgica, con edades comprendidas entre 7 y 14 años. Las variables obstétricas examinadas fueron modo del parto (natural, extracción por vacío, fórceps, cesárea), presentación fetal (de cabeza, de nalgas u otras), inducción artificial de la ovulación (normal o inducción artificial) y bajo peso del recién nacido. Eligieron estos factores como indicadores de riesgo ambiental, cuyo efecto en lo genético podría resultar en psicopatología, dependiendo de la exposición a estos factores ambientales. La investigación buscó determinar las interacciones gen-ambiente. Encontraron que el bajo peso del recién nacido es la variable que más se correlaciona con niños con problemas de comportamiento, TDAH y presencia de sintomatología depresiva.

En esta misma línea de trabajo, Mick, Biederman, Prince, Fisher, Faraone (Mick, Biederman, Prince, Fisher, Faraone, 2002) evaluaron la correlación entre bajo peso al nacer y el TDAH. Realizaron un estudio familiar retrospectivo, en el cual seleccionaron 252 Casos y 231 Controles y a sus padres respectivos en Boston. Todos los sujetos fueron evaluados exhaustivamente con entrevistas estructuradas, cuestionarios sobre complicaciones prenatales, de nacimiento y durante la infancia, además de un cuestionario de prevalencia de desordenes de conducta en los padres. Se intentó probar 4 hipótesis: 1. Los niños TDAH son más proclives a nacer bajos de peso 2. Este riesgo es independiente de que la madre consuma sustancias durante el embarazo, o de psicopatología parental, 3. La variable género modifica la relación entre TDAH y bajo peso al nacer en varones de alto riesgo y 4. El nivel socio-económico modifica la relación entre TDAH y bajo peso, siendo la clase baja la más riesgosa. Los resultados indicaron que la población con TDAH presentó mayor promedio de bajo peso que los Controles. También la muestra TDAH estuvo más expuesta al consumo de alcohol y cigarrillo durante el embarazo. Adicionalmente, la muestra de Casos fue significativamente más proclive a sufrir comorbilidades. También los padres de la muestra de Casos

presentaron mayor riesgo de prevalencia de síntomas TDAH y conducta antisocial que los padres del Grupo Control. Al aplicar el modelo de regresión múltiple -que controla el efecto de los factores familiares, ambientales e individuales que participan-, la asociación entre bajo peso y persistencia del TDAH fue 3 veces más probable que haber nacido con bajo peso y pertenecer al Grupo Control. Luego se asoció el bajo peso a consumo de sustancias, género y baja clase social, y no se encontró relación significativa. Así, se demuestra que el bajo peso en el TDAH es independiente de los factores de riesgo asociados típicamente al TDAH.

La investigación realizada por Capdevilla-Brophy (Capdevilla-Brophy, *et al.*, 2007) recoge todos estos factores asociados al nacimiento de niños con TDAH. Aunque el estudio fue realizado para determinar si existen diferencias entre los subtipos Hiperactivo, Inatento y Combinado -desde el punto de vista de los factores epigenéticos- sí determinó que los pacientes con TDAH guardan similitudes en cuanto a la historia de complicaciones obstétricas (prenatales y perinatales), estado post-natal e historia médica posterior. En cuanto a las complicaciones obstétricas se ha descrito una mayor presencia de partos inducidos o distócicos (con uso de fórceps, cesárea o parto de nalgas) en la mayor parte de la muestra. También se determinó alta exposición prenatal al tabaco, así como elevada frecuencia de náuseas y vómitos.

Se registró igualmente un elevado porcentaje de niños con TDAH, respecto a los Controles, quienes sufrieron problemas médicos post-natales y durante en la infancia, entre los que prevalecieron las infecciones de oídos, problemas de motricidad fina, las dificultades de lenguaje o articulación, cólicos del lactante, los problemas de sueño y apetito durante el primer año, las lesiones que requieren suturas, las intervenciones quirúrgicas, la torpeza motriz y el problema de control urinario.

Como en dicha investigación se pretendió correlacionar factores obstétricos y los sub-tipos del trastorno, los resultados revelaron similitudes

entre las características estudiadas de la gestación y el parto (semanas de gestación, peso al nacer y edad de la madre). Entre los factores prenatales, sólo la presencia de hemorragias mostró tendencia a la significación, con mayor incidencia en el subtipo Hiperactivo-Impulsivo. El sub-tipo Combinado mostró una diferencia notable en lo que respecta al comportamiento en el primer año de vida: sufrir cólicos, ser descritos por sus padres como despabilados o muy activos, resultado éste que va en la línea de la presencia de la hiperactividad desde muy temprana edad. Adicionalmente determinaron que la presencia muy temprana de los síntomas de TDAH se correlaciona con mayores problemas a nivel de rendimiento cognitivo y de lenguaje, con mayor comorbilidad y problemas familiares. Los catalogados en el subtipo Combinado presentaron una mayor probabilidad de heridas que requieren sutura que los otros subtipos, lo cual puede relacionarse con la Hiperactividad-Impulsividad que los caracteriza y la alta tendencia a accidentes dentro de este sub-tipo.

En conclusión, los resultados indicaron que las hemorragias durante el embarazo, exposición prenatal al tabaco, infecciones de oído, alergias y problemas de apetito estarían más presentes en el subtipo Hiperactivo-Impulsivo. Aunque los autores mencionan las limitaciones propias de sesgo en un estudio retrospectivo y tamaño muestral, sí consideran que existen diferencias en las noxas asociadas a la gestación y al parto entre los subtipos de TDAH, siendo las noxas de curso más continuo y dilatado las que estarían presentes en el grupo Hiperactivo-Impulsivo.

El estudio de Pineda (Pineda, Puerta, Merchan, Arango, Galvis y Velázquez, Gómez, Builes, Zapata, Montota, Martínez, Salazar y Lopera, 2003) realiza una indagación de los factores prenatales y neonatales asociados al TDAH en una población de origen colombiano, con edades comprendidas entre los 6 y 11 años, residentes en la ciudad de Medellín, Colombia, para determinar la naturaleza genética y/o ambiental de los factores de riesgo. Es particularmente importante para nosotros este estudio, ya que se trata de una población cercana a la venezolana, aunque no parecida, pues dicha población

ha sido considerada por otros estudios como aislada genéticamente. Para dicha investigación se empleó un cuestionario con 20 preguntas acerca de los problemas de embarazo, del parto y del período neonatal con un lenguaje sencillo y directo. Por tratarse de un encuesta epidemiológica retrospectiva, los datos tienen la limitación de estar sujetos a los sesgos de memoria, sobre todo para los sujetos Controles.

Los resultados indicaron que los factores de riesgo durante el embarazo más prevalentes en el Grupo de Casos son, en orden: amenaza de parto prematuro, amenaza de aborto, presencia de gripe con incapacidad, y consumo de cigarrillo y alcohol. Los factores de riesgo ocurridos durante el parto y de la salud del neonato, cuya frecuencia se muestra significativa para el diagnóstico de TDAH, fueron: convulsiones neonatales, hospitalizaciones en el primer mes y malformaciones menores.

En esta misma línea de investigación, y como una réplica cercana de Capdeville-Brophy (Capdeville-Brophy, *et al.*, 2007), Sztul (Sztul, 2009) y Barradas (Barradas, 2009) indagaron factores perinatales de una muestra de niños madrileños con TDAH. Sztul (Sztul, 2009) profundizó en los factores de salud del recién nacido y la madre y Barradas (Barradas, 2009) exploró los efectos del estrés perinatal y su relación con el TDAH mediante un estudio cualitativo.

Barradas (Barradas, 2009) realizó un estudio exploratorio sobre una muestra de niños madrileños con diagnóstico de TDAH, explorando la historia perinatal de la madre para detectar los factores estresantes predominantes en ese período. Reportó, de manera cualitativa, que problemas de pareja, hijo no deseado, problemas de nervios en la madre, dificultades para llevar la rutina del niño (alimentarlo, dormirlo, cólicos, y regular el sueño del bebé) eran las noxas más frecuentemente reconocidas por dichas madres. En un análisis estadístico posterior, realizado por el mismo autor sobre dichos resultados, encontró que las noxas estadísticamente significativas relacionadas con el estrés perinatal

fueron: problemas de pareja, hijo no deseado, problemas de nervios en la madre.

Sztul (Sztul, 2009) se enfocó en los aspectos de tipo biológico que suelen presentarse con alta frecuencia en el paciente con TDAH y encontró que el asma, la dificultad de regulación de horarios, la motricidad fina, la torpeza motriz, los problemas de apetito y de sueño en los niños TDAH resaltaron, con significación estadística, respecto al Grupo Control; con tendencia a la significación lo fueron: la bilirrubina, el peso bajo al nacer, los ingresos hospitalarios, las heridas que requieren sutura y la atención quirúrgica. Esta investigación realiza un arqueo bibliográfico de las teorías que asocian el TDAH con factores de tipo biológico, específicamente el asma, altos niveles de bilirrubina y las infecciones con estreptococos.

Entre las investigaciones analizadas está la de Leibson (Leibson, Katusic, Barbaresi, Ransom y ÖBrien, 2001, citado por Sztul, 2009), referida a la hipótesis del asma asociado a TDAH. Consistió en un estudio longitudinal que duró nueve años sobre un grupo de 4.119 niños y adolescentes, de los cuales 309 cumplían con criterios de TDAH. El grupo TDAH tendió a presentar mayor frecuencia de lesiones graves y asma, y usaban más los servicios ambulatorios, hospitalarios o de urgencias que el grupo sin TDAH. Sus conclusiones confirman que niños diagnosticados TDAH tienen una fuerte tendencia a haber padecido problemas crónicos de salud, tales como condiciones alérgicas, asma, y alergias a alimentos.

También en el estudio de Capdevile-Brophy (Capdevile-Brophy, *et al.*, 2007), antes mencionado, el asma es uno de los problemas médicos que se encuentra en la muestra estudiada, en un porcentaje de un diez por ciento, todo lo cual nos indica que asma y TDAH es un binomio que debiera ser explorado.

Otra de las teorías indagadas por Sztul (Sztul, 2009) es la de toxicidad relacionada con la bilirrubina. La bilirrubina se comporta como un “veneno

celular”, produciendo toxicidad en diferentes órganos y tejidos corporales, mediada por la alteración de los procesos de respiración y de sistemas enzimáticos que ocasionan mal funcionamiento primero y muerte celular después. La toxicidad no se limita al sistema nervioso central, pudiendo observarse sus efectos a nivel renal (celular tubulares), digestivo (mucosa intestinal) y del páncreas. Pero es precisamente la lesión cerebral la que conlleva mayores secuelas y mortalidad.

Se denomina “Kernicterus” a la coloración amarilla de los ganglios basales producida por impregnación con bilirrubina, inicialmente descrita en autopsias de recién nacidos fallecidos con severa ictericia. El término encefalopatía bilirrubinica hace referencia al espectro fisiopatológico y clínico de la lesión del sistema nervioso central por bilirrubina. La toxicidad cerebral es producida por la bilirrubina indirecta o no conjugada, que circula libre en el plasma, insoluble en agua y con gran afinidad por los lípidos de membranas celulares, donde al unírseles se producen complejos bilirrubina indirecta-fosfolípidos. Este complejo atrae hidrogeniones, dando como resultado la formación de complejos de bilirrubina acida, que alteran completamente, al precipitarse en ella, la permeabilidad celular, llevando a alteraciones bioquímicas entre las que se han descrito la inhibición de la síntesis proteica y DNA, la inhibición de la fosforilación oxidativa en mitocondrias, las alteraciones en el transporte de iones, especialmente el potasio y otras, que ocasionan daño y muerte celular.

Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía o del “Kernicterus” se presentan en tres estadios en la forma clásica de presentación: Una primera fase con inicio de vómitos, letárgica, hipotonía, rechazo al alimento, succión débil y llanto agudo. La segunda fase se caracteriza por irritabilidad, hipertonía y opistotanos. La tercera fase, observada en sobrevivientes de las dos anteriores, se caracteriza por la triada de hipertonía, atetosis u otros movimientos extra piramidales, y retardo psicomotor.

Concomitantemente, pueden observarse otras secuelas, como sordera, crisis convulsivas, alteraciones visuales, alteraciones del lenguaje, etc. Es posible, no obstante, que la neurotoxicidad de la bilirrubina se manifieste en forma de cuadros más inespecíficos, como trastornos del aprendizaje, hiperactividad y otros.

La otra teoría etiológica, de base biológica, que revisa Sztul es la variante autoinmune. En 1998, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos definió los criterios de diagnóstico para los trastornos neuro-psiquiátricos asociados a infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A. Desde entonces, se ha investigado la génesis de la autoinmunidad mediada por este microorganismo y sus implicaciones clínicas, ya que se ha asociado con el trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de la Tourette, Corea de Sydenham y, con menor evidencia, con el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno autista y anorexia nerviosa.

El acrónimo PANDAS (del inglés, *Pediatric Autoimmune Neurosychiatric Disorder Associated with Streptococcus*) hace referencia a un grupo de trastornos neuro-psiquiátricos asociados a una infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (SBHGA). Sir William Osler fue el primero en notificar la relación de “ciertos comportamientos perseverativos” en pacientes con Corea de Sydenham (CS), la manifestación neuropsiquiátrica clásica de la fiebre reumática. Sin embargo, sólo en los últimos 15 años fueron descritas series de pacientes con CS y una frecuencia alta de trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno de la Tourette (TT). El primer estudio clínico observó retrospectivamente 50 niños con diagnóstico de TOC o tics que cumplían con los cinco criterios para PANDAS. Los niños iniciaron los síntomas de forma aguda luego de una infección por SBHGA a temprana edad (6,3 años, desviación estándar= 2,7 para Tics y 7,4 años, desviación estándar = 2,7 para TOC). La aparición de los síntomas, asociada a infección por SBHGA, se presentó en 22 (44 %) de los niños. Entre los 50 niños sumaron 144 episodios

de exacerbaciones, en 45 (31%) de éstas se obtuvo cultivo faríngeo positivo para SBHGA, 60 (42%) presentaron síntomas de faringitis o infección respiratoria alta y 6 (4%) se asociaron con exposición a SBHGA.

Durante las exacerbaciones estos niños presentaron otros trastornos, como trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad por separación, trastorno oposicional desafiante y, particularmente, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Más adelante se hallaron nuevas asociaciones de los pacientes PANDAS con autismo y anorexia nerviosa.

Tabla 4: Criterios para diagnóstico de PANDAS, tomado de Sztul (Sztul, (2009)

Criterios para PANDAS, según el NIMH (National Institute of Mental Health)
1. Presencia de un trastorno obsesivo-compulsivo y/o tics (por criterios del DSM-IV)
2. Edad de comienzo entre los 3 años y la adolescencia
3. Presentación abrupta de síntomas o evolución caracterizada por una acentuación dramática de los síntomas
4. Exacerbación de síntomas temporalmente relacionada con la infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (SBHGA).
5. Examen neurológico anormal (hiperactividad, movimientos coreiformes y tics) durante la recaída

No se conoce cómo es el transporte de los autoanticuerpos por la barrera hematoencefálica (BHE); sin embargo, se ha postulado que durante un proceso infeccioso, el aumento de la temperatura produce una elevación de prostaglandinas y citoquinas que llevan a una alteración de la BHE, dando como resultado o el transporte de autoanticuerpos o la síntesis de los mismos dentro del sistema nervioso central.

Según lo que recoge Sztul (Sztul, 2009) y el presente arqueo bibliográfico (Castellanos, 1997; Soliva Vila, 2006; Faraone, *et al.*, 2005), múltiples autores han correlacionado la patología de ganglios basales con la presentación de síntomas motores y mentales, ejemplo de ello son el TT, TOC y TDAH. La asociación de la infección por SBHGA a la etiopatogenia de estas entidades ha sido postulada por Peterson, y colaboradores, en un estudio de 105 sujetos con diagnóstico de TT, TOC y TDAH, quien encontró una fuerte correlación entre el diagnóstico de TDAH por DSM IV y niveles de anticuerpos para SBHGA.

3.6.1.2 Estrés perinatal y programación fetal: La literatura sobre los acontecimientos que influyen tempranamente en el desarrollo de los trastornos mentales y psicológicos data de un par de décadas después de la Segunda Guerra Mundial, cuando hubo un interés considerable sobre los determinantes obstétricos de los trastornos mentales y, especialmente, sobre el retardo mental. Mucha de esta literatura hacía referencia a daños en el cerebro, en el útero o en el momento del parto más que a los cambios en las estructuras y en las funciones debido a dificultades durante el neuro-desarrollo, que es a lo que se refiere la teoría de la programación fetal (Terry y Susser, 2001).

Barker (Barker, 1998) es uno de los primeros investigadores que hace referencia a cómo desde el útero puede comenzar la “programación” de enfermedades crónicas. Su investigación arrojó evidencia directa de cómo las enfermedades cardiovasculares o la diabetes pueden empezar a gestarse dentro del vientre materno y tienen una alta correlación con estados de desnutrición y bajo peso. Desde entonces, y pese al escepticismo inicial, la teoría de la programación fetal se ha venido legitimando como área de interés epidemiológica y biológica. Ha dejado una huella en las nuevas generaciones de estudios sobre enfermedades cardiovasculares, acompañada por un emergente interés en su relevancia para explicar un amplio rango de otras enfermedades, desde el cáncer de pecho hasta la esquizofrenia (Terry y Susser, 2001).

En esta misma línea de investigación, existe evidencia sobre la asociación entre la ansiedad materna y el incremento del índice de resistencia de la arteria uterina. Se han descrito diversos mecanismos por los cuales el estrés puede afectar al feto. El incremento de las concentraciones de hormonas en la madre pueden ser transportadas al feto a través de la placenta. El fluido de sangre de la madre al niño puede ser afectado y ello ha sido demostrado en experimentos con primates, pero no ha sido muy investigado con humanos. Teixeira, Fisk y Glover (Teixeira, Fisk y Glover, 1999) probaron la hipótesis según la cual la ansiedad en mujeres embarazadas está asociada con un fluido

anormal de las arterias uterinas. Luego de aplicar cuestionarios sobre el estado emocional de la madre en los 3 meses previos, se tomaron medidas de la resistencia del brazo principal de la arteria uterina empleando la técnica de ultrasonido. Los resultados mostraron que mujeres ansiosas durante el embarazo tenían patrones anormales de fluido sanguíneo. Aunque el estudio no establece si la anomalía del fluido se debe a la ansiedad rasgo o ansiedad estado, el hallazgo es contundente debido a que el fluido sanguíneo está directamente asociado al crecimiento fetal y al peso del recién nacido. Cuando dicho fluido es modificado por el estrés de la madre suele ocurrir el nacimiento de niños pequeños. Los mismos autores refieren que sus hallazgos pueden estar relacionados con los de Barker (Barker, 1998), en los que se concluye que el bajo peso aumenta la vulnerabilidad a enfermedades coronarias.

Se ha reportado, por ejemplo, que el aumento de la hormona liberadora de la Corticotropina (CRH) y de los glucocorticoides maternos durante el embarazo⁹ se relaciona con una mayor frecuencia de bajo peso al nacer y con un aumento en la probabilidad de padecer las llamadas enfermedades relacionadas con el estrés: hipertensión, diabetes tipo II o trastornos afectivos. Al parecer la explicación radica en que durante el proceso de maduración y desarrollo prenatal algunos neurotransmisores y hormonas actúan sobre las células indiferenciadas estimulando, modificando o retardando su proceso de diferenciación. De alguna manera, el metabolismo materno, los genes y el ambiente son factores que programan la respuesta de adaptación del feto, organizan su sistema fisiológico, lo preparan y maduran para que responda a las condiciones extrauterinas (Linnet, *et al.*, 2003; Telles-Vargas, 2005).

Dentro de este contexto, la investigación experimental con animales ha creado situaciones para producir estrés en las madres, registrando conductas disruptivas, como decrecimiento de las conductas típicas del género e incrementos en las respuestas de estrés en ratas (*De Mause, s/f; Weinstock,*

⁹ Hormona cuya aparición está asociada a situaciones estresantes.

1997, citado por O'Connors, *et al.*, 2002). También se ha registrado demora en el desarrollo neuromotor e incrementos en la respuesta de estrés en primates (Clark, Wittwer y Abbot, 1994). Al parecer, subyace una explicación común a estos hallazgos y es que las experiencias estresantes vividas por la madre producen un desbalance tal que sobreactiva el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) en el feto, con su consecuente incremento de la hormona adenocorticotropina, cortisol y catecolaminas, entre otras. Adicionalmente, las emociones de la madre pueden ser directamente transmitidas a través de las hormonas de su sangre a la sangre del feto y luego al ADN, programando así directamente el estrés materno en el desarrollo del cerebro del feto. Este baño de desbalance hormonal materno puede producir disfunciones emocionales severas (Gitau, Fisk, Teixeira, Cameron y Glover, 2001).

Estrés Perinatal y TDAH: Los eventos estresantes que pueden aparecer alrededor del período perinatal pueden ser de diversa índole. Los desastres naturales (Hanse, Moller y Olsen, 1999), las guerras (Meijer, 1985), las situaciones familiares estresantes, la enfermedad mental crónica (Selten, 1998), el consumo de tóxicos (cafeína, alcohol, nicotina) y hasta un embarazo no deseado (Linnet, *et al.*, 2003), son factores estresantes que pueden influir de manera diferencial en la madre y en el proceso de gestación, tal y como lo hemos descrito a través de la teoría de la programación fetal.

Los estudios actuales sobre los factores relacionados con la programación fetal, y específicamente con el estrés perinatal, suponen una gran complejidad, desde el punto de vista metodológico y de análisis de resultados, pues implica la consideración de la influencia genética, del metabolismo materno, de su estado psicológico, del contexto, de la cultura; todos ocurriendo simultánea e interactivamente con el neurodesarrollo. El complejo inter-juego de factores de riesgo y factores protectores pueden contribuir en la “programación” del feto a condiciones intrauterinas desfavorables que luego incrementen la vulnerabilidad a enfermedades crónicas o trastornos que se manifiesten posteriormente en vida.

El estudio de O'connors, Heron, Golding, Beveridge y Glover (O'connors, Heron, Golding, Beveridge y Glover, 2002) constituye un trabajo central en la investigación de cómo los eventos estresantes vividos por la madre pueden influir en el neuro-desarrollo. Este estudio, más conocido como el reporte del estudio de padres e hijos de Avon (ALSPAC siglas en inglés de *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*), evaluó problemas conductuales y emocionales en niños de cuatro años de edad, hijos de madres que fueron captadas en la población femenina gestante que daría a luz entre el 1 de abril de 1991 y el 31 de diciembre de 1992, en el área de Avón, en el Reino Unido. La muestra de mujeres fue en total de 7.448, con un promedio de edad de 28 años, el 45% de ellas eran primigestas y el 6% tenían tres o más hijos. Los datos fueron recolectados a través de cuestionarios vía postal.

La ansiedad materna y depresión fueron evaluadas en dos oportunidades, a las 18 y a las 32 semanas de gestación y a las 8 semanas, 8 meses, 21 meses y 33 meses postparto. Con respecto a los datos referentes a las conductas de los hijos, estos fueron recogidos a los 47 meses.

Con respecto a la medición de la variable ansiedad materna, en el estudio se empleó un inventario de autoevaluación de la ansiedad y una escala de *ítems* sobre el mismo tema, y aunque no tenían muy bien establecido cuál era el punto de corte clínico para establecer que una madre es ansiosa, identificaron como “ansiosa” a aquella madre cuyo puntaje se localizaba en el 15% superior o el más cercano a este en cada evaluación. Respecto a la variable depresión post-parto, fue medida mediante la Escala Edimburgo de depresión post-natal, un cuestionario ampliamente usado que mide la depresión dentro y fuera del período post-natal. Se tomó como punto de corte el 13%, pues este nivel es predictivo de la presencia de síntomas depresivos.

También evaluaron los factores obstétricos y claves que pudieran estar relacionados con el comportamiento final del niño, que fueron registrados como covariantes, específicamente: edad gestacional, peso de nacimiento

correlacionado con edad gestacional (corregido según género, edad y peso del niño y de la madre), forma de nacimiento (cesárea con o sin trabajo o parto vaginal).

El consumo de cigarrillos también fue registrado a través de cuestionarios, en los que se consideraba consumo de riesgo el uso de un cigarrillo en las dos semanas previas a la finalización del cuestionario o en las primeras 18 semanas de gestación, y para consumo de alcohol, era suficiente con el consumo de una unidad diaria en los primeros 3 meses de gestación. El introducir estas medidas en el principio de la gestación tiene mayor valor predictivo sobre los hábitos de la madre que si se introducen en estadios posteriores a las 18 semanas.

Entre las variables a controlar se encuentran:

- Ansiedad materna debida a preocupación sobre posibles problemas del feto: se les interrogó sobre sus preocupaciones al respecto, dándosele un valor de un punto si está preocupada o cero si no lo reporta.
- Indicadores de estatus socio-económico a través de una escala que mide hacinamiento en el hogar y la escala que mide el nivel educativo de la madre, educación desde la mínima educación calificada hasta el nivel universitario.
- Edad materna a través de una escala dicotómica de mayor que 21 años o menor que 21, pues está determinado que los niños de madres jóvenes poseen más riesgo de tener problemas conductuales y emocionales.

La variable dependiente fue el ajuste conductual del niño a la edad de 4 años, basado en el reporte de los padres a un *Índice de síntomas psiquiátricos en niños*, de Elander y Rutter (Elander y Rutter, 1996, citado en Ö Connors, *et al.*, 2002). Dicho índice tiene tres sub-escalas de problemas conductuales: escala de problemas de conducta, escala de problemas emocionales y escala de hiperactividad/inatención. Los niños que se consideraban con problemas eran aquellos cuya ejecución estaba dos desviaciones típicas por encima del

promedio y los puntos de corte para el diagnóstico fueron discriminados según género, igualmente se discriminó el factor género para el análisis de resultados.

El análisis fue de dos vías. El primero se refirió al problema de si la ansiedad prenatal es un riesgo que favorece la aparición de problemas emocionales o conductuales en el niño; fue necesario determinar si la ansiedad prenatal predice problemas conductuales 4 años después, controlando los factores claves prenatales, como lo son los riesgos obstétricos y socio-demográficos. Adicionalmente, era necesario determinar si los problemas hallados en estos niños se debían a la ansiedad perinatal o más ampliamente a la salud mental de la madre. Por esta razón, se incluye la medición pre y post natal de depresión. El segundo tema fue examinar si hay riesgos que puedan deberse única y exclusivamente a la ansiedad prenatal. Para ello, se sometió a las madres a múltiples pruebas que miden la ansiedad post-natal. Respecto a la salud mental de la muestra de niños, la gran mayoría no presentó problemas significativos de tipo psicopatológico que pudieran enturbiar los resultados finales.

Los resultados determinaron que aquellas madres que se encontraban en el 15% superior de la escala de ansiedad prenatal en las semanas 18 o 32 tuvieron de 2 a 3 veces mayor riesgo de hijos con puntajes superiores a las dos desviaciones típicas en las escalas de conducta problemática. En el análisis multi-variado se encontró que, controlando los riesgos obstétricos antenatales y socio-demográficos, las madres más ansiosas en el período de las 32 semanas tuvieron hijos con puntajes altos en las medidas de problemas conductuales y emocionales a los 4 años. El efecto de la ansiedad prenatal fue el mismo para niñas y varones, aunque para los varones resultó un poco mayor y predictiva de la aparición de conductas hiperactivas e inatentas e igual de predictiva en los riesgos de problemas conductuales y emocionales para ambos sexos. Esto sugiere que la ansiedad prenatal es un predictor que no está asociado con la ansiedad o la depresión post-natal, así como se ha determinado en modelos

animales, sino que más bien se debe a mecanismos causales que operan directamente en el periodo prenatal.

Es necesario recalcar que en el presente trabajo lo que se entiende como ansiedad prenatal está relacionado más con estados de ansiedad/estrés expresados por la madre que con trastornos psicológicos generales como la depresión. El estrés prenatal, entendido de esta manera y asociado con la presencia de TDAH en niños, ha sido revisado en un meta-análisis exhaustivo realizado por Linnet (Linnet, *et al.*, 2003). Este autor revisó cuatro investigaciones donde el estrés prenatal y TDAH estaban asociados y notó que las madres expuestas a circunstancias de estrés familiar durante el embarazo tienen riesgo de niños con problemas conductuales, sobre todo problemas de inatención. La definición de estrés familiar se considera como una combinación de variables ambientales y genéticas y sigue siendo la interpretación más empleada para explicar resultados, dado que el estrés prenatal ha sido asociado con el sistema serotoninérgico en la gestación tardía, lo que significa que dicho sistema interactúa con el desarrollo neuronal del feto. El cortisol interfiere en el desarrollo neuronal del sistema serotoninérgico en la fase final de la gestación, lo cual puede influir el eje hipotalámico-pituitario-adrenal del feto. La sobreactividad o no trastorno de la actividad de este eje está relacionada con muchas psicopatologías de adultos y niños, especialmente con depresión y ansiedad (O'Connors, *et al.*, 2002).

Hasta aquí se han citado las investigaciones que ven en el estrés prenatal un factor asociado a la aparición de conductas hiperactivas e inatentas. Esta hipótesis del valor predictivo del estrés prenatal en conductas patológicas del niño se ha intentado con otras condiciones, como es el caso del trastorno generalizado del desarrollo. El trabajo de López Gómez, Rivas Torres, Taboada Ares (s/f) define el estrés prenatal considerando no sólo las condiciones de pareja, las disputas familiares, sino también el efecto negativo del trabajo, el temor o creencias negativas sobre el feto, el desear o no el

embarazo, y encuentra una alta relación con la aparición de trastornos, como el autismo.

4. PROCESOS CONDUCTUALES Y SUSTRATO CEREBRAL DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

4.1 PROCESOS CONDUCTUALES. LAS FUNCIONES EJECUTIVAS.

Se ha mencionado anteriormente, en el apartado de Neuro-psicología, que los pacientes con TDAH presentan dificultades de tipo cognitivo relacionado con las funciones atención, motivación, fallos en la memoria de trabajo, inhibición, fallos en la demora de la recompensa y otros funcionamientos. Todos ellos -al ensamblarse en una cadena de funciones cognitivas, emocionales y conductuales- han sido denominadas Funciones Ejecutivas.

El término Funciones Ejecutivas fue acuñado por Lezak (Lezak, 1989, citado en Holtzinger y Nuñez, 2007), pero la ubicación de estas funciones sobre el sustrato del lóbulo pre-frontal se le debe al neuro-psicólogo ruso Alexander Luria (Portellano, s/f). Hablar de funcionamiento ejecutivo es sinónimo de actividad funcional del área pre-frontal. Podría decirse que todas las funciones ejecutivas se encargan del mando y control y esto lo realiza la corteza pre-frontal. “El área pre-frontal es el centro de la humanidad, ya que es la encargada de gestionar la identidad. Gracias a las funciones ejecutivas que alberga la corteza pre-frontal, podemos transformar nuestros pensamientos en decisiones, planes y acciones, consiguiendo una mejor adaptación” (Portellano, s/f.). Justamente, los déficits en funciones ejecutivas son considerados la deficiencia más relevante en el paciente con TDAH (Capdevila-Brophy, *et al.*, 2005); sin embargo no es un déficit exclusivo de los TDAH, también se presenta en 23 otros diagnósticos neuro-psiquiátricos en niños y adolescentes.

Tabla 5: Algunos trastornos neuropsiquiátricos en niños y adolescentes en los cuales se afectan las F. E. (Atienza, s/f)

1.- TDAH
2.- Trastorno de conducta
3.- Depresión
4.- Trastorno Bipolar
5.- Trastorno obsesivo-compulsivo
6.- Síndrome de la Tourette
7.- Enfermedad de Huntington
8.- Enfermedad de Wilson
9.- Esquizofrenia
10.- Autismo
11.- Síndrome de Asperger
12.- Trastorno del desarrollo no verbal
13.- Síndrome de Turner
14.- Síndrome X-Frágil
15.- Fenilcetonuria
16.- Tumores Frontales
17.- Traumatismos Cerebrales
18.- Epilepsia parcial compleja del lóbulo frontal
19.- Síndrome de Williams
20.- Hidrocefalia
21.- Síndrome alcohólico Fetal
22.- Leucodistrofia metacromática
23.- Tumores cerebelares

Las funciones ejecutivas requieren la activación de varios procesos cognitivos actuando sincrónicamente (Portellano, J.A. s/f), a saber:

1. “El pensamiento abstracto, razonamiento e inteligencia fluida, lo cual permite realizar la adecuada selección, planificación, anticipación, modulación e inhibición de actividades.
2. Flexibilidad mental, que es la capacidad de modificar los comportamientos según las contingencias ambientales, generando nuevos patrones de conducta al tiempo que se realiza la inhibición de las respuestas inadecuadas.
3. El control atencional. El área pre-frontal se encarga de la regulación de los procesos de atención selectiva y sostenida, siendo fundamental en los procesos de control voluntario de la atención.
4. Activación de varias modalidades de memoria: contextual, prospectiva, temporal y de trabajo.

5. Regulación de la actividad emocional. Las FE guardan íntima relación con la capacidad para auto-regular la expresión emocional, la habilidad para participar de manera interactiva con otras personas, la autoconciencia personal o la conciencia moral.”

TABLA 6: Procesos cognitivos, emocionales y conductuales implicados en las Funciones Ejecutivas

PROCESOS COGNITIVOS
Memoria de Trabajo
Regulación de la atención (vigilante, alternante)
Planificación
Establecimiento de objetivos y monitorización
Estimación del tiempo
Manejo del tiempo
Organización de estrategias
Flexibilidad mental, habilidad para cambiar los supuestos cognitivos
Pensamiento abstracto y formación de conceptos
Resolución de problemas novedosos y juicio
Mantener el autoconocimiento e identidad
Integración de la información socio-emocional en planes de futuro y conductas (incluye la sensibilidad hacia las consecuencias futuras de las acciones presentes)
PROCESO EMOCIONAL
Modulación del Arousal emocional
Modulación del humor
Estrategias de autoalivio
PROCESO CONDUCTUAL
Iniciación del movimiento y la conducta
Inhibición de las respuestas motoras automáticas
Mantenimiento del rendimiento motor a lo largo del tiempo
Parar la respuesta motora cuando sea adecuado
Habilidad para posponer la gratificación inmediata. (control de impulso)
Anticipación y sensibilidad hacia las consecuencias futuras de acciones presentes

A continuación profundizamos en las funciones cognitivas implícitas en un acto ejecutivo y sus variaciones en los pacientes con TDAH.

4.1.1 La atención: La atención afecta a todas las funciones cognitivas, ya que consiste en la habilidad de enfocarse. Las funciones atencionales pueden dividirse en diferentes áreas. Las cuatro áreas más reconocidas son: la atención selectiva, atención dividida, la alternancia de la atención y la atención sostenida.

1. La atención selectiva es la habilidad de enfocar la atención en una fuente de estímulos y filtrar los estímulos distractores irrelevantes (por ejemplo: ser capaz de ver los detalles, ser cuidadoso de no

cometer errores al llenar una forma, no saltarse líneas al llenar un cuestionario).

2. La atención dividida es la habilidad de prestar atención a dos o más estímulos simultáneamente (por ejemplo, enfocarse en una conversación o tarea cuando hay ruido de fondo, ser capaz de hacer dos cosas a la vez en un estándar aceptable).
3. La alternancia de la atención es la habilidad de cambiar la atención entre dos o más fuentes de información (por ejemplo, no estancarse en un tema y no poder cambiar el curso o empezar una tarea y, si la suspende, poder reanudarla en el punto en que la dejó).
4. La atención sostenida es la habilidad de mantener la atención por un largo período, con sólo una frecuencia limitada de refuerzo (por ejemplo, no perder la continuidad de una conversación, película o libro, no distraerse a causa de los pensamientos propios –internos- o de algo más que suceda alrededor –externo).

4.1.2 La motivación: Juega un papel fundamental en el control atencional. Existen dos formas de motivación: la intrínseca y la extrínseca. La primera está determinada por el interés que tiene la persona en una actividad y la segunda se refiere a las recompensas o incentivos por tener un buen desempeño o evitar consecuencias negativas (Young y Bramham, 2009).

En relación con la motivación extrínseca, la persona debe tener ciertas expectativas de que puede alcanzar las metas deseadas, de otro modo se sentirá desmotivado al logro, independientemente de la recompensa o incentivo. Sin embargo, las personas con TDAH a menudo se sienten desmotivadas porque han experimentado años de logros insuficientes. Cuando la motivación cae, la atención y esfuerzo también caen.

La retroalimentación es un componente crucial de la motivación intrínseca, ya que ayuda a la persona a determinar la discrepancia entre el desempeño deseado y el real. Si un individuo tiene una sensación de auto-eficacia, y cree que puede hacer algo, sentirá que tiene control y esa sensación de control mejora la motivación y optimiza la atención.

4.1.3 La memoria y funcionamiento ejecutivo: Los problemas de memoria están presentes en muchos trastornos psiquiátricos, con o sin base orgánica. En los pacientes con TDAH suele relacionárseles con los problemas atencionales. Los problemas de memoria que más reporta el paciente TDAH son (Young y Bramham, 2009):

1. Perder cosas
2. Olvidar citas, fechas límite y actividades que necesitan hacerse en un futuro
3. Perder el tiempo o no prestar atención al paso del tiempo, o tener un sentido distorsionado del tiempo
4. Olvidar instrucciones
5. Procesos mentales como la aritmética

Tales problemas surgen cuando ocurren alteraciones en alguna de las tres memorias con que contamos: memoria inmediata, memoria a corto plazo/operativa y memoria a largo plazo (Gluck, Mercado y Myers, 2009).

La memoria inmediata suele considerarse como una memoria sensorial de las sensaciones transitorias, breves, de lo que se acaba de percibir cuando se ha visto, escuchado o probado algo. La memoria sensorial visual realiza el almacenamiento temporal de la información percibida por el sistema visual y, así, lo más probable, es que exista una memoria sensorial para cada modalidad, que dura un periodo muy breve y codifica los estímulos sensoriales entrantes en una forma cruda que luego puede ser procesada y almacenada.

Las personas con TDAH pueden tener dificultades si su memoria inmediata se sobrecarga con demasiada estimulación proveniente de diferentes fuentes y esto las conduce a que se distraigan con facilidad.

Cuando la información entra en la memoria inmediata necesita usarse, entonces se transfiere a la memoria a corto plazo/operativa, en donde puede repasarse o manipularse.

Memoria a corto plazo u operativa es un almacenamiento temporal para la información que se mantiene en repaso activo. En realidad es limitada, sólo puede tener entre 5 y 9 elementos. Otra limitación tiene que ver con la atención, si hay distracción, puede haber pérdida de información, por eso tendría que mantenerse en repaso permanente hasta que la información es finalmente transferida a la memoria a largo plazo, o si no, puede ser desplazada por desatención o por distracción.

Esta memoria a corto plazo sirve como una interfaz para conservar la información por un breve período antes de que se manipule o se utilice, de alguna otra forma, para influir en la conducta. La memoria a corto plazo se denomina memoria de trabajo u operativa cuando se mantiene o manipula de esta forma, mientras que su mantenimiento y manipulación se le describe como control ejecutivo.

El modelo teórico más influyente sobre memoria de trabajo es el Alan Baddeley (Baddeley y Hitch, 1974, citado en Gluck, Mercado y Myers, 2009), según el cual la memoria de trabajo incluye dos interfaces independientes, la agenda viso-espacial y el bucle fonológico. La primera mantiene las imágenes visuales y espaciales para su manipulación, y el bucle fonológico hace lo mismo con memorias auditivas que conserva mediante el repaso hablado interno sub-vocal. La característica de esta teoría es que las memorias, dependiendo de su modalidad sensorial, se almacenan en compartimientos distintos dentro de la memoria de trabajo.

El ejecutivo central supervisa y manipula las dos interfaces antes descritas y proporciona el control ejecutivo de la memoria de trabajo. Determina a qué información sensorial se le presta atención o proporciona un sistema de control atencional, como ya se dijo, tanto para los subsistemas de memoria de trabajo como para otras funciones cognitivas. Agregar o eliminar elementos, reordenarlos, y usar la memoria de trabajo para guiar otras conductas, estas son las funciones del ejecutivo central. Por medio de esta manipulación de la información mantenida en la memoria a corto plazo, el ejecutivo central va más allá del simple repaso, para convertirse en el componente activo de la memoria de trabajo. Los investigadores han encontrado evidencia de control ejecutivo en muchas funciones ejecutivas que incluyen pero no se limitan a: 1) actualización controlada de las interfaces de la memoria de trabajo 2) el establecimiento de metas y planes 3) el cambio de tarea 4) la selección de estímulos y la inhibición de la respuesta.

La actualización controlada de las interfaces de memoria se ven claramente ejemplificada en la necesidad de llevar el registro de todas las actividades que tienes por realizar en el día. La revisión de lo hecho y lo que queda por hacer hace que se actualice cierta interface de memoria y se prescindan de otra. Las tareas auto-ordenadas son el mejor ejemplo de esta función, en donde se les pide a las personas que lleven registro de sus respuestas previas. Para estudiar la actualización controlada los investigadores usan la prueba 2-atrás.¹⁰

¹⁰ En la prueba se le lee a un participante una lista aleatoria de números y se designa como objetivo a cierto elemento, digamos que sea el número 7. Cada vez que se lea el número 7 (el objetivo) el participante debe responder con el número que se leyó dos números antes (por eso se llama 2-atrás). Para tener éxito en la tarea, el participante debe mantener activo el número objetivo y las instrucciones para realizar la tarea, instrucciones que permanecen constantes. Segundo, debe recordarse en todo momento los dos últimos números que se leyeron en caso de que el siguiente sea el número objetivo; y tercero, con cada nuevo número que se lee se le cambia la identidad o prioridad de esos dos elementos, por lo que debe actualizarse de manera regular en la memoria de trabajo.

El establecimiento de metas y planes se mide en forma experimental a través de la torre de Hanoi.¹¹ El tipo de actualización controlada de la memoria de trabajo, dirigida a metas que exige esta tarea, impone una pesada carga al ejecutivo central.

El cambio de tarea se estudia en investigación a través de la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin.¹² Esta tarea requiere la participación de la memoria de trabajo y el control ejecutivo pues no sólo es necesario que el participante aprenda una regla y la mantenga en mente mientras hace la clasificación, además tiene que aprender a cambiarla y a llevar el registro de la nueva sin perseverar en la anterior.

La selección de estímulos e inhibición de las respuestas se estudia y evalúa a través de la prueba Stroop.¹³ Aquí se espera la inhibición de las respuestas reflejas que son inapropiadas y se atiende a los aspectos del estímulo que en este momento son relevantes.

Estas cuatro funciones ejecutivas pueden verse especialmente afectadas en el TDAH, a causa de la propensión a la distracción; también es posible que la información no entre en la memoria operativa de forma adecuada

¹¹ Se requiere pasar tres discos de la estaca del extremo izquierdo al a la del extremo derecho, un disco a la vez sin colocar uno más grande sobre otro más pequeño. Resolver el acertijo de la Torre de Hanoi requiere una gran manipulación de la memoria de trabajo porque en todo momento hay que recordar al menos tres cosas: 1. qué sub-metas ya se cumplieron 2. qué sub-metas quedan por cumplir y 3. cuál es la siguiente sub-meta que debes abordar. Después de cada movimiento algunas de ellas serán actualizadas o cambiadas mientras que otras permanecerán igual.

¹² Este es un procedimiento en que los participantes ven tarjetas con diseños que difieren en tres características: color, forma y número. Una tarjeta puede tener tres círculos rojos y otra un triángulo amarillo. Al principio, la gente aprende a clasificar las tarjetas según alguna de las tres dimensiones; por ejemplo, todas las azules van en una pila y todas las amarillas en otra, según el investigador haya elegido color como la dimensión que dirige la tarea de clasificación. Después de que la persona aprendió esta regla, sin habersele declarado el principio, el investigador cambia el criterio que será forma, así se apilan los círculos juntos, los cuadrados juntos, etc.

¹³ Consiste en una serie de nombres de colores, cada uno impreso en un color diferente al color nombrado. La palabra verde puede estar impresa en tinta roja o la palabra azul en tinta verde, pero se le pide al sujeto que al leer la lista de palabras, haga caso omiso del nombre y diga el color en el que están impresas. La dificultad consiste en leer y no responder de manera automática a la palabra escrita. Habría que inhibir el impulso automático de leer y mantener en memoria de trabajo la meta específica de atender solo al color de la tinta.

y que la misma longitud del material no pueda almacenarse igual que para las personas sin TDAH. Además, los problemas con el ejecutivo central pueden traducirse en la dificultad del paciente TDAH para prestar atención al material apropiado con el fin de que la memoria operativa lo procese.

La memoria a largo plazo retiene aquella información que, estando en la memoria a corto plazo, fue repasada insistentemente. Según el modelo de Atkinson y Shiffrin (Citado en Gluck, Mercado y Myers, 2009) en la memoria a largo plazo existen tres etapas: codificación, almacenamiento y recuperación. La codificación implica registrar y procesar la información y depende en grado sumo de los procesos atencionales, por lo tanto puede verse afectada en las personas con TDAH. El almacenamiento de la información aprendida está afectado por diversos factores que interfieren con el funcionamiento y se manifiestan a través del olvido. La recuperación de la información almacenada implica el recuerdo explícito o el conocimiento implícito que se revela en el desempeño posterior.

La recuperación puede depender de estrategias para tener acceso a la información como la repetición y ensayo, creación de claves visuales o aprender claves mnemotécnicas. En los pacientes con TDAH este proceso puede ser fortuito si no se tiene una estrategia. La recuperación puede verse afectada también por la forma en que la información se ha codificado. Por ejemplo, se ha demostrado que para un paciente con TDAH las tareas de clasificación en categorías le son difíciles y por tanto la recuperación óptima también lo es.

4.1.4 Inhibición de la respuesta: La inhibición de la respuesta es un proceso cognitivo de orden superior que participa cuando las situaciones requieren un control voluntario sobre la respuesta, con frecuencia cuando hay un cambio de contexto. También podríamos decir que dicha función está llamada a controlar el impulso. En los pacientes con TDAH el control de impulso falla, pues hay una tendencia a actuar y pensar de forma impulsiva.

Existen dos explicaciones opuestas de por qué surge la impulsividad en el TDAH. Una es la explicación de Barkley y Biederman (Barkley y Biederman, 1997), según la cual hay un déficit en los mecanismos de control inhibitorio. Si a un individuo con TDAH se le da muy poco tiempo para que ponga en marcha un mecanismo de inhibición, será muy probable que dicho mecanismo falle. Sin embargo, si al mismo individuo se le da más tiempo para inhibir la respuesta, será más preciso y por lo tanto menos impulsivo. Este concepto tiene importantes implicaciones en la intervención terapéutica, pues a los pacientes con TDAH habrá que enseñarles a detenerse y pensar para reducir los fracasos a causa de la impulsividad.

La teoría alternativa es la propuesta por Sonuga-Barke (Sonuga-Barke *et al.*, 1992), según la cual la conducta impulsiva se debe a una aversión a la demora. De acuerdo con esta perspectiva, la conducta impulsiva se debe a una elección para evitar la demora que resulta aversiva para las personas con TDAH. La teoría considera que la impulsividad se apoya en la preferencia por recompensas inmediatas y a corto plazo. Esto significa que los individuos están más motivados a recibir una recompensa presente, incluso si es menos valiosa, que otra recompensa a largo plazo. Esto tiene implicaciones para el funcionamiento cotidiano en el que gran parte de nuestra conducta, en particular en la vida adulta, se rige por el principio de “las cosas buenas le llegan a aquellos que esperan”.

Debido al prospecto de una recompensa inmediata y la tentación, algunos individuos pueden sentirse atraídos hacia una conducta delincuente o criminal. Las estrategias de tratamiento, en este caso, estarían dirigidas a dividir las tareas en varias etapas pequeñas y que la superación de dichas metas pueda ser recompensada más que la meta final.

Podría decirse que las funciones ejecutivas se encargan del mando y control, y una vez ha llegado la información sensorial a la corteza pre-frontal es

necesario el análisis en otras áreas cerebrales. A continuación explicaremos el sustrato neuroanatómico de las funciones ejecutivas:

4.2 SUSTRATOS CEREBRALES DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Las funciones ejecutivas ensamblan y engranan toda la cadena de funciones cognitivas, emocionales y conductuales que llevan a la conclusión de un acto. Su función es reguladora y el lóbulo frontal es el director general encargado de la memoria de trabajo y otras funciones cognitivas. El modelo de Baddeley, que describimos anteriormente, expresa una buena interpretación de lo que es el funcionamiento pre-frontal como ejecutivo central, que manipula las memorias de trabajo y de largo plazo en interfaces separadas de repaso viso-espacial y fonológico. Existe, ciertamente, analogía entre este modelo psicológico y la neuroanatomía funcional de los lóbulos frontales.

Las primeras ideas sobre el papel de la corteza pre-frontal en la memoria de trabajo y el control ejecutivo se derivaron de la observación de conductas en pacientes con daño cerebral en los lóbulos frontales; específicamente, se ha estudiado con profundidad el llamado síndrome de disfunción ejecutiva a partir de estas lesiones y se considera un deterioro de la capacidad para pensar y planear, aunque el paciente presente capacidades normales de aprendizaje y memoria de largo plazo, ya que quienes presentan este síndrome exhiben deficiencias en las funciones ejecutivas y en la memoria de trabajo. Esos pacientes están a merced de sus reacciones reflejas estímulo-respuesta, pues la actualización controlada de las interfaces de memoria, el establecimiento de metas y planes el cambio de tarea y la selección de estímulos e inhibición de las respuestas, todas funciones del ejecutivo central, no pueden llevarse a cabo.

4.2.1 Neuroanatomía funcional de la corteza pre-frontal: El lóbulo frontal designa una amplia porción de la corteza delimitada por el polo anterior del cerebro, la cisura central de Rolando y una prolongación artificial que, desde el final de esta cisura, llega hasta la cisura de Silvio (ver fig. 2). Según diversos

estudios clínicos y de experimentación con animales, se ha acordado dividirla en cinco zonas funcionales, de las cuales se describirán las cuatro zonas que interesan a propósito de este trabajo:

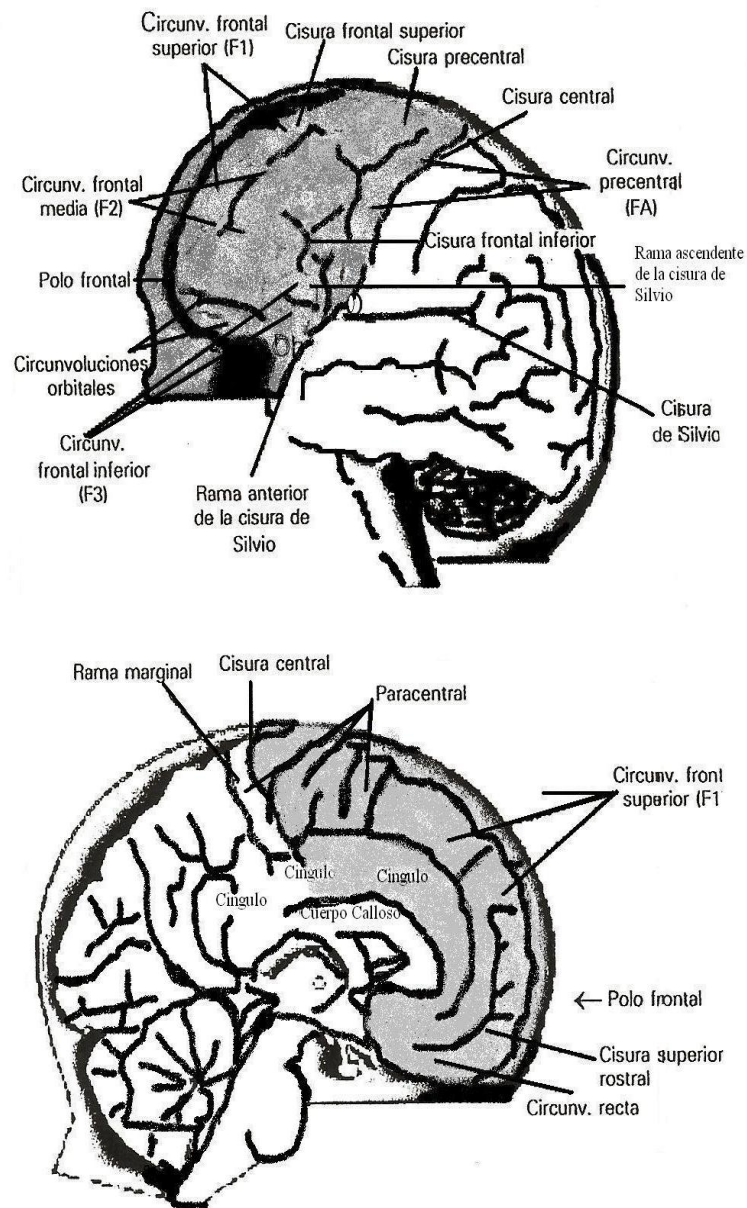


Figura 2: Superior: vista sagital superficial del hemisferio izquierdo donde resalta el lóbulo frontal. Inferior: vista sagital medial del hemisferio izquierdo resaltando el lóbulo frontal. Tomado de Estevez-Gonzalez y cols. (2000)

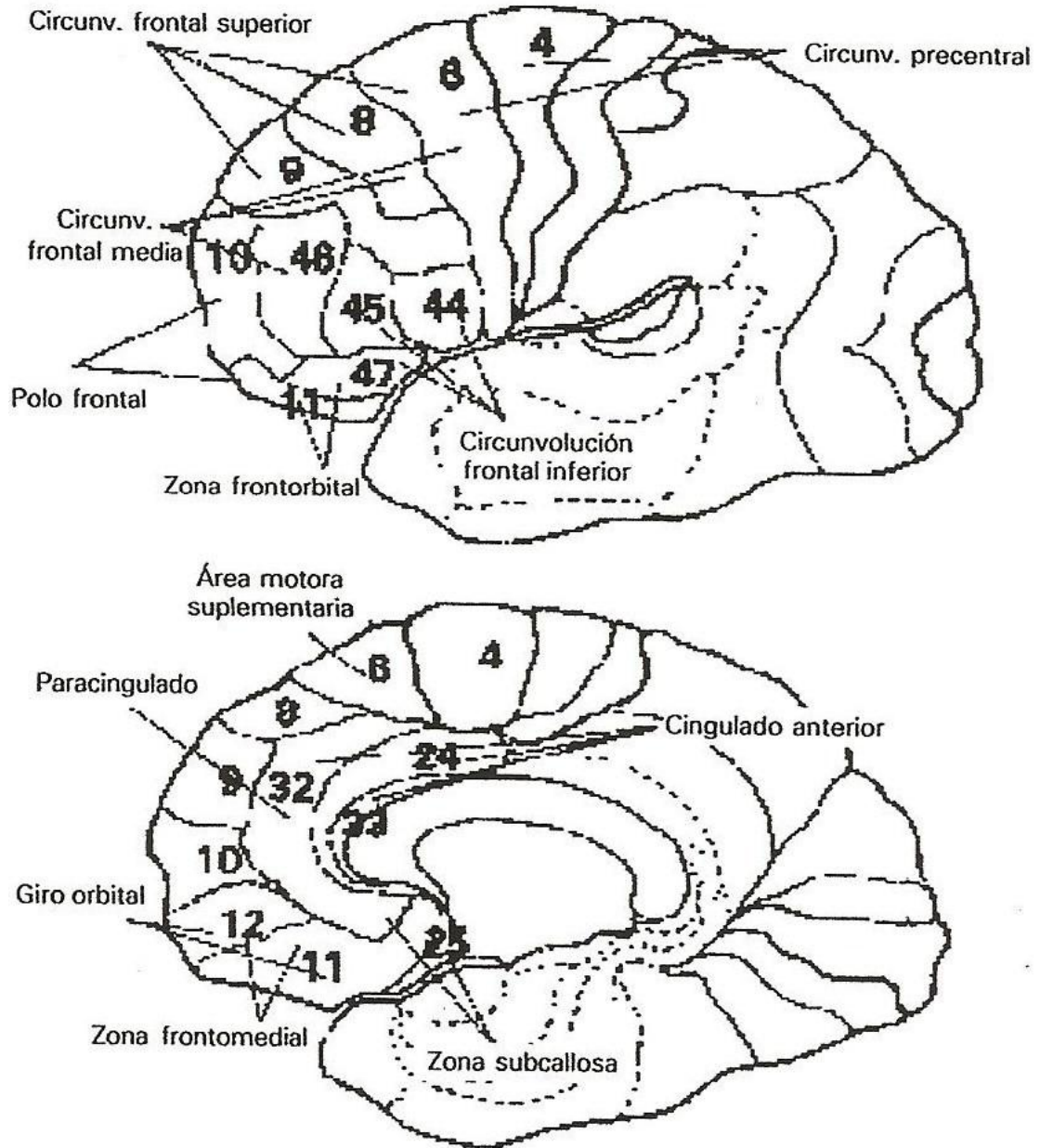


Figura 3: Superposiciones de formas morfométricas y las áreas de Brodmann. Diversas áreas comparten una misma superposición. Tomado de Estévez-González y cols. (2000)

1. El giro Central: (circunvolución frontal ascendente) que limita la Cisura de Rolando y constituye el área motora (área 4 de Brodmann en fig. 3). Considerada como el área primaria motora, es la zona encargada del control de los movimientos aprendidos.

2. la corteza pre-motora, con funciones motoras y cognitivas más complejas, también es una zona compleja de describir. Tiende a localizarse en el área 6, en la vecindad con la de la cisura precentral. Estos campos frontales controlan los movimientos oculares (sacádicos, voluntarios y los necesarios en la búsqueda de un objeto). Esa área 6 es una parcela que se divide en 2: la zona lateral que es el área premotora que selecciona los movimientos y puede realizar los aprendizajes motores y viso-motores, y la zona medial, reconocida como área motora suplementaria, que colabora en la selección de movimientos, pero está capacitada para iniciar el habla y secuenciar movimientos múltiples, todo esto está relacionado con el “cómo” se llevará a cabo un acto motor. Se ha evidenciado el importante papel de esta zona para recuperar la memoria motora, los movimientos ya aprendidos y disponerlos secuencialmente siguiendo un plan temporal motor muy preciso.

3. El operculum frontal: áreas 44, 45 y 47 de la circunvolución frontal inferior, áreas que quedan delimitadas por las ramas anteriores ascendentes y horizontales de la cisura de Silvio (figuras 2 y 3). Las áreas 44 y 45 constituyen en el hemisferio izquierdo el área de Broca del lenguaje, aunque debe aclararse que es el área 44 la que esencialmente corresponde al área de Broca. Esta es una zona asociativa motora que integra los aspectos motivadores (límbicos) del lenguaje, los aspectos semánticos y los aspectos de planificación motora involucrados en la iniciación del lenguaje y del habla. En la planificación articuladora del lenguaje no sólo se ha dado importancia a esta zona, sino también a la ínsula izquierda y a la corteza promotora.

4. La corteza pre-frontal, es la zona más diferencialmente desarrollada en los humanos con respecto a los primates. Se define por aquellas zonas del lóbulo frontal que reciben proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo, aunque también reciben proyecciones del núcleo ventral anterior, pulvinar medial y complejo nuclear suprageniculado-limitante; estas zonas carecen de conexiones especiales con las áreas motoras y sensoriales primarias y tampoco envían proyecciones a la médula espinal (Kolb y Whishaw, 2006; Estévez-González, García-Sánchez, Barraquer-Bordas, 2000). La corteza pre-frontal está dividida en tres partes:

- a. La porción lateral a nivel de la convexidad cerebral (áreas 9, 10, 46, en figura 3), que tiene dos componentes: en la parte superior la corteza pre-frontal dorsolateral y justo debajo de ella la corteza pre-frontal ventrolateral. Es una zona rica en conexiones, con áreas asociativas parietales, occipitales y temporales; está implicada en funciones como el razonamiento y la formación de conceptos, la generación de acciones voluntarias o el proceso de memoria de trabajo. El área 10 que ocupa la zona frontopolar (fig. 3) es necesaria en el razonamiento y planificación.
- b. Una porción orbital o ventral (porciones inferiores de las áreas 11,12, y 47, así como de las áreas 13 y 14), llamada así por su relación con la cavidad orbitaria. Esta zona parece estar implicada en procesos emotivos y en la selección de objetivos.
- c. Una porción interna o medial constituida por el giro cingular, incluido en el sistema límbico y conformado por las áreas 24 y 32, al igual que por la parte interna de las áreas 6,8,9 y 10. En la bibliografía se la considera también como parte de la región anterior del cíngulo y no de la corteza pre-frontal, aun cuando puede recibir proyecciones dorsomediales del tálamo. El cíngulo anterior es la principal estructura de la corteza medial que permite la “curiosidad” (motivación). La zona medial y la orbital (por

el área 13) mantienen íntima conexión con la estructura límbica y pueden contribuir al proceso de memoria declarativa.

La corteza pre-frontal es la última estructura en desarrollarse, tanto filogenética como ontogenéticamente. Representa entre un cuarto y un tercio de la masa del cortex y no es ni la salida de las vías motoras ni la llegada de las vías sensoriales; tiene múltiples conexiones, frecuentemente recíprocas, con numerosas regiones del cerebro. Las conexiones con las áreas sensoriales no afectan a las áreas primarias, sino a las áreas asociativas temporales, parietales y occipitales, lo que indica que las aferencias frontales conciernen a las informaciones ya elaboradas, ya sean sensitivas, auditivas o visuales. La corteza pre-frontal es el único emplazamiento neo-cortical de las informaciones que circulan por los circuitos límbicos y sustenta las conexiones con el hipocampo, la amígdala, el tálamo (sobre todo con el núcleo dorsomedial), con el cortex límbico para-hipocámpico y cingular, el hipotálamo y el tegmento mesen-cefálico. Se puede decir que se comporta como una interfaz entre la cognición y los sentimientos (Gil, 2007). Igualmente importante es su implicación en la memoria por el intermediario del sistema límbico y en los procesos atencionales por el tálamo en sí mismo, en relación con la formación reticular a través de los núcleos intralaminares.

Las conexiones corticífugas con los ganglios de la base (o núcleos grises centrales) y el tálamo son el sustrato anatómico de las funciones ejecutivas. Respecto a los ganglios basales, son masas celulares de sustancia gris que se encuentran en la profundidad de los hemisferios cerebrales y en la parte alta del tronco cerebral. Las formaciones más importantes son el núcleo caudado, el núcleo lenticular (putamen y pallidum), el núcleo sub-talámico (o cuerpo de Luys) y el locus niger. Dichas formaciones no pueden separarse fisiológicamente del tálamo, con el cual tienen múltiples conexiones que lo unen también a la formación reticular, al cerebelo (mediante el núcleo rojo), a los núcleos vestibulares (por intermediación del cerebelo) y al cortex pre-frontal. (Gil, 2007). Estos ganglios son ricos en neurotransmisores excitatorios e

inhibitorios (glutamato, dopamina, serotonina, acetilcolina, y gamma-aminobútrico).

Los ganglios basales y el tálamo están conectados a áreas específicas de la corteza, a través de un determinado número de circuitos paralelos cortico-estriado-tálamo- corticales. Las neuronas corticales envían *inputs* excitatorios hacia regiones específicas del estriado dorsal (caudado o putamen) o al estriado ventral (núcleo acumbens). Las regiones del estriado específicas a su vez proyectan hacia el globo pálido y sustancia negra quien a su vez proyecta hacia núcleos específicos del tálamo. El tálamo las envía a una región específica de la corteza cerrando el circuito. Los circuitos del estriado ventral que procesan la emoción y las respuestas autonómicas forman parte del sistema límbico.

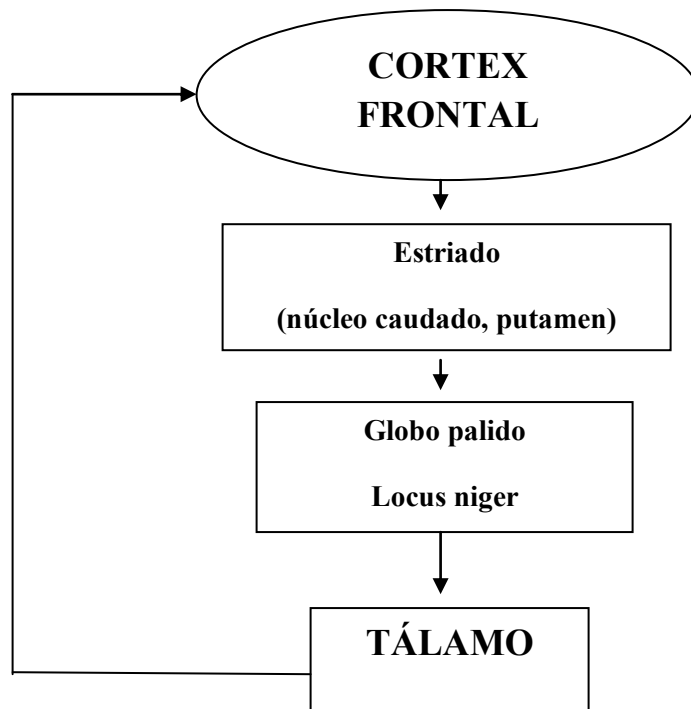


Figura 4: Esquema general de los Circuitos fronto-subcortico-frontales de J.L.Cummings (Cummings, 1993; en Gil, 2007)

En total son 5 circuitos que finalizan en el tálamo, pasando por el estriado, el pálido y el *locus niger*. El primer circuito procede del área motora suplementaria, el segundo es el circuito óculo-motor, procedente de las áreas óculo-motoras frontales (área 8). Los otros tres son los circuitos identificados como los implicados en las funciones cognitivas y de regulación emocional y motivacional, o funciones ejecutivas. Estos son (ver figura 5):

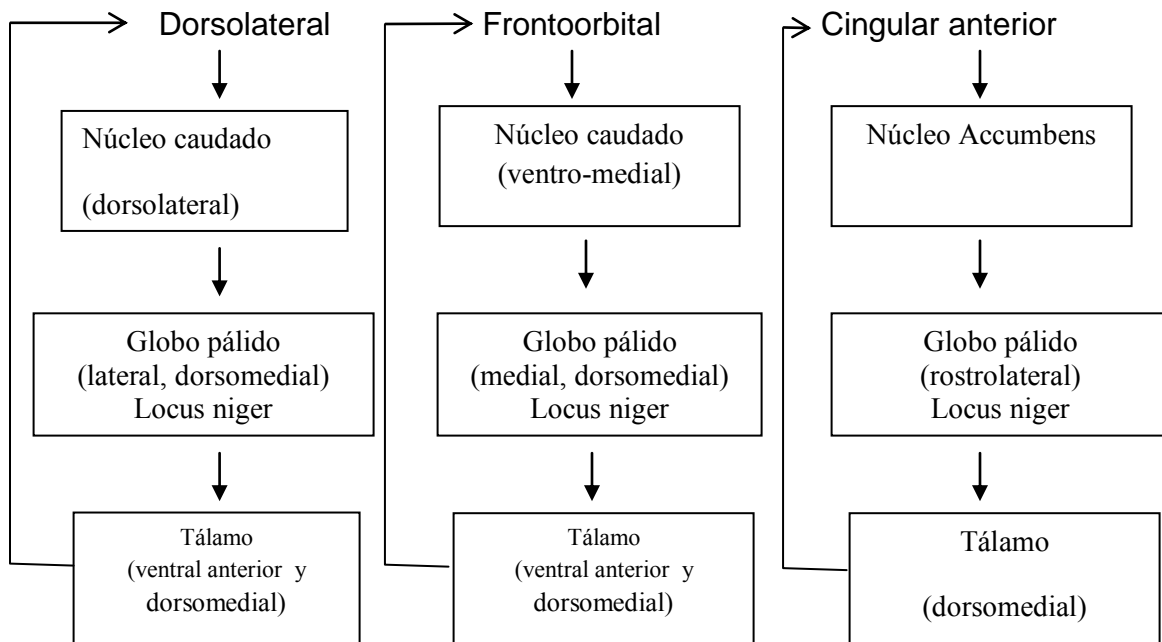


Figura 5: Circuitos fronto-subcorticales relevantes en las funciones cognoscitivas y en la regulación emocional de Cummings (Cummings, 1993; en Gil, 2007)

El circuito dorsolateral es el sustrato cerebral de las funciones ejecutivas. La afectación de este circuito se manifiesta como un déficit en dichas funciones que es el núcleo sintomático del TDAH (Barkley, 1997; Gil, 2007).

El circuito orbito-frontal, situado en la parte más anterior del cortex frontal, forma parte del circuito límbico y consta de dos sub-circuitos: el orbito-frontal lateral y el orbito-frontal medial. Ambos circuitos integran información emocional y autonómica, modulan conducta social incluyendo la empatía, moralidad, autocontrol y restricciones sociales. Su alteración puede originar

conductas de tipo desinhibición conductual, labilidad emocional. La afectación derecha se manifiesta por una acusada desinhibición y desorganización de la conducta social, rasgos ambos del TDAH.

El circuito cingulado anterior es parte del sistema límbico, específicamente las regiones sub-callosas del circuito cingulado anterior. La afectación bilateral del circuito cingulado anterior, tanto cortical como subcortical, se manifiesta por un síndrome denominado mutismo acinético. En el mutismo acinético coexisten un estado de vigilia con una profunda apatía e indiferencia al dolor, hambre y sed. Existe una ausencia de movimientos espontáneos y de respuestas a órdenes verbales, un déficit de la motivación y pobres resultados en las pruebas *go-no-go*, al igual como ha sido reportado por Barkley (1997) con el TDAH.

No debe olvidarse al cerebelo, que ejerce un importante rol en la regulación de procesos como el lenguaje, organización viso-espacial, memoria, planificación y secuenciación, respuesta emocional y personalidad. Su relación con las funciones ejecutivas y viso-espaciales está ampliamente apoyada. El cortex pre-frontal dorsolateral proyecta haces hacia el cerebelo, igual que éste lo hace hacia el pre-frontal dorsolateral (Gil, 2007).

Estudios de neuroimagen han demostrado cómo reaccionan al mismo tiempo el pre-frontal dorsolateral y el cerebelo ante tareas cognitivas. Normalmente ambas áreas se activan ante tareas difíciles o novedosas, tareas cambiantes o que requieren una respuesta rápida y concentración, así como aquellas que requieren de memoria de trabajo (Diamond, 2000).

4.2.2 Imágenes de la función del lóbulo pre-frontal: Los resultados de los estudios por imágenes han revelado la activación de funciones prefrontales que fueron identificadas históricamente en estudios de lesiones (ver tabla 7). Por ejemplo, los resultados de muchos estudios demostraron la participación prefrontal dorsolateral en las tareas que evalúan la memoria de trabajo tanto verbal como no verbal. Sin embargo, hay un hallazgo importante en la revisión

realizada por Duncan y Owen (Duncan y Owen, 2000; citado en Kolb y Whishaw, 2006). Estos autores examinaron los patrones de activación del lóbulo frontal asociados con una gama extensa de diferentes demandas cognitivas, como percepción, selección de respuestas, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria a largo plazo y resolución de problemas. En un conjunto tan diverso de problemas, es razonable imaginar que diversas regiones del lóbulo frontal se activarían durante la realización de las tareas cognitivas. El hallazgo fue que hubo una notable regularidad en la activación; esto es, para la mayoría de las demandas cognitivas hubo un reclutamiento similar de las regiones dorsolateral, ventrolateral y anterior del cíngulo, llegándose a la conclusión de que aunque existe especialización regional dentro del lóbulo frontal, se recluta uniformemente una red del lóbulo frontal para la solución de un conjunto diverso de problemas cognitivos. En conclusión, el lóbulo frontal es fundamental para el control de esta diversidad de funciones de conducta.

Tabla 7: Ejemplos de los estudios por imágenes de la función del lóbulo frontal. Tomado de Kolb y Whishaw (2006)

<u>Función presunta</u>	<u>Lugar de activación</u>	<u>Referencia básica</u>
Autoordenamiento	Dorsolateral	Petrides, 2000
Aprendizaje condicionado	Dorsolateral	
Memoria de trabajo espacial	Dorsolateral ventrolateral	Owen y col. 1996
Aprendizaje de habilidades visomotoras	Dorsolateral	Doyon y col. 1996
Recuperación de memoria verbal	Dorsolateral Ventrolateral	Tulving y col. 1994 Petrides y col. 1995
Codificación de información verbal	Orbitofrontal	Frey y col. 2000
Codificación de información auditiva desagradable	Orbitofrontal	Frey y col. 2000
Expresión o reconocimiento facial o ambos	Prefrontal inferior	Idaka y col. 2001

4.2.3 Neuropsicología del pre-frontal lateral crucial en las funciones ejecutivas

Los dos componentes laterales de la corteza pre-frontal que son pertinentes para las funciones ejecutivas son la corteza pre-frontal dorso-lateral (CPFDL) y, justo debajo de ella, la corteza pre-frontal ventro-lateral (CPFVL). Las cortezas pre-frontal orbital y medial están implicadas en muchas funciones de memoria, pero su participación en la memoria de trabajo es menor que la de las regiones laterales de la corteza (Gluck, Mercado y Myers, 2009).

La actividad cerebral pre-frontal dorso-lateral durante las tareas de memoria de trabajo fueron registradas por primera vez en los experimentos de J. Fuster en los años 70 (citado en Gluck, Mercado y Myers, 2009), quien trabajó con el registro neuronal de los lóbulos frontales de *macacos reshus*, los cuales habían sido sometidos a unos estímulos y se esperaba que recordarán dónde habían visto un objeto meta o qué objeto habían visto previamente. Fuster encontró que muchas neuronas de la corteza pre-frontal sólo disparaban durante el período de demora en que los animales debían mantener la información acerca de una ubicación espacial. Esto indicaba que la corteza pre-frontal dorso-lateral mantenía en mente la información necesaria para dar luego una respuesta. Fuster propuso entonces la hipótesis de que la actividad neuronal de la corteza pre-frontal actúa como un puente temporal entre las señales del estímulo y una respuesta contingente, conectando los eventos en el tiempo. Si esto es así, la actividad prefrontal sería un componente clave de las conductas sensoriales-motoras que incluyen demoras.

Por su parte, Patricia Goldman Rakic (Patricia Goldman Rakic 1993; citado en Gluck, Mercado y Myers 2009),¹⁴ entrenó a monos para que fijaran la atención en un punto central de una pantalla mientras se presentaba un cuadrado en una de las 8 ubicaciones de la periferia de la pantalla (por ejemplo

¹⁴ Empleando otra metodología en la cual no se le exige al animal alcanzar o elegir un objeto, sino que sólo se le seguía la mirada al animal o técnica del seguimiento ocular para comprobar la memoria espacial y memoria de objetos en animales.

en el extremo izquierdo superior de la misma). Luego, se le retiraba la señal de la pantalla y ocurría un período de demora después del cual si el mono cambiaba la mirada para el extremo superior izquierdo, que era la ubicación correcta, se le daba una recompensa. Patricia Goldman Rakic encontró que las neuronas de la zona pre-frontal dorso-lateral sólo se activaban mientras el animal recordaba la ubicación espacial de un estímulo.

En estos estudios también se determinó que la actividad neuronal era sostenida y no era exclusiva de la CPFDL. Podía observarse una actividad neuronal en la corteza sensorial y motora, primaria y secundaria de los lóbulos parietales y temporales, regiones estas que tienen conexiones con la corteza pre-frontal.

Por otra parte, Earl Miller (Earl Miller, 2000) determinó que la participación de la corteza pre-frontal lateral en la memoria de trabajo era clave para mantener la actividad a pesar de las distracciones. Para probar esta hipótesis, entrenó a monos para mantener la memoria visual de un objeto durante un período de demora lleno de eventos visuales distractores. Encontró que los distractores afectaron la actividad de las áreas corticales visuales posteriores, en contraste con la actividad prefrontal dorsolateral que se mantenía vigorosa a pesar de las distracciones.

Estos resultados dan cuenta de la capacidad de la corteza pre-frontal para proporcionar un control enfocado sobre la memoria de trabajo y ello ha sido demostrado con trabajos que reportan la pérdida de la atención en pacientes y monos con daño en la corteza pre-frontal.

Los trabajos de Pétrides (Pétrides, 1994; citado en Gluck, Mercado y Myers, 2009) han sido cruciales para determinar la distinción anatómica real entre regiones cerebrales funcionalmente diferenciables. Este autor determinó que la corteza pre-frontal ventro-lateral apoya la codificación y recuperación de la información (incluyendo el repaso de mantenimiento); además, desempeña las funciones de agenda viso-espacial y de los bucles de repaso fonológico

propuestos por Baddeley. En contraste, la corteza pre-frontal dorso-lateral apoya las funciones superiores de control ejecutivo, como la supervisión y manipulación de la información almacenada, una función muy parecida al ejecutivo central de Baddeley.

Para probar esta correspondencia entre los procesos y las regiones cerebrales, Pétrides y sus colaboradores desarrollaron las tareas de respuesta autoordenada en un diseño ejecutable por monos. Dicha versión consistió en que, para obtener la mayor parte de las recompensas, los monos debían recordar los recipientes en los que ya buscaron la recompensa. Entre cada oportunidad para elegir ocurren 10 segundos, durante los cuales se ocultan los recipientes. Los monos con daño en la corteza prefrontal dorsolateral mostraron gran dificultad en esta tarea y no podían determinar cuáles eran los recipientes que ya habían vaciado y cuáles contenían todavía una recompensa, aunque no se implicaba un componente espacial, esto es, que los recipientes no se movían de su lugar durante las demoras. Sin embargo, esos mismos monos podían mantener la memoria de objetos con diversas demoras y no tenían problemas para tareas básicas de reconocimiento demorado. Si incrementaban el número de elementos que debía monitorear el mono, se agravaba, pero si se aumentaba el tiempo no se agravaba la ejecución. Esto lo que demuestra es que la corteza pre-frontal dorsolateral tiene la función de supervisión, pero no está implicada en el mantenimiento de la información de la memoria de trabajo.

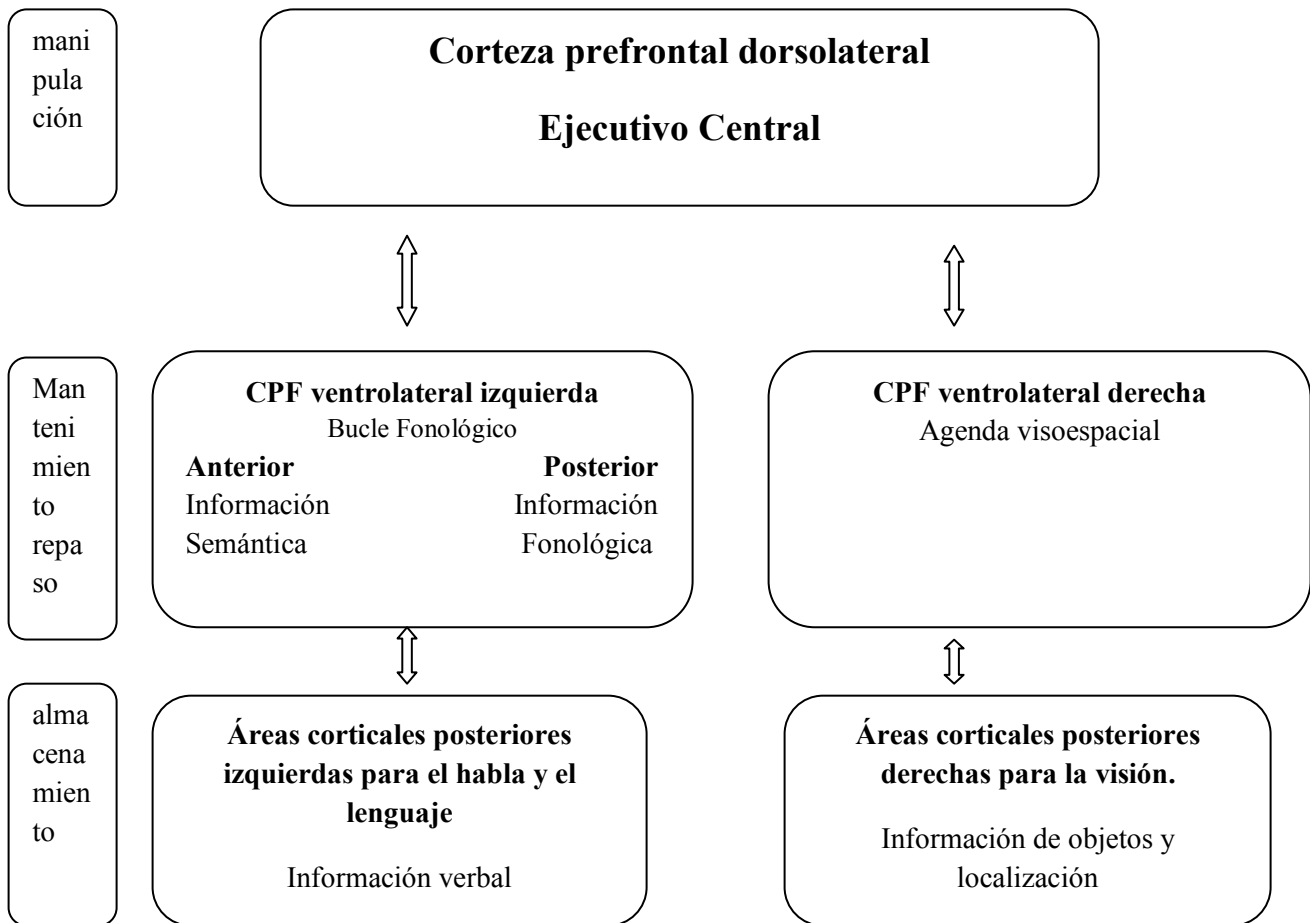


Figura 6: Sustratos cerebrales de la memoria de trabajo. La corteza pre-frontal dorso-lateral apoya funciones superiores de control ejecutivo (como la supervisión y manipulación de la información almacenada). La corteza pre-frontal ventro-lateral apoya la codificación y recuperación de la información. Otras regiones del cerebro mencionadas abajo están conectadas con la corteza pre-frontal ventro-lateral para el mantenimiento de la información verbal, de objetos y de localización. (Tomado de Gluck, Mercado y Myers, 2009)

Los estudios de Pétrides y otros similares sugieren que las lesiones de la corteza pre-frontal dorsolateral producen graves deficiencias en el ordenamiento temporal (que requiere la manipulación activa de la memoria de trabajo) y, en contraste, las lesiones a esta misma zona no afectan los juicios mnemotécnicos básicos acerca de objetos vistos recientemente que sólo requieren el mantenimiento de la información durante una demora. Como se demuestra en la figura 6, se cree que esas funciones de mantenimiento son controladas por los circuitos entre la corteza pre-frontal ventrolateral y las regiones posteriores del cerebro, como las áreas corticales posteriores para el

habla y el lenguaje (para la información verbal) y las áreas corticales visuales (para información sobre objetos y localizaciones).

Para discriminar mejor entre manipulación (dorsolateral) y mantenimiento (ventrolateral), Pétrides (Pétrides, 1993; citado en Gluck, Mercado y Myers, 2009) recurrió a los estudios de imágenes en humanos. En estudios con personas que realizan tareas autoordenadas encontró que, si los diseños que debían recordarse eran abstractos, las tareas auto-ordenadas producían actividad importante en la zona dorsolateral, sobre todo en el hemisferio derecho; pero cuando los elementos que debían recordarse eran materiales verbales, las tareas producían gran actividad tanto en el lado derecho como en el izquierdo de la corteza pre-frontal dorsolateral. A partir de estos resultados los investigadores concluyeron que la CPFDL derecha tiene un papel dominante en todos los procesos de monitoreo, la CPDFL izquierda se especializa en materiales verbales.

Estos hallazgos son congruentes con la tendencia general de que el lenguaje resida en el lado izquierdo del cerebro. Estudios clínicos de pacientes con daño en el lado izquierdo del lóbulo frontal apoyan esta teoría de la lateralización, ya que estos pacientes muestran deficiencias específicas en la memoria de trabajo verbal, pero no en la viso-espacial.

Por último, la memoria de trabajo interactúa con la memoria a largo plazo, en especial con las memorias declarativas de largo plazo de episodios o hechos previos. Se ha demostrado por medio de estudios de imagen que la corteza pre-frontal dorsolateral se activa cuando la gente intenta recordar eventos pasados y durante la codificación de la información nueva. En este último caso, la corteza pre-frontal anterior se activa durante tareas que implican procesamiento semántico, mientras que la corteza pre-frontal posterior es activada por el procesamiento fonológico.

Se ha dedicado gran importancia al papel de la corteza pre-frontal en la memoria de trabajo y en las funciones ejecutivas, debido a que la investigación

de estas funciones ha sido fructífera para mejorar el diagnóstico y tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos graves, entre ellos, el más importante es el TDAH.

Castellanos (Castellanos, 2002; citado en López y Ridillo, 2008) considera que el TDAH implica una disfunción de la corteza prefrontal y de sus conexiones corticales y subcorticales, incluyendo al cerebelo y los ganglios basales. Ha referido que los estudios de neuroimagen en niños con TDAH revelan un menor tamaño de su corteza prefrontal derecha, justo la región asociada con la atención espacial y la memoria de trabajo. En efecto, desde el punto de vista conductual, los pacientes con TDAH exhiben un deterioro importante de la memoria de trabajo. A continuación revisaremos lo relacionado con la evaluación y tratamiento de este déficit y otros típicos del TDAH.

5. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DEL TDA

5.1 EVALUACIÓN

El proceso de evaluación involucra varias fuentes de obtención de datos, desde los familiares, maestros, enfermeras, psicopedagogos, como también puede involucrar a varios profesionales de la salud, a saber, el médico internista, el pediatra, neurólogo, psiquiatra y el psicólogo. La evaluación debe recorrer la historia pasada y presente de los síntomas, las discapacidades en diferentes contextos, el diagnóstico diferencial, la aplicación de exámenes físicos, escalas de evaluación e instrumentos de evaluación neuropsicológica.

La primera parte de la entrevista clínica debe ser con los padres con el fin de realizar la valoración de los síntomas. En este sentido, se indagará todo lo relacionado con factores de riesgo perinatal y neurodesarrollo del niño en el primer año, a saber:

- Motivo de la consulta

- Antecedentes relacionados con factores perinatales:
 - Antecedentes de embarazos previos, durante el embarazo y parto (en particular exposición al alcohol y nicotina)
 - Desarrollo psicosocial: factores emocionales durante el embarazo
 - Historia médica y del desarrollo del niño desde el nacimiento hasta el primer año
 - Estado de salud y temperamento en el primer año
 - Historia médica y del desarrollo del niño en la actualidad¹⁵

Posteriormente, se determina, mediante cuestionarios basados en los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, el diagnóstico diferencial del trastorno. En este sentido se explora:

- La psicopatología del trastorno
- Síntomas del TDAH
- Diagnóstico de trastornos comórbidos, entre los cuales se cuentan:
 1. Trastorno negativista desafiante, trastorno de la conducta.
 2. Depresión, trastornos por ansiedad.
 3. Trastornos específicos del aprendizaje.
 4. Trastorno por tics.
 5. Trastornos del espectro autista.

¹⁵ Para esta indagación se recomienda el uso del *Cuestionario de complicaciones durante la gestación y el parto* de Barkley (Barkley, 1997), que es un cuestionario retrospectivo sobre las características de la gestación y el parto. También el uso del *Cuestionario de problemas médicos* (Barkley, 1997), en el cual se le pide a los padres que marquen si el niño padece en el presente o ha padecido en el pasado alguno de los problemas como: alergias, asma, problemas de sueño, de apetito, visuales, etc.; además, el *Cuestionario sobre desarrollo temprano en el primer año* (Barkley, 1997), que explora retrospectivamente diferentes aspectos del desarrollo y temperamento durante el primer años de vida del niño.

6. Trastornos del sueño.

- Funcionamiento psicosocial del paciente en la familia, en el colegio, con los compañeros
- Funcionamiento familiar:
 1. Antecedentes familiares.
 2. Estrés familiar.
 3. Prácticas educativas de los padres.
 4. Relaciones entre el padre, la madre y el niño.

Posterior a este proceso de recabar información, se procede a agudizar en el diagnóstico, empleando cuestionarios o escalas que pueden ser fácilmente contestadas por padre, maestros o cuidadores y que complementarían el diagnóstico. A continuación las presentamos.

5.1.1 Escalas de detección: Son escalas que contribuyen a facilitar el diagnóstico. Algunas de ellas poseen una alta validez de constructo, en tanto sus *ítems* están sujetos a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR; sin embargo, otras no son tan exhaustivas, pero sí permiten una detección rápida de un posible TDAH en al menos dos ámbitos: la casa y escuela.

Existen múltiples escalas, las siguientes son las más utilizadas en contextos de habla hispana. Aquí presentamos un resumen de la revisión exhaustiva realizada por Eddy Ives y Lora Espinosa (Eddy Ives y Lora Espinosa, 2006) dirigida al pediatra en atención primaria, quien suele ser el primer profesional en detectar el TDAH.

1. "SNAP-IV (versión abreviada). Es una revisión de la Escala de Swanson, Nolan y Pelham (SNAP) adaptada a los criterios del DSM-IV para el TDAH. Evalúa los tres síntomas nucleares del trastorno; los *ítems* 1 al 9 son los de

inatención y los *ítems* 10 al 18 los de hiperactividad e impulsividad. En cada *ítem* se puede responder 0 (no, o no del todo), 1 (sí, un poco), 2 (sí, bastante), o 3 (sí, mucho). Por una parte, se puede obtener una puntuación total tras la suma de los valores de cada *ítem* dividido por 18; el punto de corte es diferente según hayan respondido los padres (1,78) o el maestro (2,56). Por otra parte, permite obtener puntuaciones parciales para los *ítems* de inatención tras la suma de los valores de los nueve *ítems* de inatención divididos por nueve, con puntos de corte 1,44 para padres y 1,78 para maestros; y puntuaciones parciales para los *ítems* de hiperactividad-impulsividad, tras la suma de los valores de sus nueve *ítems* divididos por nueve, con puntos de corte 1,67 para padres y 2,0 para maestros. Al margen de disponer de un punto de corte, la escala permite recoger el listado de *ítems* de TDAH puntuados positivamente (2 y 3) y así comprobar si cumple el criterio A (Ver tabla 1 sobre criterios del DSM-IV-TR) para el diagnóstico del mencionado trastorno según el DSM-IV-TR.” (Ives, *et al.*, 2006)

2.EDAH o escala para la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, de Farré y Narbona (Farré y Narbona, 2001). Es una escala específica para maestros pero ha sido utilizada también para padres (Sztul, 2009; Barradas, 2009). Consta de 20 *ítems* puntuables 0 (nada), 1 (poco), 2 (bastante) o 3 (mucho). Evalúa tres áreas: hiperactividad-impulsividad (tiene excesiva inquietud motora; molesta frecuentemente a otros niños; exige inmediata satisfacción a sus demandas; se mueve constantemente, intranquilo; es impulsivo e irritable); déficit de atención (tiene dificultades de aprendizaje escolar; se distrae fácilmente, muestra escasa atención; está en las nubes, ensimismado; deja por terminar las tareas que empieza; sus esfuerzos se frustran fácilmente, es inconstante); y trastorno de conducta (tiene dificultad para las actividades cooperativas; es mal aceptado por el grupo; niega sus errores o echa la culpa a otros; a menudo grita en situaciones inadecuadas; contesta con facilidad; es irrespetuoso y arrogante; discute y pelea por cualquier cosa; tiene explosiones impredecibles de mal genio; le falta el sentido de la

regla, del “juego limpio”; se lleva mal con la mayoría de compañeros; acepta mal las indicaciones del profesor).

Tiene un baremo con los siguientes puntos de corte:

- 10 para la subescala hiperactividad (percentil 95).
- 10 para la subescala déficit de atención (percentil93).
- 18 para la subescala hiperactividad-déficit de atención 18 (percentil 95).
- 11 para la subescala trastorno de conducta (percentil 91).
- 30 para la puntuación global del cuestionario (percentil 95).

La ventaja de utilizar este cuestionario es que ha sido validado en la población española y nos da una idea del subtipo de TDAH prevaeciente de forma rápida y sencilla. Su inconveniente es que el baremo no tiene diferentes puntuaciones según edad y sexo, y no hay versión para padres, únicamente existe una versión para maestros. La validez de las subescalas con los criterios del DSM-IV presenta valores superiores a 0,75.

3. “Escala de evaluación de Conners. Son las más conocidas y utilizadas. Existen dos versiones, una del año 1989, y otra más reciente de 1997. Hay escalas para padres, maestros y también una para ser auto-administrada por el propio adolescente (12 a 17 años). Dentro de estos tres grupos existe la versión completa o larga, y la versión abreviada o corta; ésta es la que habitualmente se prefiere utilizar. Están editadas en tres idiomas: inglés, castellano y francés. Presentan diferentes baremos según edad y sexo. Las escalas de 1997, a diferencia de las de 1989, tienen las mismas sub-escalas, tanto para el formato de padres, para el de maestros, como para el del adolescente; las cuatro sub-escalas se denominan: oposicional, problemas de nivel cognitivo/distracción, hiperactividad, e índice de Conners de TDAH. Los nombres de las escalas abreviadas de 1997 son: escala de Conners para padres revisada, escala de

Conners para maestros revisada y escala del reporte personal de Conners-Wells.

La ventaja de usar estos cuestionarios es su extensa utilización en todo el mundo, tanto para la investigación como para la práctica clínica. Su inconveniente es que no hay baremo para la población española. Todas las sub-escalas tienen coeficientes de fiabilidad iguales o superiores a 0.90.” (Ives, *et al.*, 2006)

Aparte de evaluar la presencia de TDAH, es necesario descartar la presencia de otros trastornos coexistentes o comórbidos. Alrededor de un 30% de los casos tendrá comorbilidad en el momento de hacer el diagnóstico, de manera que el profesional debe poder identificarlos. Los problemas comórbidos se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- *Trastornos emocionales*

Al margen de la baja autoestima que prácticamente será la norma, el niño con TDAH tiene un mayor riesgo de desarrollar un problema de ansiedad y depresión que la población general. Para descartar dichos trastornos, es útil el empleo de los siguientes cuestionarios:

1. “STAIC (*State-Trait Anxiety Inventory for Children*): Consta de dos escalas de 20 ítems cada una de auto-referencia o auto-aplicable: A-E para medir ansiedad-estado (state) y A-R para medir ansiedad-rasgo (trait). Se utiliza en niños de 9 a 15 años. Dispone de un baremo en centiles diferenciados, según sexo y curso escolar”. (Ives, *et al.*, 2006)

2. “CAS (*Child Anxiety Scale*) o Cuestionario de ansiedad infantil: Se puede aplicar en niños de 6 a 8 años y también tiene baremos en población española según sexo y curso escolar (1º a 3º de enseñanza primaria). Consta de 20 preguntas. La persona que aplica el cuestionario va formulando las preguntas. El niño en su hoja de respuestas tiene 20 imágenes (mariposa, cuchara, pez, etc.), una para cada pregunta, con un cuadrado y un círculo a la

derecha e izquierda de cada imagen, respectivamente. Al niño se le explica que debe marcar el círculo si su respuesta es “sí” y el cuadrado si su respuesta es “no”. Es una forma amena y lúdica de aplicar el cuestionario, evitando así las distracciones y el desinterés por las preguntas.” (Ives, et al., 2006)

3. “CEDI (*Cuestionario español para la depresión infantil*): Consta de 16 ítems que evalúan diferentes aspectos de la depresión: del ánimo, de las funciones vegetativas, autoimagen y capacidad hedónica. Se presenta en dos formas: I, para niños de 5 a 10 años; II, para niños de 11 a 16 años. El CEDI I deberá ser respondido por el padre/madre o tutor. Cada ítem dispone de tres respuestas puntuables de 0 a 2, desde ausencia del síntoma a la de mayor manifestación de éste. El CEDI II deberá ser respondido por el propio niño. En éste cada ítem dispone de cuatro respuestas puntuables de 0 a 3, desde ausencia a la mayor intensidad del síntoma. Una puntuación por debajo de 7 se considera niño sin depresión; 7 a 12 puntos depresión ligera; 13 a 17 puntos depresión moderada; igual o mayor de 18 puntos depresión grave.” (Ives, et al., 2006)

- *Problemas de aprendizaje*

El niño con TDAH tiene pocas habilidades para organizarse y su memoria de trabajo es escasa (no tiene una buena memoria a corto plazo y le cuesta activarla), ambas cosas son necesarias para hacer los trabajos escolares. Así es que, tanto por su inatención, por su escasa capacidad organizativa, como por su pobre memoria de trabajo, tendrá problemas de aprendizaje. Además podrá presentar de forma comórbida un trastorno específico del aprendizaje (dislexia, discalculia), lo que dificultaría aún más su progresión en los estudios. Para su evaluación se puede utilizar una batería de pruebas pedagógicas: para valorar la lectura (rapidez, automatización, comprensión), caligrafía, ortografía, cálculo matemático y solución de problemas.

- *Problemas de conducta*

El problema de conducta más habitual es la desobediencia. Hacia la edad de los ocho años es cuando puede desarrollarse un trastorno negativista desafiante, mostrando una conducta discutidora, irascible y resentida. Ésta puede evolucionar en la adolescencia hacia un trastorno disocial. El riesgo de desarrollar un abuso en el consumo de drogas será más elevado que en la población general, sobre todo si el paciente no ha sido controlado de forma adecuada durante su infancia. Para la evaluación de dichos trastornos se seguirán los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, pudiendo pedir por escrito que puntúen los diferentes *ítems* de 0 a 3.

Posteriormente, se procede a la valoración del trastorno con el paciente en una entrevista dirigida a esclarecer:

- Puntos fuertes y competencias.
- Afrontamiento de la vida diaria.
- Percepción de los síntomas de TDAH.
- Autoconciencia de otros problemas (trastorno negativista, torpeza y problemas emocionales).
- Funcionamiento psicosocial.

El paso siguiente es la observación natural de la conducta por el clínico. La observación natural de los signos puede afectarse al punto de no reconocerlos si ocurre en las siguientes circunstancias:

- En entornos muy estructurados
- En situaciones nuevas
- En actividades interesantes
- En atención individual
- En contexto controlado y supervisado

- Con recompensas frecuentes

Sin embargo, los síntomas pueden empeorar típicamente cuando ocurren:

- En situaciones no estructuradas
- En actividades repetitivas
- Situaciones aburridas
- Cuando hay muchas distracciones
- Con mínima supervisión
- Cuando se requiere atención sostenida

La otra fuente de información proviene de contextos diferentes al hogar, es la información de terceros, a través de:

- Entrevistas con enfermería/profesores en guardería-escuela
- Conducta e informes sobre el desarrollo del niño (guardería, escuela)
- Boletines de notas/informes del colegio/cuadernos escolares
- Apuntes del médico/informes de terapia

Respecto a la exploración física realizada por el médico, ésta debiera contemplar:

- Talla, peso, circunferencia cefálica, tensión Arterial, frecuencia cardíaca
- Anomalías (síndrome alcohólico fetal)
- Examen de vista y audición
- Evaluación de la coordinación motriz

Y cuando se precisa para el Diagnóstico Diferencial pueden realizarse pruebas como:

- Estado neurológico
- Electro encefalograma/neuroimagen
- Evaluación genética
- Estudios metabólicos
- Electrocardiograma y pruebas analíticas de sangre

5.1.2 Las pruebas psicológicas: Numerosos estudios reportan la dificultad de los pacientes con TDAH en la ejecución de tareas que involucran funciones ejecutivas, atención selectiva y sostenida, inhibición de la respuesta, memoria de trabajo y motivación relacionada con la recompensa. Sin embargo, investigaciones recientes apuntan a éstos y otros tipos de fallos que varían de un paciente a otro. Diversos investigadores han encontrado fallos en los mecanismos específicos de inhibición de respuesta, alteraciones del circuito motivacional o de recompensa, procesamiento anormal de claves temporales y memoria (Nutt, *et al.*, 2006).

En la actualidad se piensa que estos fallos pueden reflejar un trastorno en distintos circuitos neurales ya mencionados antes: el frontal (específicamente cortex prefrontal dorso-lateral), en el circuito dorso-medial y estriatal, reflejando un déficit en las funciones ejecutivas; en el cerebelo y sus eferencias afectando el timing (con la modulación de la norepinefrina); en el circuito pre-frontal -ventro-estriatal (orbito-frontal), afectando el procesamiento del castigo y recompensa, motivando la aversión a la demora (con modulación de la dopamina) y afectando el circuito temporal y amigdaló-hipocámpal de la memoria (Soliva Vila, 2006).

La mayoría de los estudios en niños, aunque no en adultos ni en adolescentes, revelan que los test de funciones ejecutivas y atención tienen un

buen valor predictivo, aunque a veces no lo tienen. Esto quiere decir que el uso de tales test como únicos predictores del TDAH puede producir diagnósticos falsos negativos (niños que no tiene fallos en estas funciones, pero que sí aplican a la condición TDAH). Los resultados de las pruebas neuropsicológicas son muy heterogéneos de un sujeto a otro, pero, en todo caso, podrían ser utilizados con el fin de determinar el funcionamiento neuropsicológico del paciente.

La evaluación neuropsicológica exige experiencia clínica, así como un conocimiento suficiente de los fundamentos neurobiológicos que caracterizan el síndrome pre-frontal. En primer lugar habría que conocer las principales manifestaciones clínicas que definen el funcionamiento ejecutivo. En este sentido, Portellano ha descrito los principales síntomas asociados a las disfunciones del Lóbulo frontal y cómo pueden evaluarse, según vemos a continuación en la tabla 8. Estos constituyen una guía válida para pacientes con TDAH.

Tabla 8: Manifestaciones clínicas que definen el funcionamiento ejecutivo (Tomado de Portellano, s/f)

Impulsividad	<ul style="list-style-type: none"> • Incapacidad para inhibir respuestas • Para evaluarla se pide al sujeto que responda con inhibición frente a una determinada orden verbal • En la impulsividad patológica hay incapacidad para inhibir la respuesta aunque el sujeto haya recibido órdenes verbales específicas para hacerlo • En cuadros muy graves se observa un mecanismo de “magnetismo” con necesidad ineludible de manipular y tocar todos los objetos del ambiente
Inatención	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de alerta y posibles trastornos que afectan la respuesta psicofísica, como falta de concentración, fatigabilidad o disminución de la respuesta de orientación • Capacidad para la orientación auto-psíquica (del propio sujeto) y alo-psíquica (orientación en el espacio) • Velocidad de procesamiento de la información y de respuesta • Distractibilidad y capacidad para evitar la interferencia de los estímulos irrelevantes del entorno
Dependencia Ambiental	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la capacidad para planificar, programar y motorizar la conducta • En los casos más graves se observa ecopraxia, con tendencia a imitar en forma incoercible las actividades de los demás
Perseveración	<ul style="list-style-type: none"> • Es un modo de inercia comportamental que indica falta de flexibilidad para autorregular conductas • En casos graves se produce una inercia de respuestas caracterizada por la incapacidad para detener una acción una vez que esta se ha iniciado, incluso cuando el sujeto ha recibido la orden explícita de parar
Alteraciones Metacognitivas	<ul style="list-style-type: none"> • El sujeto es incapaz de evaluar las consecuencias de sus actos, situando el locus de control fuera de él. No hay capacidad metacognoscitiva para sopesar una situación o un evento y atribuir de manera justa las causas del éxito o el fracaso de la acción a los elementos externos a las decisiones y acciones propias

Este tipo de deficiencias son detectadas por pruebas específicas. A continuación citamos las pruebas que refiere Portellano sobre la evaluación neuropsicológica y el TDAH (Portellano, s/f):

- *Test de planificación* (Torre de Hanoi)

“Consiste en realizar diversas construcciones piramidales con piezas geométricas de tamaño decreciente en el menor número de movimientos posible, trasvasando las piezas en tres ejes verticales situados sobre una plataforma horizontal. Existen diferentes versiones de la Torre de Hanoi, como la Torre de Toronto y la Torre de Londres, que utilizan piezas geométricas del mismo tamaño pero con diferentes colores. La utilización de anillas de colores facilita la realización de la prueba, ya que éstas resultan más fáciles de manipular. Se valora el tiempo empleado, el número de movimientos realizados y el tipo de errores cometidos.”(Portellano, s/f)

La prueba mide la capacidad de secuenciación, planificación y previsión, flexibilidad cognitiva, y la habilidad para desarrollar y mantener estrategias de solución de problemas adecuadas al logro de un objetivo. También permite evaluar la capacidad para descomponer un problema global en diferentes submetas, así como la capacidad para descubrir las reglas de transformación.

“La prueba de Hanoi tiene un componente espacial relacionado con la representación mental que deben tener las piezas durante el proceso constructivo, siendo necesario disponer de suficiente capacidad de abstracción y de memoria prospectiva para pre-configurar cuál será la posición que tendrán las diferentes piezas que conforman la torre. Las personas con daño pre-frontal son incapaces de realizar la prueba, ya que carecen de estrategias cognitivas adecuadas, actuando de modo impulsivo, con mayor tiempo de realización como consecuencia de la pérdida de memoria a corto plazo que impide retener la secuencia de movimientos espaciales.” (Poertellano, s/f)

- *Test de memoria ejecutiva (Self-order Pointing)*

La actualización controlada de las interfaces de memoria se ve claramente ejemplificada en la necesidad de llevar el registro de todas las actividades que tienes por realizar en el día. Las tareas auto-ordenadas son el mejor ejemplo de esta función, en donde se les pide a las personas que lleven registro de sus respuestas previas. Para estudiar la actualización controlada, el

evaluador usa la prueba 2-atrás. En la prueba se le lee a un participante una lista aleatoria de números y se designa como objetivo a cierto elemento, digamos que sea el número 7. Cada vez que se lea el número 7 (el objetivo), el sujeto debe responder con el número que se leyó dos números antes (por eso se llama 2-atrás). Para tener éxito en la tarea, el participante debe mantener activo el número objetivo y las instrucciones, las cuales permanecen constantes. Segundo, debe recordar, en todo momento, los dos últimos números que se leyeron en caso de que el siguiente sea el número objetivo, y, tercero, con cada nuevo número que se lee se le cambia la identidad o prioridad de esos dos elementos, por lo que debe actualizarse de manera regular en la memoria de trabajo.

- *Test de inhibición* (tarea de detención de respuesta, test “Go-no-go”)

Las pruebas *Go-no-go* fueron diseñadas inicialmente por A. Luria (Christensen, 1987). “Consiste en la presentación de un estímulo frente al cual el sujeto debe realizar una determinada acción (tarea *go*), junto con otras acciones (tareas *no go*) ante las que debe inhibir la respuesta. Mide la capacidad para inhibir conductas y el grado de control de la impulsividad. Los niños sólo empiezan a tener éxito en estas tareas a partir de los 5 o 6 años.

Hay varias modalidades:

1. *Tapping*: el sujeto debe golpear dos veces sobre la mesa cuando el evaluador golpee una y no golpear cuando éste lo haga dos veces.
2. Golpeteo: cuando el examinador golpea con su puño, el sujeto golpea con su palma y viceversa.
3. Presentación de dedos: cuando el evaluador presenta un dedo de la mano el sujeto presenta dos, pero cuando el evaluador presenta dos, el sujeto no debe presentar ninguno.

4. Tareas noche y día: cuando aparece una lámina con estrellas, el sujeto debe decir día, pero si se le presenta un dibujo con sol brillante, debe decir noche. También se pueden realizar las mismas actividades presentando láminas con palabras escritas.”(Portellano, s/f.)

- *Fluidez* (pruebas de fluidez verbal)

El área pre-frontal programa secuencias motoras, así como las secuencias necesarias para la articulación del lenguaje expresivo. “La fluidez verbal es una atribución del área de Broca y una medida indirecta de las funciones ejecutivas. La prueba de fluidez verbal consiste en tareas de producción verbal programadas y pueden ser de tipo fonológico y semántico. En los test de fluidez fonológica el sujeto debe decir el mayor número de palabras que se le ocurran que comiencen por la misma letra en un período breve de tiempo (uno o dos minutos). Los test de fluidez semántica consisten en decir nombres de categorías, como animales o frutas. Se valora el número de palabras producidas dentro de cada categoría en el período de tiempo establecido para la realización de la prueba” (Portellano, s/f.). Aunque los pacientes con lesiones en cualquier sitio de la corteza pre-frontal rinden escasamente en esta prueba, son los que presentan lesiones en el área facial los que menos rinden y aquellos con lesiones orbitarias rinden sólo ligeramente mejor. Habitualmente las lesiones pre-frontales izquierdas afectan aún más el rendimiento en fluidez verbal.

- *Alternancia de respuesta* (parte B del test del trazado Trail Making Test, TMT)

“La prueba consiste en unir consecutivamente varios números que están distribuidos aleatoriamente en una hoja de papel con una línea, o varios números y letras. El TMT consta de dos partes, A y B. La parte A consiste en unir consecutivamente los números. La parte B es de mayor complejidad, y consiste en unir alternativamente letras y números situados de manera aleatoria

sobre el papel. El TMT tiene un importante componente espacial que se relaciona con el hemisferio derecho y también evalúa la capacidad viso-motora y rapidez perceptiva. Además del componente espacial, su ejecución requiere de pensamiento lógico y secuencial, por lo que se relaciona más con el hemisferio izquierdo. También mide la capacidad para inhibir y mantener conducta flexible y no perseverante, flexibilidad mental, capacidad de anticipación, previsión y memoria de trabajo” (Portellano, s/f.).

- *Prueba de Clasificación de cartas del Wisconsin* (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)

“Es la prueba que más se utiliza para evaluar las funciones de la corteza frontal dorsolateral y, por ende, las funciones ejecutivas. Consiste en ordenar un juego de cartas, cada una de las cuales tiene dibujado de 1 a 4 círculos, cruces, estrellas y triángulos de color verde, amarillo, rojo y azul. La tarea consiste en agrupar las cartas en 4 montones, siguiendo diferentes normas sin que se den indicaciones explícitas, pues es el propio sujeto quien debe determinar la norma que subyace al orden que ha sido requerido por el evaluador, quien sólo emite la palabra “correcto” cuando el sujeto ha acertado en el criterio elegido o “incorrecto” cuando ha fracasado. Esta prueba permite evaluar la capacidad para elaborar nuevos conceptos, razonamiento abstracto, flexibilidad mental y capacidad para adaptarse a eventuales modificaciones ambientales” (Portellano, s/f.).

- *Stroop*

Es una prueba frecuentemente empleada para evaluar funciones ejecutivas y es utilizada también para evaluar el lóbulo frontal en niños y adultos. “Consta de 3 partes: la primera es la denominación del color de unas figuras pintadas en uno de tres colores (verde, rojo o azul). La segunda lista son nombres de colores y el sujeto sólo debe leerlos. La tercera parte, denominada tarea de interferencia consiste en la lectura de una lista de palabras (nombres de colores) que están impresas en un color diferente sin que exista coincidencia

entre el nombre del color y la tinta con que está impreso. Por ejemplo, si aparece la palabra rojo, el color de la tinta en que estará impresa dicha palabra será verde o azul, pero nunca rojo. La prueba no puede ser aplicada a analfabetos ni a niños que no tengan cierto nivel de lectura automatizada y mide atención sostenida y selectiva, capacidad para inhibir y capacidad para clasificar la información, reaccionando selectivamente ante dicha información” (Portellano, s/f.).

- *Coeficiente intelectual* (escalas Wechsler para escolares WISC-R)

La bibliografía sobre evaluación neuropsicológica del TDAH ha señalado que las pruebas de inteligencia suelen ser útiles para correlacionar el coeficiente de inteligencia con el nivel académico alcanzado por el sujeto y para excluir o diagnosticar trastornos del aprendizaje. Sin embargo, esto introduce la polémica de etiquetar al sujeto según el coeficiente intelectual logrado. En el caso de los sujetos con TDAH es particularmente relevante tomar en cuenta que sus ejecuciones en la prueba de inteligencia se puedan ver afectadas por los problemas de atención, motivación o bajo nivel académico. Por ejemplo, un estudio reciente determinó que luego de evaluar la memoria de trabajo de 118 niños empleando el WISC-IV, encontraron bajos puntajes en memoria de trabajo e igualmente puntajes del CI inferiores al promedio de su grupo, debido justamente a este déficit de memoria que es considerado específico del TDAH (Mayes y Calhoun, 2006; citado en Nutt, *et al.*, 2006).

Finalmente, será importante comunicar a los padres que el diagnóstico de TDAH es clínico, por lo que otros estudios o procedimientos diagnósticos, como análisis de sangre, pruebas bioquímicas, estudios de radio imagen o electroencefalograma no estarán indicados para realizar el diagnóstico, aunque pueden acompañarlo. Los potenciales evocados cognitivos (respuesta P300), la resonancia magnética funcional, el PET, SPECT y los estudios genéticos se utilizan para la investigación científica.

En resumen, la evaluación del TDAH requiere de una valoración detallada de su perfil de funcionamiento conductual, cognitivo, emocional y social. Determinar este perfil es importante para programar la terapia y posibles programas de rehabilitación. No debe olvidarse que el diagnóstico causa un impacto nunca desestimable en la autoestima del paciente y el clínico debe estar atento a ello. Evidentemente, la valoración requiere paciencia, experiencia y pericia. Por último, la respuesta al tratamiento psicofarmacológico no puede ser usada como una forma de diagnóstico del TDAH.

5.2 TRATAMIENTO

El tratamiento para el TDAH es multimodal, esto significa que requiere la actuación del médico, el psicólogo, la familia y la escuela cuando se trata de niños. El clínico de su área identifica al paciente a través de los síntomas que lo aquejan. Sin embargo, el paciente viene a consulta con la esperanza de un cambio funcional, que es la meta del tratamiento. El cambio en el funcionamiento psicológico y del funcionamiento en otros dominios es fundamental, pero es bien conocido que las píldoras no construyen destrezas sin que el individuo se encargue de ello. Esto es particularmente cierto con los síntomas del TDAH, pues los mayores beneficios se hallan cuando el paciente asume como tratamiento un paquete de cuidados necesarios que se diseñan sobre la base de una meticulosa evaluación, tal y como la hemos descrito anteriormente.

5.2.1 El tratamiento con medicamentos: El tratamiento con medicamentos para niños se ha incrementado sustancialmente en los últimos 10 años, en parte debido al reconocimiento del trastorno y al cambio de visión sobre el umbral de discapacidad del mismo.

Los agentes terapéuticos autorizados en EEUU y Europa son el metilfenidato, atomoxetina y sales de anfetaminas. **El metilfenidato** es un

potente inhibidor de la recaptación de la dopamina y noradrenalina, bloquea la captura de estas catecolaminas por las terminales de las células nerviosas impidiendo que sean removidas del espacio sináptico; de esta forma la dopamina y noradrenalina permanecen más tiempo en el espacio sináptico, aumentando la densidad de estos neurotransmisores en dicho espacio. Se administra vía oral y tiene efecto en los siguientes 30 o 45 minutos que es ingerida, permaneciendo por 4 horas. También viene en la presentación de larga duración, cuyo efecto puede ir de 8 a 12 horas.

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina, se consume vía oral y actúa inhibiendo el transporte de la neuroamina adrenérgica a nivel presináptico. Sobre la atomoxetina se han referido algunas precauciones como hepatotoxicidad y, recientemente, se ha referido un incremento de ideas y comportamientos suicidas; sin embargo, los porcentajes de casos referidos son eventos raros que están por debajo de la prevalencia de eventos similares en la población en general. Una vez consumida su vida media es de 5 horas.

Las anfetaminas son un agonista indirecto de los receptores presinápticos para adrenalina y dopamina en el sistema nervioso central. La anfetamina se une a estos receptores y lo activa, induciendo la liberación de los neurotransmisores de reserva, alojados en las vesículas de las terminales nerviosas, convirtiendo los respectivos transportadores moleculares en canales abiertos. También tienen una acción agonista serotoninérgica, aunque relativamente más débil. Una vez consumida, su efecto se hace efectivo en los 30 o 60 minutos siguientes y los efectos clínicos permanecen por 6 u 8 horas.

Todas las evaluaciones cualitativas de los tres agentes anteriores sugieren que todos son más efectivos que el placebo y tienen una eficacia similar entre ellos. Respecto a los beneficios costo-efectividad, los estudios han indicado que el uso de los tres agentes secuencialmente prescritos no es claro clínicamente; la anfetamina debiera ser la primera en recomendarse sobre la

base de su bajo costo. Sin embargo, estos tres agentes no son equivalentes en lo que se refiere a los efectos secundarios (por ejemplo, las anfetaminas conllevan mayor riesgo de abuso potencial que el metilfenidato), además de que los efectos de los tres varían entre sujetos y según la dosis.

Entre los tratamientos de segunda línea indicados están la imipramina y el bupropión, y como tratamientos adjuntivos clonidina y guanfacina.

El efecto del tratamiento con medicamentos debe ser monitoreado para ajustar la dosis. Para ello se emplean escalas clínicas como la de Conners o el EDAH, que son herramientas útiles para el monitoreo de los síntomas. Tanto el paciente como los familiares debieran ser encuestados para verificar la concordancia del reporte de los efectos, como también la conformidad y tolerancia.

En el caso de los adolescentes es necesario prevenirlos sobre la potencial interacción con las drogas recreacionales, incluso con el cannabis. En los casos de abuso de sustancias quizá sea necesario primero encargarse de ello antes de intervenir efectivamente el TDAH.

Con respecto al potencial abuso con las drogas de tratamiento, este suele ser bajo, pero, cuando existe, está asociado al consumo para lograr mejor ejecución o perder peso. Se suelen emplear preparaciones de liberación lenta o la atomoxetina cuando los pacientes tienen historia o riesgo de consumo de drogas.

Mecanismo de acción

Todos los agentes efectivos aquí identificados actúan en la neurotransmisión de la dopamina (DAT, en inglés *Dopamine Transporter*) y norepinefrina (NET, en inglés *Norepinephrine Transporter*), tanto como agonista o como inhibidor de la recaptación.

El metilfenidato es un inhibidor potencial de la recaptación de la dopamina, pero también hay estudios que sugieren que tiene alta afinidad no sólo con el transportador de dopamina, sino también con el transportador de norepinefrina. La acción primaria de las anfetaminas es la inhibición de la recaptación de la dopamina; pero, adicionalmente, las anfetaminas pueden atravesar la membrana celular por un mecanismo independiente del transportador e interactuar con el transportador vesicular de la monoamina, desplazando la dopamina vesicular y causando la liberación de la recién sintetizada monoamina intraneuronal.

En el caso de la atomoxetina, que es un inhibidor relativamente selectivo del transmisor de la norepinefrina, tiene mayor afinidad por estos últimos que por los transmisores de la dopamina.

Los estudios de neuroimagen no han sido muy concluyentes ni clarificadores sobre los beneficios terapéuticos cuando se apunta al DAT o al NET desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, los estudios con animales indican que el metilfenidato vincula más fuertemente con los DAT y la evidencia indirecta disponible sugiere elevados niveles de dopamina durante la hora en que fue administrada la dosis oral; estos niveles fueron registrados al introducir un estímulo saliente, lo que evoca mayores niveles de dopamina sináptica que ante estímulos neutros (Volkow, Wang, Fowler y Ding, 2005).

Eficacia clínica

Respecto al metilfenidato se ha observado que en 200 ensayos reportados hubo una respuesta a corto plazo del 70% de los sujetos (Nutt,

2006; Schacter, Pham, King, Langford y Moher, 2001). En adultos la respuesta es muy parecida, aunque su efectividad un poco más baja en esta población.

Respecto a la atomoxetina, ensayos doble ciego, aleatorizados y placebo-controlado han confirmado la eficacia de este medicamento en niños, en adolescentes (Thomanson y Michelson, 2004) y también en adultos. Sin embargo, los efectos sobre el funcionamiento general aún son debatidos puesto que no se ha reportado hasta el momento su eficacia a largo plazo.

Monitoreo y efectos adversos

Para el monitoreo de los efectos adversos de estas drogas el paciente debe ser entrevistado y aleccionado, específicamente, acerca de la eficacia de estos medicamentos sobre los síntomas principales y en varios dominios de funcionamiento, como también debe ser cuestionado acerca de los efectos, los síntomas comórbidos y los efectos colaterales que han sido notados.

La entrevista debe versar sobre los cambios en el ánimo, ansiedad, personalidad. También debe preguntarse sobre las dificultades en la adherencia al tratamiento, ya que el paciente con TDAH no suele reportarlos espontáneamente. Los cambios diurnos también deben ser monitoreados, debido a que pueden ser aminorados con un cambio en el horario de administración de la dosis o empleando la presentación de liberación prolongada. Adicionalmente, el monitoreo de la presión arterial, pulso y peso son recomendables, aunque en los niños no suele ser problemático, sí podría en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, hipertensión, o aquellos que practican deportes extremos.

El resultado óptimo de un tratamiento está dado por la administración de una dosis que permita un buen funcionamiento general y que logre un balance entre los beneficios y los efectos adversos para ese individuo.

Con respecto a los efectos de los tratamientos mantenidos a largo plazo, no hay muchos estudios, pero uno de ellos reportado por Nutt (Nutt, *et al.*,

2006) llegó a la conclusión de que niños con tratamiento para el TDAH a base de estimulantes por al menos dos años, continúan beneficiándose del tratamiento con avances observados en los síntomas del TDAH, avances sobre todo en el comportamiento oposicionista-desafiante y en el funcionamiento académico y social, con muy pocos problemas de tolerancia o de efectos adversos .

Consejos de medicación

1. Las preparaciones de liberación lenta reducen la necesidad de que el paciente recuerde tomar los medicamentos con tanta frecuencia como las preparaciones de liberación inmediata.

2. Decidir el mejor momento para tomar las tabletas con el fin de optimizar el sueño. Los medicamentos ayudan a dormir a algunas personas, pero pueden causarle insomnio a otras, por lo tanto la última dosis debe ingerirse a media tarde, por ejemplo.

3. Programar un recordatorio en teléfonos celulares o relojes para tomar los medicamentos o bien establecer señales en otros momentos del día, por ejemplo cuando comiencen ciertos programas de televisión o a la hora de la comida. Es importante tomar los medicamentos con regularidad.

4. Organizar bien las prescripciones repetidas antes de que se terminen los medicamentos; esto es posible si se planean varias citas por adelantado con el paciente.

5. Las “vacaciones farmacológicas” planeadas son una buena idea, de vez en cuando, con el fin de establecer en qué grado los síntomas siguen siendo problemáticos.

6. Alentar a los pacientes para que no consideren que los medicamentos son una píldora mágica, sino una de muchas estrategias para mejorar su funcionamiento.

7. Los pacientes que responden bien al tratamiento pueden deprimirse después de un tiempo de tratamiento. Esto puede deberse a que el mejoramiento de su funcionamiento cognitivo les permite reflexionar y, por lo tanto, aumentar el estado anímico bajo, al pensar acerca de los acontecimientos de su vida pasada y presente. Es necesario mencionar esta posibilidad cuando el paciente inicie el tratamiento (Young y Bramham, 2009).

Tabla 9: Métodos para contrarrestar los efectos secundarios de los medicamentos

Efectos secundarios	Recomendaciones
Insomnio	Aplicar estrategias conductuales de higiene del sueño
Nauseas	Para reducir las tomar medicamentos con las comidas
Dolor de cabeza	Técnicas de relajación y medicamentos analgésicos
Pérdida de peso	Tome los medicamentos con la comida o enseguida de los alimentos
Ansiedad o nerviosismo	Psicoeducación y terapia cognitivo-conductual
Síntomas Psicóticos, p. ej. Paranoia, alucinaciones.	Suspensión inmediata de la medicación y consultar al médico
Tics	Suspensión inmediata de la medicación y consultar al médico

5.2.2 Tratamiento psicoterapéutico

Enfocaremos el tratamiento en la dirección de los síntomas recurrentes en el TDAH.

5.2.2.1 Inatención y Problemas de Memoria: La discapacidad atencional se suele reflejar en alguna o en varias de las áreas atencionales que conocemos: selectiva, dividida, alternante y sostenida.

En la tabla 10 veremos los ejemplos típicos de discapacidad atencional según el área atencional.

Tabla 10: Ejemplos típicos de discapacidad atencional según el área atencional

Área de atención	Problemas asociados
Selectiva	No ve los detalles
	Ser descuidado
	Cometer errores al leer o escribir
	Saltarse líneas
Dividida	Incapacidad para enfocarse en una tarea o conversación cuando hay ruido de fondo
	Incapacidad para hacer dos cosas a la vez
Alternante	Estancarse en un tema y no poder cambiar de curso
	Empezar tareas pero nunca terminarlas porque es difícil reanudarla
Sostenida	Perder la continuidad de una conversación, película o lectura.
	Distraerse a causa de los pensamientos propios (interno) o de algo más que suceda alrededor

La meta del terapeuta es identificar las áreas específicas de debilidad y ayudar al individuo a desarrollar estrategias compensatorias para facilitar el logro. Es necesario enseñar al paciente el tipo de tarea que le puede resultar problemática para que aprenda a responder de manera apropiada. Existen estrategias externas e interna para afrontar los problemas atencionales. Cuando nos referimos a las externas hacemos alusión a toda información sensorial, tanto auditiva como visual, que se procesa a propósito de una tarea. La aplicación de una estrategia externa requiere que el individuo efectúe adaptaciones en su medio ambiente con el fin de maximizar la probabilidad de que logre el éxito de manera óptima.

A continuación la tabla 11 presenta algunas estrategias externas para mejorar el control atencional.

Tabla 11: Algunas estrategias externas para mejorar el control atencional

Fuente de distracción	Técnicas propuestas
Auditiva	<p>Escuchar música instrumental a volumen bajo puede ser un estímulo enmascarador de ruidos intermitentes. Evitar música con letra para no interferir los pensamientos. Usar tapones en los oídos puede ser efectivo para bloquear los ruidos, excepto los más altos</p> <p>Programar el teléfono en la modalidad de silencio para evitar las interrupciones de la concentración y los resultados</p> <p>Buscar lugares silenciosos para trabajar</p>
Visual	<p>Todo material visual distractor (anuncios, imágenes, etc.) deben colocarse fuera de la línea de visión cuando o donde un individuo trabaja</p> <p>Ver a través de la ventana puede ser una distracción o una tentación para soñar despierto. Mirar hacia la pared puede inducir inquietud, sería mejor ver hacia una habitación pues limita la distracción y reduce la inquietud</p> <p>Usar colores brillantes para atraer la atención a la tarea, por ejemplo usando notas auto-adheribles, marcadores, etc.</p> <p>Colocar una tarjeta clave en lugares de riesgo de inatención para recordarle a la persona que debe prestar atención. Tarjetas que en las que se lea “¡Concéntrate!” Como notas pegadas en la pantalla del ordenador</p>

Las estrategias internas se diseñan para requerir que el individuo aprenda a persistir en los esfuerzos y a suprimir las necesidades urgentes internas, impele al individuo a mantener la atención, aumentando el interés y la motivación. Esto es posible si se establecen pequeñas metas alcanzables y se establece un sistema de recompensas inmediatas o “recesos” o ambos.

La tabla 12 presenta algunas de las estrategias internas para mejorar el control atencional.

Tabla 12: Algunas estrategias internas para mejorar el control atencional

Recompensa	La recompensa debe introducirse cuando se establezcan metas pequeñas o grandes ya que aprovecha la necesidad del paciente por gratificación inmediata. La gratificación puede ser tan simple como un pequeño receso o merienda
Competencia	Alentar al paciente para que aumente su interés en una actividad por medio de elementos competitivos (p. ej. "veamos si puedes terminar esto en una hora") o incorporar un interés preexistente (p. ej. Si le interés el ordenador, sugerir que haga tareas utilizándolo)
Novedad	El factor novedad es estimulante para el paciente con TDAH. Se les puede alentar a realizar nuevas tareas a cambio de las viejas y menos interesantes
Chasquido	Alentar a los pacientes a utilizar una banda elástica alrededor de la muñeca para hacerse chasquear con el fin de reorientar la atención en los momentos en que se ha desviado
Desafíos cognitivos	Cuando el paciente pierde la continuidad de sus ideas no debe sentir vergüenza de reconocerlo en público. Rol play y el afrontamiento cognitivo de pensamientos disfuncionales acerca de lo que significa perder la atención y cómo los demás pueden percibirlo resulta una buena estrategia
Repetición	Cuando el paciente tiene dificultades para seguir y retener la información es necesario alentarlos para que pidan que se les repita. Esto puede ensayarse en terapia para superar los sentimientos de vergüenza
Establecimiento de metas	Ayudarle a definir metas alcanzables ya evitar metas intangibles que puedan ser difíciles de operacionalizar. Es necesario alentarlos para que reflexione sobre cómo se siente cuando termina una tarea
Recesos	Debe entrenarse a asignarse recesos obligatorios en las tareas, en especial cuando son tediosas. El paciente debe asignarse un receso justo después de un período de riesgo en el que puede perder la concentración o el interés, por ejemplo si se puede concentrar 30 minutos debe tener un receso después de 25 minutos

Con respecto a los problemas de memoria, las estrategias externas de apoyo contemplan el empleo de un diario de una página al día para registrar actividades o notas. Serviría de recordatorio diario. Un calendario semanal facilitaría a los familiares escribir recordatorios o instrucciones. Una agenda de pared anual puede usarse para planes a mediano o largo plazo. Las grabadoras sirven para hacer listas o recordatorios verbales de información que puede olvidarse con facilidad. Es una forma fácil de registrar ideas y recordatorios (Arango, 2007).

El uso de listas diarias de cosas por hacer, tarjetas recordatorio pegadas en lugares claves sobre actividades que no se realizan regularmente. El uso de relojes es fundamental en lugares obvios, para recordarle al paciente el paso

del tiempo. Si tienen alarmas es mucho mejor para recordarle la hora cuando se distrae. Por último, los organizadores personales y los móviles pueden hacer muchas de las tareas antes mencionadas.

Entre las estrategias internas para mejorar la memoria se encuentran:

Repetición y ensayo: repetir y practicar para recordar la información, empleando el monólogo que aumenta la memoria operativa para que luego sea codificada la información y permanezca en la memoria a largo plazo.

Creación de una clave visual: asociar una tarea verbal con una imagen visual puede mejorar la retención verbal, ya que permite codificar la información por las dos vías, visual y verbal. Esto mejora el rastreo de la memoria y aumenta la posibilidad de recuperación posterior. Cuanto más extraña sea la imagen, más fácil será recordarla.

Mnemotecnia: puede ser un método útil de condensar información para recordarla y puede parecer menos abrumadora para un paciente con TDAH: ALTO: avena, leche, tomate y ostras, por ejemplo.

Recuperación espaciada: aumentar gradualmente el tiempo entre los ensayos de recuperación de una información puede incrementar la posibilidad de que se recupere en el futuro, así, mejora el almacenamiento por medio del refuerzo de un rastreo de memoria. La información memorizada deberá practicarse con espacios de tiempo cada vez más prolongados.

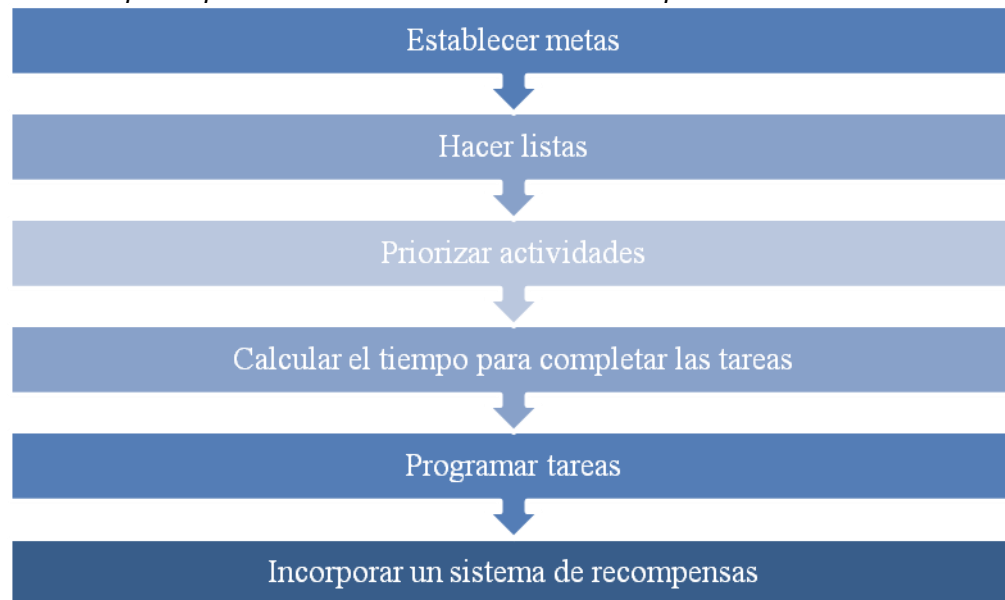
Resolución de problemas: como método para recuperar objetos perdidos se pueden ir reconstruyendo mentalmente los pasos de forma sistemática.

Control de la ansiedad: un alto arousal y sentimientos de estrés pueden interferir con la atención y la memoria. El entrenamiento en relajación es fundamental para estos pacientes (Arango, s/f).

5.2.2.2 Administración del tiempo: Es el punto débil de los TDAH, debido a sus problemas atencionales y la dificultad en la jerarquización de actividades, puesto que tienden a pasar de una tarea a otra independientemente de su importancia. Suele ocurrir que tienen muchas cosas a medio empezar y ninguna concluida.

Con el fin de administrar el tiempo con mayor efectividad se motiva al paciente a que lo planee por adelantado. Esto implica seguir seis pasos que presentamos en la tabla 13.

Tabla 13: pasos para la efectiva administración del tiempo



No obstante, esta programación el paciente TDAH puede caer en ciertas trampas de pérdida de tiempo que debe conocer el paciente para que logre autoregistrarlas y no le pasen desapercibidas, estas son:

1. **Alternación de la atención** para evitar finalizar ciertas tareas: Se le alienta al paciente a regresar a la misma tarea más tarde y evitar saltar a otra. Si este cambio es a raíz de una idea disruptiva, se conmina al paciente a ubicar esa idea y acomodarla en programaciones futuras.

2. **Aversión al retraso:** Dada la dificultad de estos pacientes para postergar la gratificación y así cumplir con una meta a largo plazo, es necesario determinar junto con el paciente si la recompensa a la que quiere acceder es motivadora o es proporcional al tiempo que ha dedicado a la tarea. Por ejemplo, se puede verificar si una pequeña merienda es lo que espera luego de una hora de trabajo o es una excusa para salir a jugar y no volver a la tarea, entonces sería preferible un pequeño receso que dicha merienda, pero luego de terminar el tiempo estipulado.

3. **Conducta de búsqueda de sensaciones:** Los pacientes no se motivan a organizar el día porque les parece aburrido. En tales casos hay una necesidad aún mayor de planear recesos constructivos; es decir, las recompensas deben cumplir las necesidades físicas y psicológicas del individuo pues las metas no son reforzantes. Por ello, la incorporación de recompensas excepcionalmente creativas y estimulantes debe estar involucrada en el plan de manejo de tiempo.

4. **Procrastinación.** Es la racionalización de creencias disfuncionales, es intelectualizar y jugar al “abogado del diablo”. Esta forma de pensamiento y conducta tiene la función de evadir la tarea no deseada y también la falta de confianza, porque han sido poco realistas en cuanto a la meta que pueden lograr. En tales casos, la toma de perspectiva, perdonarse a sí mismo y reestructurar la tarea suelen ser útiles. Si, por ejemplo, lo que ocurre es que la tarea la considera fastidiosa, en apariencia, insuperable, entonces debe decidir si la hará de una vez o la divide en pequeños pedazos hasta terminarla.

5. **Falsa ocupación:** Esto sucede cuando el paciente va de un lado a otro pareciendo muy ocupado y preocupado cuando, de hecho, está desperdiciando el tiempo al involucrarse en actividades no constructivas. Es necesario hacerle concienciar al paciente la ocurrencia o “recaída” y que se determine si tiene algún valor funcional de evitación. La confrontación con el diario o la lista de actividades puede ayudar en este objetivo.

5.2.2.3 Solución de problemas: El paciente TDAH tiene dificultades en la solución de problemas bien por responder de forma impulsiva, por preocuparse de cuestiones menores y más inmediatas y perder de vista el panorama completo. Las fallas en el control inhibitorio pueden influir en que el paciente responda antes de generar una solución óptima. También la dificultad en retrasar la gratificación puede ocasionar que opten por un “atajo”, es decir una solución con una recompensa menor pero inmediata, en vez de implementar una solución a largo plazo y con una mejor recompensa. El entrenamiento en solución de problemas va dirigido, sobre todo en el caso del adulto, a desarrollar estrategias de afrontamiento diferentes a la tipo escape-evitación que suele utilizar. Para ello, primero se hace necesario evaluar el estado emocional del paciente.

De acuerdo con el modelo de enfrentamiento de Lazarus y Folkman (Lazarus y Folkman, 1984), el estrés depende de la apreciación cognitiva que una persona hace sobre una situación, sus percepciones y de los recursos que posee para enfrentarla. Sugiere que es posible atenuar los sentimientos de estrés por medio de un enfrentamiento enfocado en la emoción y de una solución instrumental del problema. Este método se utiliza cuando la solución de problemas pasa primero por el control de la emoción.

El género es un factor que determina diferencias en las estrategias de enfrentamiento enfocado en las emociones y enfocado en las soluciones. Las mujeres tienen más probabilidad de involucrarse en el enfrentamiento del problema a través de las emociones, mientras que los hombres suelen usar el enfrentamiento enfocado en las soluciones. No obstante, cuando se trata de un paciente TDAH, ambos tienen problemas en las mismas áreas. Las mujeres con TDAH suelen tener dificultades emocionales del tipo ansiedad y labilidad emocional, lo que puede afectar su habilidad para afrontar situaciones estresantes. Los hombres con TDAH tienden más a externalizar su angustia y a

responder impulsivamente con conductas agresivas y antisociales. Por esta razón, resulta importante iniciar un tratamiento con psicoeducación relacionada con el momento en que cada tipo de enfrentamiento pudiera ser más apropiado.

Tomando en cuenta el enfrentamiento, se procede al entrenamiento en 5 pasos presentados en la tabla 14.

Tabla 14: Pasos para el afrontamiento de problema

Etapa1: identificar y definir el problema
<ul style="list-style-type: none"> ¿Por qué es un problema? ¿Cómo afecta al paciente? ¿La situación tiene potencial de cambio? ¿Qué pasaría si no se resuelve?
Etapa 2: Generar soluciones
Lluvia de ideas: Mientras más soluciones más calidad en cada una de ellas Aplazamiento de juicio: demorar la elección de la solución Variedad de soluciones, pensar abiertamente y no en una parcialidad del problema
Etapa 3: Evaluar soluciones

Evaluar el esfuerzo

Examen de las alternativas “realistas”: pros y contras de cada una

Práctica: en el plano imaginario, de la solución

Dramatización y toma de perspectiva: role-play disminuye la ansiedad cuando la situación ocurra en la realidad

Desafío a las distorsiones cognitivas. Evitar la sobregeneralización, el pensamiento extremo, las conclusiones precipitadas

Etapa 4: implementar la solución elegida

Debe haber motivación para efectuar el cambio

Tareas claramente definidas

Metas realistas

Etapa 5: evaluar el éxito

Recompensar el intento de solución y una recompensa mayor por la solución exitosa

5.2.2.4 Impulsividad: Son dos los tipos de impulsividades en el TDAH. La impulsividad conductual y la cognitiva. La primera está relacionada con la incapacidad de inhibir las acciones físicas o verbales debido a una respuesta prematura y la segunda se relaciona con una conducta desorganizada asociada con los problemas de funciones ejecutivas. Los problemas típicos de control de impulsos que experimentan las personas con TDAH son:

1. Ceguera de las consecuencias
2. Dificultad para esperar
3. Motivación por una gratificación inmediata

4. Tomar atajos
5. Conducta exigente
6. Falta de *insight*
7. Movimientos abruptos
8. Conducta imprudente
9. Romper las reglas
10. Sacar conclusiones precipitadas
11. Conducta de búsqueda de novedad
12. Ansiedad.

Las estrategias de tratamiento de esta variedad de comportamiento son igualmente variadas y las describimos a continuación:

1. **Monólogo interior:** el monólogo interior es un pensamiento pro-activo. Es una técnica útil para obstaculizar el desarrollo del pensamiento disfuncional, por ejemplo dándose ordenes de “detente”, “control” “conserva la calma”. Junto al monólogo, pueden emplearse imágenes relajantes. Una vez empleado el monólogo, el paciente debe tomar perspectiva del problema anterior e intentar verlo de una forma diferente.
2. **Entrenamiento autoinstruccional:** mientras el monólogo interrumpe el pensamiento disfuncional, la autoinstrucción ayuda a apartarse de situaciones, reevaluar respuestas y resultados posibles, así como reseleccionar nuevas soluciones.
3. **Doble verificación:** una vez que el monólogo y la autoinstrucción se vuelven automáticas, se alienta al paciente a adoptar un sistema de doble verificación de la información, supuestos y creencias. Las preguntas de doble verificación son: 1. ¿esto es lo que quiero que suceda? 2.

¿por cuánto tiempo he querido hacer esto? 3. ¿qué pasará si hago esto?
4. ¿qué pasará si no hago esto? 5. ¿cuáles son las consecuencias a largo plazo?

4. **Técnicas de distracción:** la conducta impulsiva suele saltar cuando la persona está en espera. Cada minuto parece 10, por lo cual el paciente privilegiará la recompensa a corto plazo, saliéndose de la fila, exigiendo atención inmediata o decidiendo no esperar. El paciente podría en lugar de esto: enfocarse en un objeto o persona para describirla, hacer ejercicios de conciencia emocional enfocándose en cada sentido (oído, vista, olfato, gusto y tacto), contar en conteo regresivo, por ejemplo, o puede emplear fantasías sobre el lugar donde le gustaría estar en ese momento o fantasear sobre la situación de ganarse un millón de dólares y cómo se lo gastaría, etc.
5. **Estrategias externas:** que la familia y/o amigos conozcan el entrenamiento puede ser de gran ayuda para que refuercen el entrenamiento fuera de la sesión terapéutica, además de la necesidad de retroalimentación positiva de los más cercanos, que puede ser la recompensa más potente.

6. TDAH EN ADULTOS

6.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN ADULTOS

Los criterios diagnósticos del TDAH en adultos son los mismos que los registrados para los niños en el DSM-IV-TR. En el DSM-III se hace referencia a que podría afectar al adulto, pero a partir del DSM-III-R se describe formalmente la posibilidad de realizar el diagnóstico de TDAH en adultos.

Para poder diagnosticar el TDAH en una persona adulta es preciso que el trastorno esté presente desde la infancia, como mínimo desde los 7 años.

Debe persistir una alteración clínicamente significativa en la transición de niño y adolescente a adulto en más de un área de su actividad como el funcionamiento social, laboral, académico o familiar. Por lo tanto, se considera al TDAH en la edad adulta como una patología crónica. La dificultad de diagnóstico en el adulto radica en el hecho de que suele presentarse con un diagnóstico comórbido, tal como el consumo de sustancias o dificultades en el control de su funcionamiento o con problemas de conducta; es así es como suele ser referido por los servicios de salud laboral. El diagnóstico en adultos es un tema relevante que permite la identificación de discapacidades que pueden ser tratadas. Un diagnóstico en el adulto puede ayudar a la comprensión de por qué ha fallado en el logro de sus expectativas planteadas, lo cual pudo haber afectado su autoestima causando un impacto adverso sobre su funcionamiento. En el adulto el diagnóstico y la evaluación suelen ser complicados por la presencia de comorbilidades, las cuales pueden resultar más difíciles de manejar que los síntomas principales del TDAH.

Lo primero que se requiere para el diagnóstico en adultos es la presencia de síntomas desde la infancia. El otro requerimiento es el número de síntomas reportados, pero, dada la naturaleza del trastorno y las fuentes de heterogeneidad, muchos adultos no alcanzan el diagnóstico con los criterios mínimos. Dado que los adultos tienen la gran habilidad de adaptarse a sus ambientes y demandas, los síntomas pueden ser alterados en la forma como se expresan. Los datos epidemiológicos confirman que con 4 o 5 criterios cumplidos ya puede hablarse de la existencia del trastorno en el adulto, y que este bajo umbral se correlaciona con discapacidades típicas del TDAH.

Otro de los criterios es hacer énfasis en la discapacidad funcional. Esto tiene varios efectos: primero permite el reconocimiento de la necesidad de tratamiento en aquellos pacientes que están afectados pero sub-sindrómicos e igualmente plantea interrogantes acerca del valor del tratamiento en pacientes sintomáticos pero sin evidencias de discapacidad funcional.

6.2 EVALUACIÓN

Para realizar una evaluación de TDAH en un adulto (Young, *et al*, 2009) tendríamos que contestar cuatro preguntas relevantes:

1. Si existen evidencias acerca de la relación entre los síntomas de TDAH en la infancia y un deterioro posterior significativo y crónico en diferentes ámbitos

2. Si existe, de forma creíble, una relación entre los síntomas de TDAH actuales y un deterioro sustancial y consistente en diferentes ámbitos de la vida del paciente

3. Si hay otra patología que justifique el cuadro clínico mejor que el TDAH

4. Para los pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos, ¿hay alguna evidencia de que existan factores comórbidos?

Si podemos responder a estas cuatro preguntas, entonces podremos hacer un diagnóstico de TDAH con elevada sensibilidad y especificidad.

La evaluación de los adultos con síntomas de TDAH requiere un esfuerzo de integración de datos clínicos colectados a partir de diferentes fuentes. Un protocolo adecuado para evaluar TDAH debiera incluir:

1. Historia clínica detallada.

2. Cuestionarios auto-administrados de síntomas actuales y retrospectivos.

3. Evaluación del rendimiento neuropsicológico a través de pruebas neuropsicológicas estandarizadas.

4. Evaluación de comorbilidad psicopatológica.

La historia clínica detallada en el adulto puede realizarse según el esquema de entrevista clínica que hemos diseñado para niños y adolescentes, pudiendo presentarse problemas en la información referida a la gestación y parto, que el paciente puede ignorar. De mayor utilidad van siendo los cuestionarios retrospectivos y las evaluaciones que describimos a continuación.

6.2.1 Escalas de evaluación retrospectiva

Escalas de puntaje: La escala Wender-Utah (WURS Wender-Utah *Rating Scale*):

Se han desarrollado varias escalas de puntaje para ayudar al diagnóstico de adultos con TDAH. La escala de 61 *ítems* de Wender-Utah (The Wender-Utah *Rating Scale*, en inglés) (Romero Ogawa, *et al.*, 2002) es una escala retrospectiva de pacientes adultos. Es un cuestionario autoaplicado de 61 *ítems*, entre los que se han seleccionado 25 por su capacidad para discriminar a los pacientes adultos con antecedentes de TDAH en la infancia, de otras poblaciones – controles y pacientes depresivos-. Ha sido ampliamente utilizado en el ámbito anglosajón (Rodríguez Jiménez, *et al.*, 2001) y se han realizado estudios de adaptación al español, además de estudiarse su aplicación y características psicométricas en la población universitaria mexicana y también en la población hospitalaria de España (Rodríguez Jiménez, *et al.*, 2001; Romero Ogawa, *et al.*, 2002).

En la versión española, traducida y validada por Rodríguez Jiménez (Rodríguez Jiménez, *et al.*, 2001), son igualmente 61 *ítems* (ver anexo A) que comienzan con el encabezado “De pequeño yo era (o tenía) (o estaba)”. Cada *ítem* se puntuaba con una escala de 0 a 4, en donde cero significa “nada en absoluto”; uno “un poco”; dos “moderadamente”; tres “bastante”; cuatro “mucho”. Los primeros 42 recogen información sobre conductas, estados de ánimo, problemas de relación con familiares, compañeros y figuras de

autoridad; los siete *ítems* siguientes recogen información sobre problemas médicos y los 12 últimos sobre problemas escolares y académicos. Los investigadores seleccionaron los 25 *ítems* (ver tabla de los 25) que mejor discriminaban entre el grupo TDAH y el Grupo Control. El punto de corte elegido para este estudio fue de 32 puntos que demostró ser suficientemente sensible y específico para medir los factores asociados al TDAH. Los 25 *ítems* fueron agrupados en 4 factores a saber: factor I que agrupa los *ítems* 4, 17, 20, 21, 25, 26, 27,39, 40 relacionados con problemas emocionales subjetivos. Factor II los *ítems* 13, 15, 24, 28, 35, 36, 41 relacionados con impulsividad-trastornos de conducta. Factor III los *ítems* 1, 5, 7, 9,11, referidos a impulsividad-hiperactividad y el factor IV los *ítems* 3, 6, 10,19 referidos a dificultades atencionales.

Como puede notarse, existe solapamiento entre los tres primeros factores, quedando más claramente definido el último factor de dificultades atencionales. Esto concuerda con las conceptualizaciones actuales acerca de las diversas formas de presentación del trastorno y con la estrecha relación entre los subtipos Combinado e Hiperactivo y la presencia del trastorno de conducta disocial.

La versión del instrumento en español, que se aplicó a una población de pacientes con conducta adictiva (alcohol, nicotina y juego), presentó características de fiabilidad, sensibilidad, especificidad y valor predictivo que la indican como adecuada para detectar pacientes adultos con antecedentes infantiles de TDAH.

TABLA 15: Ítems de la escala Wender-Utah Rating Scale (WURS): traducción al castellano por Rodríguez Jiménez, et al., (2001)

1.- activo, no paraba nunca
2.- miedo de las cosas
3.-problemas de concentración, me distraía con facilidad
4.- ansioso, preocupado
5.- nervioso, inquieto
6.- poco atento, en las nubes
7.- mucho temperamento, saltaba con facilidad
8.- tímido, sensible
9.- explosiones de genio, rabietas
10.- problemas para terminar las cosas que empezaba
11.- testarudo, cabezota
12.- triste, deprimido
13.- imprudente, temerario, hacía travesuras
14.- insatisfecho con la vida no me gustaba hacer ninguna cosa
15.- desobediente con mis padres, rebelde, contestón.
16.- mala opinión de mi mismo
17.- irritable
18.- extravertido, amigable, me gusta la compañía de los demás
19.- descuidado, me organizaba mal
20.- cambios de humor frecuentes: alegre, triste
21.- enfadado
22.- popular, tenía amigos
23.- me organizaba bien, ordenado, limpio
24.- impulsivo, hacía las cosas sin pensar
25.- tendencia a ser inmaduro
26.- sentimientos de culpa, remordimientos
27.- perdía el control de mi mismo
28.- tendencia a ser o actuar irracionalmente
29.- poco popular entre los demás chicos, los amigos no me duraban mucho, no me llevaba bien con los demás chicos
30.- Mala coordinación, no hacía deporte
31.- miedo a perder el control
32.- buena coordinación, siempre me escogían de los primeros para el equipo
33.- un chico (solo si es mujer)
34.- me escapaba de la casa
35.- me metía en peleas
36.- molestaba a otros niños
37.- líder mandón
38.- dificultades para despertarme
39.- me dejaba llevar demasiado por los demás
40.- dificultades para ponerme en el lugar de otros
41.- problemas con las autoridades, en la escuela, visitas al jefe de estudios
42.- problemas con la policía, condenas
PROBLEMAS MÉDICOS DE LA INFANCIA
43.- dolor de cabeza
44.- dolor de estómago
45.- estreñimiento
46.- diarrea
47.- alergia a alimentos
48.- otras alergias
49.- me orinaba en la cama
DE NIÑO EN LA ESCUELA, YO ERA O TENÍA
50.- en general un buen estudiante, aprendía rápido
51.- en general un mal estudiante, me costaba aprender
52.- lento para aprender a leer
53.- leía despacio
54.- dislexia
55.- problemas para escribir, deletrear
56.- problemas con los número o las matemáticas
57.- mala caligrafía
58.- capaz de leer bastante bien pero nunca me gustó hacerlo
59.- no alcancé todo mi potencial
60.- repetí curso, ¿Cuál?
61.- expulsado del colegio ¿Qué cursos?

En el presente estudio, nuestro interés se enfoca en los 25 ítems que discriminan los síntomas asociados al TDAH, pues nuestro objetivo es determinar a través de un estudio familiar si los padres de niños casos recuerdan haber presentado síntomas asociados a los cuatro factores que mide este cuestionario.

TABLA 16: Los 25 ítems seleccionados según los Factores asociados al TDAH (traducción al castellano por Rodríguez Jiménez, et al., 2001)

Factor I: problemas emocionales subjetivos
26.- sentimientos de culpa, remordimientos
20.- cambios de humor frecuentes: alegre, triste
21.- enfadado
27.- perdía el control de mi mismo
4.- ansioso, preocupado
39.- me dejaba llevar demasiado por los demás
40.- dificultades para ponerme en el lugar de otros
17.- irritable
25.- tendencia a ser inmaduro
Factor II Impulsividad, trastornos de conducta
35.- me metía en peleas
36.- molestaba a otros niños
41.- problemas con las autoridades, en la escuela, visitas al jefe de estudios
15.- desobediente con mis padres, rebelde, contestón
13.- imprudente, temerario, hacía travesuras
28.- tendencia a ser o actuar irracionalmente
24.- impulsivo, hacia las cosas sin pensar
Factor III Impulsividad-hiperactividad
1.- activo, no paraba nunca
5.- nervioso, inquieto
7.- mucho temperamento, saltaba con facilidad
9.- explosiones de genio, rabieta
11.- testarudo, cabezota
Factor IV Inatención
3.-problemas de concentración, me distraía con facilidad
19.- descuidado, me organizaba mal
10.- problemas para terminar las cosas que empezaba
6.- poco atento, en las nubes

Es necesario afrontar con cuidado la sintomatología TDAH auto-diagnosticada. De hecho, podría no ser fácil el asunto de conocer confiablemente de manera retrospectiva si un adulto padeció o no TDAH en la infancia. Se ha encontrado que los recuerdos de los pacientes muestran una concordancia insuficiente con los recuerdos de los padres, aunque los últimos parecen un buen pronóstico de la respuesta al tratamiento (Young y Bramham, 2009).

6.2.2 Otras escalas

Otras escalas son la escala de Auto-reporte de adultos (*Adult Self-Report Scale*), la Escala de Adler, la Escala de Conners para adultos (*Conners Adult ADAH Self Report*), la Escala para Adultos TDAH de 40 ítems de Brown (*Brown Adult Attention Deficit Disorder Scale*) y la Escala de autoreporte de síntomas de Barkley (*Barkley Self, Other and Past ADAH Symptom Checklists*) (Adler, 2004; Conners, *et al.*, 1998; Brown, 1996; Barkley y Murphy, 2006, citados en Young y Bramham, 2009). Evidentemente que ninguna de estas escalas por sí solas pueden ser suficientes para el diagnóstico, pero sí que son útiles en su uso conjunto para la evaluación clínica y la evaluación neuropsicológica.

En la Tabla 17 se detallan los instrumentos que están traducidos y/o validados en español (Ramos-Quiroga, Bosch-Munsó, Castells-Cervello, Nogueira-Morais, García Jiménez y Casas Brugué, 2006).

Tabla 17: Instrumentos de evaluación del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en adultos, traducidos y o validados en español (de Ramos Quiroga y cols. 2006: "TDAH en adultos: caracterización clínica y terapéutica". Revista de Neurología. pp. 600)

<p>Historia Clínica General</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV
<p>Evaluación de síntomas actuales de TDAH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conners Adult ADAH Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADI- parte II) • Entrevista para TDAH adultos de Barkley. • ADHD Rating Scale-IV • ADHD Symptom Rating Scale. • Adult Self report Scale (ASRS) • Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS)
<p>Evaluación retrospectiva de Síntomas de TDAH en la infancia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wender-Utah Rating Scale (WURS) • ADHD Symptom Rating Scale.

6.2.3 Evaluación neuropsicológica

Hay relativamente poca bibliografía sobre el perfil neuropsicológico del trastorno en la vida adulta. Sin embargo, se tiene claro que la evaluación neuropsicológica en el adulto es importante por tres razones. Primero porque contribuye a la evaluación diagnóstica, ya que la información neuropsicológica contribuye, junto con la información obtenida en torno a la infancia y a las obtenidas en relación con la conducta actual, a una visión global.

Segundo, la evaluación neuropsicológica puede usarse para excluir otros diagnósticos, como las discapacidades del aprendizaje o la lesión cerebral difusa, que conduce a una discapacidad general más que a dificultades específicas atencionales y/o de control de impulsos. En tercer lugar, puede usarse para proporcionar una expectativa funcional o hipótesis con respecto a la habilidad del paciente para desempeñarse en las áreas de la vida diaria, por ejemplo logros académicos, actividades ocupacionales o domésticas, a partir de las cuales podrían identificarse las discrepancias.

Al realizar una evaluación neuropsicológica es necesario contemplar las siguientes áreas del funcionamiento cognitivo: inteligencia, atención, funciones ejecutivas, respuesta de inhibición, habilidades de planeación, la memoria de trabajo u operativa, y la velocidad de procesamiento.

La observación conductual es de suma importancia y no debiera pasarse por alto. Las características conductuales en un adulto incluyen la in-atención (por ejemplo, la repetición de instrucciones, distracción, soñar despierto), la hiperactividad (en forma de impaciencia, inquietud, golpetear con la pierna, jugar con el papel) y la impulsividad (dar vueltas de las páginas de un examen antes de empezar, hacer preguntas irrelevantes o de forma abrupta, cambios rápidos en el tema de conversación). El deterioro en el desempeño puede estimarse a partir de la inatención del paciente, las quejas por lo largo de la prueba, las peticiones de salir de la habitación para tomar descansos (para fumar o tomar café) y una renuencia general a realizar las tareas (Arango, s/f).

6.3. TRATAMIENTO

El tratamiento con drogas para el adulto es reciente, pues fue primero probado en niños para luego ser empleado por los servicios de salud para adultos. La experiencia clínica con estos tratamientos dice que los psicoestimulantes tienen un efecto comparable en niños, adolescentes y adultos (Nutt, *et al.*, 2006). El funcionamiento global así como la sintomatología de cambio de ánimo y excesiva actividad mental responden muy parecido a los estimulantes, así como otros síntomas típicos del TDAH.

Por otra parte, la prescripción y monitoreo de estrategias utilizadas en los servicios de salud para adultos no varía mucho de aquellas utilizadas con los niños. Sin embargo, haciendo una aproximación rigurosa, debería hacerse un seguimiento al diagnóstico, pues, en principio, el paciente adulto es percibido como un paciente ansioso o deprimido y, por consiguiente, diagnosticado ansioso o deprimido bien como un desorden primario o como parte de un desorden de personalidad. Aún más, los especialistas deben hacer seguimiento al tratamiento del paciente de manera tan rigurosa como en otros trastornos, monitoreando la adhesión, la aparición de efectos adversos e incluso el aspecto físico, como la aparición de hipertensión, pérdida de peso o la aparición de síntomas comorbidos. En general, la adhesión al tratamiento suele ser mejor en adultos que en niños, aunque de todas formas suele ocurrir el abandono bien por desorganización, dificultad en la persistencia, errar el tratamiento debido al estigma que representa la enfermedad y desconocimiento acerca del efecto del tratamiento a largo plazo.

La atomoxetina es el medicamento más empleado en EEUU para el tratamiento en adultos e igualmente en Inglaterra, pero siempre y cuando dichos adultos hubieren sido tratados durante la infancia. Las drogas de primera

elección son los psicoestimulantes (metilfenidato, anfetaminas) o las no estimulantes (atomoxetina). Otros no estimulantes han reportado cierta eficacia, tales como los agonistas alfa₂, adrenoreceptores (clonidina y guanfacina), los antidepresivos tricíclicos, bupropion y venlafaxina. No se ha encontrado ninguna eficacia en los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, muy probablemente debido a que su agente efectivo generalmente actúa vía dopamina y/o norepinefrina.

En conclusión, los adultos responden mejor ante los psicoestimulantes y la atomoxetina que ante los antidepresivos. El tratamiento con estas drogas requiere monitoreo regular y bien estructurado, para evitar la aparición del abuso relacionado con la acción de la droga y su fórmula, pues dicha desviación puede empezar a ocurrir por el mejoramiento en el funcionamiento o por la pérdida de peso. Se recomiendan drogas de liberación lenta o la atomoxetina en pacientes con historia de consumo o riesgo de consumo de sustancias, dado que el abuso potencial está relacionado con la ruta de administración y con la tasa de absorción/biodisponibilidad, quizá también relacionada con la tasa de dopamina liberada. Si dicha tasa es más alta para los liberadores de dopamina que para los receptores, entonces las preparaciones de liberación lenta tienen menos abuso potencial y menos susceptibilidad de ser usadas por las rutas de abuso corrientes, como es el esnifar.

Los efectos del tratamiento a largo plazo incluyen aumento de la tolerancia y los efectos adversos de los psicoestimulantes, tales como psicosis, sensibilización, dependencia y síndrome de abstinencia.

Respecto a la aproximación psicoterapéutica, los autores recomiendan la psicoterapia de apoyo para el individuo, la familia y todos los que lo rodean a lo largo del diagnóstico y el periodo inicial de tratamiento (Young y Bramham, 2009). Ello sería beneficioso en el pronóstico y prevención de efectos negativos en la autoestima del paciente o de expectativas no realistas en el tratamiento.

Las psicoterapias estructuradas son útiles para reconstruir la confianza, desarrollar destrezas ejecutivas, mejorar el funcionamiento, disminuir los síntomas ansiosos y depresivos; además, de la terapia grupal que puede resultar beneficiosa para evitar el aislamiento social.

La combinación de tratamiento con drogas, psicoeducación, psicoterapia de soporte y reestructuración ambiental para mejorar el funcionamiento son los 3 pilares básicos del tratamiento general del TDAH en adultos. En los casos en los que el uso de medicamentos está contraindicado (por embarazo), se supone que la terapia es un apoyo fundamental sobre todo en el entrenamiento en control de la impulsividad y desinhibición, así como en destrezas interpersonales y manejo del estrés.

II OBJETIVOS

1. Describir los factores etiológicos asociados al Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, tal y como se presenta en una muestra de la población correspondiente a la región centro venezolana (Estados Miranda, Distrito Capital, Aragua, Carabobo), que asiste a los hospitales Miguel Pérez Carreño y Vargas de Caracas, empleando como descriptor la historia perinatal de la madre y niño, según los siguientes objetivos:

1.1 Determinar si los factores asociados a la historia de embarazos previos y complicaciones del embarazo actual de la madre se correlacionan con la presencia o no de TDAH en el niño.

1.2 Determinar si los factores asociados al momento del parto se correlacionan con la presencia de TDAH en los niños Caso.

1.3 Determinar si los factores asociados al estado del bebé en el momento del parto, estado de salud y temperamento del niño (desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida) se correlacionan con la presencia o no de TDAH.

1.4 Determinar si los factores emocionales de la madre durante el embarazo se correlacionan con la presencia de TDAH.

1.5 Determinar si los factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño se correlacionan con la presencia de TDAH.

2. Determinar, a través de la metodología estudios de la familia, si la presencia de síntomas asociados al TDAH (problemas emocionales subjetivos, impulsividad-trastornos de conducta, impulsividad-hiperactividad y dificultades atencionales), diagnosticados en uno o en ambos padres, aumenta el riesgo de padecimiento de TDAH en los hijos. Específicamente se pretende:

2.1 Determinar si existe alguna correlación sexo paciente, tipo TDAH (combinado, hiperactivo, inatento), sexo padre y diagnóstico retrospectivo de TDAH en los padres.

2.2 Determinar qué factor o fenotipo conductual diagnosticado en los padres (problemas emocionales subjetivos, impulsividad-trastornos de conducta, impulsividad-hiperactividad y dificultades atencionales) se correlaciona con el sexo de los padres y tipo de TDAH de los niños.

III MÉTODO

Diseño

Este estudio es la primera investigación que se realiza en la región centro venezolana sobre los factores etiológicos perinatales asociados al TDAH, de manera que puede considerarse una investigación de *tipo retrospectiva, exploratoria y descriptiva*, en la que se ha seleccionado una muestra de casos TDAH que es beneficiaria habitualmente de la atención y tratamiento administrados en dos hospitales de la región capital venezolana. Dicha *muestra no es aleatorizada*, por el contrario, ha sido seleccionada expresamente bajo criterios relacionados con el diagnóstico, evitando comorbilidades importantes, y con el nivel social. El Grupo Control proviene de colegios de otras zonas de la ciudad y no de los hospitales, pues resulta de gran dificultad captar sujetos sanos para que asistan al centro hospitalario con el fin de participar en una investigación.

El estudio es de tipo retrospectivo en tanto que indaga los factores etiológicos perinatales del TDAH en niños, a partir de la información proveniente del relato y memoria de los padres. También se indagaron, de manera retrospectiva, los factores sintomatológicos y de personalidad que los padres presentaron respecto a sus respectivas adolescencias y que pudieran ser un pronosticador de heredabilidad del trastorno en sus hijos.

Población

Se estudiaron las historias perinatales de 86 casos de niños, con edades comprendidas entre los 6 y 12 años, que tuvieran diagnóstico confirmado de TDAH. Dichas historias se extrajeron del Servicio de Neuropediatría del Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas y del Servicio de Psiquiatría Infantil del Hospital Vargas de Caracas. Ambos servicios atienden amplias poblaciones de pacientes provenientes de diversos municipios de la región capital y centro del país (Estado Miranda, Distrito Federal, Estado Aragua). Los niños Caso son

referidos a estos servicios bien por la escuela, por el pediatra, por la propia preocupación de los padres o por todas las razones anteriores. Los pacientes son evaluados por los departamentos de neurología, psiquiatría y psicología.

De la muestra potencial seleccionada inicialmente, se tuvo que descartar a 36 sujetos por situaciones tales como: que ambos padres o alguno de ellos no estuvieran disponibles para las entrevistas, que el diagnóstico del niño Caso fuera comórbido con retraso mental, psicosis, autismo o dificultades sensorio-motoras (parálisis, ceguera, etc.) o que pertenecieran al sector social de pobreza extrema (indigencia).

El Grupo Control, conformado por 50 niños y sus respectivos padres, provino de 2 colegios de la región capital, ubicados en el nor-este y sur-oeste de la misma, correspondientes a sectores de la población con un estatus socioeconómico medio-bajo. También provinieron de consulta pediátrica privada, aquellos niños cuyos padres consintieron en participar en el estudio. Eran niños cuya historia clínica estaba libre de patología del neurodesarrollo y sin historia clínica de problemas conductuales a nivel escolar.

Los criterios de inclusión del grupo TDAH fueron los siguientes:

- Edades entre 6 y 12 años en el momento de la evaluación.
- Asiduos al Servicio de Neuropediatría del Hospital Pérez Carreño o al Servicio de Psiquiatría Infantil del Hospital Vargas para evaluación, tratamiento y control.
- Cumplir con los criterios diagnósticos A, B, C, D y E del DSM-IV-TR para TDAH.
- No sufrir algún trastorno neurológico o físico grave.
- Ser hijo biológico.
- Posibilidad de entrevistar al padre y a la madre con un cuestionario retrospectivo sobre sus respectivos comportamientos en la infancia.

Los criterios de inclusión en el Grupo Control fueron los siguientes:

- No cumplir con los criterios diagnósticos A, B, C, D y E del DSM-IV-R para TDAH.
- No sufrir algún trastorno neurológico ni físico grave.
- Ser hijo biológico.
- Posibilidad de entrevistar al padre y a la madre con un cuestionario retrospectivo sobre sus respectivos comportamientos en la infancia.

Cada entrevista tuvo una duración aproximada de una hora y treinta minutos y fue realizada por el mismo investigador. La entrevista se realizó en forma presencial y personal.

La muestra estudiada y el Grupo Control provienen de una población homogénea, pues se ha controlado la variabilidad aportada por el factor nivel socio-económico, empleando el método de las necesidades básicas insatisfechas, lo que permite identificar carencias críticas en una población y discriminar la pobreza extrema (indigencia) de la pobreza en sus diversos niveles, de acuerdo a si satisfacen o no 4 necesidades básicas, a saber: 1. Acceso a la vivienda (que implica dos factores a.- Calidad de la vivienda: materiales de construcción del piso, techo, paredes, y b.- Hacinamiento: número de personas en el hogar y número de habitaciones en la vivienda) 2. Acceso a los servicios sanitarios (a.- Disponibilidad de agua potable y b.- Tipo de sistema de eliminación de excretas) 3. Acceso a la educación (asistencia de los niños en edad escolar a una institución educativa) y 4. Capacidad económica (probabilidad de insuficiencia de ingresos en el hogar debido a la edad, nivel de formación, número de personas en el hogar y condición de la actividad económica¹⁶).

¹⁶ Si se desempeña en la economía informal (top manta, por ejemplo) o es empleado con beneficios salariales de ley.

Todos los participantes de esta muestra de 100 niños, y sus respectivos 200 padres, tienen acceso a la vivienda, a los servicios públicos, están incluidos en el sistema de educación y cuentan con una capacidad económica variable. Ninguna de las familias encuestadas pertenece al nivel de pobreza extrema.

Procedimiento

Los datos se recolectaron a través de cuestionarios. La entrevista fue el medio para recabar la información sobre la etiología y la heredabilidad contenida en los cuestionarios. Se llevó a cabo en dos partes. La primera tuvo por objeto recabar toda la información relacionada con los factores etiológicos y, la segunda, consistió en recabar la información de los padres, principalmente, sobre si ellos, entre los 7 y 12 años, presentaron, en alguna medida, patrones de comportamiento típicamente asociados al TDAH.

Primera parte de la entrevista

Puesto que los niños del grupo control no han sido previamente evaluados, ni psicológica ni psiquiátricamente, ya que no provienen de ninguna población hospitalaria, el investigador fue el encargado de diagnosticar a los niños, mediante entrevistas clínicas que seguían los criterios del DSM-IV y con la ayuda de cuestionarios, que fueron cumplimentados por los padres y los maestros de los niños de dicho grupo. Los padres, tras informar de su consentimiento, cumplimentaron varios cuestionarios relacionados con la historia médica del embarazo y del parto, así como acerca del desarrollo del niño en su primer año de vida y estresores perinatales. Igualmente cumplimentaron el cuestionario referido a su infancia tal y como lo hicieran los padres del grupo TDAH.

Instrumentos aplicados en la primera parte

Escala para la Evaluación del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) (Farré y Narbona, 2001). Se trata de un cuestionario de 20 ítems que, después de ser analizados, se desglosan en una escala global y cuatro sub-escalas tipificadas (Hiperactividad /Impulsividad, Déficit atencional, Hiperactividad/Impulsividad y Déficit atencional, Trastorno del comportamiento). Todas las sub-escalas tienen coeficiente de fiabilidad iguales o superiores a 0.90. La validez convergente de las sub-escalas con los criterios del DMS-IV-TR, presenta valores superiores a 0.75.

Esta escala nos permitió clasificar al Grupo de Casos en tres sub-grupos, según el puntaje del sujeto en las sub-escalas: Hiperactividad/ Impulsividad (sub-tipo predominantemente hiperactivo), sub-escala déficit atencional (sub-tipo predominantemente inatento) y sub-escala Hiperactividad/Impulsividad y Déficit atencional (sub-tipo combinado).

Esta misma escala fue entregada a los maestros de los niños del Grupo Control con el fin de detectar posibles casos de TDAH en dicha muestra.

Cuestionario de complicaciones durante la gestación y parto (Barkley, 1997): Es un cuestionario retrospectivo sobre las características de la Gestación y el Parto.

Cuestionario de problemas médicos (Barkley, 1997): Se pide a los padres que marquen si el niño padece en el presente o ha padecido en el pasado alguno de los problemas médicos de un listado de 20 ítems.

Cuestionario sobre el desarrollo y temperamento en el primer año (Barkley, 1997): Explora retrospectivamente diferentes aspectos del desarrollo y temperamento en el transcurso del primer año de vida del niño.

Cuestionario sobre factores emocionales durante el embarazo (Barkley, 1997): Explora retrospectivamente la incidencia de sucesos estresantes durante el embarazo.

Para el examen de estos cuestionarios se recomienda ver el anexo.

Segunda parte de la entrevista

Una vez garantizada la disponibilidad de ambos padres a participar en el estudio, se recurrió a cumplimentar todo el cuestionario retrospectivo para adultos Wender-Utah.

Instrumento aplicado en la segunda parte de la entrevista

La escala Wender-Utah (WURS Wender-Utah Rating Scale): Es una escala de puntaje que ayudar al diagnóstico de adultos con TDAH, específicamente la sub-escala de 25 ítems validada en España y México. En la presente investigación se empleó la versión española, la cual fue administrada, en formato de encuesta, a cada uno de los padres, para evitar problemas de comprensión de ciertas expresiones castellanas que no se emplean en Venezuela. El punto de corte de la escala es 32, según la validación española, aunque sus autores originales Ward y Wender (Ward y Wender, 1993, citado en Romero Ogawa, *et al.*, 2002) lo establecieron en 36.

Procedimiento para el análisis de los resultados

Factores etiológicos

Los resultados de esta parte de la investigación proceden de las respuestas a los cuestionarios de Barkley (Barkley, 1997), descritos en la metodología y cumplimentados por las madres que conformaron la muestra. Dado que la variable es de tipo nominal (presencia o ausencia del evento), el dato se tabuló con uno (1) si la condición estaba presente o cero (0) si la condición era ausente.

Se seleccionaron los ítems que se consideraron más relevantes por su valor informativo. También se eliminaron otros, debido a que las madres

omitían la respuesta ante algunos de ellos, tales como los relacionados con consumo de tóxicos y consumo de medicamentos psiquiátricos.

Los *ítems* finalmente tabulados, según sus respectivas categorías, fueron:

1. Historia de embarazos previos de la madre: factor que incluye los embarazos anteriores y las complicaciones vividas con el niño Caso, a saber:

- Hijo anterior nacido prematuro
- Embarazo anterior con aborto espontáneo
- Embarazo anterior con hijo muerto al nacer.

Complicaciones de gestación durante el embarazo del niño objeto de estudio

- Pérdida de sangre
- Amenaza de aborto
- Presencia de gripe.
- Aumento de más de 12 kilos durante embarazo

2. Factores asociados al momento del parto:

- Horas de parto
- Prematuro o menor de 37 semanas
- Peso menor de 2500 gramos
- Talla menor de 48 centímetros
- Con problemas de vuelta de cordón umbilical en el cuello
- Posición de cabeza u otras
- Con o sin anestesia
- Con o sin fórceps
- Con o sin cesárea

3. Factores asociados a la historia médica y de desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida:

- Lesión en el parto
- Falta de oxígeno
- Ictericia
- Infección neo-natal
- Malformación
- Hospitalización mayor a 4 días
- Dificultad al respirar
- Necesidad de incubadora
- Dificultad al alimentarse
- Dificultad para dormir
- Cólicos
- Dificultad para establecer horarios de dormir
- Espabilado
- Alegre
- Cariñoso
- Sociable
- Fácil de consolar
- Activo
- Tozudo.

4. Factores emocionales de la madre durante el embarazo:

- ¿Pasaba por momentos difíciles?
- ¿Algún pariente murió durante ese período?
- ¿Problemas de pareja?
- ¿Hijo deseado?
- ¿Problemas psiquiátricos?

5. Factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño:

- Asma
- Alergias
- Fracturas
- Intervención quirúrgica
- Hospitalizaciones
- Problemas de articulación del lenguaje
- Infecciones de oído
- Dificultades de audición
- Problemas de visión
- Problemas de escritura
- Torpeza motriz
- Problemas de apetito
- Problemas de sueño
- Problemas urinarios
- Problemas de deposición

Estudio de familia sobre heredabilidad del TDAH

Los 25 *ítems* del Wender-Utah, relacionados con la presencia de sintomatología TDAH en la adolescencia de los padres, han sido organizados en 4 factores representativos de la sintomatología TDAH, a saber:

Problemas emocionales subjetivos

Impulsividad - trastornos de conducta

Impulsividad-hiperactividad

Dificultades atencionales

Para este estudio, se computó el puntaje total de la prueba por cada sujeto para el cálculo del puntaje promedio grupal. Se tomó como punto de corte 34 puntos, bajo el criterio de tomar la media entre los puntos de corte que generó la validación del WURS en México (36 puntos) (Romero Ogawa, *et al.*, 2002) y la

validación del WURS en España (32 puntos) (Rodríguez Jiménez, *et al.*, 2001). Todo padre con un puntaje igual o superior a 34 fue clasificado como padre con diagnóstico TDAH retrospectivo.

Para determinar el factor o fenotipo conductual que caracteriza a los padres y que tiene mayor probabilidad de ser heredado, se analizó la distribución de la frecuencia de respuesta de los padres ante los valores extremos de la escala Likert (0 y 4), donde cero indica ausencia del rasgo o síntoma y cuatro representa presencia inequívoca de dicho rasgo o síntoma.

Estadísticos empleados

La realización de este estudio descriptivo de tipo etiológico pretende poner de manifiesto si existe o no asociación entre los diferentes factores perinatales y el TDAH. La demostración de una asociación de este tipo puede ser el resultado de que realmente exista la asociación indicada, aunque también puede ser producto del azar o de la presencia de sesgos en la muestra.

Para dilucidar la fuente, o fuentes, de variabilidad que produce tal asociación, se emplearon estadísticos que permitieron hacer inferencias a poblaciones, a partir de la muestra estudiada. Se buscan, en definitiva, asociaciones estadísticamente significativas.

En la realización de este proceso inferencial, siempre existe el riesgo de error, ya sea debido al azar o a la variabilidad biológica del fenómeno en estudio. La carencia de error aleatorio debido al azar es precisión. La manera de aumentar la precisión es aumentando el tamaño de la muestra. Sin embargo, el papel del azar debe ser siempre contemplado, evaluado y medido, realizando el test de hipótesis o construyendo intervalos de confianza para conocer la precisión de nuestra estimación dentro de una seguridad previamente definida. El tamaño de la muestra calculado para este estudio, sobre la base de la población que asiste a ambos hospitales, fue de 18 sujetos y, posteriormente,

fue elevado a 50 con el fin de buscar mayor precisión. Los parámetros para el cálculo fueron:

Tamaño estimado de la población (N)= 400 aprox. $p= 0,05$ $q= 0,95$,
Confianza: 95%, Desviación estándar normalizada ($Z\pm 1,96$), Error muestral (E)=10%

Estos parámetros fueron aplicados a la fórmula de cálculo de tamaño de la muestra (n):

$$n = \frac{(Z^2 \cdot p \cdot q \cdot N)}{\{[E \cdot (N-1)] + (Z^2 \cdot p \cdot q)\}} = \frac{[(1,96)^2 \cdot 0,05 \cdot 0,95 \cdot 400]}{\{(0,10^2 \cdot 399) + [(1,96)^2 \cdot 0,05 \cdot 0,95]\}} = 18$$

Asumiendo un error muestral tal que $E=10\%$, tenemos una representatividad estimada del 90% para una muestra de tamaño $n=18$. Sin embargo, como se dijo antes, se ha ampliado el tamaño de la muestra a $n=50$, con lo cual se incrementa la representatividad de la muestra. El incremento se determina calculando el verdadero error muestral (E) según las siguientes fórmulas:

$$(p) = \sqrt{\left[\frac{(p \cdot q)}{n}\right]} = \sqrt{\left[\frac{(0,05 \cdot 0,95)}{50}\right]} = 0,0308$$

$$E = Z \cdot (p) = (1,96 \cdot 0,0308) = 0,0604 \text{ ó } 6,04\%$$

$$\text{Representatividad} = 100 - 6,04 = \mathbf{93,96\%}$$

La representatividad de la muestra tamaño $n=50$ es casi del 94%.

Cuando se afirma en este estudio que un resultado es "significativo" respecto a la condición etiología perinatal del TDAH, se debe suponer el contraste previo de dos hipótesis. Los test de hipótesis empleados son pruebas de significación estadística que cuantifican hasta qué punto la variabilidad observada en la muestra de casos y control puede ser causada por la condición estudiada (TDAH). La H_0 (hipótesis nula) representa la afirmación de que no hay asociación entre el TDAH y los factores etiológicos, pues la variabilidad es igual (tanto en el Grupo Control como en el de Casos); y la H_a (hipótesis alternativa) afirma que hay algún grado de relación o asociación entre ellos. La estadística nos ayuda a tomar la decisión de qué hipótesis debemos confirmar. Dicha decisión será afirmada con un nivel de confianza que nosotros previamente decidimos dentro del intervalo de confianza del 95%.

Desde el punto de vista clínico, la significación estadística no resuelve todos los interrogantes que hay que responder, ya que la asociación estadísticamente significativa puede no ser clínicamente relevante. Aún más, la asociación estadísticamente significativa puede no ser causal. En definitiva, podemos encontrar asociaciones estadísticamente posibles y conceptualmente estériles. Dado que el término "estadísticamente significativo" no es "garantía de calidad", en la descripción de resultados se indicará cuándo la significación estadística también refleja significación clínica.

La determinación de la significación de un resultado, según las diferentes pruebas estadísticas, se realiza, aunque con matices, de la siguiente forma: En primer lugar, se mira la magnitud de la diferencia que hay entre los grupos a comparar (casos *versus* control o subtipo combinado *versus* hiperactivo *versus* inatento). Si esta magnitud o valor absoluto es mayor que un error estándar definido, concluimos que la diferencia es significativa entre los grupos comparados. Por tanto, aceptamos la hipótesis alternativa y rechazamos la hipótesis nula.

El proceso de aceptación o rechazo de la hipótesis lleva implícito un riesgo que se cuantifica con el valor de "p", que es la probabilidad de aceptar la hipótesis alternativa como cierta, cuando la cierta podría ser la hipótesis nula.

El valor de "p", que indica que la asociación es estadísticamente significativa, ha sido arbitrariamente seleccionada y por consenso se considera en 0.05. Una seguridad del 95% lleva implícito una $p < 0.05$. Cuando rechazamos la H_0 (hipótesis nula) y aceptamos la H_a (hipótesis alternativa) como probablemente cierta, afirmando que hay una asociación, estamos diciendo, en otras palabras, que es muy poco probable que el azar sea responsable de dicha asociación. Del mismo modo, si la $p > 0.05$ decimos que el azar no puede ser excluido como explicación de dicho hallazgo y no rechazamos la H_0 (hipótesis nula).

El valor de "p" es una función de la magnitud de la diferencia entre los dos grupos y del tamaño de la muestra. Por esta razón, una pequeña diferencia puede ser estadísticamente significativa si se dispone de un tamaño de muestra (n) representativo y, por el contrario, un efecto o diferencia relativamente grande puede no alcanzar la significación estadística si la variabilidad es grande debida a una (n) pequeña.

Las pruebas estadísticas que empleamos en esta investigación, y que responden a este modelo, son:

Prueba Z proporciones: es una prueba adecuada para variables cualitativas, 2 grupos independientes y tamaño de la muestra (n) mayor a 30 sujetos, que permite estipular la significación de las diferencias entre proporciones de ocurrencia y no ocurrencia del evento. En nuestro caso, nos permite determinar si la magnitud de las diferencias entre las proporciones del Grupo Control y el Grupo de Casos TDAH es debida al azar (hipótesis nula H_0) o debida a la presencia de algunas de las toxas que estamos evaluando y la condición diagnosticada (hipótesis alternativa H_1).

Chi cuadrado: es una prueba para variables cualitativas, 2 grupos independientes que permite estipular si las diferencias entre las medias de frecuencias observadas y las esperadas son debidas al azar (H_0) o a la condición diagnóstica evaluada (H_1), que es presencia o ausencia de TDAH. La prueba puede verse afectada si las frecuencias observadas obtenidas en las celdas son inferiores a 5. De hecho, puede resultar muy poco sensible a mostrar la incidencia de factores etiológicos en el grupo TDAH debido a esta limitación, sin embargo fue empleada en este estudio.

P significativa: Estadístico que permite establecer la magnitud de correlación entre los subtipos de TDAH y la ocurrencia de las noxas evaluadas. Es un indicador de la probabilidad de que algunos de los tres sub-tipos del TDAH estén más o menos asociados a condiciones perinatales indagadas.

Prueba Binomial: es una prueba exacta de la significación estadística de las desviaciones de una distribución teórica prevista de observaciones (presencia o ausencia de un factor etiológico) para cada una de las condiciones diagnósticas (Combinado, Inatento e Hiperactivo). Es adecuada para el tipo de variables que manejamos (presencia o ausencia de un factor etiológico) y para el tamaño de la muestra de los subtipos (menor de 30). En este caso, se obtuvieron 3 distribuciones teóricas, una para cada subtipo de TDAH (Combinado, Hiperactivo e Inatento); de manera que, al obtener una frecuencia de casos (n) en un factor etiológico, se pueda determinar la probabilidad de que la incidencia de ese factor etiológico en cada subtipo sea significativa o no, contrastándola con el nivel elegido (5%). Si la incidencia del factor etiológico (número de madres que respondieron afirmativamente ante determinado factor) presenta una probabilidad inferior a 0,05, entonces, podremos afirmar que dicha incidencia no se debe al azar y, por consiguiente, el factor etiológico tiene significación estadística y etiológica en el TDAH. Esta prueba también fue empleada para determinar la heredabilidad del trastorno, a

través del contraste de la frecuencia, de niños cuyos padres obtuvieron puntajes mayores que 34 en la escala de WURS.

Otra prueba que se empleó, pero que no contrasta hipótesis, ya que es una razón de productos cruzados de las frecuencias del evento en cada grupo, es la razón de discrepancia (*Odds Ratios* en inglés), prueba utilizada para identificar la fuerza de la asociación entre una condición diagnóstica (TDAH vs. Grupo Control) y la presencia de las noxas evaluadas a través de la magnitud de las discrepancias entre ambos grupos. Si la razón es cero o cercana, la discrepancia es mínima o inexistente, pero, si es mayor a 1, entonces, esa magnitud indica el grado de incidencia de los factores etiológicos dentro del grupo casos TDAH. En este test estadístico se presta especial atención al grupo que produce las discrepancias, examinando siempre el origen de las frecuencias más altas, para no llegar a conclusiones sobre los factores etiológicos que se deban a características inherentes al Grupo Control (sesgos) y sean atribuidas, erradamente, a la condición TDAH.

El análisis de varianza fue empleado para las noxas cuantitativas relacionadas con el recién nacido, a saber: talla, peso, horas de parto, semanas de gestación. También fue empleado para la determinación del factor o fenotipo de la Escala Wender - Utah que es el que más heredabilidad aporta. Es un procedimiento para contrastar hipótesis, suponiendo datos de muestras independientes con valores cuantitativos para una variable nominal y, con este procedimiento, se busca determinar si las discrepancias entre sus medias se deben al azar o a la condición medida que es TDAH. El contraste de igualdad de medias está basado en la comparación de dos tipos de variabilidad de los miembros de la muestra. La primera es la variabilidad en torno a las medias individuales muestrales o variabilidad dentro de los grupos. La segunda es la variabilidad entre las medias de los k grupos. Ésta se denomina variabilidad entre grupos. La prueba estadística más fiable es la F de Fisher, que es una comparación entre la media

de los cuadrados entre grupos con respecto a la media de los cuadrados *intra* grupos (Guilford, 1978).

Dificultades metodológicas y de diseño

Debido a que los datos se recabaron a través de un cuestionario retrospectivo, los resultados obtenidos tienen la limitación de estar sujetos a los sesgos de memoria que, seguramente, pudieran ser mayores en los sujetos del Grupo Control. Sin embargo, se puede reducir este sesgo al escoger la edad entre 6 y 11 años, que es la de mayor prevalencia del TDAH, ya que no está tan distante de los eventos del embarazo y el parto.

También hay que señalar la limitación de no poder confirmar la presencia o no de algunas situaciones durante el embarazo, como por ejemplo, el consumo de alcohol y drogas. Las madres suelen negar el consumo de sustancias y los estados de embriaguez, igualmente ocurre con el consumo de psicofármacos.

Por otra parte, la no aleatorización de las muestras puede incidir en la presencia de sesgos que se manifiesten en magnitudes de frecuencia extremas, para algunos de los factores etiológicos o de personalidad, en ambos grupos.

Otro aspecto es que el tamaño de las muestras en los subtipos es variado (Combinado $n=29$, Hiperactivo $n=7$, Inatento $n=11$), resultando el hiperactivo bajo, lo cual pudo afectar la magnitud de las diferencias a observar entre subtipos pues, como es sabido, cuanto más grande sea el tamaño de la muestra más fácil es detectar diferencias entre los grupos. Sin embargo, el tamaño de cada subtipo se ha producido de forma natural, al azar. Se detectó la forma y la magnitud de la expresión de los factores etiológicos en cada subgrupo a través de la comparación entre los porcentajes de casos respectivos.

Respecto a la segunda parte de la entrevista correspondiente al estudio de familia empleando la Escala de Wender-Utah, las dificultades radican en el punto de corte empleado para la escala. Por ejemplo, en la validación española el punto de corte es 32, mientras que en la validación mexicana es 36, lo cual indica que el instrumento se emplea de manera diversa en cada población.

En el presente trabajo no se realizó la validación con la población venezolana, lo cual es una limitación que se ha tratado de subsanar administrando el instrumento a cada padre, bajo la forma de encuesta personal y un único entrevistador. El punto de corte seleccionado es la media entre los dos puntos conocidos: 34.

Respecto al carácter retrospectivo del instrumento, sabemos que la identificación de los comportamientos y la estimación de la intensidad de éstos podrían verse afectados por la memoria. De todas formas, el instrumento ha sido útil como detector retrospectivo de la presencia de síntomas asociados al TDAH en los padres de los niños "caso", pues los *ítems* resultaron evocadores y de fácil reconocimiento del comportamiento que tenían en la infancia.

IV RESULTADOS

1. Factores perinatales asociados con la aparición del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños de la región central venezolana

1.1 Influencia de la historia de embarazos previos de la madre en la presencia o no de TDAH. Comparación de las frecuencias de Grupo Control y Grupo Casos TDAH

Para indagar el efecto de la historia de embarazos se analizó la frecuencia de respuestas afirmativas o negativas sobre las preguntas referidas a los embarazos anteriores y las complicaciones vividas durante el embarazo del niño Caso o Control.

La tabla 18 nos muestra el porcentaje de casos que resultaron afirmativos o negativos con respecto a cada condición y los estadísticos aplicados (chi cuadrado, O.R. y Z). El indicador estadístico más sensible a las diferencias de ambos grupos fue Z, la cual nos da la diferencia entre las proporciones de ambos grupos, siendo significativa dicha diferencia en tanto supera la desviación estándar aceptada de $\pm 1,96$. **Aborto espontáneo anterior y Amenaza de aborto del niño Caso (en azul)** fueron dos eventos cuya proporción de aparición en el Grupo Casos, con respecto al Grupo Control, es significativa y supera la diferencia que pudiera esperarse por el azar, de manera que **ambas condiciones pueden considerarse como altamente asociadas a las madres que tienen hijos con TDAH.**

Al observar la columna de la razón de disparidad (O.R.), se nota que hay dos valores que superan ampliamente la unidad y son las correspondientes a *Hijo anterior prematuro* y *Pérdida de sangre* (en gris). Observando las diferencias entre los porcentajes presentados por el Grupo Casos y el Grupo Control, notamos que tales magnitudes en las OR se deben a que el Grupo

Control presenta una frecuencia alta en dichas noxas, de manera que no podemos atribuirlo a la condición TDAH, sino a un sesgo que presentó el Grupo Control, al cual la O.R. ha sido sensible, mostrando una discrepancia que no tiene relación con la condición clínica en estudio.

En la misma tabla 18 se puede observar que la prueba chi cuadrado no fue sensible a ninguno de los factores.

Los porcentajes restantes referidos a eventos como *Hijo muerto al nacer*, *Factor RH (-)*, *Gripe*, *Vómitos durante el embarazo* y *Peso mayor a 12Kgr.* son muy similares en ambos grupos, por lo que puede concluirse que no son noxas asociadas al TDAH en la población estudiada.

Tabla 18: Historia de embarazos previos de la madre en presencia o no de TDAH. Comparación de los porcentajes de frecuencias del Grupo Control y Grupo Casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 crítico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$.

FACTOR	GRUPO	RESPUESTA		ESTADÍSTICOS DE PRUEBA		
		SI (%).	NO (%).	χ^2	ODDS RATIO	Z Proporciones
Hijo anterior prematuro	Control	18	82	0,137	2,5244	1,487
	TDAH	8	92			
Aborto espontáneo	Control	10	90	0,022	0,2857	-2,294
	TDAH	28	72			
Muerte al nacer	Control	2	98	0,307	0,3197	-1,021
	TDAH	6	94			
Factor Rh (-)	Control	20	80	0,629	0,7917	-0,483
	TDAH	24	76			
Pérdida de sangre.	Control	24	76	0,629	1,2632	0,483
	TDAH	20	80			
Amenaza de aborto	Control	22	78	0,032	0,3895	-2,114
	TDAH	42	58			
Gripe	Control	18	82	0,617	0,77	-0,5
	TDAH	22	78			
Vómito durante el embarazo	Control	58	42	0,539	0,776	-0,615
	TDAH	64	36			
Peso > a 12 Kg.	Control	36	64	1	1	0
	TDAH	36	64			

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

1.1.1 Influencia de la Historia de embarazos previos de la madre y su incidencia en los sub-tipos Combinado, Hiperactivo e Inatento del Grupo de Casos TDAH

La Tabla 19 muestra los porcentajes de respuesta positiva de las madres a cada una de los eventos enumerados en la columna factores correspondientes a cada uno de los sub-tipos de TDAH y al índice p significación, que indica la probabilidad de expresión significativa de estas noxas en los tres subtipos.

Es necesario recordar que los porcentajes son indicadores de la frecuencia con la que se presenta el factor evaluado en el subgrupo, pero sólo la distribución binomial de cada subgrupo determina la significación de esa expresión. De estos porcentajes de ocurrencia de factores, los verdaderamente significativos son los correspondientes al subtipo combinado en los factores *Amenaza de aborto, Vómito durante el embarazo y Aumento de peso mayor a 12 kg*. La incidencia de estos factores en la muestra del subtipo combinada supera lo que podría considerarse por error, ya que, de hecho, la p significación correspondiente a estos factores es sensiblemente inferior a 0,05 (valores marcados en azul).

Tabla 19: Influencia de la historia de embarazos previos de la madre y su incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento del grupo de casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba *p* significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. N.S. es no significativa. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$.

FACTORES	N	% del TOTAL	Combinado %	Hiperactivo %	Inatento %	P Significativo
Hijo anterior prematuro	50	8	3,45	0,00	21,43	No Significativo
Aborto espontáneo	50	28	17,24	57,14	35,71	No Significativo
Muerte al nacer	50	6,00	0,00	14,29	14,29	No Significativo
Factor Rh (-)	50	24,00	20,69	28,57	28,57	No Significativo
Pérdida de sangre.	50	20,00	13,79	42,86	21,43	No Significativo
Amenaza de aborto	50	42,00	37,93	57,14	42,86	0,006487
Gripe	50	22,00	20,69	42,86	14,29	No Significativo
Vómito durante el embarazo	50	64,00	68,97	57,14	57,14	0,005049
Peso > a 12 Kg.	50	36,00	27,59	42,86	50,00	0,046404

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

A pesar de que la incidencia de estos eventos de historia de partos no es significativa en los subtipos Hiperactivo e Inatento, respecto al Combinado (contrastándola con las binomiales respectivas), sí se puede afirmar, al comparar los porcentajes respectivos, que incide de forma diferente en cada subtipo, destacándose el subtipo Hiperactivo sobre el Inatento. La expresión de estos síntomas en el grupo casos TDAH probablemente se manifieste más en el subtipo Combinado debido a que es el más predominante ($n=29$) respecto a inatento ($n=7$) e hiperactivo ($n=11$), en la muestra total de 50 casos. Sin embargo, hay que recordar que las variables recalcadas tienen su propia fuerza de expresión. Los resultados *confirman que la manifestación de síntomas, tales como Amenaza de aborto, Vómitos durante el embarazo y Aumento de peso mayor de 12kg, es una expresión muy probable en el subtipo Combinado.*

Por último, comparando el comportamiento del Grupo Control vs. Casos y el comportamiento *intra* grupo TDAH en sus tres subtipos, *el factor etiológico*

común que resultó altamente significativo en ambos análisis es: Amenaza de aborto durante el embarazo de niño caso.

1.2 Influencia de las complicaciones en el momento del parto y Características del neonato. Comparación entre el Grupo Control y Sub tipos de TDAH

En la tabla 20 reunimos las complicaciones y características del neonato en el momento del parto, que son de tipo cuantitativo. Se ha aplicado un análisis de varianza para hallar diferencias significativas entre los grupos Control y Casos e *intra* grupo, según los subtipos de TDAH. Como puede observarse, ninguna de estas noxas ha presentado una discrepancia entre o *intra* grupo, de manera que el Grupo Control y TDAH se comportan más o menos igual. Ocurre lo mismo entre los sub –tipos de TDAH. Por otra parte, analizando los promedios de categorías, individualmente, notamos que los niños Casos llevaron un promedio de horas de parto de 4, 27, lo cual puede considerarse normal, al igual que el promedio de semanas de gestación, que para cada subtipo está por encima de las 37 semanas consideradas como límite. Respecto al peso al nacer, el promedio de los Casos es 3.100 gr., superior a los 2.500 gramos considerados como límite normal. El promedio de la talla también se presenta normal, dentro del límite deseable de 48 a 52 cm. (Berroterán, 1979; 1982).

Tabla 20: Influencia de las complicaciones en el momento del parto y Características del neonato. Comparación entre Grupo Control y Sub tipos de TDAH y su incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento del grupo de casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos, a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. N.S. es no significativa. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$

FACTORES	N	Control Promedio	TDAH Promedio				p Significación	Intervalo Confianza 95%.
			Total	Combinado	Hiperactivo	Inatento		
Horas de parto	50	3,62	4,27	5,59	2,14	2,79	N.S.	2,06 a 9,42
Semanas de gestación	50	37,92	36,96	38,45	38,71	38,29	N.S.	34,88 a 39,04
Peso al nacer	50	3039,20	3142,45	3108,62	3274,29	3207,86	N.S.	2940,62 a 3344,28
Medida de la talla al nacer	50	49,86	49,76	49,97	50,57	49,14	N.S.	48,67 a 50,85

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

A continuación presentamos los gráficos de cada uno de los 4 factores en porcentaje de niños Control y casos TDAH, para ver cómo se distribuye la muestra ante cada noxa y si se puede afirmar o negar que los niños de alguno de estos grupos tuvo complicaciones al nacer, bien por el proceso de parto o bien por su constitución biológica.

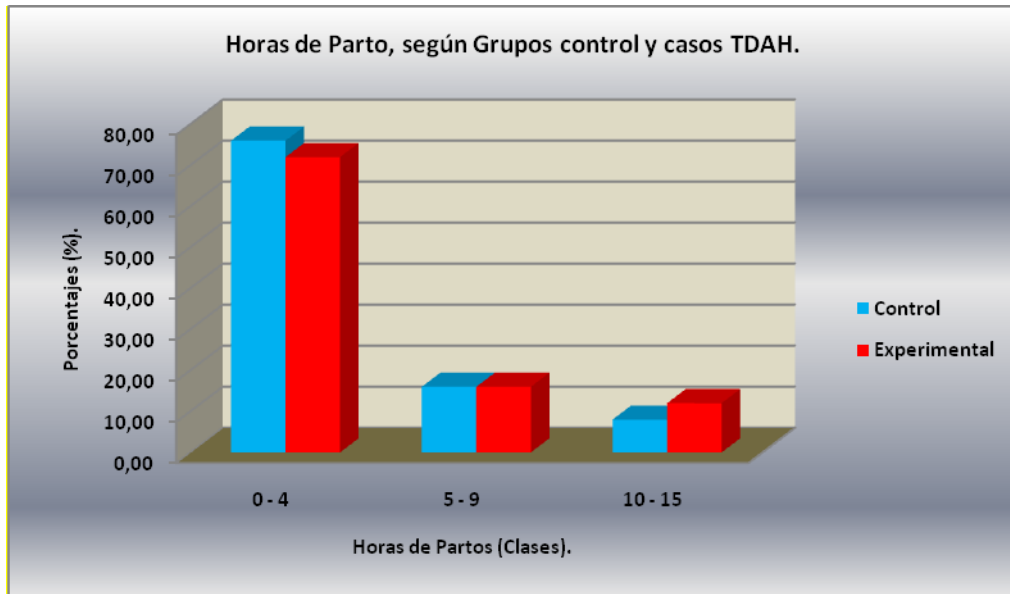


Gráfico 1: Distribución del porcentaje de niños que nacieron en diferentes intervalos de horas de parto, según Grupo Control y casos TDAH

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Del gráfico 1 se desprende que ambas muestras se comportan igual, destacando el dato de que la mayoría de los niños nacieron dentro del intervalo de las primeras cuatro horas de parto y muy pocos, por debajo del 10%, nacieron en el intervalo de 10 a 15 horas.

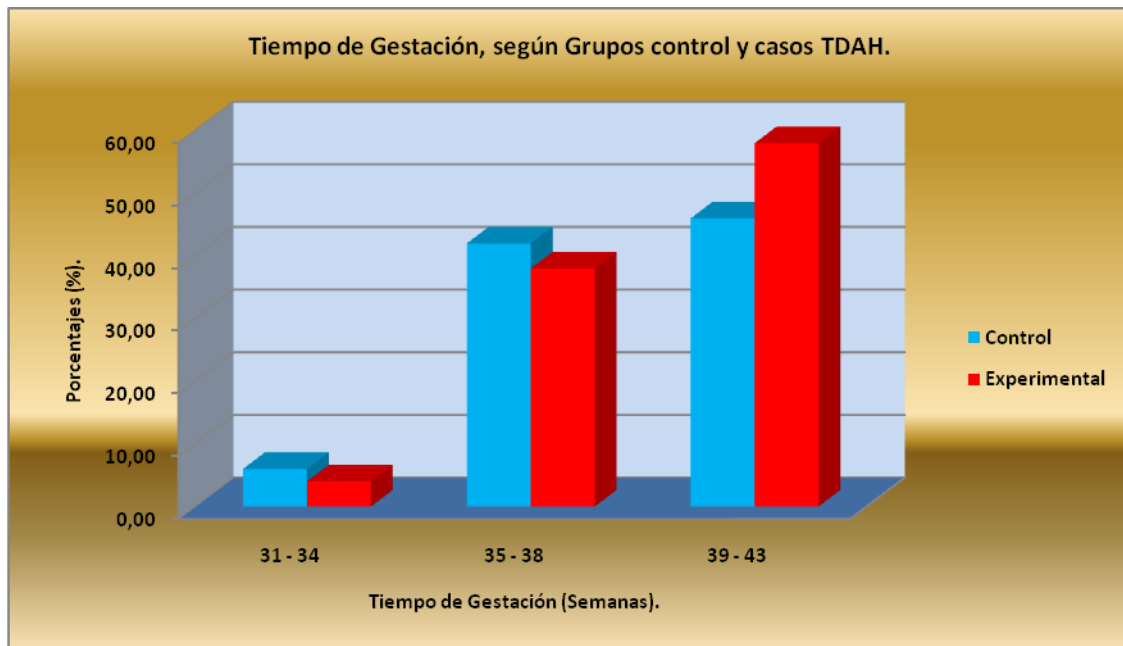


Gráfico 2; Distribución de porcentajes de niños que nació en los intervalos de tiempo de gestación indicados, según Grupo Control y casos TDAH

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

El gráfico 2 muestra cómo el tiempo de gestación ocurre en el tiempo normal esperado para la mayoría de los niños de ambos grupos. El Grupo casos TDAH se comporta más ajustado al tiempo de gestación normal que el Control.

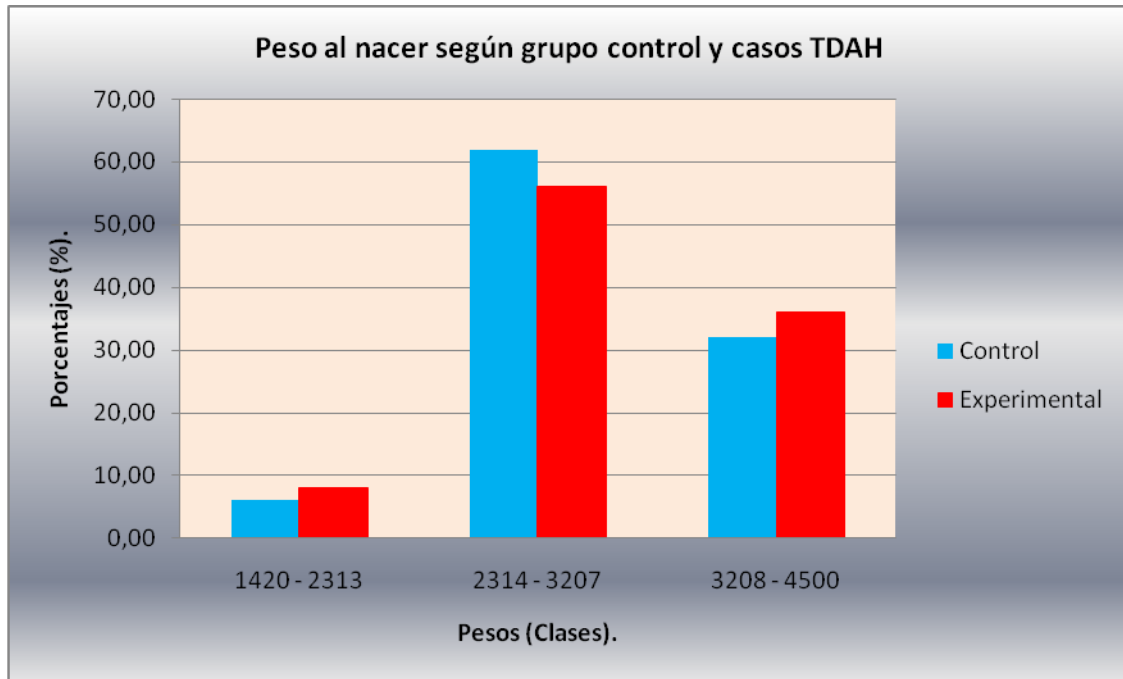


Gráfico 3: Distribución de porcentajes de niños según el peso al nacer indicados en intervalos en gramos, según Grupo Control y casos TDAH

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Igualmente, el gráfico 3 muestra que ambos grupos se ubican en el intervalo 2.314-3.207 gramos y, cómo a pesar de estar algunos por debajo de los 2.500 gramos considerados como normales, puede decirse que no ha habido complicación por bajo peso con estos niños en ambos grupos.

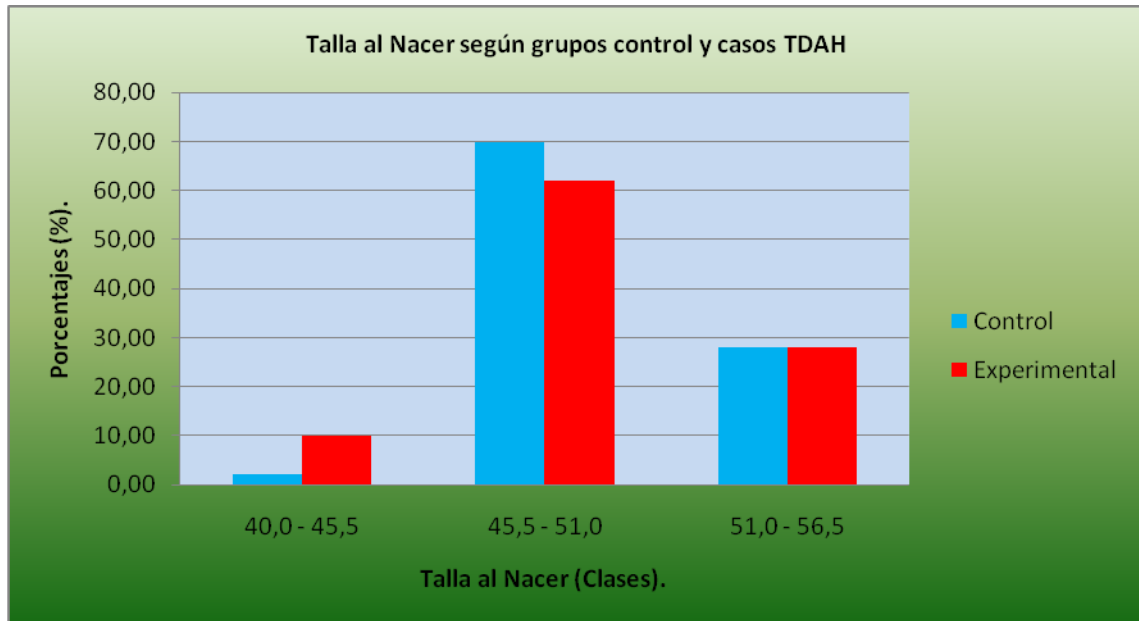


Gráfico 4: Distribución de porcentajes de niños, según talla al nacer, indicados en intervalos en centímetros, según Grupo Control y casos TDAH

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Respecto a la talla al nacer, en el gráfico 4 se observa que la mayoría de los niños se ubican dentro del intervalo promedio esperado en la población venezolana.

Analizando los factores cualitativos asociados a Complicaciones de parto y del neonato, se observa (tabla 21) que Vuelta de cordón en el cuello (llamado Cordón en gris) presenta una razón de riesgo O.R. (*Odd Ratio*) alta y es significativa, pero esto se debe a que la discrepancia la introduce el Grupo Control, de manera que esta noxa no puede considerarse asociada a la condición TDAH, sino a una característica o sesgo del Grupo Control. Por el contrario, el porcentaje de *Fórceps* es significativo y el de *Cesárea* es notablemente cercano a la significación en el grupo casos TDAH (en azul), por lo cual resalta como resultado interesante. El resto de las noxas no produjeron discrepancias significativas causadas por la condición TDAH, según los estadísticos aquí utilizados.

Tabla 21: Factores cualitativos asociados a Complicaciones de parto y del neonato en el Grupo Control y Experimental. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos, a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 crítico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$

FACTORES	N	GRUPOS	RESPUESTA		Estadístico de Prueba		
			SI (%)	NO (%)	χ^2	ODDS RATIO	Z Proporciones
Cordón	50	Control	24,00	76,00	0,0010	15,4737	3,2710
		TDAH	2,00	98,00			
Posición	50	Control	94,00	6,00	0,6050	0,00	-1,3220
		TDAH	56,00	44,00			
Anestesia	50	Control	78,00	22,00	0,1740	0,5503	-0,8600
		TDAH	74,00	26,00			
Fórceps	50	Control	0,00	100,00	0,0410	0,00	-2,0410
		TDAH	8,00	92,00			
Cesárea	50	Control	34,00	66,00	0,1550	0,5581	-1,4230
		TDAH	48,00	52,00			

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios

1.2.1 Influencia de las complicaciones en el momento del parto (de tipo cualitativo). Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento

Tabla 22. Factores cualitativos asociados a Complicaciones de parto y del neonato. Comparación entre Grupo Control y Sub tipos de TDAH y su incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento del grupo de casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos, a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. N.S. es no significativa. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$

FACTORES	N	% del Total	Combinado %	Hiperactivo %	Inatento %	P Significación
Cordón	50	2,00	3,45	0,00	0,00	$p \lll 0,002$
Posición	50	56,00	65,52	28,56	50,00	No Significativo
Anestesia	50	26,00	31,03	28,57	14,29	0,005052055
Fórceps	50	8,00	13,79	0,00	0,00	No Significativo
Cesárea	50	48,00	37,93	71,43	57,14	0,006487333

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios

En la tabla 22 se observa que el subtipo combinado presenta porcentajes significativos de complicaciones durante el parto, específicamente *Vuelta de cordón en el cuello (Cordón)* representa el 2% del total de niños Caso, con cero

frecuencia en los subtipos restantes, *Anestesia* (sólo la epidural resultó significativa) y *Cesárea*. Desde el punto de vista estadístico, la noxa Vuelta de cordón umbilical en cuello no es significativa, pues, como se puede constatar en la tabla 21, el Grupo Control presenta un sesgo importante de 24% de casos con dicho problema, contra 2% de casos TDAH. Sin embargo, este 2% se manifiesta sólo en pacientes con diagnóstico TDAH combinado.

En conclusión, Vuelta de cordón en cuello, Anestesia y Cesárea son noxas significativamente ligadas al subtipo Combinado y lógicamente predecible la aparición de las dos últimas en conjunto, debido a que la anestesia epidural es un prerrequisito para la cesárea. Luego, en orden de magnitud, le sigue el subtipo Hiperactivo con los porcentajes más altos.

1.3 Influencia del Estado del bebé en el momento del parto, Estado de salud y temperamento del niño (Desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida). Comparación de las frecuencias de Grupo Control y Grupo Casos TDAH.

La tabla 23 muestra los porcentajes de incidencia de eventos relacionados con el estado del niño y el neurodesarrollo, correspondientes al Grupo Casos TDAH y al Grupo Control. Es de notar que, de los estadísticos empleados, el único que expresa discrepancias estadísticas, y clínicamente relevantes, es Z proporciones. *El grupo TDAH es sensible a Dificultad para alimentarse, Dificultad para regular horarios de sueño, Activo y Tozudo*, tal y como lo demuestra Z superior a $\pm 1,96$, (en azul), indicando que las diferencias de proporción halladas en ambos grupos (Control vs. Casos) no son debidas al azar, sino que están muy ligadas a la condición estudiada (TDAH). Estos cinco rasgos del temperamento del grupo TDAH nos indican que, muy tempranamente, en el primer año de vida, los rasgos asociados a regularidad y a nivel de actividad son precursores del trastorno. El valor predictivo de estas expresiones del temperamento supone un hallazgo clínico importante acerca del trastorno.

En lo que se refiere a Dificultades en el momento del parto, el grupo TDAH tuvo una mayor incidencia de falta de *Oxígeno (anoxia)*, incidencia que estuvo muy cerca de ser estadísticamente significativa. Es importante resaltarlo, debido a que el grupo TDAH también ha presentado mayor incidencia de *Cesárea*, recurso que pudiera haber sido empleado para evitar la prolongación de hipoxias detectadas en el momento de parto.

Es de notar que el comportamiento del Grupo Control presenta un sesgo respecto al grupo TDAH en eventos tales como Malformación y Cólicos. Adicionalmente, este grupo destaca significativamente en rasgos de temperamento como: *Espabilado, Alegre y Cariñoso*, tal y como lo expresan los indicadores estadísticos: Razón de riesgo (O.R.) y Z Proporciones (Z) (en gris). Este contraste tiene un de valor clínico importante, pues los niños TDAH presentan estos rasgos con menor frecuencia, lo que es indicativo de que la regulación emocional e inhibición (rasgos subyacentes a Espabilado, Alegre y Cariñoso y precursores de la atención) no son características predominantes en el grupo TDAH y sí en el Grupo Control. De hecho, el grupo TDAH descolla en irregularidad y actividad, como se puede constatar en la misma tabla.

Tabla 23: Influencia del estado del bebé en el momento del parto, Estado de salud y temperamento del niño (Desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida). Comparación de las frecuencias de Grupo Control y Grupo Casos TDAH. Comparación de los porcentajes de frecuencias del Grupo Control y Grupo Casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 crítico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$.

FACTORES	N	GRUPOS	RESPUESTA		Estadístico de Prueba		
			SI (%).	NO (%).	c^2	ODDS RATIO	Z Proporciones
Lesión en el parto	50	Control	2,00	98,00	0,307	0,3197	-1,021
		TDAH	6,00	94,00			
Oxígeno	50	Control	10,00	90,00	0,062	0,3519	-1,864
		TDAH	24,00	76,00			
Ictericia (amarillo)	50	Control	18,00	82,00	0,617	0,7783	-0,500
		TDAH	22,00	78,00			
Infección Neo Natal	50	Control	8,00	92,00	1,000	1,0000	0,000
		TDAH	8,00	92,00			
Malformación	50	Control	8,00	92,00	0,043	0,0000	2,021
		TDAH	0,00	100,00			
Hospitalización > a 4 días	50	Control	14,00	86,00	0,202	0,5155	-1,275
		TDAH	24,00	76,00			
Dificultad al respirar	50	Control	6,00	94,00	0,182	0,3702	-1,334
		TDAH	15,00	85,00			
Incubadora	50	Control	16,00	84,00	0,444	0,6753	-0,765
		TDAH	22,00	78,00			
Dificultad al alimentarse	50	Control	0,00	100,00	0,003	0,0000	-3,023
		TDAH	18,00	22,00			
Dificultad para dormir	50	Control	30,00	70,00	0,829	0,9107	-0,216
		TDAH	32,00	68,00			
Cólicos	50	Control	62,00	38,00	0,480	1,3760	0,706
		TDAH	54,00	46,00			
Dificultad de horario	50	Control	22,00	78,00	0,052	0,4231	1,946
		TDAH	40,00	60,00			
Espabilado	50	Control	93,00	3,00	0,053	6,5450	1,933
		TDAH	88,00	12,00			
Alegre	50	Control	100,00	0,00	0,022	0,0000	2,294
		TDAH	90,00	10,00			
Cariñoso	50	Control	96,00	4,00	0,042	4,6800	2,030
		TDAH	84,00	16,00			
Sociable	50	Control	92,00	2,00	0,451	0,0000	-0,753
		TDAH	100,00	0,00			
Fácil de consolar	50	Control	76,00	24,00	0,342	0,6179	-0,951
		TDAH	84,00	16,00			
Activo	50	Control	72,00	28,00	0,046	0,3509	-2,000
		TDAH	88,00	12,00			
Tozudo (terco)	50	Control	26,00	74,00	0,008	0,3247	-2,665
		TDAH	52,00	48,00			

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

1.3.1 Influencia del estado del bebé en el momento del parto, Estado de salud y temperamento del niño (Desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida). Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento

Tabla 24: Influencia del estado del bebé en el momento del parto, Estado de salud y temperamento del niño (Desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida). Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento expresada en porcentajes. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos, a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. N.S. es no significativa. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$.

FACTORES	N	Casos %	Control %	Combinad o %	Hiperactivo %	Inatent o %	p Significación
Lesión en el parto	50	6,00	2,00	6,90	0,00	7,14	N.S.
Oxígeno	50	24,00	10,00	27,59	14,29	21,43	0,0464
Ictericia (amarillo)	50	22,00	18,00	27,59	0,00	21,43	0,0205
Infección Neo Natal	50	8,00	8,00	13,79	0,00	0,00	N.S.
Malformación	50	0,00	8,00	0,00	0,00	0,00	$p < 0,04$
Hospital mayor a 4 días	50	24,00	14,00	31,03	14,29	14,29	0,0205
Dificultad al respirar	50	14,71	6,00	24,14	14,29	14,29	N.S.
Incubadora	50	22,00	16,00	24,14	14,29	21,43	N.S.
Dificultad al alimentarse	50	18,00	0,00	17,24	28,57	14,29	$p < 0,002$
Dificultad para dormir	50	32,00	30,00	0,00	0,00	0,00	N.S.
Cólicos	50	54,00	61,76	48,28	57,14	64,29	0,0051
Dificultad de horario	50	40,00	22,00	31,03	85,71	35,71	0,0205
Espabilado	50	88,00	97,96	82,76	100,00	92,86	0,0050
Alegre	50	90,00	100,00	89,66	100,00	85,71	0,0050
Cariñoso	50	83,67	96,00	75,00	100,00	92,86	$p < 0,02$. y 0,00504940
Sociable	50	100,00	98,00	100,00	100,00	100,00	0,0051
Fácil de consolar	50	83,67	76,00	82,76	100,00	76,92	0,0050
Activo	50	88,00	72,00	86,21	100,00	85,71	$p < 0,04$. y 0,00504940
Tozudo (terco)	50	52,00	26,00	62,07	71,43	21,43	$p < 0,007$. y 0,00504941

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Para interpretar de forma adecuada los siguientes datos, se debe enfocar en los porcentajes y P significación. Empleando este criterio, los factores

relacionados con el Estado del niño en el momento del parto, que se manifiesta con significación estadística a través del subtipo combinado, son: falta de Oxígeno (anoxia), Ictericia y Hospitalizaciones mayores de 4 días (en azul). Estas tres noxas en conjunto pueden estar relacionadas con la situación de parto, que es predominantemente por cesárea, procedimiento que alarga el tiempo de permanencia del niño y la madre en el hospital. La ictericia particularmente, al ser una complicación del nacimiento, también implica mayores cuidados y, por consiguiente, también alarga el período de permanencia.

Los factores de temperamento que resultaron significativos en la comparación entre subtipos son nuevamente los mencionados en la comparación entre Casos y Control, a saber: *Dificultad para alimentarse*, *Dificultad para regular horarios de sueño*, *Activo* y *Tozudo*. Entre el 50 y el 80% de las madres del Grupo Casos TDAH (en rojo) están de acuerdo en que el temperamento de sus hijos en el primer año de vida era *Activo* y *Tozudo*, por lo cual se concluye que estos rasgos son los verdaderamente descollantes en el grupo TDAH y también por la fuerte incidencia en cada uno de los subtipos. En resumen, el subtipo combinado presenta los 4 rasgos con significación estadística, luego le sigue el hiperactivo y por último el inatento.

1.4 Influencia de los factores emocionales vividos por la madre durante el embarazo en la incidencia de TDAH. Comparación de las frecuencias entre Grupo de Casos y Control

Tabla 25: Incidencia de los factores emocionales vividos por la madre durante el embarazo en el TDAH. Comparación de las frecuencias de Grupo Control y Grupo Casos TDAH. Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos, a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 crítico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$

FACTORES	GRUPO	RESPUESTA		Estadístico de Prueba		
		SI (%)	NO (%)	χ^2	ODDS RATIO	Z Proporciones
Madre con dificultades personales durante el embarazo	Control	18	82	0,000	0,0940	-5,238
	TDAH	70	30			
Muerte de una persona querida	Control	2	98	0,008	0,093	-2,667
	TDAH	18	82			
Problemas en la pareja	Control	16	84	0,000	0,1379	-4,350
	TDAH	58	42			
Hijo deseado	Control	100	0	0,000	0,0000	-5,423
	TDAH	50	50			
Problemas nerviosos	Control	14	86	0,000	0,0633	-5,858
	TDAH	72	28			

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

En la tabla 25 podemos observar cómo todos los factores asociados a estados emocionales que afectaron a la madre durante el embarazo del niño ocurrieron con un porcentaje más alto en el Grupo Casos que en el Grupo Control, lo cual quedó consistentemente plasmado (tanto estadística como clínicamente) en los valores Z altamente sensibles a los efectos de la condición TDAH. Puede afirmarse que *Madre con dificultades personales durante el embarazo*, *Muerte de persona querida durante el embarazo*, *Problemas de pareja*, *Hijo no deseado* y *Problemas de nervios (de tipo psiquiátrico)* son factores etiológicos altamente descriptivos del Grupo Casos TDAH.

1.4.1 Influencia de los factores emocionales vividos por la madre durante el embarazo (estrés materno) en la incidencia de TDAH. Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento.

Tabla 26: Factores emocionales vividos por la madre durante el embarazo. Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento expresada en porcentajes. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba *p* significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$. N.S. es "no significativo"

FACTORES	N	Casos %	Control %	Combinado %	Hiperactivo %	Inatento %	p Significación
Madre con dificultades personales durante embarazo	50	70,00	18,00	68,97	85,71	64,29	p <<< 0,0001 y 0,00504940
Muerte de una persona querida	50	18,00	2,00	17,24	28,57	14,29	p <<< 0,007 y No S.
Problemas en la pareja	50	58,00	16,00	58,62	85,71	42,86	p <<< 0,001 y 0,00504946
Hijo deseado	50	50,00	100,00	48,28	71,43	42,86	p <<< 0,0001 y 0,00506493
Problemas nerviosos	50	72,00	14,00	82,76	71,43	50,00	p <<< 0,0001 y 0,00504940

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Esta tabla 26 confirma el hallazgo reportado en el aparte anterior, excepto por: *Muerte de persona querida durante el embarazo*, que no resultó significativa en ningún subtipo, pero sí en el contraste entre Control y TDAH (en rojo). *Madre con dificultades personales durante el embarazo*, *Problemas de pareja*, *Hijo no deseado* y *Problemas de nervios* son eventos, que se producen con una gran frecuencia, asociados a la condición TDAH (ver porcentajes en rojo). De hecho, al observar los porcentajes de respuesta de las madres Control ante estos ítems, todos presentan magnitudes bajas, excepto ante el ítem *Hijo deseado*, en donde las madres Control respondieron afirmativamente al 100%, en contraste con el Grupo Casos, que respondió afirmativamente el 50%. Las *P* significativas indicadas en rojo confirman que el contraste entre los Casos y Controles no se debe al azar y está asociado al TDAH.

En el análisis entre subtipos (en azul), el Combinado es el que manifiesta la variabilidad expresada por estos factores emocionales. Sin embargo, se debe mencionar que el grupo Hiperactivo refleja porcentajes muy altos de respuesta afirmativa, lo que indica gran estrés emocional de las madres; aunque esto no resulte significativo estadísticamente, sí es un hecho clínico que merece ser resaltado. También *Muerte de persona querida* resulta ser un evento significativo en la discrepancia entre Casos y Control, pero no es significativo en el análisis entre subtipos; esto se debe a que las madres de los diferentes subtipos respondieron de forma muy semejante, aunque hay que destacar que las madres del Grupo Casos contestaron con una frecuencia más importante y significativa de lo que lo hicieron las madres del Grupo Control.

En resumen, el estrés perinatal, descrito a través de estos 5 eventos, es un hecho que caracteriza a la población de madres de niños con TDAH, y con mayor énfasis a la muestra correspondiente al subtipo Combinado.

1.5 Influencia de los factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño. Comparación de las frecuencias entre Grupo de Casos y Control

Tabla 27: Incidencia de los factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño. Comparación de las frecuencias entre Grupo de casos TDAH y Control Se evalúa la magnitud de las discrepancias entre los grupos a través de chi cuadrado (X^2), razón de discrepancias (OR) y Z proporciones. Se consideran significativas cuando X^2 observado es mayor que X^2 crítico= 3, 841, cuando OR observada es mayor que la unidad y cuando Z es mayor que el intervalo $\pm 1,96$

FACTORES	GRUPO	RESPUESTA		Estadístico de Prueba		
		SI (%).	NO (%).	χ^2	ODDS RATIO	Z Proporciones
Asma	Control	32	68	0,055	0,2794	-2,811
	TDAH	64	36			
Alergias	Control	32	68	0,001	0,2647	-3,203
	TDAH	64	36			
Fracturas	Control	14	86	0,779	0,8547	-0,280
	TDAH	16	84			
Intervención quirúrgica	Control	14	86	0,000	0,0349	-5,248
	TDAH	82	18			
En hospitalización	Control	6	94	0,037	0,2553	-2,081
	TDAH	20	80			
Articula lenguaje	Control	12	88	0,000	0,1478	-3,928
	TDAH	48	52			
Infección de oídos	Control	22	78	0,032	0,3895	-2,114
	TDAH	42	58			
Dificultad de audición	Control	0	100	0,000	0,0000	-3,693
	TDAH	24	76			
Problemas de visión	Control	12	88	0,094	5,3182	1,670
	TDAH	3	97			
Problemas de escritura	Control	8	92	0,000	0,0680	-5,145
	TDAH	56	44			
Torpeza motriz	Control	10	90	0,001	0,1667	-3,463
	TDAH	40	60			
Problemas de apetito	Control	12	88	0,000	0,1667	-3,563
	TDAH	44	56			
Problemas de sueño	Control	10	90	0,000	0,1304	-4,009
	TDAH	46	54			
Problema urinario	Control	4	96	0,646	0,6528	-0,459
	TDAH	6	94			
Problema de deposición.	Control	2	98	0,169	0,2347	-1,376
	TDAH	8	92			

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Para reportar los hallazgos relacionados con este objetivo es necesario recordar que los *ítems* permitían a los padres reportar dos opciones temporales (pasado y actual) no excluyentes de la condición de salud indagada. Se reporta como cierta la ocurrencia de dichas condiciones si los padres la confirmaban, sin importar su temporalidad.

Los datos en la columna Z, que hemos destacado con azul, muestran las discrepancias significativas entre Control y Casos. *Asma, alergias, intervenciones quirúrgicas, hospitalizaciones, problemas de articulación del lenguaje, infecciones de oído, dificultades de audición, problemas de escritura, torpeza motriz, problemas de apetito y problemas de sueño* son las enfermedades más reportadas por el Grupo de padres Caso, y podemos constatar que es altamente descriptivo de la condición TDAH al revisar las magnitudes Z, que están muy por encima de los valores Z críticos ($\pm 1,96$) y con unos porcentajes de respuesta afirmativa del Grupo Casos que da sentido estadístico y clínico a esta afirmación.

El Grupo Control presentó un nuevo sesgo que es que, ese grupo, manifiesta una mayor proporción de niños con problemas de visión que la que presenta el Grupo de los niños casos TDAH, es por ello que el índice de discrepancia se muestra alterado y muy superior a la unidad, pero este hecho sólo está indicando que la muestra de Controles tiene una proporción importante de niños que sufre problemas de visión, por consiguiente es un sesgo inherente al procedimiento de selección, no probabilístico.

1.5.1 Influencia de los factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño. Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento

La tabla 28 presenta una comparación de las respuestas de las madres ante los factores de historia médica pasada y actual entre los subtipos TDAH. Lo primero que hemos de resaltar es que los factores históricos que caracterizaron al Grupo casos TDAH se manifiestan en el subtipo Combinado,

tal y como se observa en las columnas de porcentajes. La p significación de cada uno de los grupos mencionados y para cada factor (discriminadas en p roja correspondiente al grupo Casos TDAH y p azul para el subtipo Combinado) determinan que las discrepancias obtenidas distan mucho de ser ocasionadas por el azar, de manera que están muy asociadas a la condición TDAH y encuentran mejor manifestación en el subtipo Combinado.

Tabla 28: Factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño. Incidencia en los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento expresada en porcentajes. Se evalúa la magnitud de las discrepancias porcentuales entre los grupos a través de la prueba p significación contrastada con respecto a las distribuciones binomiales de cada subtipo. Los valores significativos son menores que el valor esperado por azar, $p=0,05$. N.S. es “no significativo”



FACTORES	N	Casos TDAH%	Control %	Combinado %	Hiperactivo %	Inatento %	p Significación
Asma	50	44,00	18,00	48,28	42,86	35,71	p <<< 0,005 y 0,00506493
Alergias	50	64,00	32,00	58,62	100,00	57,14	p <<< 0,001 y 0,00504946
Fracturas	50	16,00	14,00	20,69	0,00	14,29	No Significativo
Intervención quirúrgica	50	82,35	14,00	75,00	0,00	100,00	p <<< 0,0001 y 0,02045614
Hospitalización	50	20,00	6,00	20,69	42,86	7,14	p <<< 0,003
Articula lenguaje	50	48,00	12,00	65,52	28,57	21,43	p <<< 0,001 y 0,00504940
Infección de oído	50	42,00	22,00	41,38	42,86	42,86	p <<< 0,03 y 0,00541091
Dificultad de audición	50	24,00	0,00	24,14	14,29	28,57	p <<< 0,001
Problemas de visión	50	2,50	12,00	4,55	0,00	0,00	No Significativo
Problemas de escritura	50	56,00	8,00	48,28	42,86	78,57	p <<< 0,0001 y 0,00506493
Torpeza motriz	50	40,00	10,00	34,48	57,14	42,86	p <<< 0,001 y 0,01007456
Problemas de apetito	50	44,00	12,00	48,28	28,57	42,86	p <<< 0,001 y 0,00506493
Problemas de sueño	50	46,00	10,00	44,83	42,86	50,00	p <<< 0,001 y 0,00512931
Problema urinario	50	6,00	4,00	3,45	0,00	14,29	No Significativo
Problema de deposición	50	8,00	2,00	3,45	14,29	14,29	No Significativo

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

En resumen, *asma, alergias, intervenciones quirúrgicas, hospitalizaciones, problemas de articulación del lenguaje, infecciones de oído, dificultades de audición, problemas de escritura, torpeza motriz, problemas de apetito y problemas de sueño son enfermedades que se presentan con gran frecuencia en el subtipo Combinado.* Ello no implica que los subtipos restantes no presenten incidencia de estos eventos. De hecho, al analizar los porcentajes de incidencia dentro de cada subtipo podemos ver que el Hiperactivo presenta una mayor incidencia que el inatento en: asma, alergias, hospitalizaciones, problemas de articulación del lenguaje y torpeza motriz; mientras que el subtipo Inatento presenta mayor porcentaje de incidencias que el hiperactivo en: Intervenciones quirúrgicas, dificultades de audición, problemas de escritura, problemas de apetito y problemas de sueño.

Integrando los hallazgos de esta primera parte de la investigación sobre los factores etiológicos del TDAH y cómo se manifiestan en cada subtipo, se observa: que el subtipo Combinado es el único que obtiene frecuencias significativas en la incidencia de noxas, con un total de 28 sobre las 55 encuestadas. Comparando el Combinado con el comportamiento de los subtipos Hiperactivo e Inatento, le sigue el Hiperactivo con 16 noxas y luego el Inatento descolla en 8 noxas. Hay 4 de ellas en las que el Hiperactivo e Inatento responden con la misma frecuencia, tal y como lo podemos observar a continuación en la tabla 29.

Tabla 29: Factores de salud reportados por las madres de niños casos TDAH según el subtipo al cual correspondían y en orden de incidencia según la magnitud del porcentaje de respuesta afirmativa. Las flechas indican cuándo el Hiperactivo fue superior al Inatento y viceversa, aun no siendo significativas. El combinado siempre obtuvo frecuencias estadísticamente significativas

Combinado	Hiperactivo 	Inatento 	Hiperactivo=Inatento
1. Historia de embarazos previos de la madre: factor que incluye los embarazos anteriores y las complicaciones vividas con el niño caso			
Amenaza de aborto Vómitos durante el embarazo. Aumento de más de 12Kg Kilos durante embarazo	Amenaza de aborto	Aumento de más de 12 Kg.	Vómitos durante el Embarazo
2. Factores asociados al momento del parto			
Con problemas de cordón umbilical Con anestesia Con cesárea	Con anestesia Con cesárea		Con problemas de cordón umbilical (0%)
2. Factores asociados a la historia médica y de desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida			
Falta de oxígeno Ictericia Hospitalización mayor a 4 días Dificultad al alimentarse Dificultad para establecer horarios de dormir Activo Tozudo	Dificultad al alimentarse Dificultad para establecer horarios de dormir Activo Tozudo	Falta de oxígeno Ictericia	Hospitalización mayor a 4 Días
4. Factores emocionales de la madre durante el embarazo			
¿Pasaba por momentos difíciles? ¿Problemas de pareja? ¿Hijo deseado?	¿Pasaba por momentos difíciles? ¿Problemas de pareja? ¿Hijo deseado?		

¿Problema de nervios?	¿Problema de nervios?		
5. Factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño			
Asma Alergias Intervención quirúrgica Hospitalizaciones Problemas de articulación del lenguaje Infecciones de oído Dificultades de audición Problemas de escritura Torpeza motriz Problemas de apetito Problemas de sueño	Asma Alergias Hospitalizaciones Problemas de articulación del lenguaje Torpeza motriz	Intervención quirúrgica Dificultades de audición Problemas de escritura. Problemas de apetito Problemas de sueño	Infecciones de oído

FUENTE: Diseño Propio.

La tabla anterior revela, de forma cuantitativa y cualitativa, cómo se distribuyen los eventos bio-psico-sociales que dan origen al trastorno según los subtipos. Es de notar que el subtipo Combinado presenta mayor número de noxas, de las cuales las psico-sociales tienen una influencia tan importante como las biológicas. De forma parecida, le sigue el subtipo Hiperactivo, pero con menor número de noxas. Sin embargo, en el subtipo Inatento las condiciones biológicas marcan su efecto en el momento del parto (son el subtipo más afectado por ictericia y falta de oxígeno) y por la manifestación, en el primer año de vida, de mayor número de casos con problemas en las áreas de regulación de las funciones alimentarias y del sueño, como también en la manifestación de problemas de motricidad fina y de audición, funciones precurrentes en el desarrollo de las capacidades atencionales asociadas al área académica. Para tener una medida cuantitativa de estas diferencias obsérvese la gráfica 5, la cual presenta el contraste entre Hiperactivos e Inatentos analizado previamente. Salta a la vista que el subtipo Hiperactivo presenta mayor incidencia en las noxas relacionadas con historia de partos,

temperamento y salud del recién nacido y estrés prenatal en la madre. En este sentido, podría concluirse que Hiperactivos y Combinados se comportan de manera similar, la diferencia es cuestión de grados de significación estadística. Respecto a problemas de parto y nacimiento, Hiperactivos e Inatentos se comportan de manera parecida, pero, en enfermedades del primer año, el subtipo Inatento supera al Hiperactivo y, se sabe, por las noxas reveladas en la tabla 29, que el subtipo Inatento presenta enfermedades que comprometen el neurodesarrollo y las habilidades cognitivas.

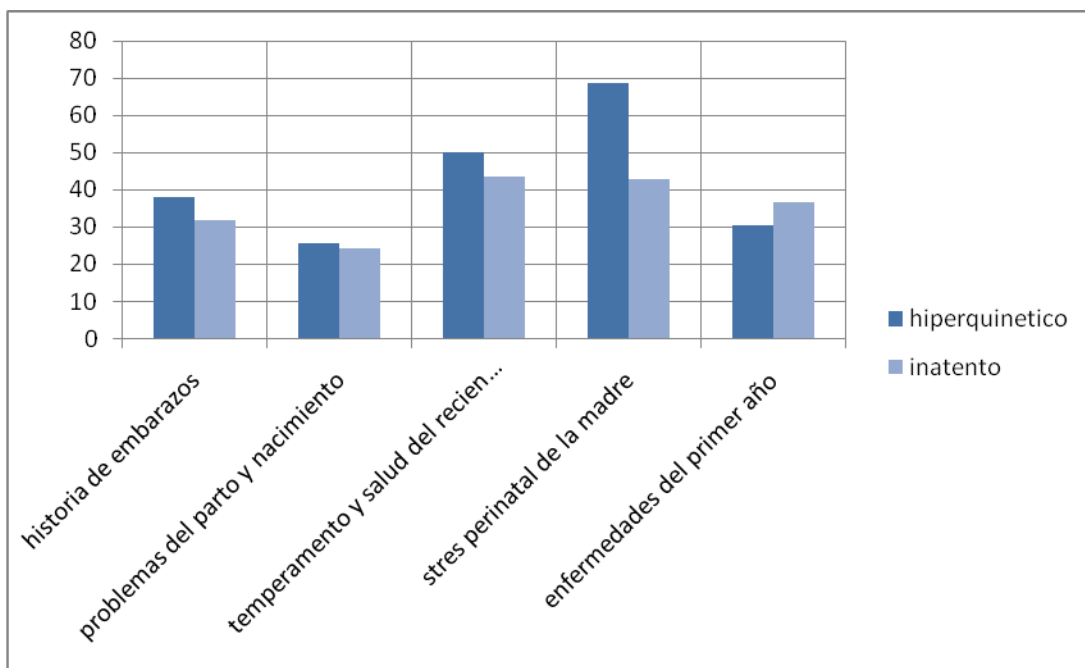


Gráfico 5: Comparación de los porcentajes promedios de niños casos que presentaron problemas durante la historia de embarazo, en el momento del parto, temperamento y salud del primer año y enfermedades médicas del primer año, según fueran del subtipo Inatento o Hiperactivo

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

2. Resultados del Estudio de Familia sobre heredabilidad del TDAH, empleando el Cuestionario de diagnóstico retrospectivo del TDAH Wender-Utah Scale Rates, aplicado a los padres del grupo casos TDAH

2.1 Correlación entre sexo del paciente, tipo de TDAH, sexo del padre y diagnóstico retrospectivo del TDAH en los padres mediante el Wender-Utah Scale Rates

Se recordará que el objetivo de esta parte de la investigación es indagar la heredabilidad del trastorno a través de la metodología de estudios de familia, más precisamente, determinar si existe alguna correlación entre el sexo del paciente (niño, niña), tipo TDAH (Mixto, Hiperactivo, Inatento), sexo del padre y diagnóstico retrospectivo de TDAH en los padres (de uno de ellos, de ambos, de ninguno).

Aplicando el Cuestionario Wender-Utah a los padres del Grupo casos TDAH, se determinó las frecuencias y porcentajes de niños TDAH (niño o niña) con una madre con posible diagnóstico TDAH, con un padre con posible diagnóstico TDAH, con ambos padres o con ningún padre con posible diagnóstico TDAH. Para saber si las discrepancias en porcentajes son significativas se empleó la Prueba binomial individualizada, ya que la muestra es menor de 30 sujetos. Así, se calculó la probabilidad correspondiente a cada niño de que su padre o madre aporte heredabilidad, si este último obtuvo más de 34 puntos en el cuestionario. Cada condición genera un tamaño n de niños y, por consiguiente, una distribución binomial en esa condición, según el subtipo diagnosticado. Es así como se genera un diseño de 3 celdas (subtipos) por 2 (sexo del niño) por 4 (diagnósticos retrospectivos de los padres), tal y como puede apreciarse en la tabla 30, que es la tabla que muestra los porcentajes de niños según la condición de los padres.

Tabla 30: Porcentaje de niños cuyos padres (padre, madre, ambos o ninguno) obtuvieron 34 o más puntos en la WURS

TDAH Tipo	Sexo paciente	Madre posible TDAH Punt. \geq 34.	Padre posible TDAH Punt. \geq 34.	Ambos padres posible TDAH Punt. \geq 34.	Ningún padre aporta al TDAH Punt. $<$ 34.	TOTAL
Combinado	Niña	16,67	50,00	33,33	0,00	100,00
	Niño	17,39	30,43	17,39	34,78	100,00
Hiperactivo	Niña	0,00	100,00	0,00	0,00	100,00
	Niño	0,00	16,67	33,33	50,00	100,00
Inatento	Niña	33,33	0,00	0,00	66,67	100,00
	Niño	0,00	54,55	9,09	36,36	100,00
TOTAL		12,00	36,00	18,00	34,00	100,00

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

En la tabla 31 se pueden observar los valores p obtenidos de las respectivas binomiales. Al contrastar cada frecuencia de las celdas con su respectiva binomial se encontró que el único porcentaje que resultó significativo con una p inferior a 0,05% fue la condición **Padre posible TDAH correlaciona con niño TDAH Inatento** (con p. valor 0,04979634 en la Binomial, en azul en ambas tablas).

Tabla 31: P valor correspondiente a padres con puntajes iguales o mayores a 34. En el caso de Ningún padre el puntaje es menor de 34

TDAH Tipo	Sexo paciente	Madre posible TDAH Punt. \geq 34.	Padre posible TDAH Punt. \geq 34.	Ambos padres posible TDAH Punt. \geq 34.	Ningún padre aporta al TDAH Punt. $<$ 34.	TOTAL
Combinado	Niña	0,64404	0,215570	0,74341	0	6
	Niño	0,7181	0,19764	0,7181	0,097631	23
Hiperactivo	Niña	0	1	0	0	1
	Niño	0	0,6440	0,34741000	0,21557	6
Inatento	Niña	0,5781	0	0	0,4375	3
	Niño		0,049	0,8451	0,1568	11
TOTAL		2	2	3	1	50

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

En la tabla 31 podremos comparar el comportamiento de esta “heredabilidad” y notaremos que la segunda influencia que tiende a la significación es **“Ningún padre correlaciona con niño TDAH Combinado”** (con p valor 0,097631 en azul).

Ambos resultados sugieren que el TDAH de tipo Inatento tiene mayor probabilidad de ser heredado por la segunda generación de sexo masculino si el padre ha sido TDAH y, por otro lado, que el niño TDAH subtipo Combinado tiene una alta probabilidad de no heredar el trastorno cuando ambos padres no califican para diagnóstico retrospectivo de TDAH. **En conclusión, el subtipo Inatento es más vulnerable a la herencia familiar, específicamente del padre, y el Combinado más vulnerable a factores ambientales.**

Volviendo a la tabla 30, y observando la sumatoria de porcentajes de la columnas de Padres, se notará que “ Padre posible TDAH” suma 36%, seguido de “ Ningún padre” con 34%, seguido de “ Ambos padres TDAH” con 18% y, por último, “ Madre posible TDAH” con 12%. Si se hace un análisis más global de estos porcentajes (sin discriminar por subtipos) y se dicotomiza el fenómeno en aporte o no aporte, sobre la base del criterio de que todo padre, madre o ambos padres con puntaje mayor a 34 puntos revela un posible diagnóstico retrospectivo de TDAH, lo cual incrementa el riesgo de heredabilidad, entonces, podría decirse que un 66% de los padres de niños Casos tienen un padre, una madre o ambos padres con dicho diagnóstico y un 34 % no lo presentaron. En conclusión, *66% representa una mayoría de familias del Grupo caso TDAH en las que algún padre o ambos se identifica con las situaciones descritas por los ítems del Wender-Utah Scale Rates, por ende, son posibles TDAH y, por consiguiente, aumenta el riesgo de herencia para la siguiente generación. Luego, del 34 % restante de familias del Grupo Casos que no se identifica con la escala, puede derivarse que la fuente etiológica es de tipo ambiental y/o relacionada con alguna de las variaciones de la interacción gen – ambiente, en donde los factores perinatales y psico-sociales son preponderantes respecto al genético.*

El gráfico 6 muestra lo que hemos descrito a través de la tabla de porcentajes: predomina la condición padre posible TDAH de niño inatento, seguido de ningún padre aporta en la condición niño Combinado o Mixto.

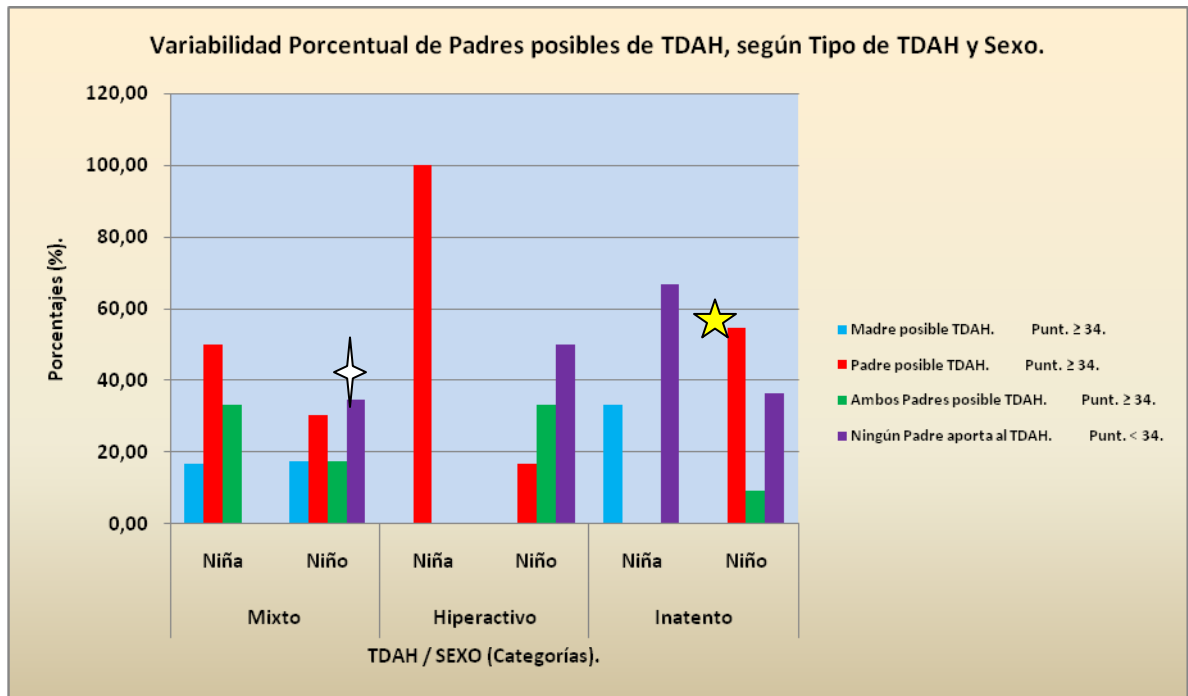


Gráfico 6: Variabilidad porcentual de padres posible TDAH, según tipo de TDAH y sexo del padre o del niño Caso; la estrella amarilla indica que el subtipo Inatento presentó una frecuencia estadísticamente significativa en su correlación con Padre posible TDAH y la blanca indica que el subtipo Combinado (Mixto) fue el segundo más relevante en la correlación con Ningún padre aporta TDAH.

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Se debe aclarar que la condición niña hiperactiva que muestra un 100% de los casos, se debe a que el tamaño n es igual a la unidad y no es significativa.

2.2 Correlación entre factor o fenotipo conductual diagnosticado en los padres a través de la escala WURS (problemas emocionales subjetivos, impulsividad-trastornos de conducta, impulsividad-hiperactividad y dificultades atencionales), sexo de los padres y tipo de TDAH de los niños

Tabla 32: Resumen del análisis de varianza de la frecuencia de respuesta al valor 4 (mucho o presencia indudable del síntoma) dada por los padres a los cuatro Factores (I: problemas emocionales subjetivos; II: impulsividad más trastorno de comportamiento; III: impulsividad más hiperactividad y IV: dificultades atencionales) en relación a Origen (sexo de los padres) y subtipo de TDAH (Combinado, Hiperactivo e Inatento)

Fuente de variación	Significación estadística
PARCELA PRINCIPAL:	
ITEMS "I"	
TDAH "c"	NS = No Significativo
SUB-PARCELAS:	
FACTOR "b"	** Altamente Significativo, con $p <<<< 0,01$
TDAH-FACTOR	NS = No Significativo
SUB-SUB-PARCELAS:	
ORIGEN "a"	NS = No Significativo
TDAH-ORIGEN	** Altamente Significativo, con $p <<<< 0,01$
FACTOR-ORIGEN	** Altamente Significativo, con $p <<<< 0,01$
TDAH-FACTOR-ORIGEN	** Altamente Significativo, con $p <<<< 0,01$

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

La tabla 32 muestra la correlación entre Factores o fenotipos conductuales medidos por la escala WURS, Origen o sexo de los padres y subtipo de TDAH. El análisis de varianza se realizó sobre la comparación de las frecuencias de respuesta a la opción 4 (mucho) de la escala Likert de cada ítem.

Los resultados reflejan que no hubo correlación entre la frecuencia de respuesta a la escala 4 de los padres y el sexo de dichos padres, variable que se ha denominado Origen "a" (padre o madre). Igualmente, no hubo correlación entre la frecuencia de respuesta a la escala 4 y la variable TDAH" c" (subtipos de TDAH), de manera que los padres de los subtipos Combinado, Hiperactivo e Inatento respondieron con una frecuencia muy similar entre ellos. Sin embargo, el análisis de varianza resulta altamente significativo en la correlación entre

frecuencia de respuestas y la variable denominada Factor “b” (síntomas o fenotipos conductuales I, II, III y IV). Esto significa que la distribución de respuesta a la escala 4 en los ítems correspondientes a cada factor se comportó de manera tan contrastante -ante cada uno de los 4 factores- que dichas diferencias no pueden ser interpretadas por efectos del azar. En conclusión, la variable FACTOR (fenotipos conductuales medidos por la WURS) es relevante. En la Tabla 33 se muestra la suma de cuadrados de la correlación Factor (I, II, III y IV) respecto a los 9 primeros ítems de la prueba (correspondientes al factor I, que es la muestra de ítems más amplia de un mismo factor) y se comprueba que la suma de cuadrados es muy disímil para cada factor, siendo significativa la suma de cuadrados correspondiente al factor II (en azul). *Clínicamente este resultado indica que el fenotipo de mayor representatividad entre los padres de niños Casos es Impulsividad-Trastorno de Conducta.*

Tabla 33: Suma de cuadrados de la interacción entre Factores (I, II, III y IV) y los primeros 9 ítems de la WURS. El valor significativo con $p > 0,001$ es el correspondiente al factor II, en azul

Interacción: Ítems Factor					
Ítems	Factor "I"	Factor "II"	Factor "III"	Factor "IV"	TOTAL Σ_i
1	46,06	148,77	208,13	154,93	557,88
2	180,05	155,67	240,39	168,97	745,07
3	194,33	152,22	229,56	151,48	727,59
4	73,65	155,42	183,25	155,17	567,49
5	126,35	194,58	161,82	0,00	482,76
6	45,57	201,48	0,00	0,00	247,04
7	98,77	227,22	0,00	0,00	325,99
8	183,74	0,00	0,00	0,00	183,74
9	130,79	0,00	0,00	0,00	130,79
TOTAL Σ_{b_i}	1079,31	1235,34	1023,15	630,54	3968,35

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Continuando el análisis en la tabla 32 y combinando variables, se observa que la variable Factor (I, II, III y IV) no se correlaciona con TDAH (subtipos), lo cual indica que las diferencias de frecuencias de respuesta de los padres de niños Combinados, Hiperactivos o Inatentos no presentaron discrepancias importantes ante cada factor medido por la escala. La explicación puede radicar en el hecho de que la muestra de casos se presentó según un tamaño (n) muy disímil y pequeño para un subtipo (Combinado n=29, Hiperactivo n=7 e Inatento n=14). Con muestras más similares desde el punto de vista del tamaño es muy posible encontrar correlación entre Factor y TDAH en vista de la importancia demostrada del Factor II.

La combinación Factor (I, II, III y IV) y Origen (padre o madre) presenta una alta correlación con una significación estadística con p igual o menor que 0,001. Esta correlación indicó que la variable Origen, y específicamente en su expresión “Padre”, se asocia fuertemente con la variable Factor, y específicamente con en el factor II, correspondiente a “Impulsividad-Trastornos de conducta”, tal como se muestra en la tabla 34 que resume la suma de cuadrados de la interacción Factor Origen. El valor que más contribuye a la suma de cuadrados totales de la interacción es 864,47 (en azul) que corresponde a la interacción factor II y padre. El siguiente valor que descolla es 679,06 (en verde), correspondiente a la interacción Factor III y padre. *En conclusión, en la muestra de padres de niños TDAH destaca el factor II, correspondiente al fenotipo impulsividad-trastorno de comportamiento, y en segundo lugar el factor III correspondiente al fenotipo impulsividad-hiperactividad. Ambos fenotipos son aportados por el padre.*

Tabla 34: Suma de cuadrados de la interacción Factor- Origen. El valor significativo es 868,47 con $p>0,001$ en azul. Le sigue cercanamente pero no significativo 679,06 en verde

Interacción: Factor- Origen

Origen	Factor "I"	Factor "II"	Factor "III"	Factor "IV"	TOTAL Σa_i
Madre	457,39	366,87	344,09	246,31	1414,66
Padre	621,92	868,47	679,06	384,24	2553,69
TOTAL Σb_i	1079,31	1235,34	1023,15	630,54	3968,35

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

La combinación Origen- TDAH resultó significativa, tal y como lo expresa la tabla 32. En la tabla 35 encontramos que la interacción Padre de hijo hiperactivo es la que más aporta variabilidad a esta asociación con significación estadística de $p>0,001$ (en azul). En segundo lugar, le sigue padre de hijo inatento con una alta magnitud, aunque no significativa desde el punto de vista estadístico (en verde).

Tabla 35: Suma de cuadrados de la interacción Origen TDAH. El valor significativo es 985,71 con $p>0,001$. Le sigue el valor 871, 43 en verde aunque no significativo estadísticamente

Interacción: Origen TDAH

Origen	Combinado	Hiperactivo	Inatento	TOTAL Σa_i
Madre	621,80	500,00	292,86	1414,66
Padre	696,55	985,71	871,43	2553,69
TOTAL Σc_i	1318,35	1485,71	1164,29	3968,35

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Por último, la Tabla 32 muestra la relación significativa entre las variables Factor-TDAH-Origen y en la tabla 36 se discrimina la relación, encontrándose nuevamente que el factor II (impulsividad – trastorno de comportamiento) está muy asociado a Origen (padre) de niño TDAH (hiperactivo) con una significación estadística inferior a $p> 0,001$, siguiéndole de cerca la asociación Factor III (impulsividad-hiperactividad) de padre de niño

hiperactivo y por último nuevamente el Factor II de padre de niño inatento. Estos últimos no significativos estadísticamente.

Tabla 36: Suma de cuadrados de la interacción Factor-TDAH-Origen. El valor 400 es significativo con $p > 0,001$ en azul

Interacción Factor -TDAH –Origen			
Fact. X TDAH	Madre	Padre	TOTAL Σbc_i
F "I" Comb	193,10	186,21	379,31
F "I" Hiper	157,14	228,57	385,71
F "I" Inat	107,14	207,14	314,29
F "II" Comb	159,73	182,76	342,49
F "II" Hiper	171,43	400,00	571,43
F "II" Inat	35,71	285,71	321,43
F "III" Comb	165,52	186,21	351,72
F "III" Hiper	100,00	300,00	400,00
F "III" Inat	78,57	192,86	271,43
F "IV" Comb	103,45	141,38	244,83
F "IV" Hiper	71,43	57,14	128,57
F "IV" Inat	71,43	185,71	257,14
TOTAL Σa_i	1414,66	2553,69	3968,35

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

En resumen, el análisis de varianza muestra tres variables importantes en la etiología del TDAH a partir de este estudio de familia: **la influencia del padre es relevante respecto a la de la madre, el factor o fenotipo representativo es el impulso en sus dos variantes: impulsividad-trastorno de comportamiento e impulsividad – hiperactividad y, por último, los subtipos más asociados son el Hiperactivo, en primer lugar, y el inatento en segundo lugar. El Combinado nunca resultó relevante.**

V ANÁLISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

1. Factores perinatales asociados a la aparición del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños de la Región Central venezolana

Cabe destacar que la presente investigación fue de tipo exploratorio y no ha sido realizada anteriormente, al menos con la metodología y población estudiada. Luego de una exhaustiva revisión de los índices hispanoamericanos (LILACS, PUBMED, MEDLINE, SCIELO, ELSEVIER), se ha constatado que, de los trabajos venezolanos que se han publicado -que no necesariamente son los únicos trabajos realizados-, al menos 6 de ellos se refieren al TDAH y han sido liderados por Montiel-Nava, y su equipo, desde la Universidad del Zulia y la Universidad Rafael Urdaneta del Estado Zulia, con muestras tomadas de hospitales y escuelas de la región noroccidental venezolana. Ninguno de ellos ha indagado los factores etiológicos perinatales asociados al trastorno o al menos no han reportado hallazgos sobre el tema.

El equipo de Montiel-Nava (Montiel Nava, Peña, Espina Mariñes, Ferrer-Hernández, López-Rubio, Puertas-Sánchez y Cardozo-Durán, 2002a) realizó un primer estudio piloto sobre los efectos del metilfenidato y el entrenamiento de padres en el tratamiento de niños con TDAH, determinando la efectividad de ambos tratamientos en la reducción de síntomas. El mismo año, Montiel Nava (Montiel Nava, *et al.*, 2002b) publica la estimación de la prevalencia del TDAH en la región marabina (Maracaibo, Estado Zulia), resultado que oscila entre el 5 y 10 %, con lo cual se confirma que el TDAH es un diagnóstico válido en el niño marabino. Posteriormente, Montiel-Nava, Peña y Montiel-Barbero (Montiel-Nava, Peña y Montiel-Barbero, 2003) publican otro artículo con los datos epidemiológicos de una muestra de 394 niños, 33% niñas y 66% niños, con un promedio de edad de 7,69 años y desviación estándar de 2,33. El estimado de prevalencia fue de 10,15 % de los cuales 2,03% correspondieron al tipo hiperactivo, 0,51% al inatento y 7, 61 % al combinado. En 2007, los mismos autores, presentan un estudio donde comparan el TDAH (a partir de criterios

como funciones cognitivas, historia del desarrollo y logro académico) según el sexo (Montiel-Nava, Montiel-Barbero y Peña, 2007). Los resultados indicaron homogeneidad de síntomas, de características demográficas y de funcionamiento neuropsicológico en ambos géneros; sugiriendo que el TDAH se presenta como un síndrome que se desarrolla uniformemente independientemente del género. Por último, en 2008 se publica una actualización de las tasas de prevalencia, empleando una muestra de 1.535 niños escolarizados diagnosticados con la escala de Conners. La prevalencia resultante fue de 10,03%, parecida a las que refiere la literatura (Montiel, Peña, Montiel-Barbero y Polanczyk, 2008).

El esfuerzo de este equipo de investigadores del estado Zulia se ha enfocado en los factores epidemiológicos del TDAH y su expresión en la población de ese Estado. Se puede notar que ha habido un trabajo sostenido durante 6 años que mantiene la línea de investigación sobre el trastorno, pero que no indaga factores etiológicos asociados. En este sentido, **la presente investigación sobre etiología del TDAH en Venezuela abre un capítulo nuevo, y es por ello que la calificamos como exploratoria.**

Tabla 37. Características de la muestra de niños TDAH provenientes de dos hospitales de la región capital venezolana. (*) El valor representa la prevalencia en la muestra. En el presente estudio se considera que 10,03 es el 100% de los niños diagnosticados TDAH en la muestra del Zulia y es equivalente al 100% de los niños TDAH de la muestra en esta investigación.

TDAH (Tipos)	N Total	N Niñas	N Niños	% Tipos Presente Estudio	% Tipos Estudio Montiel-Navas (2003 b)
Combinado	29	6	23	58,00	76,10
Hiperactivo	7	1	6	14,00	20,30
Inatento	14	3	11	28,00	5,10
% del "n" del Presente Estudio		20,00	80,00	100,00	10,03(*)
% del "n" del Estudio Montiel-Navas (2003 b)		33,25	66,75		100,00

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

En la tabla 37 comparamos las muestras empleadas por Montiel Nava con la del presente estudio, obtenida de la población hospitalaria de dos centros asistenciales importantes de la región centro-capital venezolana. En el presente se obtuvo un 80% de niños contra un 20% de niñas con TDAH, lo cual supera las proporciones descritas por Montiel Nava (Montiel Nava *et al.*, 2003) de 66,75% contra 33,25%; sin embargo, la tendencia es la misma: El TDAH en ambas muestras es más frecuente en los niños que en las niñas. La prevalencia en niños también lo confirma la literatura, pues los pacientes TDAH niños son reportados 4 veces más que los casos niñas. Esto podría tener una explicación en el sesgo referencial de que los niños suelen ser más disruptivos que las niñas, además de la muy clara diferencia de prevalencia, debida a la diferencia entre sexos (Rowland *et al.*, 2002).

Respecto a la forma en que se distribuyen estos porcentajes según los subtipos, en el presente estudio con una muestra (n) de 50 sujetos se halló que el subtipo combinado representa el 58%, mientras que el hiperactivo representa el 14 % y el inatento el 28%. Si bien es cierto que esta muestra presentó mayor frecuencia de inatentos que de hiperactivos, y no sigue la tendencia descrita por Montiel-Nava (Montiel-Nava *et al.*, 2003), *está demostrado y confirmado en el presente estudio que la alta prevalencia del subtipo combinado es una tendencia clara de la manifestación del trastorno en la población venezolana examinada*. Si consideramos al TDAH como un trastorno que se mueve en un continuo, el subtipo combinado es el que reúne la mayor variedad de síntomas, por consiguiente ocupa el valor más extremo en dicho continuo, siendo el otro extremo el subtipo inatento. Además, otros estudios realizados en España, como los de Capdevila-Brophy (Capdevila-Brophy, *et al.*, 2005) y Capdevilla-Brophy (Capdevila-Brophy, *et al.*, 2007), hallaron resultados en la misma dirección (65% de los casos corresponde al subtipo combinado) y reportan que el subtipo hiperactivo tiende a cambiar en el tiempo y a convertirse en el combinado. Quizá por estas razones sea más fácil detectar y diagnosticar a

nivel clínico y ello explique la coincidencia de altas tasas de prevalencia del combinado en ambas poblaciones estudiadas.

Retomando el primer objetivo, que es cuál es la influencia de los factores perinatales asociados al TDAH, la tabla 38 resume las 28 noxas del grupo Casos que destacaron respecto a las del grupo Control por su frecuencia y nivel de significación (según z proporciones) y que se manifestaron como estadísticamente significativas (nivel de significación p) en el subtipo combinado.

Tabla 38. Resumen de los factores etiológicos que resultaron asociados significativamente a los casos TDAH del presente estudio.

Orden de incidencia de los factores en grupo casos en % (todos con Z mayor a $\pm 1,96$)	Factores etiológicos asociados al TDAH según su momento de aparición en la historia perinatal
	Historia de embarazos previos de la madre
60-40%	<ul style="list-style-type: none"> • Amenaza de aborto durante embarazo de niño • Vómitos durante el embarazo • Peso de la madre mayor de 12 Kg.
	Complicaciones en el momento del parto.
37-3%	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas de vuelta de cordón en el cuello • Anestesia • Cesárea
	Estado del bebé en el momento del parto y estado de salud y temperamento del niño (Desarrollo neuropsicológico del Niño en el primer año de vida)
90-80%	<ul style="list-style-type: none"> • Activo
52-27%	<ul style="list-style-type: none"> • Tozudo • Dificultad para regular horario de sueño • Dificultad para regular horario alimentación • Necesitó oxígeno al nacer • Ictericia • Requirió hospitalización mayor que 4 días

	Problemas emocionales de la madre durante el embarazo
80-70%	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas de nervios (psiquiátricos) • Madre con dificultades personales durante embarazo
60-50	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas de pareja • Hijo no deseado
	Factores asociados a la historia médica pasada y actual del niño
85%	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención quirúrgica
64%	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Alergia
60-40%	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones de oído • Torpeza motriz • Problemas de articulación del lenguaje • Problemas de escritura • Problemas de apetito • Problemas de sueño • Hospitalizaciones • Dificultades de audición

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

De los 28 factores etiológicos que resultaron significativos en el presente estudio, 13 de ellos, es decir, casi el 50%, corresponden al período pre, para y natal propiamente dicho, lo cual hace pensar que los factores de riesgo de patogenia (dejando de lado la influencia genética) se ubican dentro de la categoría bio-psico-social, y en un período en el cual la prevención está en manos de la madre y del equipo interdisciplinario que cuida su salud durante la gestación y en el momento del parto. En este sentido, el estudio longitudinal AVON llegó a las mismas conclusiones; de hecho, es una de las evidencias más importantes sobre la influencia del período pre, para y natal en el TDAH, lo que ha sido constatado nuevamente en el presente estudio. Los resultados sugieren que todo trabajo de prevención y /o educación que se realice para

concienciar sobre estos riesgos a la madre y al equipo de profesionales de la salud podría actuar como un protector de la vulnerabilidad al TDAH. La insistencia en los hábitos psicobiológicos de la madre, en el control del estrés perinatal y en los riesgos obstétricos es crucial para generar un programa de prevención en este sentido.

Continuando con las 15 noxas restantes, referidas a problemas de salud del niño recién nacido y a los rasgos de temperamento que se manifiestan tempranamente (desde asma, alergias, problemas motrices, hasta problemas de regularidad y temperamento, entre otras), éstas son predictivas de la presencia del trastorno en el subtipo combinado y también en el del hiperactivo; pero son mucho más definitorias del subtipo inatento que de los otros subtipos, porque en el inatento la incidencia de daños es preponderantemente biológico (más que psico-social), produciendo la desregulación en ciclo del sueño, alimentación y dificultades asociadas al desarrollo cognitivo, como problemas de escritura y dificultades de audición (ver tabla 29, pp.194).

En la tabla 39 se reúnen los resultados de tres investigaciones con los mismos objetivos, que emplearon el mismo instrumento de auto-reporte y evaluación. Éstas son: la investigación de Capdeville-Brophy (Capdevilla-Brophy, *et al.*, 2007), la de Sztul (Sztul, 2009) y la de Barradas (Barradas, 2009). La presente investigación puede considerarse una réplica de estos estudios, pero con una casuística más elevada.

Tabla 39: Comparación de los resultados obtenidos en relación a los factores etiológicos asociados al TDAH en la investigación actual comparada con la de Capdeville-Brophy, et al., (2007), Sztul, (2009) y Barradas (2009). Las noxas en azul son las coincidentes en 2 o 3 de los estudios reportados

Noxas investigación 2010 (n=100)	Noxas Capdeville–Brophy 2007(n=59)	Noxas Sztul 2009 (n= 68) , Barradas 2009 (n=54) D.E.A.
	HISTORIA EMBARAZOS PREVIOS y ACTUAL	
Amenaza aborto (hemorragia)	Hemorragias	
Vómitos	Vómitos	
Peso mayor 12 Kg.	Peso mayor 12 Kg.	
	Consumo de bebidas alcohólicas	
	Fumar	
	PROBLEMAS DEL PARTO Y DEL NACIMIENTO	
Cordón		Bajo peso al nacer
	Edad de la madre	
Cesárea	Cesárea	
Anestesia		
	SALUD y TEMPERAMENTO DEL NEONATO	
Oxígeno	Oxígeno	
Ictericia	Ictericia	Ictericia
Hospitalización mayor de 4 días		
	Cólicos	
Dificultades al alimentarse		Dificultades al alimentarse
Dificultades para regular horario sueño	Dificultades para dormir	Dificultad para regular horario sueño y dormir
Activo	Activo	Hipoactivo
Tozudo	Tozudo	Tozudo
	Espabilado	
	STRES PERINATAL	
Dificultades personales durante embarazo		
Problemas de pareja		Problemas de pareja
Hijo no deseado		Hijo no deseado
Problemas nerviosos		Problemas nerviosos
	HISTORIA MÉDICA DEL NIÑO	
Asma	Asma	Asma
Alergia	Alergia	
Intervención quirúrgica		Intervención quirúrgica
Hospitalizaciones		Hospitalizaciones
Problemas de articulación lenguaje		
Infección de oído	Infección de oído	Infección de oído
Problemas de audición.		
Problemas de escritura		Problemas de escritura
Torpeza Motriz	Torpeza motriz	Torpeza motriz.
Problemas de apetito	Problemas de apetito	Problemas de apetito
Problemas de sueño		Problemas de sueño
	Lesión con sutura	Lesión con sutura
	Problemas de visión	
	Problemas de control urinario	

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Analizando cada uno de los factores por separado, y en el caso de ***Historia de embarazos previos de la madre*** (ver tabla 19, pp.153), que es el primer grupo de noxas que indagamos, la bibliografía reporta conclusiones parecidas a las halladas en este estudio, específicamente en la investigación realizada por Capdevilla-Brophy (Capdevilla-Brophy, *et al.*, 2007)¹⁷, en España, investigación que determinó en las madres una elevada frecuencia de náuseas y vómitos, aumento de más de 12 kilos y la presencia de hemorragias con tendencia a la significación. Las hemorragias están asociadas al ítem que reporta amenaza de aborto, tanto en el cuestionario empleado por los mencionados autores como en el del presente trabajo. Esta investigación replica dichos resultados y encontró que las tres noxas se presentan entre el 40 y 60% de las veces y con alta significación estadística. Analizando las amenazas de aborto, es oportuno recalcar que éstas se producen con mayor probabilidad cuando hay drogadicción y alcoholismo; exposición a toxinas ambientales; problemas hormonales; infección; obesidad; problemas físicos de los órganos reproductores de la madre; problemas con la respuesta inmunitaria del cuerpo; haber tenido amenazas de aborto en otros embarazos o enfermedades graves sistémicas de la madre, como la diabetes no controlada. Si las madres han llevado un control del embarazo y no se exponen a toxicidad ambiental, como la mencionada, se disminuye la probabilidad de este riesgo. No obstante, al encontrar esta noxa con alta frecuencia en las tres muestras es lógico pensar que las madres han estado sometidas a alguno o varios de estos riesgos (el aumento de peso o haber tenido amenazas de aborto previas, entre dos de las mencionadas, y el consumo de drogas entre las no mencionadas). En todo caso son causas biológicas asociadas a la situación de embarazo de la madre, que revelan una historia de embarazos previos que culminaron en abortos y que persisten en el embarazo del niño TDAH.

¹⁷ La presente investigación empleó los mismos cuestionarios empleados por los autores Capdevilla-Brophy *et al.*, (2007) para recabar la información sobre las noxas.

El estudio de Pineda (Pineda *et al.*, 2003) realizó una indagación de los factores prenatales y neonatales asociados al TDAH, en una población de origen colombiano, y, con un cuestionario muy sucinto elaborado por el equipo, encontró que los factores de riesgo más prevalentes durante el embarazo, en el grupo de Casos, son, en orden: amenaza de parto prematuro y amenaza de aborto, lo cual coincide con el hallazgo de amenaza de aborto en la muestra venezolana del presente estudio.

También Rowland (Rowland, *et al.*, 2002) confirma, en sus estudios realizados en Estados Unidos, una asociación positiva entre las complicaciones prenatales sufridas por las madres y el diagnóstico de TDAH en el niño. Dichas complicaciones podrían causar lesiones cerebrales en momentos críticos del desarrollo, contribuyendo a manifestaciones psicopatológicas posteriores, como el trastorno en cuestión.

Respecto a la historia de embarazos hay factores altamente asociados al trastorno que han sido constatados en cuatro poblaciones (española, colombiana, norteamericana y venezolana): **Vómitos durante el embarazo y Amenaza de aborto. El Aumento de peso mayor de 12Kg** (ver tabla 19, pp. 153) es el único no reportado en la muestra colombiana, pero sí en la española y puede ser una noxa idiosincrática de la población venezolana de estratos medios y bajos, cuyo patrón alimentario se basa en un alto consumo de calorías provenientes de los hidratos de carbono, sobre todo harinas de maíz y trigo, que resultan básicos en la dieta diaria del venezolano.

En cuanto a la comparación de las **Características del parto y nacimiento** (ver tabla 20, pp. 155), se recordará que entre las muestras Control y Casos no hubo diferencia alguna en lo que respecta a las medidas cuantitativas, que son: talla, peso, semanas de gestación y horas de parto. Los grupos se comportaron homogéneamente presentando promedios dentro lo que se considera normal. Respecto a las cualitativas: Problemas de vuelta en el cuello de cordón umbilical, Cesáreas, y Anestesia fueron las más frecuentes.

Comparando estos resultados con los de Capdeville-Brophy (Capdeville-Brophy *et al.*, 2007), se reportan resultados muy similares a los del presente estudio, en lo que se refiere a las noxas cuantitativas, Peso y Semanas de gestación (con promedios dentro de la normalidad y sin variación significativa entre los subtipos), y también a las cualitativas. De hecho, encontraron mayor frecuencia de reportes de partos inducidos o distócicos (con uso de fórceps, cesárea o parto de nalgas) en la mayor parte de la muestra de los niños TDAH, independientemente del subtipo. Serrano (Serrano, Friederichsen, Piña, García Rodríguez, Almeida y Leo Amador, 2003), en una muestra de 54 pacientes españoles TDAH contra 28 Controles, reporta una mayor frecuencia de complicaciones durante el parto, como rotura prematura de membranas, trabajo de parto prolongado, problemas de vuelta de cordón en el cuello y aplicación de la maniobra de Kristeller, coincidiendo con los hallazgos del presente estudio en la vuelta de cordón en el cuello. Si comparamos estas dos investigaciones anteriores con la actual, vemos que los resultados comunes son: **Cesárea y Vuelta de cordón en el cuello** (ver tabla 22, pp. 160), indiferentemente del subtipo de TDAH diagnosticado. La investigación de Sztul (Sztul, 2009) sí encontró diferencias significativas entre el peso de los niños Control y Casos, reportándose mayor número de niños Casos con peso al nacer menor de 2 kilogramos.

Se puede inferir que, muy probablemente, el carácter retrospectivo de la investigación no facilita, por efectos de la memoria, determinar con exactitud las características de nacimiento de niños Caso, sobre todo en aquellas noxas de carácter cuantitativo (peso, talla, horas de parto). La literatura es extensa en el reporte de estudios en relación al bajo peso del recién nacido prematuro y otras complicaciones de desarrollo psicopatológico (Teixeira, *et al.*, 1999; Hanse, *et al.*, 1999; Terry, *et al.*, 2001; Wichers, *et al.*, 2002; Mick, *et al.*, 2002; Higuera Romero, *et al.*, 2004; Pineda, *et al.*, 2003; Sztul 2009; Barradas 2009; López Gómez, *et al.*, s/f); sin embargo, del resultado de la presente investigación no puede derivarse esta conclusión. Por el contrario, el análisis de varianza

realizado expresa que la muestra de TDAH es muy parecida a la de Control y que ambas presentan indicadores de normalidad según las medidas estandarizadas para la población venezolana (Berroterán, 1986). Sin embargo, sí hay que recalcar que las variables obstétricas (específicamente cesárea) son muy estudiadas como factores de riesgo asociados al desarrollo de psicopatologías como la esquizofrenia (Tsuang, *et al.*, 2001), el autismo y la sintomatología depresiva desarrollada por el niño, así como el TDAH, tal y como ya hemos reseñado. *Un aporte de este estudio es darle la importancia central a las variables obstétricas como factores etiológicos altamente predisponentes al TDAH.*

Respecto al **Estado del bebé en el momento del parto y al Estado de salud y Temperamento del niño (Desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida)** (ver tabla 24, pp. 164), los resultados expresan que el *niño TDAH venezolano presenta características típicas de hiperactividad desde muy temprana edad, y los padres las recuerdan claramente. Activo y tozudo* son dos características de temperamento reportadas aquí como altamente frecuentes en el subtipo combinado, seguido del hiperactivo. Capdevilla-Brophy (Capdevilla-Brophy *et al.*, 2007) reporta resultados similares respecto al combinado: “son descritos por sus padres como espabilados o muy activos, lo cual va en la vía de la detección temprana de la hiperactividad en esta población”. Sztul (2009), por el contrario, observó un temperamento hipoactivo en el primer año, con respecto a los sujetos del grupo Control, pero en el segundo año se comportaron hiperactivos, semejante a lo encontrado en este estudio. Castellanos (Castellanos, 1997) explica que los niveles de dopamina metabolizada en el fluido espinal alcanzan su pico más alto a la edad de los dos años y empieza a declinar sobre la próxima docena de años de vida. Este hallazgo explica, desde el punto de vista neuroquímico, la presencia temprana del síntoma y también el por qué declina la hiperactividad cuando los niños alcanzan la adolescencia.

Magallón y Crespo-Eguílaz (Magallón y Crespo-Eguílaz, 2009) consideran que los niños TDAH presentan tempranamente estos comportamientos debido a que están influidos genéticamente, de allí su aparición en el primer año de vida. Se sabe que estas características temperamentales pueden emerger tan tempranamente porque tienen un alto componente heredado y son la base de la instauración de los rasgos de personalidad que se manifestarán en la adultez.

Las dificultades para regular horarios de sueño y de alimentación (ver tabla 24, pp. 164) también son eventos típicamente reportados por los padres del subtipo combinado, seguido del hiperactivo, y Capdevila-Brophy (2007) también los reseña. Magallón y Crespo-Eguílaz (Magallón y Crespo-Eguílaz, 2009) encontraron, en una muestra de niños TDAH españoles, alta frecuencia de reportes sobre dificultades para dormir y despertar a la misma hora, y mostraban una tendencia más acusada que la de los niños Control a tener hambre a diferentes horas del día, a no tomar la misma cantidad de alimento en cada comida y a distraerse fácilmente mientras comían, todo lo cual dificulta la regularización del hábito alimentario. También encontraron que dichas dimensiones eran más marcadas en los niños diagnosticados subtipo combinado que en el inatento, lo que confirmamos en el presente estudio.

Al parecer, el nivel de reactividad (componente motor presente en la actividad de un niño) y la regularidad (predictibilidad de los ciclos de sueño y alimentación) son dos de las nueve dimensiones temperamentales¹⁸ que guardan relación estrecha con la atención y la actividad motriz, dos de los síntomas cardinales del TDAH que parecen tener un anclaje en variables temperamentales, variables que, a su vez, tienen un componente hereditario,

¹⁸ Las 7 restantes son: acercamiento o retraimiento (respuesta inicial ante un estímulo novedoso, alimento persona, juguete), adaptabilidad (respuesta a situaciones nuevas), umbral de respuesta (intensidad del estímulo necesaria para suscitar una respuesta), intensidad de reacción (grado de energía de la respuesta), humor (proporción de conductas agradables), tendencia a la distracción (grado en que estímulos irrelevantes interfieren en una actividad), atención (grado de concentración) y persistencia (mantenimiento de la atención en una misma tarea durante un período extenso), según Thomas y Chess (1997) en Magallón, *et al.*, (2009).

un componente biológico y psico-social. La *baja regularidad de hábitos (dificultades para regular horarios de sueño y de alimentación) y alta actividad motriz (activo y tozudo) en los primeros meses de vida* son comportamientos influidos principalmente por factores biológicos que modifican el funcionamiento del sistema nervioso y, secundariamente, por factores familiares y socioculturales, ya que la regulación emocional y la capacidad para autocalmarse (inhibición o control del impulso) dependen básicamente de la acción de los padres mediante el proceso de apego. Deficiencias en la regulación y alta reactividad son *predictivos del TDAH combinado en niños venezolanos*, según se desprende del presente estudio y de la literatura consultada.

El reporte sobre necesidad de **Oxígeno** (por anoxia o hipoxia) (ver tabla 24, pp.164), como producto de una complicación del parto o del nacimiento, es una noxa muy asociada al riesgo de padecer TDAH, tal y como lo reporta en sus estudios Mick, (Mick *et al.*, 2002). Rowland (Rowland, 2002) hace referencia a una teoría según la cual el TDAH es causado por hipoxias que ocurren en el niño prematuro. Basado en los hallazgos de estudios daneses, Rowland contempla la hipótesis de daño del cerebro por hipoxias que ocurren en un cerebro que está aún por desarrollarse durante el último trimestre del embarazo. Capdeville-Brophy (Capdeville-Brophy *et al.*, 2007) registró la presencia de niños con problemas para respirar en el post-parto y que nacieron “morados” en el grupo de hiperactivos y el combinado, en una proporción que no los diferencia, pero que es significativa, en tanto es una noxa asociada al TDAH. *El presente estudio coincide con una alta frecuencia en el subtipo combinado, pero se diferencia en que es seguido de cerca por el subtipo inatento.*

En el caso de la **Ictericia** (ver tabla 24, pp.164), el presente estudio replica el resultado de Capdeville-Brophy (Capdeville-Brophy *et al.*, 2007) y Sztul (Sztul, 2009), pues en todos los estudios resulta ser una noxa altamente probable en los niños TDAH, sobre todo en el subtipo combinado, tal y como lo

demuestra en su estudio Capdeville-Brophy (Capdeville-Brophy *et al.*, 2007). Es importante recordar que la bilirrubina termina comportándose como un veneno celular que afecta al sistema nervioso, específicamente a los ganglios basales (denominada Kernicterus), o produciendo encefalopatía bilirrubínica. Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía o del Kernicterus se presentan en tres estadios, que ya hemos descrito en el marco teórico, pero, de manera concomitante, tiene secuelas como sordera, crisis convulsivas, alteraciones visuales, alteraciones del lenguaje y cuadros más inespecíficos, como el trastorno del aprendizaje y la hiperactividad. En el presente estudio, la incidencia de Ictericia en el subtipo combinado e inatento refuerza su asociación con la etiología del TDAH. No es de extrañar entonces la alta frecuencia en los subtipos combinado e inatento de niños que en su primer año desarrollan problemas de motricidad, de regulación, que presentan dificultades de audición, de motricidad fina y gruesa, que reporta esta investigación, y que pudiera relacionarse con Kernicterus.

Por último, el haber requerido **Hospitalización** mayor de 4 días, luego del nacimiento (ver tabla 24, pp.164), es una evidencia que también verifica Pineda (Pineda, *et al.*, 2003) en la muestra de niños colombianos, y no resulta ilógico pensar que una alta incidencia de anoxias, ictericia u otra complicación del parto tenga como consecuencia la hospitalización en el primer mes de nacido. Esto, más que un factor etiológico, *es una consecuencia reveladora de la alta frecuencia de las complicaciones del parto y del nacimiento en el niño con TDAH de la muestra, por ende se manifiesta de forma similar en todos los subtipos.*

En lo que se refiere al **Estrés perinatal**, nuestro estudio demuestra que factores *como **Dificultades personales (desde el punto de vista emocional), Problemas de pareja, Hijo o embarazo no deseado y Problemas nerviosos de tipo psiquiátrico*** (ver tabla 26, pp. 167) están muy asociados a la condición TDAH del sub tipo combinado seguido de cerca del hiperactivo. Cuando se indaga sobre dificultades personales o problemas de nervios se verifica si

dichos eventos son originados circunstancialmente, si hay problemas psicopatológicos en la madre, el padre o ambos, o todos los anteriores. Adicionalmente, los problemas de pareja y embarazos no deseados son factores relacionados con divorcios y duelos, los cuales son dos de los eventos más estresantes que puede vivir cualquier ser humano en cualquier condición psicológica. Considerando lo complicado que puede ser analizar el estrés perinatal, se optó por observar, en primer lugar, el estrés a través de la ansiedad expresada por la madre ante estos eventos. Los resultados apoyan los hallazgos de otros estudios, como los realizados en Inglaterra por O'Connors (O'Connors, *et al.*, 2002) y en Estados Unidos por Linnet (Linnet, *et al.*, 2003), de los cuales se ha concluido que la ansiedad prenatal es un predictor de TDAH independiente de la ansiedad o la depresión post-natal y no se debe confundir con ella. De hecho, los resultados de estos estudios fueron muy puntuales al determinar que aquellas madres que se encontraban en el 15% superior de la escala de ansiedad prenatal en las semanas 18 o 32 tuvieron de 2 a 3 veces mayor riesgo de hijos (sin distinción de género) con diagnósticos de hiperactividad e inatención. El análisis multivariado aisló los efectos de otras variables, tales como los riesgos obstétricos antenatales y socio-demográficos, de manera que se midió exclusivamente la ansiedad prenatal. Este efecto se ha corroborado en modelos animales y se ha concluido que la ansiedad se debe a mecanismos causales que operan directamente en el periodo prenatal.

Por su parte, Sztul (Sztul, 2009) y Barradas (Barradas, 2009) indagaron los cuatro factores evaluados en este estudio y resultaron especialmente significativos: ***Dificultades personales, Problemas de pareja, Hijo no deseado y Problemas de nervios en las madres.*** El presente estudio replica estos resultados, siendo el subtipo combinado el más afectado, seguido del hiperactivo (ver tabla 26, pp.167).

Es de resaltar que la mayoría de las madres del estudio, indiferentemente del subtipo de TDAH, reportan problemas de estrés durante el

embarazo; llamando la atención el hecho de que el recuerdo de dichos eventos parece muy vívido, tal y como lo demostraron los altos porcentajes de respuestas significativamente afirmativas de las madres Caso. Este resultado contrasta enormemente con el recuerdo de otras noxas, que, aún revistiendo gravedad de muerte para la madre o el niño, no tienen la carga emocional y de ansiedad que aportaron las experiencias estresantes vividas durante el embarazo. Esta observación la inferimos de los bajos porcentajes de respuesta de las madres ante los eventos relacionados con historias de partos anteriores y riesgos del embarazo actual.

Oates (Oates, 2002) considera que en la mayoría de las madres que experimentan ansiedad durante el embarazo ésta es producto de la adversidad y el estrés vivido en ese período. Todo el estrés que pueden causar los conflictos familiares, duelos, divorcios, y hasta la violencia, no cesa en el momento del parto, lo que describe una experiencia continuada de ansiedad prenatal que se sigue desarrollando hasta ver sus efectos en el niño. La ansiedad prenatal tiene identidad propia y se diferencia de aquella que sobreviene al nacer el niño o de la típica depresión post parto, tal y como lo han demostrado otros estudios (Linnet, *et al.*, 2003 y O'Connors, *et al.*, 2002). Siendo esto cierto, el proceso neuroendocrino que se inicia en la madre, debido a la ansiedad, afecta adversamente el cerebro del niño en el útero.

Este argumento es el que soporta la teoría de la programación fetal: las experiencias estresantes vividas por la madre producen un desbalance tal que sobre activa el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) en el feto con su consecuente incremento de la hormona adenocorticotropina, cortisol y catecolaminas, entre otras. Las emociones de la madre pueden ser directamente transmitidas, a través de las hormonas, de su sangre a la del feto y luego al ADN, programando así directamente el estrés materno en el desarrollo del cerebro del feto. Este baño de desbalance hormonal materno ha sido asociado con disfunciones emocionales severas en el feto (Gitau, *et al.*,

2001) y, más allá, también han sido predictivas de carencias en la atención y regulación en el temperamento del niño durante su primer año de vida.

En un estudio realizado en Alemania por Huizink, Robles de Medina, Mulder, Visser y Buitelaar (2002), con una muestra de madres embarazadas, estos investigadores evaluaron el estrés perinatal específico (discriminándolo de otros estados como la depresión post-parto o rasgos ansiosos de la madre) y luego evaluaron el temperamento del niño a los 3 y 8 meses de nacido en atención-regulación, afectividad y conductas dirigidas a metas. Encontraron que incrementos en el estrés materno estaban asociados con variaciones temperamentales en los niños a los 3 y 8 meses, los cuales presentaban decrementos en las conductas de regulación de la atención durante los test de prueba. También se detectó en los niños mayor cantidad de problemas de adaptación a nuevas situaciones o ante la presencia de personas desconocidas, así como un mayor número de problemas conductuales, entre ellos el llanto. Igualmente, estos autores introducen la hipótesis de la influencia del eje Hipotalámico-pituitario-adrenal (HPT), que puede explicar, en parte, la asociación entre estrés prenatal y conductas postnatales en el bebé.

La reactividad alterada del eje HPT puede resultar en una vulnerabilidad general para que el infante desarrolle posteriormente alguna psicopatología. Si tomamos en cuenta que uno de los aspectos del temperamento más afectados tempranamente es la regulación de la atención, podríamos suponer que dichos niños tienen mayor probabilidad de sufrir los síntomas clásicos del TDAH. Los resultados de este estudio coinciden con la investigación antes mencionada, en tanto tenemos madres que reportaron estrés perinatal y niños que presentaron problemas de temperamento en la regulación desde el primer año de edad y hoy son pacientes TDAH diagnosticados.

Desde esta perspectiva biológica y psicosocial, se ha dicho también que el niño TDAH proviene de familias con un estilo de vida caracterizado por la presencia de estrés psicosocial, consumo de sustancias (alcohol, cafeína,

nicotina), en el cual son frecuentes los conflictos familiares, como el divorcio, pérdida del empleo, disputas maritales, embarazos no deseados, lo que, probablemente está muy relacionado con la personalidad de la madre. Laplante, Barr, Brunnet, Galbaud du Fort, Meany, Saucier, y Zelazo, (2004) en su estudio confirman esta condición de estrés psicosocial y biológico en la madre y encuentra una relación significativa con el TDAH y los trastornos comórbidos típicos en el niño, como bajo funcionamiento cognitivo y problemas del lenguaje. Se requieren más estudios longitudinales que indaguen la presencia de la psicopatología en madres y padres y su relación con el TDAH en el niño, suponiendo la psicopatología como un factor genético más relevante que el estrés perinatal, aunque este último sea un factor implícito en las familias con enfermedad mental. La suma de ambos factores (el genético y el ambiental) ha sido indagada en la depresión y se ha encontrado que la presencia de un polimorfismo funcional en el gen 5-HTT modera la influencia de las situaciones estresantes en la depresión (Caspi, Sugden, Moffitt, Taylor, Craig y Harrington, 2003).

En resumen, los resultados indican que el subtipo combinado y el hiperactivo son más vulnerables a la interacción herencia ambiente al presentar mayor número de noxas asociadas a las influencias bio-psico-sociales (sobresaliendo el estrés materno, la desregulación en los hábitos y la reactividad), mientras que el subtipo inatento presenta un mayor peso de factores biológicos inherentes al parto (cesáreas, anoxias, ictericias) y menos reporte de problemas emocionales perinatales.

Respecto a las **Enfermedades del primer año**, los padres en los 4 estudios comparados (el presente, Capedeville-Brophy *et al.*, 2007; Sztul, 2009 y Barradas, 2009) coinciden en reportar la incidencia frecuente de **asma, alergias, infecciones de oído, problemas de escritura, torpeza motriz, problemas de apetito y sueño, y hospitalizaciones frecuentes** (ver tabla 28, pp.171).

Respecto al **Asma** (ver tabla 28, pp.171), Biederman, Milberger, Faraone, Guite y Warburton (1994) evaluaron el riesgo de asma en una población de niños con TDAH y encontraron que no hubo diferencias en la incidencia de esta enfermedad con respecto al grupo Control, aunque sí describen que en las familias de niños con TDAH era muy frecuente el reporte de otros familiares que sufren del mismo mal. Concluyeron entonces que no hay relación etiológica ni fisiopatológica entre asma y TDAH, y que, ambas dolencias, son transmitidas, independientemente, en las familias donde el asma es frecuente. Este estudio se basó en el reporte de familiares de primer grado del niño Caso. No hubo estudio biomédico para determinar trastornos inmunes o autoinmunes.

La fuente más exhaustiva sobre la relación Asma-TDAH la desarrollan Pretorius (Pretorius, 2005) y Yuksel (Yuksel, 2008). Pretorius analiza esta enfermedad respiratoria aguda que aparece muy tempranamente en la vida del niño y que debe ser medicada con corticoesteroides. Refiere como un hallazgo determinante la relación existente entre altos niveles de serotonina y la aparición de crisis agudas de asma. Lechin (1996, en Pretorius, 2005) estudió la relación entre niveles de serotonina en el plasma sanguíneo y la función pulmonar en pacientes sintomáticos y asintomáticos de asma. Los resultados indicaron que altos niveles de serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina y cortisol en pacientes sintomáticos de asma los diferenciaba del grupo asintomático. Más aún, concluyó que los altos niveles de serotonina libre en el plasma era el único factor neuroendocrino estrechamente asociado con la clínica severa del asma. En conclusión, la serotonina juega un importante rol en la etiología o fisiopatología de esta enfermedad.

Pretorius (Pretorius, 2005) afirma que los corticoesteroides modulan a la baja los receptores 5-HT, que son los receptores de la serotonina. El gen 5-HT juega un papel fundamental en la regulación de funciones cardiovasculares, respiratorias, de sueño, agresión, ansiedad, humor, alimentación, motricidad, secreción endocrina y analgesia. Aún más, este gen controla la proteína transportadora de solutos, responsable de recaptar la serotonina en la

hendidura sináptica e introducirla de nuevo en la neurona pre-sináptica. El 5-HT está asociado con gran variedad de trastornos, entre los que se encuentran el comportamiento agresivo e impulsivo en niños, por lo que ha sido propuesto como factor causal del TDAH. Si el uso crónico de la medicación para el asma conlleva el riesgo de producir modificaciones en los niveles de serotonina en el plasma, y por consiguiente en el cerebro, dicha disminución de serotonina puede desarrollar síntomas semejantes al TDAH. Al presentarse estos síntomas, es posible que el niño empiece a ser medicado con metilfenidato o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina que incrementan los niveles de serotonina. Este aumento dispara los síntomas de asma que conllevan el uso de corticoesteroides, y así sucesivamente. Pretorius se pregunta si no será mejor evaluar los niveles de serotonina y psicológicamente a este tipo de pacientes antes de emplear corticoesteroides. El objetivo sería buscar vías alternas de tratamiento para el asma (por ejemplo medicina homeopática) antes que controlarla con medicamentos, que afectan negativamente la química del cerebro.

Yuksel (Yuksel, 2008) indaga la correlación Asma-TDAH en 60 niños de una población turca y encuentra alta afinidad entre ambas, aunque no con significación estadística. Considera que la naturaleza fisiopatológica del asma (aumentos de serotonina), en interacción con los medicamentos utilizados en el tratamiento de la misma (corticoesteroides), favorece la exacerbación de los síntomas TDAH -sobre todo los relacionados con inatención-, lo cual disminuye la capacidad de aprendizaje y modifica la calidad de vida del niño.

Relacionado con esto, De Vries, van Roon y Duiverman (2008) se suman a la hipótesis de que los corticoesteroides pueden afectar el comportamiento del paciente asmático sensible a dicho medicamento, por lo que el afectado puede presentar síntomas de hiperactividad e inatención a consecuencia de esta droga.

En resumen, la evidencia en la relación al Asma y TDAH enfoca tres fuentes: la genética, la hiperactividad serotoninérgica y la relacionada con los corticoesteroides como causantes de síntomas típicos del TDAH. El presente trabajo no puede responder con claridad sobre cuál de estas hipótesis es la preponderante, debido a que no se indagó si el Asma era una enfermedad presente en los padres y hermanos, ni tampoco se realizaron pruebas biomédicas. Sin embargo, si se toma en cuenta la estrecha relación del Asma con el equilibrio de las aminas, no puede descartarse esta hipótesis neurológica como posible explicación de la relación Asma -TDAH.

Por otra parte, **los problemas de escritura y de motricidad** (ver tabla 28, pp.171) demuestran que estas precurrentes básicas (la motricidad fina y gruesa) están afectadas desde muy temprano, lo cual es verificado por los padres en el primer año de vida. Estos síntomas revelan una inmadurez del sistema nervioso que se relaciona con la afectación - de diverso origen- de los ganglios basales, núcleos encargados de la modulación del movimiento junto con el cerebelo y la corteza cerebral que forman el sistema motor. Quizá por esta razón el niño TDAH desarrolla comorbilidades relacionadas con problemas de aprendizaje, tics e irritabilidad-agitación, entre otras.

Los problemas de apetito y sueño (ver tabla 28, pp.171) vienen desarrollándose desde el nacimiento –ya fueron comentados como parte de los rasgos de neurodesarrollo del primer año-, y los padres lo siguen reportando después del primer año como un problema. Sin embargo, debe recordarse que desde el nacimiento hubo dificultades para instaurar estas rutinas; de manera que, en el primer año, ya se ha agravado el problema. Estas dos noxas constituyen, en parte, las manifestaciones de dos rasgos temperamentales denominados reactividad y regulación (Nigg, Goldsmith y Sachek, 2004).

Enfocándonos en la reactividad, se considera que ésta puede ser de acercamiento o alejamiento al objeto motivante, así como también puede tener un valor reforzante positivo o negativo. Entre estas dos dimensiones

encontraremos comportamientos de aproximación negativa que suelen ocurrir en el desarrollo temprano del niño TDAH, tales como irritabilidad, dificultad en ser consolado, activo y tozudo; en total contraste con la reactividad de aproximación positiva, que cuenta con los rasgos: alegre, cariñoso, fácil de consolar y espabilado (atento); rasgos que caracterizaron al grupo Control de este estudio. Siendo ésta la reactividad característica de la muestra TDAH en estudio, se puede prever problemas en el aprendizaje de las cadenas de comportamiento relacionadas con la rutina alimentaria o del sueño, lo cual generará problemas de desregulación en el niño, dificultando el aprendizaje de conductas reconfortantes (autocuidado, juego), el aprendizaje instrumental, propiamente dicho (búsqueda de recompensas), o la reevaluación cognitiva (conducta opuesta a la perseveración o tozudez).

Los problemas de regulación de conductas y ritmos circadianos pueden ser explicados en su dimensión fisiopatológica y psicopatológica. La fisiopatológica puede responderse por la teoría de la toxicidad de la bilirrubina, que afecta tanto al sistema nervioso como al digestivo, también por la teoría inmunológica PANDAS, o por ambas. Por otro lado, la psicopatológica considera que los problemas de desregulación son precurrentes de un bajo control de impulsos e incapacidad para autocalmarse (autocontrol o inhibición), síntomas cognitivos y emocionales que dependen, en ese momento del neurodesarrollo, de los padres y del tipo de apego que ellos desarrollen con el niño durante la administración de los cuidados regulares.

Los factores **hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas** (ver tabla 28, pp.171) pueden relacionarse con la hiperactividad e impulsividad, lo que aumenta la probabilidad de accidentes en estos niños (Capdevilla-Brophy, *et al.*, 2007).

Estos hallazgos sugieren la necesidad de intervenciones clínicas tempranas dirigidas a observar y tratar el trastorno una vez que empieza a manifestarse. La propuesta puede resultar polémica en tanto que el

diagnóstico del TDAH parte de un criterio basado en la edad de 6 años, tal y como lo define el DSM-IV-TR, y se le administra tratamiento formal, específicamente de tipo farmacológico, a partir de esta edad aproximadamente, según la severidad de los síntomas. Sin embargo, el tratamiento del TDAH no sólo es farmacológico, y dado que la intervención temprana con fármacos no es recomendada, debe considerarse el diseño de programas de intervención a los padres, cuidadores y personal de la salud para estar atentos a los síntomas y noxas asociadas a la aparición del TDAH. Si los padres, el personal de salud, cuidadores y maestros no identifican y valoran estos indicios tempranos (aunque sí los sufren y los reportan, tal y como se ha demostrado), y sólo los vuelven a considerar, como suele ocurrir, en la edad de la escolaridad, entonces, el diagnóstico se convierte en una sorpresa para el pediatra y en un trauma para los padres y el niño, a pesar de que los síntomas han resonado desde el primer año de vida. La recomendación que se desprende de este estudio es la necesidad de la evaluación temprana de los síntomas y el desarrollo de programas de psicoeducación sobre aspectos del temperamento del niño, hábitos, frecuencia de enfermedades, como asma, alergias, infecciones por estreptococos o motricidad.

2. Discusión sobre la heredabilidad del TDAH, a partir del diagnóstico retrospectivo basado en el cuestionario TDAH Wender-Utah Scale Rates, aplicado a los padres del grupo casos TDAH

Los estudios familiares parecen ser categóricos sobre la influencia genética del TDAH; sin embargo, tienen como principal problema el no poder distinguir bien entre los factores ambientales y genéticos, por lo que podrían sobrevalorar la influencia genética. Sin embargo, la primera parte del trabajo ha respondido claramente las hipótesis relacionadas con los efectos de factores perinatales, los que se han expresado significativamente en los niños del subtipo combinado. La discusión que continúa se basa en una reflexión sobre la heredabilidad del TDAH desde los resultados de la escala Wender – Utah.

Del estudio parcial ¹⁹de familia realizado, está claramente establecido que existe una relación significativa entre el padre con posible diagnóstico TDAH y los niños inatentos. El hallazgo tiene significación estadística, por lo que podría hablarse de una predominancia del aporte del padre a la segunda generación de sexo masculino. Este resultado coincide con el de Romero Ogawa (Romero Ogawa, *et al.*, 2002), donde la correlación entre el género del progenitor y el sexo del niño TDAH fue significativa en el caso de los varones.

El segundo hallazgo significativo fue la relación entre padres que no obtuvieron 34 puntos o más en la escala WURS y niños del subtipo combinado. Se puede interpretar, en general, que el subtipo combinado correspondiente al fenotipo heterogéneo del TDAH posee menor carga hereditaria que el fenotipo inatento. De hecho, toda la etiología estudiada en la primera parte de la investigación, relacionada con los eventos pre, para y post natales -eventos cuya naturaleza es básicamente ambiental del tipo bio-psico-social-, está altamente correlacionada con las historias de niños del subtipo combinado; en total contraste con el subtipo inatento que es el grupo con menos noxas perinatales reportadas, pero con precariedad de tipo biológico en el primer y segundo año y alta correlación con padres que poseen diagnóstico retrospectivo de TDAH. Este resultado también ha sido reportado por Serrano (Serrano, *et al.*, 2003), quien encontró que las formas comórbidas de TDAH presentaron mayor correlación con complicaciones perinatales que las formas puras (inatento e hiperactivo), que están más asociadas a la herencia familiar del trastorno.

El tercer hallazgo es el alto porcentaje de niños Caso con un padre, una madre o ambos con posible diagnóstico TDAH, que alcanzó un 66%, lo cual constituye más de la mitad de la muestra de padres de niños Caso. Este es un resultado que cuestiona la validez de lo que ha medido el instrumento en los padres cuando éstos han obtenido un puntaje igual o mayor que 34.

¹⁹ Decimos parcial porque no hemos estudiado a todos los miembros de la segunda generación, solo al niño Caso y su primera generación. Sin embargo, sí indagamos si hubo o hay en el presente psicopatología diagnosticada en alguno o en ambos padres, lo cual puede verse en el anexo.

Cabe aclarar que la cumplimentación del WURS se llevó a cabo bajo la modalidad de encuesta a profundidad y no como cuestionario auto administrado, ya que la escala WURS no ha sido validada en la población venezolana. El encuestador dio las instrucciones y solicitó al padre que se remontara a su 6 y 12 años, solicitándole, ante cada ítem, que valorara su respuesta según la escala Likert. Se observó la dificultad que suponía el recuerdo de esa época. En oportunidades reportaron recordar más los 15 años y la adolescencia tardía, por lo que dichos padres informaron más de los síntomas que persistieron luego de los 12 años que de los defintorios del trastorno, tomando en cuenta que la aparición de los mismos ocurre, como se ha demostrado, antes de los 6 años. Por otra parte, se recabó información sobre diagnósticos realizados por los departamentos de psiquiatría a los padres de la muestra Casos. La tabla 40 recoge dicha información y puede observarse una alta frecuencia de diagnósticos relacionados con rasgos del TDAH, con el TDAH propiamente dicho y con otros trastornos comórbidos muy asociados a éste, como lo son los trastornos de comportamiento y las adicciones.

Tabla 40: Diagnósticos obtenidos de las historias clínicas de los padres de niños Caso participantes en el estudio.

MORBILIDAD	COMBINADO		HIPERACTIVO		INATENTO		sumatoria
	MADRE	PADRE	MADRE	PADRE	MADRE	PADRE	
Trastorno de personalidad	2	2					4
Depresión		2					2
Adicciones		3		1		2	6
Rasgos de Inatención		2			2		4
Rasgos de Hiperactividad-impulsividad	7	4	2	1	2	3	19
TDAH diagnosticado	2		1	1	2		6
Trastornos del comportamiento		3				3	6
Trastornos del ánimo		2				1	3
Epilepsia	1						1
Trastornos de ansiedad	2						2
n madres padres	14	18	3	3	6	9	53
n familias x subtipo	29		7		14		

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

El 66% de los padres obtuvieron 34 o más puntos en la escala y más del 50% (53 padres o madres de 100 encuestados) tienen diagnósticos TDAH o de trastornos comórbidos. Podría afirmarse que la hipótesis sobre la heredabilidad del TDAH se sostiene con estas evidencias. Ambos porcentajes reflejan padres con psicopatología posible TDAH, de control de impulsos, o ambas, cuya influencia no puede negarse. La literatura sobre estudios de familia confirma que hay una elevada prevalencia de TDAH entre los miembros de familia de pacientes con el trastorno (Faraone *et al.*, 2004). En estudios retrospectivos se ha encontrado que el riesgo de un niño de padecer la enfermedad es de 2 a 8 veces mayor cuando los padres la han padecido; sucediendo lo mismo entre los hermanos biológicos. También se ha determinado que el riesgo de un niño de padecer el TDAH si uno de los padres lo ha padecido oscila entre el 60 y 90 % (Waldman *et al.*, 2006).

Complementando los hallazgos anteriores, este trabajo profundizó en el estudio de los factores o fenotipos conductuales que mide la escala WURS, en cómo se manifestaron dichos fenotipos en los padres y en la asociación de esto con el subtipo del hijo. Se recordará que el análisis de varianza mostró tres variables importantes en la etiología del TDAH: 1.- la influencia del padre es relevante respecto de la madre, 2.- el factor o fenotipo representativo es el impulso en sus dos variantes: impulsividad-trastorno de comportamiento (Factor II del WURS); en segundo lugar, impulsividad – hiperactividad (Factor III del WURS), y, por último, 3.- los subtipos más asociados a la presencia de estos fenotipos en el padre son: el hiperactivo en primer lugar y el inatento en segundo lugar. El combinado nunca resultó relevante. Estos resultados obligan una reflexión sobre el contenido y la estructura de la escala WURS.

Se recordará que el cuestionario comienza con 9 *ítems* que indagan malestar emocional subjetivo (factor I). Es una parte del cuestionario que tiene mucho peso con respecto al resto no sólo por el número de *ítems*, sino también por la presentación al principio del cuestionario. En términos porcentuales el malestar emocional representa el 36% del cuestionario y no es uno de los factores definitorios del trastorno, de acuerdo con el DSM-VI-TR. Esta observación ya ha sido realizada antes por Pedrero Pérez, Puerta García, Olivar Arroyo, Lagares Roibas y Pérez López (2004), a propósito del diagnóstico retrospectivo de una población de pacientes adultos adictos.

En lo que respecta al factor II, que es impulsividad-trastorno del comportamiento, los 7 *ítems* representan el 28% del total. Para el factor III, que es impulsividad-hiperactividad, hay 5 *ítems* que representan el 20% y los 4 *ítems* restantes que miden el factor IV, dificultades atencionales, representan el 16%. Se puede derivar, de los porcentajes de cada factor y del orden de presentación de dichos *ítems* en la prueba, que el cuestionario da mayor peso al malestar emocional subjetivo y a la impulsividad-trastorno de comportamiento que a los síntomas centrales del TDAH (impulsividad- hiperactividad y atención), que están representados en menor proporción. En este sentido, esas 2 sub-escalas

del Wender – Utah, que miden una sintomatología que no es propia del TDAH, pudieran incrementar el grupo de sujetos que se hace acreedor del diagnóstico retrospectivo de TDAH, cuando, probablemente, son padres que presentaron el TDAH y/u otros trastornos. Los autores que validaron la prueba (Rodríguez Jiménez *et al.*, 2001) reconocen que podrían estar menos representados padres en los que predomine el déficit de atención y no la impulsividad. Ellos realizaron un aumento en el número de *ítems* en este factor, pero no mejoró la sensibilidad y especificidad y les disminuyó la coherencia clínica del análisis factorial. Los autores reconocen este desbalance, pero la escala ha comprobado su utilidad para diferenciar a un subgrupo de pacientes adictos que tienen antecedentes TDAH en la infancia.

En la presente investigación resultó que el factor descollante fue impulsividad-trastornos del comportamiento y en segundo lugar impulsividad hiperactividad. No ocurrió, como podría esperarse, que el Factor I, problemas emocionales subjetivos, sobresaliera por estar sobrerrepresentado en el cuestionario o que el Factor II, impulsividad hiperactividad, sobresaliera por ser un fenotipo inherente al TDAH. Aún más, al hacer el análisis de varianza con respecto a la variable origen (padre), el factor II sobresale nuevamente y vuelve a ser relevante al correlacionarlo con la variable origen (padre) y la variable subtipos (hiperactivo). La tabla 41 resume las correlaciones aportadas por el análisis de varianza, en orden de significación estadística.

Tabla 41: Resultado de las correlaciones Factor-Origen-Subtipo TDAH provenientes del análisis de varianza de las respuestas a la escala 4 de WURS. La correlación en azul es significativa al p igual o inferior a 0,001. Las correlaciones en verde son cercanas a la significación.

RESUMEN DE RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE VARIANZA		
FACTOR	ORIGEN	SUBTIPO
II (Impulso-T. comportamiento)	PADRE	HIPERACTIVO
III (Impulso-hiperactividad)	PADRE	HIPERACTIVO
II (Impulso-T. comportamiento)	PADRE	INATENTO
I (problemas emocionales Subjetivos)	PADRE	HIPERACTIVO

FUENTE: Diseño, Cálculos y Datos Propios.

Surgen varias interrogantes al observar la tabla:

1.- Respecto al factor II: ¿Resulta sostenible que la prevalencia del factor II, impulsividad- trastorno de comportamiento, sobre el factor III, impulsividad-hiperactividad, sea interpretada como rasgo idiosincrático de la población venezolana?

2.- Respecto a los subtipos: ¿podría afirmarse que la heredabilidad es más probable en los subtipos homogéneos (hiperactivo e inatento) que en el heterogéneo (combinado)?

3.- ¿Qué pasó con el factor IV dificultades de atención?

Con respecto a la primera interrogante, el presente hallazgo debe interpretarse desde el esquema bio-psico-social. Desde el punto de vista biológico, la evidencia bibliográfica revisada sostiene que la variabilidad del rasgo hiperactividad-impulsividad es preponderante sobre otros rasgos (inatención, emotividad negativa y trastornos del comportamiento), que es heredada en torno al 70 o 90 % de los casos, y dicha contribución puede incrementarse cuanto más extrema sea la manifestación clínica de dicho rasgo

en los progenitores (Molano-Bilbao, *et al.*, 2009). Los resultados del presente trabajo no van en esta dirección. Nutt (Nutt, *et al.*, 2006), por su parte, refiere que el rasgo impulso-trastorno de comportamiento está fuertemente asociado con la extensión y severidad de la sintomatología del TDAH y aún más con el consumo de sustancias que propicia la conducta impulsiva y transgresiva. Esta es una explicación que se ajusta más, debido a que el análisis es retrospectivo y la respuesta de los padres coincide con la auto-observación de la evolución del TDAH.

Otra conclusión de tipo biológico que se deriva de este hallazgo es que padres de niños hiperactivos o inatentos con una predominancia del fenotipo impulsivo con trastorno de comportamiento los categoriza como familias de alto riesgo genético para un trastorno, en el que el control de impulsos y dificultades en la interacción son los síntomas cardinales. El TDAH califica con alta probabilidad de heredabilidad en estas condiciones. Adicionalmente, la prevalencia de estos dos fenotipos impulsivos tiene implicaciones de tipo psicobiológico. Si, según los diagnósticos retrospectivos, estos padres actuaron con conductas perturbadoras e impulsivas, que posteriormente los colocaban en situación des-adaptativa y con su consecuente malestar emocional, entonces, se puede inferir que el origen del problema también está en las estructuras corticales. Es bien conocido que los lóbulos frontales son los encargados de las funciones ejecutivas y la inhibición, y que dependen del sistema dopaminérgico mesolímbicocortical para su adecuado funcionamiento. Se sabe también que los lóbulos frontales están interconectados al sistema límbico a través del cíngulo y éste al prefrontal, de manera que la emocionalidad negativa inhibirá el buen funcionamiento prefrontal produciendo conductas disruptivas, de evitación, de búsqueda de estimulación novedosa que son comunes al TDAH. Los padres que responden a este patrón hipotético corresponderán, adecuadamente, a un trastorno relacionado con la desinhibición o control de impulsos, donde los genes que están más probablemente involucrados son:

- Los receptores de la Dopamina: el DRD4, particularmente asociado a altos niveles de impulsividad; el DRD1 que controla los receptores en el cortex prefrontal y en el núcleo estriado asociado a la hiperactividad.
- Los transportadores de Dopamina: el DAT1 densamente distribuido en el estriado y el *accumbens*, asociado a deficiencias en la inhibición conductual cuando no aumenta la disponibilidad de dopamina en la hendidura sináptica.
- Los receptores Adrenérgicos: El ADRA2A, cuyo alelo G está muy asociado a la aparición del trastorno oposicionista desafiante o síntomas de trastorno de conducta asociados al TDAH.
- El transportador de Serotonina: el gen que codifica para este transportador, el 5HTT está asociado a gran variedad de trastornos psiquiátricos, entre los que se encuentran comportamientos agresivos e impulsivos.
- Los transportadores de la serotonina: de acuerdo con la hipótesis de la implicación del sistema serotoninérgico en la etiopatogenia del TDAH, estos genes (HTR1B y HTR2A) modulan los efectos de las concentraciones de serotonina en la sinapsis y la consecuente hiperactividad- impulsividad.

Por otra parte, desde un punto de vista psico-social, la prevalencia del fenotipo impulsivo-trastorno de comportamiento sobre el impulsivo- hiperactividad sí responde a la expresión particular del trastorno en la sociedad venezolana, donde los padres se identifican más con la impulsividad asociada a la violencia que a la irracionalidad y falta de autocontrol. También el contexto social influye en la expresión de los síntomas, sobre todo en una población catalogada como la primera más violenta de Latinoamérica y la tercera del mundo, con 16.600

homicidios en el año 2010 y más de 150.000 en los últimos doce años (Informe del Observatorio Venezolano de la Violencia, O.V.V. 2011).

Con respecto a la segunda interrogante, las evidencias apuntan a que los subtipos tienen diferentes pesos en lo que se refiere al aporte ambiental o genético. El subtipo combinado está altamente asociado a factores etiológicos perinatales, mientras que los subtipos inatento e hiperactivo resultaron asociados positivamente al padre con diagnóstico TDAH retrospectivo.

En la tercera interrogante referida al factor IV, dificultades atencionales, los resultados demuestran que dicho factor es subestimado por los padres, debido quizá a su poca representatividad en la escala WURS (4 ítems ubicados al final de la prueba).

Confirmando en este estudio la influencia de la historia familiar de rasgos asociados al TDAH y sumando los factores etiológicos de tipo ambiental que hemos estudiado en el primer objetivo de esta tesis, podemos pensar que la muestra aquí estudiada conjuga, con alta probabilidad, todas las fuentes que predisponen y hacen posible la presencia del TDAH. Si el modelo de correlación gen ambiente para enfermedades psicopatológicas es aplicable al TDAH, podría concluirse que los niños TDAH de esta muestra tienen alta probabilidad de vulnerabilidad genética, y la manifestaron, dada la amplia variabilidad ambiental que les fue aportada al presentar complicaciones significativas durante la gestación, en el momento del nacimiento y durante el primer año del neurodesarrollo.

La correlación gen-ambiente está referida a las variaciones de la responsabilidad genética que estarán directamente asociadas con variaciones en condiciones ambientales específicas. El presente estudio le da mayor importancia a este contexto teórico que a la interacción gen-ambiente (GxA), debido a que la metodología para determinar una interacción GxA requiere de estudios de gemelos mono cigotos, di cigotos o de estudios moleculares, pues la responsabilidad genética debe ser demostrada prioritariamente. En este

estudio familiar se han mostrado suficientes datos para determinar que un porcentaje de los padres presentan un fenotipo relacionado con psicopatología impulsiva y ello permite inferir los tipos de correlaciones (pasivas, evocativas, activas) que desarrollaron y continuarán en el futuro. Se enfocará la correlación pasiva, a la cual se circunscribe este estudio, derivando 3 reflexiones:

1.- La presencia de alguna psicopatología en un porcentaje importante de padres de la muestra de niños Caso. Este aspecto es frecuentemente mencionado en la bibliografía como un simple pero buen indicador de riesgo para el niño a tener la misma psicopatología. De hecho, esta evidencia constituye la base de la mayoría de los estudios de tipo longitudinal que investigan riesgo de padecimiento de enfermedades: padres criminales es un predictor de alto riesgo de niños con comportamiento antisocial y retardo mental leve. Rutter lo presenta como una alta probabilidad de herencia familiar, por ejemplo (Rutter *et al.*, 1997).

2.- La forma de la patología del padre involucra un componente genético que será relevante en la forma del desorden que presente el niño. Ya se ha mencionado que el factor impulsividad tiene alta heredabilidad y los padres que han obtenido alto puntaje se han identificado con 2 de los 4 factores de la WURS que miden impulsividad.

3.- Esta forma en la que aparece la patología del padre (problemas de impulsividad-trastornos del comportamiento e impulsividad- hiperactividad) está asociada con una seria distorsión en las relaciones familiares (manifiesta en otros indicadores como: el estrés perinatal, imposibilidad de establecer regulaciones de horarios, hábitos, etc.), lo cual acarrea mayores riesgos psiquiátricos en el niño, aun cuando esto ocurra en ausencia de trastorno mental del padre.

Se proponen dos posibles conclusiones desde la teoría de la relación gen-ambiente:

1.- O bien el TDAH en el niño se explica por un desorden psicopatológico en el padre que es mediado ambientalmente, en otras palabras, la ruta de la influencia opera indirectamente a través de la creación de riesgos ambientales, como ocurre con los efectos de padres alcohólicos, pérdida parental y riesgo de alcoholismo en el niño, por ejemplo.

2.- O, de otra forma, lo que parece ser un riesgo ambiental importante (que lo hemos indagado exhaustivamente durante todo el período perinatal) puede ser, más bien el reflejo de la mediación genética presente en los padres, en otras palabras, el factor ambiente es un epifenómeno, un factor acompañante de la responsabilidad genética y no tiene un impacto de riesgo directo en el niño.

En cualquiera de los dos casos, la influencia del trastorno varía según la mediación del factor gen o el factor ambiente. Los riesgos de psicopatología en un niño con padre con enfermedad mental inciden en un amplio rango de psicopatologías, no sólo para el TDAH. En este caso, teniendo una proporción de padres tan importante que se identifica con 2 factores asociados al TDAH y con diagnóstico de enfermedad, sí podría suponerse que la forma del trastorno en los padres se correlaciona con la de los niños y que el alto riesgo ambiental vivido en la muestra, y descrito a través de las noxas, dan un cuadro más claro de la etiología del TDAH desde la perspectiva del modelo de correlación gen-ambiente.

VI CONCLUSIONES

Las conclusiones que se derivan del presente estudio son las siguientes:

1. Luego de una revisión bibliográfica exhaustiva sobre las investigaciones realizadas en Venezuela relacionadas con el TDAH, se ha encontrado que el presente estudio es el primero que indaga y describe los factores etiológicos asociados al TDAH en una muestra de niños Caso que residen en la región central venezolana (Distrito Capital y Estados Aragua, Carabobo y Miranda), que asisten a la consulta de dos hospitales importantes del Distrito Capital (Hospital Miguel Pérez Carreño y Hospital Vargas de Caracas).
2. La muestra de casos estudiada se caracteriza por una prevalencia del trastorno en niños (80% niños, 20% niñas), lo cual es coherente con los hallazgos de otro estudio venezolano en la región occidental (66,75% niños, 33,25% niñas) y, en general, va en la línea de los hallazgos reportados por la literatura sobre TDAH en otros países (EEUU y Europa) donde la incidencia en los niños es cuatro veces mayor que en las niñas.
3. El subtipo Combinado tiene mayor representación en la muestra (58%), siguiéndole el Inatento (28%) y luego el Hiperactivo (14%). La prevalencia del subtipo Combinado es también una tendencia general descrita por la literatura en otras poblaciones del mundo: en la población de la región occidental venezolana el subtipo combinado tiene una prevalencia de 76% y la población española reporta el 65%.
4. De los 55 factores indagados, 28 resultaron estadísticamente significativos en el presente estudio. De ese total, 13 (el 50% aproximadamente) correspondieron al período *pre, para y natal* propiamente dicho. Este resultado tiene gran significación clínica, pues el 50% de los factores de riesgo de patogenia se ubican en un período en el cual la prevención está en manos de la madre y del equipo interdisciplinario que cuida de su salud antes, durante la gestación y en el momento del parto.

5. Las 15 noxas restantes, de las 28 mencionadas, se relacionan con problemas de salud del niño recién nacido y rasgos de temperamento que están presentes muy tempranamente, durante el primer año. Este hallazgo indica que, la variada sintomatología reportada (asma, alergias, problemas motrices y problemas asociados al temperamento) es altamente predictiva (con una posibilidad de error p inferior a 0,05) de la presencia del TDAH en la muestra estudiada.

6. Según el momento histórico del desarrollo perinatal, las noxas más reportadas en esta muestra y que presentaron alta correlación con el TDAH son:

- *Historia de embarazos*: los factores altamente asociados al TDAH en esta muestra y que han sido constatados en otras poblaciones (española y colombiana) son: *Vómitos durante el embarazo, Amenaza de aborto y Aumento de peso mayor de 12Kg.*
- *Características del parto y nacimiento*: los factores altamente asociados al TDAH fueron: *Cesárea, Forceps y Necesidad de oxígeno* (estadísticamente significativos en toda la muestra Casos), seguido de *Problemas de vuelta de cordón umbilical, Ictericia, Necesidad de oxígeno y Necesidad de hospitalización en los primeros 4 días de nacido* (estadísticamente significativos para el subtipo Combinado). Otras noxas reportadas por la literatura que relacionan el diagnóstico de TDAH con Bajo peso al nacer y Prematuro no mostraron discrepancia estadísticamente significativa entre la muestra de Casos y Control de este estudio. *Uno de los hallazgos de esta investigación es la identificación y valoración de las variables obstétricas como factores etiológicos altamente predisponentes al TDAH.*
- *Estado del bebé en el momento del parto y estado de salud y temperamento del niño (desarrollo neuropsicológico del niño en el primer año de vida)*: los resultados demostraron que el niño TDAH venezolano presenta características típicas de hiperactividad desde muy temprana

edad y los padres las recuerdan claramente. Unido a lo anterior se observó una alta reactividad emocional (más activo y tozudo; menos cariñoso, alegre y espabilado que el grupo Control) y una baja regularidad de hábitos (dificultades para regular horarios de sueño y de alimentación), lo que es un comportamiento altamente predictivo del TDAH en niños venezolanos, según se desprende del presente estudio.

- *Estrés Perinatal:* se demuestra que factores como *Dificultades personales, Muerte, Problemas de pareja, Hijo o embarazo no deseado y Problemas nerviosos* están muy asociados a la condición TDAH. *Es estadísticamente significativa la expresión del estrés prenatal en las madres del presente estudio, en consecuencia, los hijos estuvieron sometidos a una alta vulnerabilidad biológica causada por los intercambios hormonales (Cortisol) de la madre con la sangre del niño, ocasionando muy probablemente la sobre activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal del niño.*
- *Enfermedades del Primer Año:* en los 3 estudios comparados con la presente investigación (Capedeville-Brophy, 2007, Sztul 2009 y Barradas 2009) son estadísticamente significativos los porcentajes de *Asma, Alergias, Infecciones de oído, Problemas de escritura, Torpeza motriz, Problemas de apetito y sueño y Hospitalizaciones frecuentes.* Esta variedad de síntomas y enfermedades que se presentan en el primer año es predictiva de la presencia del trastorno en esta muestra. Siendo así, la acción clínica a tomar será: desarrollar estrategias de intervención tempranas dirigidas a observar, evaluar, y diagnosticar el trastorno una vez que empieza a manifestarse. Quizá el tratamiento médico no pueda ser aplicado al niño dada su temprana edad, pero sí a los padres y cuidadores a través de programas de psicoeducación, diseñados especialmente para prevenir, evaluar y cuidar síntomas como los referidos.
- El Asma en particular resultó ser una de las enfermedades más frecuentes en la muestra y la evidencia clínica sugiere que ambos

trastornos pueden estar asociados por la tesis neuroendocrina de la variabilidad de la serotonina. La precaución a tomar está relacionada con el uso de terapias que no incluyan corticoesteroides.

7. En lo que se refiere a la correlación de las noxas y los subtipos, el subtipo Combinado presenta mayor número de noxas (28 noxas) de naturaleza bio-psico- sociales y todas son estadísticamente significativas. Le sigue, el subtipo Hiperactivo con menor número de noxas (16 noxas) y no significativas estadísticamente. En el subtipo Inatento (8 noxas) las condiciones biológicas marcan su efecto en el momento del parto (es el subtipo más afectado por ictericia y falta de oxígeno), presentando el mayor número de casos con problemas en las áreas de regulación, como también problemas de motricidad fina y de audición, funciones precurrentes en el desarrollo de capacidades atencionales asociadas al área académica. *Se concluye que el subtipo Combinado es el más heterogéneo en su etiología respecto al subtipo Inatento, el cual está más homogéneamente afectados por la condición biológica.*

8. El segundo objetivo de esta investigación fue determinar la heredabilidad del trastorno, luego de administrar la escala WURS como instrumento de diagnóstico retrospectivo del TDAH en los padres de los niños Caso. Los hallazgos fueron:

- Existe una relación, estadísticamente significativa, entre padre con posible diagnóstico TDAH y niño inatento. En otras palabras, existe una predominancia del aporte del padre con diagnóstico retrospectivo de TDAH a la segunda generación de sexo masculino en el subtipo Inatento. Este hallazgo refuerza la conclusión anterior según la cual el subtipo Inatento se presenta más homogéneo en su etiología biológica, en comparación con el subtipo Combinado, que está afectado por factores de variedad bio-psico-social asociados a las fases pre, para y post-natal.

El segundo hallazgo importante del estudio de heredabilidad y que, nuevamente, refuerza esta tesis fue: *padres que no obtuvieron diagnóstico retrospectivo de TDAH se correlacionan con niños TDAH Combinado. En conclusión, se demuestra un mayor aporte genético del padre que de la madre y con mayor énfasis en el subtipo Inatento que en el Combinado.*

- La alta frecuencia de padres que aplicaron al diagnóstico retrospectivo con la WURS refleja la identificación de la sintomatología paterna con una similar a la del TDAH del niño. El fenotipo conductual más heredable, según esta investigación, es Impulsividad-Trastorno del Comportamiento aportado por el padre de hijo hiperactivo, seguido de Impulsividad-Hiperactividad aportado igualmente por el padre de hijo hiperactivo y por último, el fenotipo Impulsividad-Trastorno de Comportamiento aportado por el padre de hijo inatento. Queda demostrada, en primer lugar, que la heredabilidad es de padres a hijos; en segundo lugar, que el fenotipo con el que suelen identificarse los padres es Impulsividad-Trastorno del comportamiento más que con el fenotipo Impulsividad-Hiperactividad, el cual es definitorio del trastorno. Este hallazgo se integra al conjunto de resultados al revisar las historias clínicas disponibles de los padres, las cuales demostraron la presencia de comorbilidades como adicción, trastornos de personalidad, trastornos del comportamiento, sintomatología de hiperactividad o inatención y otras manifestaciones asociadas o con diagnóstico franco de TDAH. También tiene implicaciones de tipo psicosocial, en tanto que el contexto social venezolano ha descollado en los últimos 12 años por la violencia social.

9. Este es un estudio ilustrativo de la correlación gen ambiente en el TDAH. Confirmando la heredabilidad de los rasgos asociados con el TDAH y sumando los factores etiológicos de tipo perinatal estudiados en el primer objetivo de esta

tesis, puede pensarse que la muestra observada conjuga, con alta probabilidad, todas las fuentes genéticas y ambientales que predisponen y hacen posible la presencia del TDAH.

10. Comprobada como está la etiología ambiental y genética del TDAH, es lógico considerar que todo trabajo de prevención y /o educación que se realice para concientizar sobre estos riesgos y comorbilidades a los padres, al equipo de profesionales de la salud y al maestro podría actuar como un protector de la vulnerabilidad al TDAH.

VII RECOMENDACIONES

Sería de sumo interés que en una investigación posterior se indagaran los factores estresantes perinatales relacionados con el consumo de sustancias, ya que en esta investigación, y en relación a este factor, observamos que las madres encuestadas no se mostraban motivadas a responder a dichos cuestionamientos por razones, sospechamos, de temor o vergüenza a los juicios o críticas que pudieran generar en el observador.

En una nueva investigación la selección de la muestra de Casos debería ser aleatorizada, así como sería conveniente que la muestra de Controles asistiera a los mismos centros hospitalarios. Esto con el fin de homogeneizar la muestra, y, de paso, permitir de esta forma controlar un estatus socioeconómico de la misma.

Respecto al estudio de familia, se recomendaría ampliar la información sobre la primera y segunda generación, involucrando en el estudio a padres y hermanos y preguntar sobre patologías hereditarias, como asma y alergias, que están altamente asociadas al TDAH.

Para dar mayor confiabilidad a la información recabada *expo-facto*, sería imprescindible, en una próxima investigación, hacer entrevistas a los abuelos y así confirmar el diagnóstico retrospectivo de los padres. Emplear una escala como la de Connors para padres es una buena estrategia para complementar el diagnóstico retrospectivo con la WURS.

El método de evaluación o de recolección de datos fue la entrevista a profundidad, esto con el fin de evitar problemas de interpretación o de comprensión de los participantes. Este método tuvo sus ventajas, en tanto que permitió verificar si el informante comprendió la información solicitada, además de abundar en detalles; sin embargo, fue muy costoso desde el punto de vista del tiempo dedicado a recabar la información por un solo observador. En una

nueva oportunidad, los cuestionarios debieran ser validados para la población venezolana y utilizarlos según la modalidad autoadministrada.

Debido a que TDAH no puede ser diagnosticado confiablemente antes de los 4 años de edad, sería interesante continuar la investigación sobre los rasgos temperamentales asociados a dicho trastorno. Estos estudios contribuirían a definir los precursores del TDAH en el niño en sus primeros dos años de vida o antes de iniciarse el periodo pre-escolar. Además permitirían apreciar la influencia de los procesos biológicos y sociales involucrados en el desarrollo, remisión y exacerbación de los síntomas del TDAH.

En una continuación de este estudio debiera contemplarse la evaluación neuropsicológica del Grupo Casos, con el fin de arribar a conclusiones contundentes sobre las noxas que afectaron el funcionamiento cognitivo del niño TDAH.

El valor heurístico del presente estudio va en la dirección de diseñar programas de prevención e intervención temprana. Conocer los factores etiológicos asociados a un trastorno como el TDAH, que permanece toda la infancia hasta la adultez, es crucial para facilitar el desarrollo y evitar la discapacidad del individuo que lo sufre. Como en todo programa de educación, la información sobre el origen, desarrollo, comorbilidades, evaluación, tratamiento farmacológico y psicoterapéutico son de vital importancia, al igual que la orientación en las áreas de pensamiento, motivación, aprendizaje y manejo conductual del niño TDAH para padres, cuidadores, profesionales de la salud y maestros.

VIII REFERENCIAS

Alfonzo Riera, María de los Ángeles (2010). “El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y la comprensión lectora: Enfocar en el aprendizaje.” Trabajo presentado para optar por el diploma de estudios avanzados en Neurociencia (DEA). Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina.

Arango, I. J.C. (2007) *Rehabilitación neuropsicológica*. México: Manual Moderno.

Arango, I. J.C. (S/F) “Rehabilitación de las funciones ejecutivas”. En http://neurociencia.udea.edu.co/revneuro_vol18_num_1_14.pdf.

Arnsten, A. F. & Li, B.M. (2005). Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influence on Prefrontal Cortical Function. *Biological Psychiatry*, 57, 11, 1377-1384.

Barker, D.J.P. (1998). “In Uterus Programming of Chronic Disease. *Clinical Science*, 95, 115-128.

Barkley R. (1997). *Niños desafiantes. Material de evaluación y folletos para los padres*. Traducción al Español por José Bauermeister y Asociados. New York: The Guilford Press.

Barkley, R. (1998). “El desorden de hiperactividad y déficit de atención”. *Investigación y Ciencia*, Noviembre, 48-53.

Barkley, R.A. & Biederman, J. (1997). “Towards a Broader Definition of the Age of onset Criterion for Attention Deficit Hyperactivity Disorder”. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 9, 1204-1210.

Barradas, S. (2009). “Estudio exploratorio sobre los factores perinatales estresantes asociados al TDAH en el niño”. Trabajo de investigación para optar por el Diploma de Estudios Avanzados del Doctorado en Neurociencia. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Madrid.

Berroterán, O. (1979). “Curvas de peso del recién nacido”. *Revista de Obstetricia y Ginecología Venezolana*, 39,139.

Berroterán, O. (1982) *Talla del recién nacido. Actualidades en reproducción humana y perinatología*. Bogota: Editorial Lerner.

Biederman, M.D., Faraone, S., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., Sprich-Buckminster, S., Udaglia, K., Jellinek, M., Steingard, R., Spencer, T., Norman D., Kolodny, R., Kraus, I., Perrin, J., Keller M. & Tsuang, M. (1992). "Further Evidence for Family-genetic Risk Factors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Patterns of Comorbidity in Probands and Relatives in Psychiatrically and Pediatrically Referred Samples". *Archives of Genetic Psychiatry*, 49, 728-738.

Biederman, J. Milberger, S. Faraone, S. Guite J. y Warburton R. (1994) Associations between Childhood Asthma and ADHD: "Issues of Psychiatric Comorbidity and Familiality". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 842-848.

Capdevilla-Brophy, C., Navarro-Pastor, J.B., Artigas-Pallarés, J. & Obiols-Llandrich, J. (2007). "Complicaciones obstétricas y médicas en el Trastorno de Déficit Atencional/Hiperactividad (TDAH): ¿Hay diferencias entre los sub-tipos?" *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 7, 3, 679-695.

Capdevila-Brophy, C., Artigas Payares, J., Ramírez Mallafré, A., López Rosendo, M. & Obiols-Llandrich, J.E. (2005). "Fenotipo neuropsicológico del Trastorno de Déficit Atencional/Hiperactividad: Existen diferencias entre los subtipos?" *Revista de Neurología*, 40 (Supl. 1) S17-S23.

Caspi, A., Sugden, K, Moffitt T. Taylor A., Craig, W., Harrington, H. (2003) "Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT". *Genetic Science*, 301, 386-389.

Castellanos, F. X. (1997). "Toward a Pathophysiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Clinical Pediatrics*, (Phila), 36, 7, 381-393.

Christensen A. L., (1987). *El diagnóstico neuropsicológico de Luria*. Madrid, ed. Visor, 2da edición.

Clark, A.S., Wittwer, D.J. & Abbot, D. H. (1994). "Long-term Effect of Prenatal Stress on HPA Axis Activity in Juvenile Rhesus Monkeys". *Developmental Psychobiology*, 27, 257-269.

De Mause, LL. (s/f). *Restaging Fetal Traumas in War and Social Violence*. Part 2. Monografía inédita. Laboratorios Lilly.

De Vries, T.W., van Roon E.N. & Duiverman E.J. (2008). "Inhaled Corticosteroids do not Affect Behaviour". *Acta Paediatrica*, 97, 6, 786-9.

Diamond, A., (2000). Close Interrelation of Motor Development and Cognitive Development and of the Cerebellum and Prefrontal Cortex. *Child Development*, 71, 44-56.

Díaz Atienza, J. (S/F). "TDAH y funciones ejecutivas". Tema 8. En www.tdah-andalucia.es/TDAH/funcionesejecutivas1.pdf

Eddy Ives, L. S. & Lora Espinosa, A. (2006). "El pediatra de atención primaria y TDHA: Diagnóstico precoz". En: *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Curso de Actualización Pediatría* (261-266). Madrid: Exlibris Ediciones.

Estévez-González, A., García-Sánchez, C. & Barraquer-Bordas, LL. (2000). "Los lóbulos frontales: El cerebro ejecutivo". *Revista de Neurología*, 31, 6, 566-577.

Farre A. y Narbona J. (2001), *Evaluación del trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad*, Edit. TEA, Madrid, España.

Faraone, S. V.;Perlis R. H.; Doyle A.E., Smoller J.W.,Goralnick JJ, Holmgom, N.A., Sklar P. (2005). "Molecular Genetic of of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder". *Biology Psychiatry*, 2005, 57 (11), 1313-1323.

Faraone, S.V., Spencer, T. & Alearly, M. (2004). "Etiology and Pathopsychology of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder". *Psychiatry*, 11, 28-4.

Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner K., Craney, J.L., DelBello, M.P. & Soutullo, C.A. (2000). "Diagnostic Characteristics of 93 Cases of Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype by Gender, Puberty, and Comorbid ADHD". *Journal of Children and Adolescent Psychopharmacology*, 10, 157-164.

Giedd, J., Blumenthal, J. Molloy, E. & Castellanos, F. X. (s/f) "Brain Imaging of Attention Deficit /Hyperactivity Disorder". *Annals of the New York Academy of Science*, 36-49.

Gil, Roger. (2007). *Neuropsicología*. Barcelona, España: Masson.

Gitau, R., Fisk N., Teixeira J., Cameron, A. & Glover, V. (2001). Fetal HPA Stress Responses to Invasive Procedures are Independent of Maternal Response. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 1,104-109.

Gluck, M., Mercado, E. & Myers, C. (2009). *Aprendizaje y memoria. Del cerebro al comportamiento*. México:Mc Graw-Hill Interamericana Editores.

Gudjonson, G. & Young, S. (2006). "An Overlooked Vulnerability in a Defendant ADHD and Miscarriage of Justice". *Legal and Criminological Psychology*, 11, 211-218.

Guilford, J.P. & Fruchter, B. (1984). *Estadística aplicada a la psicología y educación*. México: Mc Graw Hill.

Handen, B.C., Felman, H.M., Lurier, A. & Murray, P.J. (1999). "Efficacy of Methylphenidate Among Preschool Children with Developmental Disorders and ADHD". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 805-812.

Hanse, D., Moller, H. & Olsen, J. S.(1999). "Periconceptional Life Events and the Sex Ratio in Offspring: Follow-up Study based on Five National Registers". *British Medical Journal*, 319, 28, 548-549.

Higuera Romero, F. & Pella Cruzado, V. M. (2004): "Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Revisión de conocimientos actuales". *Acta Médica Grupo Ángeles*, Hospital Ángeles de Pedregal, México, 37-44

Holtzinger, E. & Nuñez, A. (2007) *Funciones ejecutivas*. Monografía para la materia Evaluación y Rehabilitación Neuropsicológica del Doctorado en Neurociencia, Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid.

Huizink, A., Robles de Medina, G., Mulder E., Visser G. & Buitelaar J. (2002) "Psychological Measures of Prenatal Stress as Predictor of Infant Temperament". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41-49.

Informe del Observatorio Venezolano de Violencia, O.V.V., 2010. En www.observatoriovenezolanodeviolencia.org.ve.

Kessle, R.C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K. & Demler, O. (2006). "The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results from The National Comorbidity Survey Replication". *American Psychiatry*, 163, 716-723.

Kolb, B. & Whishaw, I. Q. (2003/2006). *Neuropsicología humana*. 6ta Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.

Laplante, D., Barr, R., Brunnet A., Galbaud du Fort, G., Meany, M., Saucier, J.F. & Zelazo, P. (2004). "Stress during Pregnancy Affects General Intellectual and Language Functioning in Human Toddlers". *Pediatric Research*, 56, 3, 400-410.

Lau, J. & Eley, T.C. (s/f en imprenta). "Gene-environment Interactions and Correlations in Psychiatric Disorders". Institute of Psychiatry, King's College London, London U.K. Monografía inédita. J.lau@iop.kc.ac.uk

Lazarus, R.S. & Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal and Coping*. Springer Publishing: New York.

Lechin, F. van der Dijs, B. Orozco, B. Lechín, M. and Lechín, A.E. (1996). "Increased Levels of Free Serotonin in Plasma of Symptomatic Asthmatic Patients". *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 77, 245-253. En: Pretorius, E. (2005), "Asthma Medication and the Role of Serotonin in the Development of Cognitive and Psychological Difficulties". *Early Child development and Care*, 175, 2, 139-151.

Linnert, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborn, K., Herinksen, T., Rodriguez, A., Kotimaa A., Moilanen, I. Thomsen, P. H., Olsen J. Jarvelin, M (2003). "Maternal Life Style Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated behaviors: Review of the Current Evidence". *American Journal of Psychiatry*, 160, 1028-1040.

López Gómez, S., Rivas Torres, R. & Taboada Ares, E. (2004) "Los riesgos maternos pre-, peri- y neo-natales en una muestra de madres de hijos con Trastorno Generalizado del Desarrollo". *Psicothema*, Universidad de Oviedo, 20, 684-690.

López S., M. & Ridillo, B. E. (2008). "Neurobiología y diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención". *Revista Médica Clínica*, Condes, Chile, 19,5, 511-524.

Magallón S., Crespo-Eguílaz, N. Ecay, M. Poch-Olivé & Narbona, J. (2009). "Estilo comportamental al inicio del segundo año de vida: Estudio retrospectivo en escolares afectados del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad". *Anales de Pediatría*, 70, 6, 562-56

Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado (DSM-IV-TR) (2005). Barcelona, España: Masson

Meijer A. (1985) "Child Psychiatric Sequelae of Maternal War Stress". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72, 505-511.

Mick, E., Biederman, J., Prince, J., Fisher, M., & Faraone, S. V. (2002). "Impact of Low Birth Weight on Attention Deficit Hyperactivity Disorder". *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 23, 1, 16-22.

Miller, E. K. (2000). "The Prefrontal Cortex and Cognitive Control". *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 59-65.

Milich, R., Valentin, A.C., & Linam, D.R. (2001). "ADHD Combined Type and ADHD Predominantly Inattentive Type are Distinct and Unrelated Disorders". *Clinical Psychology: Science Practice*, 8, 463-448.

Molano-Bilbao, A., Olano-Martín, E., Tejedor Hernández D., & Ferrer-alcón, M., (2009) "Genética del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad". En Quintero Gutierrez del Alamo, Francisco Javier, Correa Lauffer, Javier, Quintero Lumbreras, Francisco Javier (editores). *Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) a lo largo de la vida*. (pp. 27-51). Elsevier Masson. 3ra edición, Madrid.

Montiel-Nava C., Montiel-Barbero, I. & Peña, J.A. (2007). "Presentación clínica del Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad como función del género". *Investigación Clínica*, 48, 4,459-68.

Montiel, C., Peña, J.A., Montiel-Barbero, I. & Polanczyk, G. (2008) "Prevalence Rates of Attention Deficit/hyperactivity Disorder in a School Sample of Venezuelan Children". *Child Psychiatry and Human Development*, 39, 3, 311-322.

Montiel-Nava, C., Peña, J.A., Espina Mariñes, G., Ferrer-Hernández, M.E., López-Rubio, A., Puertas-Sánchez, S., & Cardozo-Durán, J.J. (2002a). "Estudio piloto de metilfenidato y entrenamiento a padres en el tratamiento de niños con trastorno por déficit de atención hiperactividad". *Revista Neurología*, 35, 3, 201-205.

Montiel-Nava, C., Peña, J.A., López, M., Salas, M., Zurga, J.R., Montiel-Barbero, I., Pirela, D. & Cardozo, J.J. (2002b). "Estimaciones de la prevalencia del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños marabinos". *Revista de Neurología*, 35,11, 1019-1024.

Montiel-Nava, C., Peña, J.A. & Montiel-Barbero, I. (2003). "Datos epidemiológicos del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en una muestra de niños marabinos". *Revista de Neurología*, 37, 9, 815-819.

Nutt, D. J.; Fone, K., Asherson, P. & Bramble, D. Hill, P, Mattwes, K. Morris K., Santosh P., Sonuga-Barke, E. Taylor E., Weiss, M, Young, S. (2006). "Evidence-Based Guideline for Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents in Transition to Adults Services and in Adults: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology". *Journal of Psychopharmacology. Guidelines of Psychopharmacology*. 1-37.

Oates, M.R. (2002). "Adverse Effects of Maternal Antenatal Anxiety on Children: Causal Effect or Developmental Continuum". *British Journal of Psychiatry*, 180, 478-479.

O'Connors T., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M. & Glover, V. (2002) "Maternal Antenatal Anxiety and Children's Behavioral-emotional Problems at 4 Years: Report from AVON Longitudinal Study of Parents and Children". *British Journal of Psychiatry*, 180, 502-508.

Pedrero Pérez, E.J., Puerta García, C., Olivar Arroyo A., Lagares Roibas, A. & Pérez López M. (2004) "Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y su relación con rasgos y trastornos de personalidad en consumidores de drogas en tratamiento: Estudio del WURS y su relación con el BFQ y el MCMI-II. Una visión crítica". *Trastornos Adictivos*, 6, 3, 192-212.

Peña, J.A., & Montiel-Nava, C. (2003). "Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad: mito o realidad?" *Revista de Neurología*, 36, 2, 173-179.

Pineda, D.A., Puerta, I.C., Merchan, V., Arango, C.P., Galvis, A.Y., Velázquez, B., Gómez, M., Builes, A., Zapata, M., Montota, P., Martínez, J., Salazar, E. O. & Lopera, F. (2003). "Factores perinatales asociados con la aparición del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños de la comunidad colombiana "paisa". *Revista de Neurología*, 36, 7, 609-613.

Ploming, R., De Fries, J. C. & Lohelin, J. (1977) "Genotype-environment Interactions and Correlation in the Analysis of Human Behavior". *Psychological Bulletin*, 84, 309-322.

Portellano Pérez, J.A. "Intervención global del Trastorno por Déficit de Atención (TDA). Un abordaje neuropsicológico. En: www.afandem.org/paginas/ponenciadejoseantonioportellano.pdf.

Portellano Pérez, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. Madrid: Editorial Mc Graw-Hill/Interamericana de España.

Pretorius, E. (2005). "Asthma Medication and the Role of Serotonin in the Development of Cognitive and Psychological Difficulties". *Early Child Development and Care*, 175, 2, 139-151.

Ramos-Quiroga, J.A., Bosch-Munsó, R., Castells-Cervello, X., Nogueira-Morais, M, García Jiménez, E. & Casas Brugué, M. (2006) "Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en adultos: Caracterización clínica y terapéutica". *Revista de Neurología*, 42, 10, 600-606.

Rhee, S.H., Waldman, I., Hay, D., & Levy, F. (1999). "Sex Differences in Genetic and Environmental Influences on DSM-III-R Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 1, 24-41

Rodríguez Jiménez, R., Ponce, G., Monasor, R., Pérez Rojo, J.A., Rubio, G., Jiménez Arriero, M.A. & Palomo, T. (2001). "Validación en población española de la *Wender-Utah Scale* para la evaluación retrospectiva en adultos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en la infancia". *Revista de Neurología*, 32, 1-11.

Romero Ogawa, T., Lara Muñoz, C. & Herrera, S. (2002). "Estudio familiar del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad". *Salud Mental*, 25, 3, 41-46.

Rowland, A. S., Lesesne, A. A. & Abramowitz, A. (2002). "The Epidemiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Public Health View". *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8, 162-170.

Rutter, M., Dunn, J., Ploming, R., Simonof, E., Pickles A., Maughan, B., Ormel, J., Meyer J. & Eaves L. (1997). "Integrating Nature and Nurture: Implications of Person-environmental correlations and Interactions for Developmental Psychopathology". *Development and Psychopathology*, 9, 335-364.

Satterfield, T., Swanson, J., Schell, A. & Lee, F. (1994). "Prediction of Antisocial behavior in ADHD Boys from Aggression-defiance Score". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33,185-190.

Scarr, S. & Mc Cartney, K. (1983). "How People Make their own Environment: A Theory of Genotype-environment Effects". *Child Development*, 54, 424-435.

Schacter, H.M., Pham, B., King, J., Langford, S. & Moher, D. (2001). "How Efficacious and Safe is Short-acting Methylphenidate for the Treatment of ADHD in Children and Adolescents. A Meta-analysis". *Canadian Medical Association Journal*, 165, 1475-1488.

Selten, J. P. (1998). "Prenatal Exposure to Maternal Stress and Subsequent Schizophrenia: The May 1940 Invasion of the Netherlands". *British Journal of Psychiatry*, 172, 324-326.

Serrano, P., Friederichsen, A., Piña, S., García Rodríguez, F., Almeida L., y Leo Amador, G. (2003) "Frecuencia de complicaciones perinatales en pacientes con trastorno por déficit de la atención e hiperactividad, otras enfermedades psiquiátricas infantiles y sujetos sanos". *Psiquiatría Biológica*, 10, 6, 183 - 188

Soliva Vila, J.C. (2006). *La disminución volumétrica del núcleo caudado derecho como fenotipo neuro-anatómico del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad Pediátrico. Un análisis morfométrico fronto-caudado por Resonancia Magnética Estructural*. Tesis Doctoral. Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Universidad Autónoma de Barcelona.

Sonuga-Barke, E.J., Taylor E., Sembi, S., & Smith, J. (1992). "Hyperactivity and Delay a Version-1: The Effect of Delay on Choice". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 33, 2, 387-398.

Spencer, T.J., Biederman, J., Wilens, T.E. & Faraone, S.V.(2002) "Novel Treatments for Attention Deficit/hyperactivity Disorder in Children". *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 (Suppl. 12, 16-22.

Sztul S., Iris (2009). *Estrés biológico asociado al trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Estudio exploratorio*. Trabajo presentado para optar por el diploma de estudios avanzados en Neurociencia (DEA). Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina.

Swanson, J., Deutsch, C., Cantwell, D. & Posner, M. (2001). "Genes and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder". *Clinical Neuroscience Research*, 1, 207-216.

Teixeira, J.M.A., Fisk, N. & Glover V. (1999) "Association between Maternal Anxiety in Pregnancy and Increased Uterine Artery Resistance Index: Cohort-based Study". *British Medical Journal*, 318, 16, 153-157.

Telles-Vargas, J. (2005). "Dopamina, estrés y embarazo". *Avances en Psiquiatría Biológica*, 6, 157-166.

Terry M.B. & Susser, E. (2001). "Commentary: "The Impact of Fetal and Infant Exposures along the Life Course". *International Journal of Epidemiology*, 30, 95-96.

- Toledo-Bravo de Laguna L. (2006). *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: perspectiva neuropediátrica*. Trabajo publicado por la Unidad de Neuropediatría del Hospital Universitario Materno Infantil de las Palmas de Gran Canarias. Mesa de Trastornos por Déficit de Atención. Mayo-Agosto 2006. *Boletín de la Sociedad Canaria Pediátrica*, 30, 2, 7-10.
- Thomanson, C. & Michelson, D. (2004). "Atomoxetine Treatment of ADHD: Beyond Stimulants". *Drugs Today*. 40, 465-473.
- Tswang, M. T., Stone, W.S., & Faraone, S. V. (2001) "Genes, Environment and Schizophrenia". *British Journal of Psychiatry*, 178 (suppl. 40), s18-s24.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J. S. & Ding, Y.Z. (2005) "Imaging the Effects of Methylphenidate on Brain Dopamine: New Model on its Therapeutic Action for ADHD". *Biological Psychiatry*, 57, 1410-1415.
- Waldman, I.D. & Ginzer, I.R. (2006). "The Genetics of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder". *Clinical Psychology Review*, 26: 396-432.
- Wichers, M.C., Purcell, S., Danckaerts, C., Deron, C., Deron, M., Vlietinck, R. & Van Os, J. (2002). "Prenatal Life and Post-natal Psychopathology: Evidence for Negative Gene-birth Weight Interaction". *Psychological Medicine*, 32, 1165-1174.
- Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J. & Gunawardene, S. (2003). "Does Stimulant Therapy of ADHD beget Later Substance Abuse? A Meta-analytic Review of the Literature". *Pediatrics*, 111, 179-185.
- World Health Organization (WHO). (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnosis Criteria for Research*. World Health Organization, Geneva.
- Young, S. & Bramham, J. (2009) *TDAH en adultos. Una guía psicológica para la práctica*. México: Manual Moderno.
- Yuksel, H. (2008) "Attention Deficit and Hyperactivity Symptoms in Children with Asthma". *Journal of Asthma*, 45, 7, 545-547.

ANEXOS

CUESTIONARIOS

SECCIÓN II

**CUESTIONARIO HISTORIA DEL EMBARAZO Y PARTO
DATOS DE LOS EMBARAZOS PREVIOS**

Antes de este hijo/a: ¿Tuvo algún hijo prematuro (que naciera antes de tiempo)? si_ no_

¿Tuvo algún aborto espontáneo (natural)? si_ no_

¿Tuvo algún embarazo completo pero en el que el niño/a naciera muerto o en que muriera

inmediatamente al nacer? si_ no_

DATOS DEL EMBARAZO DE ESTE HIJO/A

Antes de quedarse embarazada de este hijo/a, ¿padecía del corazón? si_ no_

¿Tenía diabetes (azúcar en sangre)? si_ no_

¿Otros problemas crónicos? si_ no_ ¿Cuál/es? _____

Si ha respondido SI a alguna de estas opciones indique si tuvo que seguir el tratamiento

farmacológico también durante el embarazo: si_ no_ ¿Qué tratamiento era?

¿Es Usted Rh negativo? si_ no_ no sé_

COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo de **este** hijo/ hija,

_ ¿Tuvo el azúcar alto? si_ no_ ¿Qué tratamiento le dió el médico?

_ ¿Tuvo frecuentes dolores de cabeza y la presión de la sangre muy alta? si_ no_

_ ¿Qué tratamiento le dió el médico? _____

_ ¿Tuvo pérdidas de sangre? si_ no_ ¿El médico le obligó a hacer reposo? si_ no_

_ ¿En qué mes del embarazo? _____

_ ¿El médico le obligó a hacer reposo porque había amenaza de parto aunque no tuviera

perdidas de sangre? si_ no_ ¿En qué mes del embarazo? _____

_ Durante el embarazo, ¿tuvo la gripe o un resfriado fuerte con fiebre que le durara bastantes días? si_ no_ ¿Tomó algún medicamento? si_ no_

¿Recuerda cuál? _____

_ ¿Recuerda si esta gripe o resfriado fue al principio, mitad o final del embarazo?

principio_ mitad_ final_

_ ¿Sufrió algún otro tipo de infección (como, por ejemplo, rubéola) que el médico considerara importante? si_ no_ ¿De qué tipo? _____ ¿Recuerda si

fue más o menos al principio, mitad o final del embarazo? principio_ mitad_ final_

¿Tomó algún tratamiento? si_ no_ ¿Recuerda cuál? _____

_ ¿Sufrió algún tipo de accidente (caídas, accidentes de tráfico...) durante el embarazo que

requiriese tratamiento médico? si_ no_ ¿De qué tipo? _____

_ ¿Tuvo vómitos durante el embarazo? al principio_ mitad_ final_

_ ¿El aumento de peso durante el embarazo fue superior a 12 kilos? si_ no_

SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

Antes de saber que estaba embarazada (primer mes),

_ ¿Le hicieron radiografías? si_ no_

_ ¿Cuántos cafés tomaba? _____ (_al día / _a la semana)

_ ¿Cuántos cigarrillos fumaba? _____ (_al día / _a la semana) ; sólo fumaba ocasionalmente_)

_ ¿Cuántas cervezas tomaba? _____ (_al día / _a la semana / _al mes) ; sólo ocasionalmente_)

_ ¿Cuántos vasos de vino tomaba? _____ (_al día / _a la semana / _al mes) ; sólo ocasionalmente_)

_ ¿Cuántos vasos de whisky, vodka o gin tomaba? _____ (_al día / _a la semana / _al mes) ;

sólo ocasionalmente_)

Durante el embarazo,

_ ¿Le hicieron radiografías? si_ no_

_ ¿Cuántos cafés tomaba? _____ (_al día / _a la semana)

_ ¿Cuántos cigarrillos fumaba? _____ (_al día / _a la semana) ; _sólo fumaba ocasionalmente)

_ ¿Cuántas cervezas tomaba? _____ (_al día / _a la semana / _al mes) ; sólo ocasionalmente)

_ ¿Cuántos vasos de vino tomaba? _____ (_al día / _a la semana / _al mes) ; sólo ocasionalmente)

_ ¿Cuántos vasos de whisky, vodka o gin tomaba? _____ (_al día / _a la semana / _al mes) ;

sólo ocasionalmente)

SECCIÓN II

PARTO

1. ¿Cuántas horas duró el parto aproximadamente? _____

2. ¿Cuántas semanas duró el embarazo? _____

3. ¿Cuánto pesó su hijo/a al nacer? _____

4. ¿Cuánto midió su hijo/a al nacer? _____

5. ¿Hubo alguna complicación con el cordón umbilical (p.e. que estuviese alrededor del cuello del bebé)? si_ no_

6. ¿Tuvo gemelos o más de dos niños en este parto? si_ no_

7. ¿En qué posición nació el bebé? de cabeza_ de nalgas_ de pies_

8. ¿Recibió algún tipo de anestesia? general_ epidural_ sin anestesia_

9. ¿Fue necesario el uso de fórceps? si_ no_

10. ¿Recuerda algún otro problema en el parto? _____

SECCIÓN III

FACTORES EMOCIONALES DURANTE EL EMBARAZO

1. ¿Recuerda si cuando se quedó embarazada estaba pasando por un momento muy difícil(

en su vida? si_ no_

2. ¿Había muerto alguna persona muy querida? si_ no_

3. *¿Tenía problemas muy graves con su pareja?* si_ no_
4. *¿Este embarazo fue deseado por usted?* si_ no_
5. *¿Tuvo problemas nerviosos durante el embarazo?* si_ no_
6. *En el caso de tomar tratamiento farmacológico, ¿recuerda de qué tipo era?*
Antidepresivo_ Tranquilizante_ Pastillas para dormir_
Otros_____ No lo recuerda_
7. *¿Cuánto tiempo duró el tratamiento?* _____

IV

HISTORIA MÉDICA Y DEL DESARROLLO ESTADO DEL BEBÉ

¿Alguna de las siguientes condiciones afectó a su hijo durante el parto o en los primeros días después de nacer?

1. *¿Lesionado durante el parto?* si_ no_
2. *¿Necesitó oxígeno?* si_ no_
3. *¿Nació morado?* si_ no_
4. *¿Se puso amarillo?* si_ no_
5. *¿Tuvo una infección neonatal?* si_ no_
6. *¿Tuvo convulsiones?* si_ no_
7. *¿Nació con una malformación?* si_ no_
8. *¿Estuvo ingresado más de 4 días?* si_ no_
9. *¿Dificultad para respirar al nacer?* si_ no_
10. *¿Le pusieron en una incubadora?* si_ no_ *¿Cuánto tiempo?* _____
11. *¿Le dieron medicación?* si_ no_ *¿Cuál?* _____

LACTANCIA

¿Le dio el pecho este hijo/a? si_ no_

Sólo si ha respondido si, conteste a las siguientes preguntas de este apartado:

1. *¿Tuvo alguna enfermedad mientras le dio el pecho al niño/a?* si_ no_
¿Cuál? _____
2. *¿Tuvo que tomar algún tratamiento?* si_ no_ *¿Cuál?* _____
3. *¿Cuántos cafés tomaba al día?* _____ (_ al día / _ a la semana)
4. *¿Cuántos cigarrillos fumaba?* _____ (_ al día / _ a la semana/ _ al mes;
_ sólo fumaba ocasionalmente)
5. *¿Cuántas cervezas tomaba?* _____ (_ al día / _ a la semana / _ al mes) ;
_ sólo ocasionalmente)
6. *¿Cuántos vasos de vino tomaba?* _____ (_ al día / _ a la semana / _ al mes) ;
_ sólo ocasionalmente)
7. *¿Cuántos vasos de whisky, gin tomaba?* _____ (_ al día / _ a la semana/ _ al mes ;
_ sólo ocasionalmente)

ESTADO DE SALUD Y TEMPERAMENTO

Durante los **primeros 12 meses**, su hijo tenía / era:

1. *Dificultades para ser alimentado* si_ no_ no sé_
2. *Dificultades para dormir* si_ no_ no sé_
3. *Cólicos* si_ no_ no sé_
4. *Dificultad para regular horarios* si_ no_ no sé_
5. *Espabilado* si_ no_ no sé_
6. *Alegre* si_ no_ no sé_
7. *Cariñoso* si_ no_ no sé_
8. *Sociable* si_ no_ no sé_
9. *Fácil de consolar* si_ no_ no sé_
10. *Muy activo, siempre en movimiento* si_ no_ no sé_
11. *Muy tozudo* si_ no_ no sé_

PRIMERAS FASES DEL DESARROLLO

¿A que edad consiguió su hijo, lo siguiente?

Gatear _____

Andar solo, sin ayuda _____

Control de las cacas, día y noche _____

Control del pipí, día y noche _____

SECCIÓN V**CUESTIONARIO MÉDICO**

¿En algún momento, su hijo, ha tenido los siguientes problemas médicos?

1. *Asma* nunca _ pasado _ actual _
2. *Alergia* nunca _ pasado _ actual _
3. *Diabetes, artritis, enfermedad crónica* nunca _ pasado _ actual _
4. *Epilepsia o convulsiones* nunca _ pasado _ actual _
5. *Convulsiones febriles* nunca _ pasado _ actual _
6. *Problemas de corazón* nunca _ pasado _ actual _
7. *Fracturas* nunca _ pasado _ actual _
8. *Heridas que han requerido suturas* nunca _ pasado _ actual _
9. *Trauma con pérdida de conciencia* nunca _ pasado _ actual _
10. *Intervención quirúrgica* nunca _ pasado _ actual _
11. *Ingreso hospitalario más de 1 semana* nunca _ pasado _ actual _
12. *Problemas de lenguaje o articulación* nunca _ pasado _ actual _
13. *Infecciones de oído* nunca _ pasado _ actual _
14. *Dificultades de audición* nunca _ pasado _ actual _
15. *Problemas de visión* nunca _ pasado _ actual _
16. *Problema motricidad fina o escritura* nunca _ pasado _ actual _
17. *Torpeza motriz* nunca _ pasado _ actual _
18. *Problemas de apetito* nunca _ pasado _ actual _
19. *Problemas de sueño* nunca _ pasado _ actual _
20. *Problema de control de las deposiciones* nunca _ pasado _ actual _
21. *Problemas de control urinario* nunca _ pasado _ actual _
22. *Otros problemas de salud. Describirlos* _____

WENDER-UTAH SCALE PARA LA EVALUACIÓN RETROSPECTIVA EN ADULTOS DE
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD EN LA INFANCIA.

De niño yo era (o tenía (o estaba)	Nada en absoluto(0)	Un poco (1)	Moderadamente (2)	Bastante (3)	Mucho (4)
1.- sentimientos de culpa,remordimientos.					
2.- cambios de humor Frecuente: alegre, triste					
3.- Enojado, Molesto					
4.-perdía el control de mi mismo					
5.- ansioso, preocupado					
6.- me dejaba llevar demasiado por los demás.					
7.-dificultad para ponerme en el lugar de otros.					
8.- irritable, cualquier cosa me molesta.					
9.- tendencia a ser inmaduro, caprichoso...					
10.-molestaba a otros					

Niños.

11.- me metía en peleas

12.- problemas con las

Autoridades, en la escuela,

me mandaban a la dirección

13.- desobediente con mis padres,
rebelde, contestón

14.- imprudente, conductas arriesgadas,
hacía travesuras.

15.- tendencia a ser o actuar
irracionalmente

16.- impulsivo, hacía las cosas sin
pensar.

17.- activo, no paraba nunca

18. inquieto sin haber motivos

19.- iracible, saltaba con facilidad

De niño yo era (o tenía) (o estaba)	Nada en absoluto(0)	Un poco (1)	Moderadamente (2)	Bastante (3)	Mucho (4)
20.- explosiones de rabia					
21.- testarudo, terco					
22.-problemas de Concentración, me distraigo Con facilidad					
23.- descuidado, me organizo mal, olvido los deberes					
24.- problemas para Terminar las cosas que empezaba					
25.- poco atento me la pasaba en las nubes					

EDAH

HOJA DE ANOTACION

Nombre _____ Nivel escolar: _____
 Centro _____
 Edad _____ Sexo Varon Mujer Fecha _____

RESPONDA A CADA CUESTIÓN MARCANDO CON UN CÍRCULO EL GRADO EN QUE EL ALUMNO PRESENTA CADA UNA DE LAS CONDUCTAS DESCRITAS

	NADA	POCO	BASTANTE	MUCHO		
	0	1	2	3		
1	Tiene excesiva inquietud motora	0	1	2	3	△
2	Tiene dificultades de aprendizaje escolar	0	1	2	3	○
3	Molesta frecuentemente a otros niños	0	1	2	3	△
4	Se distrae fácilmente, muestra escasa atención	0	1	2	3	○
5	Exige inmediata satisfacción a sus demandas	0	1	2	3	△
6	Tiene dificultad para las actividades cooperativas	0	1	2	3	□
7	Está en las nubes, ensimismado	0	1	2	3	○
8	Deja por terminar las tareas que empieza	0	1	2	3	○
9	Es mal aceptado por el grupo	0	1	2	3	□
10	Niega sus errores o echa la culpa a otros	0	1	2	3	□
11	A menudo grita en situaciones inadecuadas	0	1	2	3	□
12	Contesta con facilidad. Es irrespetuoso y arrogante	0	1	2	3	□
13	Se mueve constantemente, intranquilo	0	1	2	3	△
14	Discute y pelea por cualquier cosa	0	1	2	3	□
15	Tiene explosiones impredecibles de mal genio	0	1	2	3	□
16	Le falta sentido de la regla, del «juego limpio»	0	1	2	3	□
17	Es impulsivo e irritable	0	1	2	3	△
18	Se lleva mal con la mayoría de sus compañeros	0	1	2	3	□
19	Sus esfuerzos se frustran fácilmente, es inconstante	0	1	2	3	○
20	Acepta mal las indicaciones del profesor	0	1	2	3	□

NO DESPEGUE ESTE EJEMPLAR O LA APLICACIÓN QUEDARÁ INVÁLIDA



Autor: A. Ferré y J. Zubizar. Copyright © 1998 by TEA Ediciones, S.A. - Edici: TEA Ediciones, S.A., Pray Bernardino de Siquigui, 24: 28035 MADRID - Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados. Este ejemplar está impreso en DOS TINTAS de la prestigiosa casa de tinta negra, es una reproducción legal. En beneficio de la impresión y en el caso de que NO LA UTILICE - Printed in Spain. Impreso en España.

DATOS TABULADOS DE LA PRESENTE INVESTIGACIÓN