

Síndrome de Déficit Atencional: antecedentes neurobiológicos y cognitivos para estudiar un modelo de endofenotipo

Attention Deficit and Hyperactivity Disorder: neurobiological issues towards a cognitive endophenotype model

Francisco Aboitiz¹, Carolina Schröter G.²

Summary. This article is a brief update on the cognitive bases of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD). We show some of our recent results in which we analyze cognitive strategies and neurophysiological effect of psychostimulants in this disorder. We summarize a model, based on our own results and those of other laboratories, in which the attention strategy of ADHD subjects is characterized by a wide spatial frame but a narrow time window compared to controls. Finally, we suggest lines of basic-clinical research for this syndrome.

Key words: Attention Deficit Hiperactivity Disorder, dopamine, methylphenidate, evoked potentials.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(1): 11-16

Introducción

De acuerdo al DSM-IV, existen tres grandes tipos de Síndrome de Déficit Atencional e Hiperactividad (SDAH): el tipo inatento, el tipo hiperactivo/impulsivo y el tipo combinado; aunque visiones más recientes discuten si se podría considerar a los tipos inatento e hiperactivo como una misma entidad clínica (1). El desorden es más común en niños que en niñas, en una proporción 3:1 (2). Sin embargo, se ha reportado que en la forma inatenta del síndrome predominan las niñas, mientras que en la forma hiperactiva/impulsiva y en el tipo combinado predominan los niños

(3). El SDAH suele presentar comorbilidad con otros desórdenes neuropsiquiátricos (2). De los pacientes diagnosticados con SDAH, un 50-70% posee problemas de ajuste social y/o problemas psiquiátricos como adolescentes y adultos jóvenes (4), y un 20-30% continúa sufriendo la condición como adultos (5, 6).

Dada su prevalencia, el SDAH es uno de los síndromes que más afectan el desempeño escolar, por lo que el conocimiento acerca de los factores de riesgo, las estrategias cognitivas de estos pacientes y su pronóstico es de la mayor relevancia no sólo desde una perspectiva educacional, sino también desde la salud pública. La presente revisión tiene por

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile (FA).
Facultad de Medicina Universidad de Chile (CS).

¹ Ph. D. en Neurociencias

² Alumna de medicina

Trabajo financiado por el proyecto FONDECYT 1010816 y por el Centro Milenio de Neurociencias Integradas.

Conflicto de intereses: los autores no refieren posibles conflictos de intereses.

Recibido: agosto 2004

Aceptado: diciembre 2004

La Revista Chilena de Neuro Psiquiatría está disponible en www.sonepsyn.cl

objeto hacer una actualización respecto de los mecanismos neurobiológicos y cognitivos que parecen subyacer al SDAH, en el contexto de una tendencia reciente de investigación orientada a determinar lo que se ha denominado el endofenotipo cognitivo del SDAH (7, 8).

Tratamiento farmacológico

La etiología exacta del SDAH no se conoce bien. El éxito del tratamiento con psicoestimulantes (sea metilfenidato o d-anfetaminas), que bloquean la recaptación de dopamina, ha llevado a proponer que esta condición se debe a un déficit dopaminérgico (9). Sin embargo, estos estimulantes han demostrado tener efectos similares en niños sanos (9) y se ha mostrado que aumentan el desempeño y motivación durante de tareas matemáticas en adultos normales (10). Diversos estudios indican, en SDAH, una disminución en los metabolitos dopaminérgicos, noradrenérgicos y/o serotoninérgicos (11). Si bien, los fármacos son una parte esencial del tratamiento del SDAH, recientemente ha habido controversia debido al sobrediagnóstico de SDAH, a la sobremedicación en niños y a la posibilidad que la medicación con estimulantes pueda facilitar el abuso de sustancias en edades más tardías. Sin embargo, aquellas instancias en que el uso de estimulantes se ha correlacionado con abuso de sustancias corresponden a niños que no padecen SDAH y/o a sujetos con historia previa de consumo de drogas (12). Además, un reciente metaanálisis indica que el uso continuo y por largos períodos de tiempo de estimulantes por parte de pacientes con SDAH realmente protege a los niños de posterior abuso de sustancias (13).

Circuitos neuronales involucrados

El sistema de inervación dopaminérgica, que se origina en el mesencéfalo y se proyecta a diversas regiones del telencéfalo, es un componente altamente conservado en la evolución de los vertebrados (14). Dicho sistema participa activando la motilidad del animal en la búsqueda de un refuerzo positivo: la dopamina en el cuerpo estriado activa la llamada vía

directa estriado-talámica, que facilita la iniciación del movimiento; en el núcleo accumbens contribuye a los aspectos motivacionales de una acción determinada; y en la corteza prefrontal participa en la toma de decisiones, inhibición de estímulos, memoria de trabajo y planificación de estrategias (14). Es del mayor interés entonces observar si los niños con SDAH muestran problemas en aquellas funciones moduladas por dopamina: problemas de atención y organización conductual, impulsividad, hiperkinesia y, a veces, problemas de coordinación motora (1).

Características cognitivas

Se ha propuesto que el SDAH se debe principalmente a una incapacidad para asociar una determinada conducta con sus consecuencias, lo que llevaría a dos grandes déficits en el control de la conducta: una alteración en los mecanismos de refuerzo en el aprendizaje, y un déficit en la extinción de conductas previamente reforzadas (1, 15). Esto explicaría los aspectos de impulsividad e inatención, debido a la preferencia de refuerzos inmediatos sobre los refuerzos tardíos, aunque los últimos sean mayores. Otra interpretación, no excluyente, es que existe un déficit cortical en el control inhibitorio de los estímulos (7, 16), que podría explicar tanto los déficits cognitivos como la conducta impulsiva que se observa en SDAH (17). Una falla en la inhibición de respuestas a pensamientos interferentes o eventos externos puede causar déficits en memoria de trabajo, en la elaboración de estrategias conductuales y en el control emocional. Si bien esta hipótesis de hipofunción frontal ha ganado adeptos, quedan abiertas las preguntas acerca de cómo se usan y se controlan los recursos atencionales en el SDAH, y acerca del posible rol de un déficit inhibitorio en la emergencia de este patrón diferencial de atención.

Desde el punto de vista cognitivo, uno de los síntomas más salientes del SDAH es el déficit en la atención sostenida, en que se debe mantener la atención fija en algún atributo (3), lo que electrofisiológicamente se refleja en una disminución de la amplitud y la latencia (aunque esto último se discute) de los potenciales evocados N100, N200

y P300 en pacientes no medicados en relación a controles sanos (18). Los estimulantes producen un efecto restaurador de esta condición. Otros estudios muestran un aumento en la amplitud del potencial P300 tras la medicación con estimulantes en SDAH (19). En nuestro laboratorio también hemos observado que el tratamiento con estimulantes restaura parcialmente la amplitud (pero no la latencia) de dicho potencial, produciendo además un mejoramiento multifocal en distintas regiones prefrontales asociadas a funciones de atención sostenida y atención selectiva, como el cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsolateral (20).

Es mucho menos sabido que los pacientes con SDAH se desempeñan en forma normal, e incluso mejor que los controles en tareas de atención dividida y de orientación espacial (21, 22). Esto ha llevado a algunos a pensar que el SDAH consiste, más que en un déficit atencional general, en una distribución alternativa de recursos atencionales, caracterizado por un marco espacial más amplio y con una constante de tiempo más estrecha que los niños normales (20, 21, 22). Nosotros hemos postulado que esta estrategia atencional puede corresponder a un sistema de atención más primitivo, en tanto que los mecanismos de atención sostenida habrían sido seleccionados en etapas más recientes de la evolución humana, en relación a la fabricación de utensilios, el lenguaje discursivo y la lectoescritura, entre otras actividades (20).

Nuestro grupo ha dedicado gran parte de los esfuerzos recientes a analizar las estrategias atencionales en el SDAH. Mediante un paradigma de estimulación que mide la capacidad de atención periférica mientras se realiza una tarea central, hemos podido comprobar que la capacidad de discriminar estímulos periféricos no atendidos es mayor en los pacientes con SDAH que en los controles. Electrofisiológicamente, el componente temprano del potencial evocado (N100/P100) no mostró diferencias entre SDAH y controles (23). En ambos casos, este componente era efectivamente suprimido al presentarse los estímulos periféricos, indicando que en SDAH no existe un déficit en la alocaación temprana de recursos atencionales (24). Sin embargo, en SDAH se generó un intenso poten-

cial tardío P300 frente a dichos estímulos periféricos no atendidos (notablemente, este potencial es mayor si el estímulo periférico es relevante). Por el contrario, en los niños normales la respuesta tardía a los estímulos periféricos es totalmente suprimida (23). Esto sugiere que a un nivel de procesamiento tardío, en SDAH no hay una inhibición apropiada de los estímulos periféricos no atendidos, lo que permite que éstos entren en la memoria de trabajo, que en los niños normales está ocupada en la tarea central. Esta interpretación es consistente con la hipótesis de que existiría un marco atencional espacialmente más amplio en los niños SDAH que en los normales (21, 22).

En un artículo reciente, Volkow y cols. (10) observaron que en adultos normales, el metilfenidato aumenta la liberación de dopamina, y la motivación durante el desempeño de tareas matemáticas. Los autores proponen que el metilfenidato, al bloquear el transportador de dopamina, aumentaría la dopamina intersináptica, incrementando la señal dopaminérgica y aumentando el coeficiente señal-ruido. En base al modelo sugerido por Volkow y cols. (10), hemos propuesto adicionalmente que la constante de tiempo de la liberación de dopamina se relaciona a los mecanismos de atención dividida y sostenida, tanto en sujetos normales como en pacientes con SDAH (20). En ambos grupos, los estímulos salientes producen una liberación dopaminérgica que posiblemente debe tener una duración temporal que permita la asociación con algún refuerzo conductual, lo que normalmente genera un circuito reberverante que mantiene la motivación y la atención. Una más breve liberación dopaminérgica en estas condiciones, generando dificultades al establecer el circuito que permite mantener la atención, podría explicar la incapacidad característica de los pacientes con SDAH para asociar la conducta con las consecuencias que esta pueda traer (1).

Discusión

Colectivamente, estas evidencias indican que puede haber una disfunción prefrontal (no se excluye una disfunción subcortical) en el sistema dopaminérgico asociada al SDAH, la cual incide

en las estrategias atencionales de estos pacientes. Tal como señalamos, si bien existe una extensa literatura experimental en relación a los mecanismos neuronales involucrados en la atención en individuos sanos, las investigaciones neurobiológicas acerca de estrategias cognitivas en SDAH son aún notoriamente pocas pero crecientes. La aplicación

de estos paradigmas experimentales en condiciones neuropsiquiátricas como el SDAH y en otras patologías como esquizofrenia y autismo, promete arrojar importantes luces respecto de lo que ha sido llamado el endofenotipo de estas enfermedades, es decir, la alteración en los mecanismos neurocognitivos que subyacen a ellas (7, 8, 25).

Resumen. Este artículo es una breve actualización en cuanto a las bases cognitivas del Síndrome de Déficit Atencional e Hiperactividad (SDAH). Presentamos algunos resultados recientes en que analizamos estrategias cognitivas y el efecto neurofisiológico de psicoestimulantes en esta condición. Esbozamos un modelo basado en resultados nuestros y de otros grupos, en el cual la estrategia atencional de los sujetos con SDAH se caracteriza por un amplio marco espacial y una corta ventana temporal en comparación a los controles. Por último, proponemos líneas de investigación básico-clínica respecto de ese síndrome.

Palabras clave: Síndrome de Déficit Atencional e Hiperactividad, dopamina, metilfenidato, potenciales evocados.

Referencias

1. Sagvolden T, Johansen E, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences* 2005; en prensa
2. American Academy of Pediatrics Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Acad Pediatrics. Pediatrics* 2000; 105: 1158-1170
3. Taylor E. Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav Brain Res* 1998; 94: 11-24
4. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 978-987
5. Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2000; 96: 273-277
6. Barkley RA. Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 12: 10-15
7. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, de Sonneville L, van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 1242-1248
8. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 617-628. Review
9. Conners CK. Forty years of methylphenidate treatment in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 2002; 6 Suppl 1: 17-30
10. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, *et al.* Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1173-1180
11. Andreasen N, Black D. *Introductory textbook of psychiatry*. Washington: Am Psychiatry Press, 1995
12. Kollins SH. Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 11: 14-18
13. Faraone SV, Wilens T. Does stimulant treatment lead to substance use disorders? *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 11: 9-13
14. Aboitiz F, Montiel J. Anatomy of "mesencephalic" dopaminergic cell groups in the central nervous system. In: Segura J, editor. *Role of Reactive Catecholamine Species in Neurodegeneration and Apoptosis of Dopaminergic Neurons*. New York: FP Graham, 2001. p. 1-19
15. Sagvolden, T, Aase H, Zeiner P, Berger DF. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 1998; 94: 61-71
16. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Ret Dev Disabil Res Rev* 2003; 9: 184-195
17. Hollingsworth DE, McAuliffe SP, Knowlton BJ. Temporal allocation of visual attention in adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 298-305
18. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 184-198
19. Seifert J, Scheuerpflug P, Zillesen KE, Fallgater A, Warnke A. Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *J Neural Transm* 2003; 110: 821-829
20. López J, López V, Rojas D, Carrasco X, Rothhammer P, García-S R, *et al.* Effect of psychostimulants in distinct attentional parameters in attentional deficit/hyperactivity disorder. *Biol Res* 2004; 37: 461-468

21. Koschack J, Kunert HJ, Derichs G, Weniger G, Irle E. Impaired and enhanced attentional function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2003; 33: 481-489
22. Huang-Pollock CL, Nigg JT. Searching for the attention deficit in attention deficit hyperactivity disorder: The case of visuospatial orienting. *Clin Psychol Rev* 2003; 23: 801-830
23. López V, López J, Ortega, R, Aboitiz F. Síndrome de déficit atencional: ¿disminución de atención o distribución alternativa de recursos? *Biol Res* 2003; 36(3-4): R-37
24. Hillyard SA, Anllo-Vento L. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 781-787
25. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105: 11-15

Francisco Aboitiz
Departamento de Psiquiatría.
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 387, 2º piso, Casilla 114-D Santiago, Chile.
Fono: 638 0443 - Fax: 665 1951
E-mail: faboitiz@puc.cl; <http://www.neuro.cl>