



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Psicología

Licenciatura en Psicología

División de Estudios Profesionales

# ENDOFENOTIPOS EN EL TDAH

## TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

**JORDAN ARATH DÍAZ VACIO**

**ASESORA: MTRA. AIDEE ELENA RODRIGUEZ SERRANO**

**COMITÉ SINODAL**

**DRA. ALICIA E. VÉLEZ GARCIA**

**DRA. MARÍA TERÉSA MONJARÁS RODRÍGUEZ**

**DRA. MARÍA SANTOS BECERRIL PÉREZ**

**MTRA. INGRID MARÍSA CABRERA ZAMORA**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México; Febrero, 2023.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ÍNDICE**

DEDICATORIA .....	3
RESUMEN .....	5
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN .....	7
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>7</b>
2.1 ANTECEDENTES.....	7
2.2 FENOTIPO, GENOTIPO Y ENDOFENOTIPO.....	8
2.3 CONCEPTUALIZACIÓN HISTÓRICA DEL ENDOFENOTIPO.....	10
2.4 USO DEL ENDOFENOTIPO EN PSICOPATOLOGÍA.....	11
2.5 ALERTAMIENTO Y ORIENTACIÓN.....	13
2.6 ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN .....	14
2.7 ATENCIÓN SELECTIVA.....	17
2.8 ATENCIÓN SOSTENIDA.....	18
2.7 TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO.....	19
2.8 TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD.....	20
2.9 PRESENTACIONES DEL TDAH.....	22
<b>III. ENDOFENOTIPOS EN EL TDAH</b> .....	<b>25</b>
3.1 ASPECTOS GENÉTICOS DEL TDAH.....	26
3.2 EXPRESIONES NEUROQUÍMICAS DEL TDAH.....	29
3.3 EXPRESIONES NEUROANATÓMICAS DEL TDAH.....	34
3.4 EXPRESIONES NEUROPSICOLÓGICAS DEL TDAH.....	38
3.5 EXPRESIONES CONDUCTUALES DEL TDAH.....	48
<b>IV. LOS TRATAMIENTOS PARA EL TDAH EN LA INFANCIA, ADOLESCENCIA Y ADULTEZ</b> .....	<b>55</b>
4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	55
4.2 INTERVENCIONES PSICOTERAPÉUTICAS.....	58
<b>V. CONCLUSIÓN Y REFLEXIONES FINALES</b> .....	<b>67</b>
REFERENCIAS .....	70
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS .....	83

## DEDICATORIA

*A mis padres, Norma y Fernando, por brindarme la motivación, el apoyo y el amor que necesitaba para lograr esto. Por nunca dejarme solo mientras persigo mis metas. Gracias por impulsarme siempre a ser mejor y a luchar por mis anhelos. Son mi motivación principal para crecer y les debo todo lo que soy.*

*A mi hermano, Jair, por brindarme soporte, empatía y ser el confidente más leal dentro mi hogar. Sin tu apoyo no sería esto posible, te debo más de lo que ni siquiera imaginas.*

*A mi tía Noriz, por acompañarme desde la infancia, inculcarme valores, actitudes y enseñarme que una tía puede amarte e impulsarte aún en los momentos más difíciles.*

*A mi tía Nubia y mi tío Víctor; por inculcarme desde niño el interés en el estudio, la curiosidad por aprender y los anhelos de la educación y la superación, su cariño y confianza me han permitido crecer mucho más de lo que pude pedir.*

*A mi abuela Gloria Herrera y a mi abuelo Luis Vacio, por ser el pilar de mi familia, criarme y convertirme en el niño más feliz que pude ser e inculcarme el camino de la honestidad, educación y el respeto.*

*A mi pareja, Fabián Álvarez, por compartir conmigo su amor, su compañía y ser mi refugio cuando más lo necesito. Gracias por no dejarme solo, por elegirme y acompañarme día con día. Te agradezco el mostrarme que siempre hay un amanecer después de la tormenta.*

*A mis primos, Paulina, Luis y Mirelle; por brindarme la motivación e inspiración para ser una mejor persona y un mejor profesional cada día. Gracias por permitirme verlos crecer y brindarme momentos maravillosos desde su nacimiento.*

*A mi amiga Mariana Gutiérrez, por compartir conmigo todo lo bueno que representa la amistad, el buen compañerismo, compartir tu conocimiento conmigo, los chistes malos y las risas entre clases. Nunca me faltes, no hubiese llegado a este punto de no ser por ti.*

*A mi amiga Alitze Aceves, esponja, no sé si alguna vez leerás esto, pero donde quiera que te encuentres; lo logramos amiga. Gracias por tu compañía a lo largo de este camino tan abrumador. Nunca te olvidaré.*

*A Matt, por siempre acompañarme en las largas noches de desvelo, en el estrés académico y en la fluctuante vulnerabilidad emocional.*

*A mí asesora, la Maestra Aidee Elena, por su paciencia, orientación y empatía dentro y fuera de clases. Siempre admiraré y agradeceré su pasión con la enseñanza, la clínica y la psicología.*

*A mi comité sinodal, por brindarme su orientación y empatía. Por acompañarme al final de este proceso tan complicado y hacerlo mucho más llevadero.*

*A mis profesores, por brindarme cada uno algo nuevo en mi formación y enriquecer mi pasión, determinación y habilidades, mismas que les prometo, ejerceré con ética, profesionalismo y basándome siempre en la evidencia científica.*

*A los animales de laboratorio por dar su vida por el bien de los humanos y de la ciencia misma.*

*A la UNAM por acogerme desde el bachillerato, presentarme una experiencia inolvidable, permitirme formar un criterio sólido y pensamiento crítico, encaminarme a conocerme a mí mismo y encontrar en el camino a personas tan maravillosas. Por ayudarme cumplir más de uno de mis sueños. Prometo retribuirtelo toda la vida.*

## **RESUMEN**

A lo largo del presente escrito, revisaré el concepto de endofenotipo, el cual se ha utilizado en repetidas ocasiones en el campo de la psiquiatría, genética y psicología para describir a una variable medible pero no aparente, clínicamente, de algún padecimiento. Dicho concepto toma especial importancia cuando se habla de salud y enfermedad mental, puesto que, propicia un estudio de los componentes y la etiología de los trastornos mentales con una perspectiva interdisciplinaria que propone un diagnóstico y tratamiento más certero y eficaz para la población afectada por ciertos padecimientos. Adicionalmente, se presenta el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) como un trastorno del neurodesarrollo y las evidencias que, (desde la psiquiatría, psicología clínica, neurociencia y genética), se han documentado de los endofenotipos que este presenta, tales como: alteraciones en la memoria de trabajo, atención sostenida, inhibición, aversión a la demora, inestabilidad emocional, diferencias neuroanatómicas, entre otros.

Llegando al final del escrito se presentan algunos de los tratamientos con evidencia más utilizados para el TDAH, además se expone cómo los endofenotipos presentados se pueden ver impactados en la clínica psicológica y psiquiátrica por las técnicas utilizadas para su diagnóstico y tratamiento.

## **INTRODUCCIÓN**

La amplitud del campo de estudio de la psicología la lleva a coexistir con diferentes profesiones y disciplinas que complementan su aplicación. El campo de ejercicio de la psicología dentro del ámbito clínico, hospitalario y neuropsicológico se ve impactado casi en la mayoría de los casos por la praxis de otras disciplinas, tales como la medicina, la genética, la psiquiatría, neurología, trabajo social, pedagogía, entre muchas otras.

Esta convergencia entre disciplinas, si bien tiene como finalidad unificar e incrementar el potencial de atención a la problemática, a menudo resulta desfavorable por las

divisiones entre profesionales, sus enfoques y por el aislamiento de las áreas al momento de su práctica profesional.

Respecto al TDAH y a muchos otros trastornos mentales o del neurodesarrollo, se puede apreciar el impacto de esto al momento de brindar un diagnóstico, tratamiento y seguimiento, pues las divisiones entre profesiones y enfoques del mismo entorpecen cualquiera de estos pasos sin darse cuenta que están ahí para brindar un enfoque integral y que le permita al paciente y a sus allegados lidiar con su padecimiento de manera adecuada (Fotia y de Lelis, 2019).

Dentro de la genética y más específicamente, en la genética psiquiátrica, se han entablado relaciones entre el comportamiento y los mecanismos genéticos del mismo, llevando sus investigaciones hacia el postulado de que los trastornos mentales y/o del neurodesarrollo tienen componentes genéticos relevantes para su expresión y manifestación. Asimismo se ha postulado la existencia de endofenotipos que en ocasiones también se conocen como “fenotipos intermedios” cuya definición refiere a la existencia de un “fenotipo interno” cuyo cambio o manifestación en el individuo no es visible a la observación inmediata y que además está ligado a su transferencia entre generaciones, cuya presencia puede indicar de manera pre-clínica la manifestación temprana de un padecimiento pero que, a diferencia de los biomarcadores, se encuentra dentro de una familia, mayormente presentes en personas con el padecimiento asociado que en población “sana” y su patrón es presuntamente heredable (Walters y Owen, 2007).

Por ello, el estudio y presencia de los endofenotipos se ha investigado principalmente en trastornos mentales como la depresión y la psicosis, sin embargo, su relevancia en el TDAH ha sido tenuemente explorada a nivel básico y clínico. Es por ello que este trabajo va dirigido al estudio documental de los endofenotipos del TDAH al darle un enfoque integrativo en el ámbito clínico, hospitalario, de neurociencias y de la terapéutica psicológica del mismo, para lograr un impacto simple en la manera en que se concibe al TDAH, sus estigmas y divisiones dogmáticas de tratamiento y

seguimiento. Abordando así, los distintos componentes del TDAH, sus variaciones, las evidencias de endofenotipos del mismo a nivel anatómico, neuroquímico, conductual, emocional y cognitivo. De igual manera, se exponen los principales tratamientos para el mismo y el cómo pueden verse beneficiados o impactados por la investigación y los hallazgos de los endofenotipos de dicho trastorno.

Como profesional de la psicología y como persona perteneciente al grupo de aquellos que viven con TDAH, al igual que muchos autores, considero que este tipo de investigaciones resulta fundamental para un cambio en los paradigmas y el entendimiento del TDAH en el campo de la psicología clínica, la psiquiatría, la neurología, la salud y enfermedad mental, para así orientar de una manera más específica la atención clínica a pacientes con dicho trastorno, además de una mejor predicción de las poblaciones de riesgo y el desarrollo de un mejor diagnóstico y tratamiento para ellos y ellas.

## **MARCO TEÓRICO**

### **ANTECEDENTES**

A lo largo del estudio de la psicopatología y en particular del TDAH, se encuentran diversas hipótesis o teorías que pretenden explicar su origen, las causas, los signos y síntomas del trastorno, así como el pronóstico, y por supuesto, los fármacos y las estrategias clínicas del tratamiento. Sin embargo, dichas explicaciones o supuestos a menudo observan la concepción de los trastornos del neurodesarrollo tales como el TDAH como un sistema aislado, causada por una alteración funcional o neuroanatómica (Rusell, 2011).

Actualmente, la concepción del TDAH ha sido modificada y nos permite entender un poco más la multicausalidad y su abordaje integral que es característico de los distintos trastornos psicológicos. Si bien el TDAH ha sido descrito a lo largo de la historia como un trastorno de la infancia, una alteración dopaminérgica o simplemente como infantes inatentos, hoy en día se concibe a este como un trastorno del neurodesarrollo con signos y síntomas parcialmente definidos, cuya etiología converge entre los factores



genéticos, su expresión a partir de factores ambientales, las alteraciones anatómicas, conductuales y cognitivas que se ven reflejadas en la clínica psicológica y neurológica y perduran a lo largo de la infancia, adolescencia e incluso pueden ser encontrados en la adultez, cierta estabilidad y constancia a la presentación de los signos y síntomas antes mencionados (Drechsler, et al., 2020).

El uso de un endofenotipo para las enfermedades, actualmente representa la posibilidad de encontrar un indicador estándar al momento de emitir un diagnóstico, de realizar una evaluación clínica, psicológica o neuropsicológica y por supuesto, al momento de enfocar un tratamiento tanto psicológico como farmacológico.

### **FENOTIPO, GENOTIPO Y ENDOFENOTIPO**

De acuerdo con Panawala (2017), se entiende por genotipo, la totalidad de genes con los que cuenta el organismo, el cual depende completamente de la secuencia genética, por tanto, cuando estos mismos se expresan o se suprimen, dependiendo de las condiciones ambientales en el que se encuentra el organismo, este se volverá observable y se conoce como fenotipo. El término fenotipo y genotipo fue acuñado en 1911 por el genetista danés Wilhelm Johannsen, describiendo que el fenotipo se encuentra determinado por el genotipo, es decir, por la identidad de los alelos, los cuales, individualmente cargan una o más posiciones en los cromosomas.

Algunos de los fenotipos que se conocen, se encuentran ampliamente determinados por múltiples genes e influenciados por el ambiente (Zeron, 2010).

Conceptualmente, genotipo se ha entendido a través de la historia como la composición genética del organismo que puede ser determinada a partir de diferentes métodos genéticos al estudiar el ADN del organismo, mientras que el fenotipo, se entiende como las propiedades morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y conductuales del organismo y puede ser determinado a partir de la observación de caracteres externos.

De acuerdo a Virginie et al. (2015), el genotipo y el fenotipo coexisten en una tendencia en la que, desde una mirada extremista, cualquier variación genética, delección o mutación sea correlacionada directamente con variabilidad y/o alteraciones en el fenotipo de una manera muy simplista. De hecho, por si solo un gen no puede causar

un rasgo fenotípico observable, no siempre es necesario o suficiente para que las características observables surjan. Dichos cambios fenotípicos, como por ejemplo la presencia de un color de cabello diferente, diferencias en la talla, el color de ojos, entre otros, al no poder atribuirse únicamente a cambios genéticos, se asocian a una combinación entre los diferentes factores tanto genéticos como no-genéticos. Al mencionar los genéticos nos referimos a mutaciones, deleciones, duplicaciones, reasignaciones, etc. En cuanto a los no-genéticos nos referimos al desarrollo, cambios ambientales, sociales, culturales, dietéticos, conductuales, etc. Resulta importante destacar que las variaciones fenotípicas no siempre van seguidas de una mutación a nivel genético, pero pueden aparecer más adelante de acuerdo a los cambios que implica.

Originalmente, Johanssen en 1909 definió el concepto de fenotipo de un individuo como la suma total de todos sus caracteres expresados. A finales del siglo XX, en el año de 1992, Lewontin complementó dicha definición, proponiendo que el fenotipo de un organismo es la clase a la que pertenece ese organismo según lo determinado por sus características físicas y de comportamiento, por ejemplo, su tamaño, su forma, sus actividades metabólicas o su patrón de movimientos (Nachtomy et al., 2007).

Es importante mencionar, que de acuerdo con Guinjoan (2016), el término endofenotipo designa alguna variable medible pero no aparente clínicamente que se asocia a una enfermedad determinada independientemente de la actividad de la misma y que cumple con los siguientes requisitos:

1. Se encuentra presente en pacientes más frecuentemente que en controles, o su valor es mayor en pacientes que en personas sanas.
2. Se encuentra presente en familiares de primer grado más frecuentemente, o con más intensidad, que en personas sanas comparables.
3. Dentro de una familia, está más frecuentemente asociada (o es más intensa) en los sujetos afectados por la enfermedad.

4. Su presencia e intensidad no depende de la severidad actual de los síntomas de la enfermedad, estando presente antes, durante, y luego de la resolución de aquellos.
5. Tiene un patrón presumiblemente heredable.

De acuerdo con Guinjoan (2016), un endofenotipo puede ser una variable clínica (como por ejemplo una escala autoadministrada o una batería neuropsicológica), de neuroimagen (por ejemplo atrofia estructural o funcional), bioquímica (por ejemplo pruebas de sangre en laboratorio o de líquido cefalorraquídeo), e incluso fisiológica, manifestándose como cambios en los patrones de movimientos oculares o en la frecuencia cardíaca.

### **CONCEPTUALIZACIÓN HISTÓRICA DEL ENDOFENOTIPO**

La teoría de que los genes y el ambiente se combinan para conferir susceptibilidad al desarrollo de enfermedades surgió en la primera mitad del siglo pasado, pero el uso de tal marco para explorar la etiología de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos es más reciente. El uso del concepto endofenotipo se propuso a partir de eventos desencadenados del estudio genético y clínico de diferentes psicopatologías durante el siglo XIX. De hecho, el concepto de endofenotipo apareció cuando comenzó a desarrollarse con más claridad la variable poligénica de las enfermedades mentales, de tal manera que en ellas se encuentra al endofenotipo entre el gen alterado y la manifestación clínica de la misma, de este modo se convierte en una variable medible y heredable. En sus escritos que resumen las teorías genéticas en la esquizofrenia hace 30 años, Gottesman y Shields describieron los “endofenotipos” como fenotipos internos que se pueden descubrir mediante una prueba bioquímica o examen microscópico (Guinjoan, 2016).

Johanssen en 1909 introdujo la palabra “gen”, su investigación sobre líneas de frijoles autofecundadas reveló que la variabilidad cuantitativa en el fenotipo confundía el pensamiento sobre las contribuciones separables de la herencia y el medio ambiente. Descubrió que el fenotipo es a menudo un indicador imperfecto del genotipo, que de

hecho el mismo genotipo puede dar lugar a una amplia gama de fenotipos y que el mismo fenotipo puede haber surgido de diferentes genotipos (Nachtomy et al., 2007).

Si bien, el término endofenotipo fue propuesto como un término durante la segunda mitad del mismo, ya era estudiado y fue propuesto desde la primera década del siglo XIX, a partir de que Dupré (1919 en Miranda et al., 2003) afirmara por primera vez que las variaciones en la presentación clínica de la psicosis era causada por variaciones en la expresión genética, es decir, existía una vulnerabilidad significativa al padecimiento de las enfermedades mentales de acuerdo a la carga génica que el individuo presentase y estas representan estabilidad o variabilidad dentro de la clínica.

De acuerdo con Gottesman (2003), la identificación de endofenotipos, que no dependen de lo que es obvio a simple vista, podría ayudar a resolver dudas sobre modelos etiológicos. A lo largo del estudio de los trastornos mentales y de distintas enfermedades con etiologías complejas, los endofenotipos se han considerado un mecanismo viable y (en algunas ocasiones) necesarios para superar la barrera de estudio a nivel de investigación, diagnóstico, prevención y tratamiento de las mismas. A partir de 1972 los métodos de análisis de los endofenotipos avanzaron considerablemente con el desarrollo de nuevas tecnologías y pruebas de diagnóstico, actualmente encontramos entre los arsenales disponibles para la exploración de endofenotipos tenemos las siguientes: mediciones neurofisiológicas, bioquímicas, endocrinas, neuroanatómicas, cognitivas, conductuales y neuropsicológicas (incluyendo los autoinformes del paciente). Actualmente la fMRI (Resonancia Magnética Funcional), la imagen por tensor de difusión, la tomografía computarizada y la PET (Tomografía por Emisión de Positrones) prometen ampliar dicho arsenal aún más.

### **USO DEL ENDOFENOTIPO EN PSICOPATOLOGÍA**

Como se ha mencionado antes, las teorías de que el ambiente y los genes se combinan para conferir susceptibilidad y expresión del desarrollo de enfermedades surgieron a mediados del siglo pasado, pero su uso y exploración en desordenes como la psicosis, la depresión y el TDAH es mucho más reciente. El modelo multifactorial de Douglas

Falconer en 1965 para la diabetes y otras enfermedades de herencia no mendeliana se adaptó a un modelo poligénico de la esquizofrenia en 1967, dejando claro en sus avances que el uso de fenotipos evidentes y su uso en el estudio de enfermedades psiquiátricas no era del todo óptimo, sino que cuentan con una base génica y expresión clínica más compleja. En las investigaciones de Gottesman (2003), se mencionan los déficits en la activación sensorial motora como hallazgos neuropsicológicos consistentes en la esquizofrenia, sustentando su validez en la dificultad de los pacientes para filtrar información de múltiples fuentes. De igual manera, en la esquizofrenia se ha establecido que la memoria de trabajo y el funcionamiento ejecutivo se ve comprometido, haciendo referencia a estudios en los que la corteza prefrontal dorsolateral (en la que se ha encontrado anormalidad anatómica en estudios post mortem en pacientes esquizofrénicos) se encuentra comprometida, así como en los estudios familiares y de gemelos que han sugerido una heredabilidad en los déficits de la memoria de trabajo en esquizofrenia (Dick, 2018).

En los estudios realizados en gemelos a cargo de Gasperoni et al. (2003), utilizando un diseño basado en endofenotipos, sugirió ligamentos y asociaciones a regiones del cromosoma 1 y la expresión de la esquizofrenia. En su estudio, los gemelos dicigóticos discordantes para esquizofrenia se sometieron a cuatro pruebas neuropsicológicas, de acuerdo al rendimiento en la prueba se encontró un vínculo significativo con 1q41 que anteriormente se había sugerido como asociado a la esquizofrenia, pero ellos encontraron que la memoria de trabajo visual se relacionaba significativamente con este segmento del cromosoma 1 vinculando así (y con los estudios que anteriormente correlacionaban esquizofrenia con dicho gen) el endofenotipo con la fisiopatología de la esquizofrenia.

Otro hallazgo importante fue el de la enzima catecol o-metiltransferasa (COMT) cuyo gen codificante se encuentra en 22q11.2 el cual participa en el catabolismo de la dopamina, dicha región se ha asociado con la esquizofrenia y el trastorno bipolar y se superpone con una delección velocardiocardiofacial (Bassett y Chow, 2008)

En tanto al trastorno bipolar, Frangou et al. (2005) sugirieron que una alteración en las funciones ejecutivas asociadas a la corteza prefrontal ventral pero no a la corteza prefrontal dorsal se han vinculado con riesgos genéticos para dicho trastorno, aunque los resultados no fueron concluyentes debido al tamaño de la muestra.

Si bien se ha evidenciado que la memoria verbal, el funcionamiento ejecutivo y los déficits de atención son mencionados frecuentemente como endofenotipos en psiquiatría, su consistencia puede variar entre lo reportado en la literatura y los trastornos vinculados, debido a las diferencias en las características de su muestreo y metodológicas. Es por ello que, a continuación, y previo al abordaje de los endofenotipos del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, mencionaré algunos tipos de atención y cómo se han descrito en la literatura.

### **ALERTAMIENTO Y ORIENTACIÓN**

En el desarrollo del estudio del TDAH y de la atención en sí, existen conceptos a definir que van desde funciones básicas hasta funciones superiores. En lo que respecta a las funciones cognitivas y su relación con los comportamientos instrumentales, las funciones cerebrales normales y sus alteraciones en el TDAH encontramos primeramente la orientación, la cual, de acuerdo con Ardilla (2012) es un proceso que permite al individuo establecer el nivel de conciencia y estado general de activación.

Es, la conciencia de sí mismo en relación con sus alrededores y requiere de una confiable integración de la atención, percepción y memoria. La orientación, cuando presenta algún tipo de deterioro (el cual comúnmente es en relación al tiempo y al espacio) nos podría estar hablando de una alteración o deterioro a nivel cerebral (Simard y Wond, 2001).

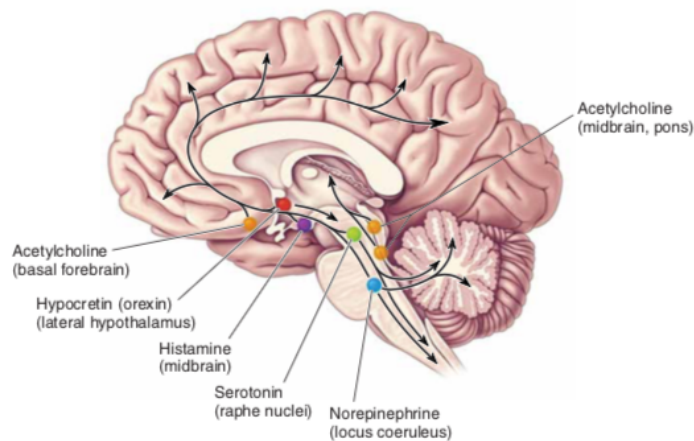
Por otro lado, Meneses (2011) menciona que el alertamiento se refiere al estado de reactividad que presenta un organismo en un momento particular, el cual determina la capacidad de respuesta a los estímulos ambientales.

Asimismo, de acuerdo con Posner (1998), una de las funciones de la atención es mantener un estado sostenido del alertamiento y dicho alertamiento es un estado del sistema nervioso que determina la receptividad general a la estimulación. Esto incluye tanto la orientación a un estímulo como la preparación a una reacción motora.

El alertamiento en sí cuenta con una base anatómica y funcional, la cual se ha descrito que se encuentra predominantemente localizada en la formación reticular y que esta actúa como un mecanismo general de alarma que excita la corteza cerebral, esta, a su vez y en conjunto con el tallo cerebral forman el sistema reticular activador ascendente que tiene especial relación con el alertamiento. Dichas estructuras y sus proyecciones de neurotransmisión se representan en la Figura 1.

**Figura 1**

*Sistema Reticular Activador Ascendente y sus proyecciones de neurotransmisión.*



*Nota:* tomado de *Neurociencia: La Exploración del Cerebro* por Mark F. Bear (2016).

## **ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN**

La atención, por su parte, no tiene una definición estándar y universalmente aceptada como podría ocurrir con algunos otros constructos. Este término puede ser difícil de definir ya que, más que un objeto, es un proceso que hasta la fecha no se ha logrado comprender en su totalidad. Dicho esto, de acuerdo con Heilman, la atención es el

proceso que ocurre como respuesta a la capacidad de un procesamiento limitado (Ardilla, 2012).

Asimismo, para Nuñez et al. (2010) la atención se puede definir como un estado en el que los recursos cognitivos se centran en ciertos aspectos del entorno más que en otros y el sistema nervioso central está en un estado de preparación para responder a los estímulos. La atención en sí, tiene diferentes niveles o subcategorizaciones como son: la orientación, la concentración, atención sostenida, atención selectiva, atención alternada, la atención dividida, entre otras.

De acuerdo con Ardila (2012), la capacidad atencional es jerárquica, por lo que decimos que, para poder tener éxito en tareas de altos niveles atencionales, como la atención dividida o alternada, se es necesario primero entrenar la atención sostenida y concentración, siendo niveles atencionales más básicos. La jerarquía señala que la atención con mayor complejidad es la atención dividida por su manifestación, pero a su vez es la más susceptible a daño cerebral.

Sin embargo, Bender (2001) señala que existen tres hipótesis fundamentales al momento de abordar el estudio y problemas de la atención, las cuales son las siguientes:

- a) Existe un sistema atencional que está, al menos en cierta medida, anatómicamente diferenciado de los sistemas de procesamiento de la información (ya que la atención no procesa información; se limita a hacer posible dicho procesamiento o a inhibir el procesamiento).
- b) La atención está sustentada por redes de áreas anatómicas ya que, no está localizada en un área única del cerebro ni es una propiedad colectiva de un cerebro que funciona como un todo.
- c) Las áreas cerebrales implicadas en la atención no tienen la misma función, sino que, funciones diferentes están sustentadas por áreas diferentes.



Es por lo que, Ocampo (2009) nos menciona que la atención no se trata de un sistema homogéneo ni desde el punto de vista anatómico ni funcional, es decir, no es un proceso simple, ni fisiológica, ni psicológicamente hablando, ya que posee varios componentes.

Los componentes o elementos que constituyen el proceso atencional participan de forma activa e interna en el procesamiento de la información de cualquier modalidad sensorial, siendo así un proceso que no opera de forma unitaria y se apoya en la colaboración de otras “unidades” capaces de realizar tareas específicas que posibilitan una respuesta a las demandas del medio. Ahora bien, dichos componentes son el Arousal, el SPAN o volúmen de aprehensión y los subtipos atencionales mencionados anteriormente y que pretenden ser explicados en este capítulo (Esterman y Rothlein, 2019).

Adicionalmente, resulta importante mencionar un fenómeno conocido como concentración, el cual se define en función de la estabilidad de la orientación hacia un objeto o estímulo determinado. Se distingue también por la intensidad de la atención que indica la fuerza con que un individuo “concentra” su atención en una actividad, objeto o tarea determinada, haciendo abstracción de todo lo demás. La relación entre el volúmen y la intensidad de la atención es inversamente proporcional (Machado-Baguè, 2021).

A menudo, la “concentración” hace referencia a dos elementos: la capacidad para mantener la atención en estímulos relevantes y la capacidad de ignorar estímulos competitivos irrelevantes. La definición de concentración, pese a que parece simple, resulta objetivamente difícil de diferenciar de acuerdo a los modelos y la perspectiva con la que se aborda, tales como el modelo de filtro de Broadbent, el cual se explica como un filtro, ante el cual aparecen los estímulos, se guardan en el almacén sensorial para que después actúe el filtro que selecciona la información; y el modelo de atenuación de Treisman, el cual propone que el filtro es un mecanismo de atenuación de todos los mensajes, por lo que el mensaje relevante traspasa el filtro mientras que

los demás son atenuados para no sobrecargar el mecanismo central de procesamiento (Schoenberg y Scott, 2011).

## **ATENCIÓN SELECTIVA**

La atención selectiva se define como el proceso cognitivo de prestar atención a uno o menos estímulos sensoriales (es decir, externos e internos) mientras se ignoran o suprimen todos los demás estímulos sensoriales irrelevantes (Murphy et. al., 2016, citado en Bater, 2019).

Es por ello que, se considera a la atención selectiva como el tipo de atención que permite a los individuos percibir estímulos relevantes, filtrando los estímulos irrelevantes que acompañan a la información relevante. Por ejemplo, cuando una persona se detiene en la calle a observar un estímulo, este puede contener de manera simultánea, información relevante e irrelevante para ella; la capacidad de procesar esa información, distinguiendo lo importante de lo no importante, se da gracias a la atención selectiva. (Ballesteros & Manga citado en Ballesteros, 2014).

Si bien la atención selectiva toma importancia al hablar de ella desde la psicología cognitiva, en el ámbito de la psicología clínica y neuropsicología también lo es, puesto que la atención selectiva también se ve como características asociadas con ciertos diagnósticos. Por ejemplo, los niños con trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH), que a menudo muestran dificultades en las funciones ejecutivas, también muestran signos de déficit de atención selectiva y así mismo, la atención selectiva se discute en el contexto de la aplicación intencional de las interacciones interpersonales. (Brodeur & Pond 2001, citado en Bater, 2019).

Según Broadbent (1958 citado en Bater, 2019), los estímulos ingresan al búfer sensorial que evalúa las características físicas de los estímulos, como la frecuencia y la ubicación de donde proviene el sonido, y solo permite que pocos estímulos ingresen al filtro selectivo. Los estímulos no seleccionados no se entenderán y decaerán en el búfer sensorial. El filtro selectivo es donde se teorizó que se “crea” el significado de los

estímulos, en el procesador semántico, y se determina la forma en que decidimos cómo responder.

Una tarea importante utilizada por Broadbent (1958 citado en Bater, 2019), para examinar más a fondo cómo funciona la atención selectiva fue la tarea de escucha dicótica. El procedimiento de la tarea implica enviar mensajes simultáneamente (es decir, un número de tres dígitos) tanto al oído izquierdo como al derecho y hacer que los participantes repitan ambos mensajes. Si bien Broadbent descubrió que los participantes que escucharon de oído a oído obtuvieron resultados significativamente mejores que los que repitieron el orden en que se recibieron los mensajes, existen muchas críticas sobre su teoría. Sin embargo, no es el único tipo de atención relevante cuando estudiamos experimental ni documentalmente la misma ni las patologías asociadas a ella, por lo tanto, continuaré abordando las siguientes.

### **ATENCIÓN SOSTENIDA**

La atención sostenida, o la capacidad de mantener el estado de alerta y la concentración a lo largo del tiempo se ha relacionado con la activación de las regiones frontoparietales del hemisferio derecho y se cree que son la base de dicha función.

En contraste con otros tipos de atención, la atención sostenida se distingue por requerir que los individuos mantengan el enfoque en una o más fuentes de información durante un período de tiempo relativamente largo (Tucha et al. 2017).

Los modelos neurocognitivos proponen que este componente de la atención está mediado en gran medida por la formación reticular y las estructuras del tronco encefálico con cierta participación de regiones frontales. Tradicionalmente, la atención sostenida se ha puesto en evidencia a través de tareas de larga duración, como tareas de detección de señales, que aprovechan la continuidad del desempeño. Los desempeños en tales tareas generalmente se caracterizan por una caída gradual con el tiempo dedicado a la tarea (Betts, 2006).

Habiendo abordado los tipos atencionales pertinentes para este trabajo, continuaré hacia la explicación de lo que son los trastornos del neurodesarrollo y cómo se desprende el TDAH de esta clasificación para abordarla más a profundidad.

## **TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO**

En el DSM-5, los trastornos del neurodesarrollo se definen como un grupo de condiciones que comienzan en el período de desarrollo y que inducen déficits que producen deficiencias en el funcionamiento. Los trastornos del neurodesarrollo comprenden discapacidad intelectual; Desordenes comunicacionales; Trastornos del espectro autista (TEA); Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); Trastornos del desarrollo motor, incluidos los trastornos de tics; y trastornos específicos del aprendizaje y se menciona que están asociados con una condición médica, genética o factores ambientales.

La validez de los trastornos del neurodesarrollo como constructo está respaldada por las altas tasas de comorbilidad entre varios trastornos en este grupo de diagnóstico. Por ejemplo, dentro de la literatura se ha documentado que del 22% al 83% de los niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) tienen síntomas que satisfacen los criterios del DSM-IV para el TDAH, y viceversa, del 30% al 65% de los niños con TDAH tienen síntomas clínicamente significativos de TEA. Adicional a ello, aunque no forma parte de los criterios de TEA, las deficiencias intelectuales o del lenguaje acompañantes son frecuentes en los TEA y debe especificarse su presencia. Los trastornos del neurodesarrollo comparten la característica de ser diagnosticados con más frecuencia en hombres que en mujeres; el DSM-5 menciona proporciones de hombre a mujer de 4:1 para el diagnóstico de TEA y 2:1 para el diagnóstico de TDAH en niños (Morris-Rosendahl y Crocq 2020).

Con la creciente apreciación de la considerable superposición fenotípica entre los trastornos del neurodesarrollo, existe una tendencia general a alejarse de la clasificación de los trastornos como entidades discretas, a colocarlos dentro de un espectro. Esto se ilustra mediante la etiqueta de diagnóstico única para el TEA en DSM-

5, que incluye todos los subtipos previamente designados. La clasificación todavía se basa principalmente en fenotipos conductuales y el proyecto Research Domain Criteria (RdoC) del Instituto Nacional de Salud Mental ha implementado que se soliciten análisis a nivel genético (Lenzenweger, 2013).

Junto a los recientes avances en biología molecular, genética y genómica, los trastornos neuropsiquiátricos se agrupan cada vez más por su biología y, en particular, por los genes y variantes que se ha descubierto que los “causan”. Sin embargo, la heterogeneidad clínica en los trastornos del neurodesarrollo se refleja en una heterogeneidad genética extrema, con un diagnóstico genético que no es posible en la mayoría de los casos. A diferencia de los trastornos mendelianos, estos trastornos tan complejos se definen por un fenotipo que no es causado por una o dos variantes patogénicas en un solo gen, sino por muchos eventos genéticos con una contribución significativa de factores ambientales. Los trastornos que tienen una causa genética simple comprenden una pequeña fracción del espectro de los trastornos del neurodesarrollo, por lo que el desafío es desarrollar enfoques aún mejores para vincular el fenotipo y el genotipo de los trastornos del neurodesarrollo, señalando entonces la importancia de los endofenotipos para un diagnóstico, pronóstico y tratamiento adecuado (Morris-Rosendahl y Crocq 2020).

En tanto que el TDAH forma parte de los trastornos del neurodesarrollo en la clasificación actual, es momento de explorar a qué se refiere el TDAH en la literatura y los tipos que existen del mismo, así como su sintomatología.

## **TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD**

Aunque tradicionalmente se ha relacionado con una situación clínica típica de la infancia y la adolescencia, actualmente definimos al TDAH como un trastorno crónico, sintomáticamente evolutivo. La primera descripción conocida del déficit de atención fue publicada en 1775 por el médico alemán Melchior Adam Weikard. En una edición de su libro publicada en 1799, Weikard dedicó seis páginas a la descripción del déficit de atención. Describe cómo los estímulos sensoriales captan la atención del paciente y lo desvían de sus pensamientos: “... es más fácil percibir impresiones a través de los

órganos de los sentidos que formar o retener ideas, recuperar recuerdos pasados o realizar otras operaciones reflexivas. Cada sentido puede perturbarnos en nuestros pensamientos o pensar, distraernos de nuestro objeto y llamar nuestra atención hacia otra cosa. De todos los sentidos, esto ocurre con mayor frecuencia con el oído y la vista. El resultado es distracción, falta de atención, inatención” (Morris-Rosendahl y Crocq2020).

Algunos otros, tales como Fernández-Jaén et al. (2017), señalan a H. Hoffmann como el primer autor que describe claramente a un niño con déficit de atención e hiperactividad a mediados del siglo XIX. Sin embargo, poco después, en 1887, Bourneville describe “niños inestables” caracterizados por una inquietud física y psíquica exagerada, una actitud destructiva, a la que se suma un leve retraso mental. Para 1901, Demoor señala la presencia de niños muy lábiles comportamentalmente, que necesitan moverse constantemente y que se asocia esto con una clara dificultad atencional. Aunado a ello, en 1917, R. Lafora describe de nuevo las características clínicas de estos niños. Menciona niños sin déficit cognitivos ni sensoriales, “nerviosos”, indisciplinados, en constante actividad y desatentos.

Tras estas descripciones clínicas, aparecen diferentes teorías etiológicas que se suceden hasta mediados del siglo XX. Meyer en 1904 describe características clínicas similares en niños con encefalopatía traumática. Hohman en 1921 observa el comportamiento descrito como secuela de la encefalitis epidémica (Fernández-Jaén et al., 2017).

En 1934, Kahn y Cohen proponen el término “Síndrome de Impulsividad Orgánica” para explicar el origen orgánico del TDAH. Estos autores proponen la disfunción troncoencefálica como origen de la labilidad psíquica de estos niños y otras patologías conductuales. Dicho término es sustituido por el de “Disfunción Cerebral Mínima” en 1962 por Clements y Peters, apoyando la posibilidad de un origen funcional, no exclusivamente lesivo, que englobaría a niños con hiperactividad y dispersión atencional, sumado a otros trastornos del aprendizaje y problemas motores leves.

Apuntando a teorías neuroquímicas o neurofisiológicas como base añadida de este espectro comportamental (Klimkeit, et al., 2005).

A partir de 1970, la Asociación Americana de Psiquiatría en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, así como la Organización Mundial de la Salud, sustituyen el término de “disfunción cerebral mínima “ por el de “Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad” (DSM-5) o el de “Trastornos Hiperkinéticos” (CIE-11) (Fernández-Jaén et al.,2017).

A lo largo de su estudio, el TDAH es considerado como un trastorno del neurodesarrollo de aparición temprana que comprende problemas de falta de atención, impulsividad, distracción y actividad motora excesiva. Se clasifica en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales con tres presentaciones principales: predominantemente desatento (20-30%), predominantemente hiperactivo / impulsivo (menos del 15%) y combinado (50-75%). El TDAH se presenta en aproximadamente el 1% al 10% de los niños en edad escolar y el 2,5% de los adultos. Los niños son diagnosticados con más frecuencia que las niñas (Klimkeit, et al., 2005).

### **PRESENTACIONES DEL TDAH**

De acuerdo con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (2004), en 1994, el nombre del trastorno se cambió de una manera que resulta confusa para muchas personas. A partir de esa época todas las formas del trastorno por déficit de atención se conocen oficialmente como “Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad”, se especifica un tipo de presentación, el cual puede ser:

- **“Tipo predominantemente inatento”**: para las personas con problemas serios de inatención, pero que no destacan mucho los problemas con los síntomas de hiperactividad e impulsividad.
- **“Tipo combinado”**: para las personas con problemas serios tanto de inatención como de hiperactividad e impulsividad.

- **“Tipo predominantemente hiperactivo/impulsivo”**: para las personas con problemas serios con la hiperactividad e impulsividad, pero que no cuentan con problema serio de inatención.

A pesar de ello, muchos profesionales de la salud a los que les compete la atención de este tipo de padecimientos, tales como los psiquiatras, psicólogos y neurólogos, continúan refiriéndose a ellos con los términos de TDA y TDAH a fines de practicidad y también derivada la polémica que existe en torno al uso de esta clasificación.

De acuerdo con De la Peña et al. (2020), dado que es un trastorno muy heterogéneo, el TDAH se manifiesta de manera diferente entre los individuos en términos de comportamientos, diagnósticos, etiología, trayectorias de desarrollo, presencia de diagnósticos comórbidos y respuesta a las intervenciones tanto farmacológicas como psicoterapéuticas. La heterogeneidad en el TDAH ha producido los diferentes subtipos o presentaciones: Predominantemente desatento (TDAH-PI), predominantemente hiperactivo-impulsivo (TDAH-HI), y combinado (TDAH-C).

La terminología y los criterios de diagnóstico para el TDAH, al igual que ocurre con otros trastornos neuropsiquiátricos, se ha mejorado y desarrollado durante los últimos 50 años, en respuesta a la comprensión y la conceptualización en evolución de los déficits centrales del trastorno. El enfoque diagnóstico actual del TDAH utiliza el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) y su contraparte, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), que conceptualizan el TDAH como un diagnóstico categórico. Este enfoque, sin embargo, tiene algunas limitaciones, lo que requiere el desarrollo y la determinación de estructuras de diagnóstico alternativas para el TDAH (De la Peña et al., 2020),

Los criterios del DSM-5 para el TDAH también reflejan un cambio en la nosología del subtipo del TDAH (es decir, de los “subtipos” del TDAH en el DSM-IV a las “presentaciones” en el DSM-5) en vista de la inestabilidad observada de los síntomas



del TDAH a lo largo del tiempo dentro de individuos a lo largo de su vida. Por ejemplo, muchos niños diagnosticados con TDAH-C eventualmente pasan a TDAH-PI, dado que el síntoma de falta de atención es relativamente estable a lo largo del desarrollo. Por el contrario, los síntomas de hiperactividad / impulsividad a menudo disminuyen con la edad. En consecuencia, la terminología de "presentación" captura mejor la sintomatología actual de la persona y su inestabilidad, en contraste con la característica más estable, similar a un rasgo, denotada por la terminología de "tipo" (De la Peña, et al. 2020).

Los síntomas del TDAH-PI incluyen no prestar mucha atención a los detalles, dificultad para mantener la atención en las tareas, no seguir las instrucciones y no terminar las tareas o deberes en el lugar de trabajo, dificultad para escuchar instrucciones y organizar tareas, evitar tareas que requieren un esfuerzo sostenido, perder cosas, distraerse con facilidad y olvido en las actividades diarias. Si bien tanto el TDAH-PI como el TDAH-C tienen déficits en la focalización de la atención, las conductas hiperactivas e impulsivas clínicamente significativas solo están presentes en personas con TDAH-C. Además, se ha propuesto que la naturaleza del síntoma de falta de atención difiere entre TDAH-PI y TDAH-C. Es por ello que, mientras que el TDAH-PI se asocia con defectos en el procesamiento sensorial y una atención mal enfocada, el TDAH-C se caracteriza por dificultad para mantener la atención, distracción, falta de persistencia y desorganización. Además, los niños con TDAH-PI a veces muestran síntomas elevados de ritmo cognitivo lento, por ejemplo, orientación y respuesta lentas a los estímulos cognitivos y sociales en comparación con los niños con TDAH-C (De la Peña, et. al. 2020).

Por su parte, dentro de la CIE-11 se muestran distintos criterios diagnósticos tanto para sintomatología de inatención/déficit de atención y la hiperactividad/impulsividad (CIE-11). Dentro de los principales mencionados en la CIE-11 son los siguientes:

- Dificultad para prestar atención a tareas que no proveen alto nivel de estimulación o recompensa inmediata y que requieren esfuerzo mental sostenido.
- Distractibilidad por estímulos o pensamientos no relacionados con la tarea.

- Pérdida de objetos útiles para las tareas diarias.
- Actividad motriz excesiva.
- Dificultad para involucrarse en actividades tranquilamente.
- Tendencia a responder inmediatamente sin detenerse a considerar riesgos o consecuencias.

El TDAH tiene distintos componentes y tipos, sin embargo no todo lo que involucra al TDAH puede ser considerado como endofenotipo y por lo tanto, el siguiente tema a abordar son los endofenotipos en el TDAH.

### **ENDOFENOTIPOS EN EL TDAH**

Los modelos modernos de investigación en psicopatología respaldan la inferencia de que la mayoría de las formas de enfermedad mental poseen un sustrato hereditario apreciable. Dicho sustrato contribuye, en interacción con otros activos y pasivos genéticos, así como los aportes ambientales y epigenéticos, a la responsabilidad general de una enfermedad. Es muy admisible suponer que la responsabilidad subyacente de una enfermedad se manifestará de alguna manera antes de la aparición de sus signos y síntomas clínicos (Lenzenweger, 2013)

El endofenotipo se conceptualiza como interno o "dentro" del individuo, por lo que representa una entidad latente no observable (como una construcción latente hipotética) que no se puede observar directamente a simple vista; más bien, se necesitaría una tecnología o herramienta apropiada para "ver" el endofenotipo. Es importante destacar que el endofenotipo no está "oculto", sino que se puede ver con las herramientas adecuadas. Si bien ya he mencionado las características que se deben cumplir para llamar a algo un endofenotipo, Lenzenweger (2013) nos menciona que en la investigación psicológica y genética debemos considerar las siguientes características para decir que nos referimos a un endofenotipo:

1. El endofenotipo está asociado con la enfermedad en la población.
2. El endofenotipo es presumiblemente heredable.

3. El endofenotipo es principalmente independiente del estado (se manifiesta en un individuo, ya sea que la enfermedad esté activa o no), pero puede que requiera un estímulo para obtener el indicador.
4. El endofenotipo está presente mayoritariamente en familiares enfermos que en los familiares sanos.
5. El endofenotipo encontrado en los miembros de la familia afectados se encuentra en los miembros de la familia no afectados en una tasa más alta que en la población general.
6. El endofenotipo debe ser un rasgo que se pueda medir de manera confiable, e idealmente está más fuertemente asociado con la enfermedad de interés que con otras condiciones psiquiátricas.

Por lo tanto, y dejando claro, un endofenotipo no es un factor de riesgo, es una manifestación de la responsabilidad de la enfermedad subyacente, por lo cual, un endofenotipo es interno y no es fácil de discernir sin alguna asistencia tecnológica con la sensibilidad adecuada. Decimos entonces que este puede ser de naturaleza neurofisiológica, endocrinológica, neuroanatómica, cognitiva o neuropsicológica y puede incluir datos configurados de autoinforme (Lenzenweger, 2013).

Por ello, es importante mencionar que los estudios genéticos, conductuales, anatómicos y fisiológicos han incorporado avances al descubrimiento e implementación de endofenotipos en los trastornos mentales y del neurodesarrollo. Para el TDAH, los que más se han documentado en la literatura y que se abordarán en los siguientes apartados son de carácter anatómicos, neuropsicológicos, genéticos y conductuales.

## **ASPECTOS GENÉTICOS DEL TDAH**

Como se ha mencionado, el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad es la condición neuropsiquiátrica más prevalente en la población infantil, afectando entre el 2 y el 10% de la población en edad escolar a nivel mundial. De hecho, los síntomas son crónicos y persistentes en la adultez en un 30-60%.

Popularmente se creía que el TDAH existía solo en la infancia y que remitía con la madurez en la edad adulta, sin embargo, estudios longitudinales en niños con TDAH,

así como estudios epidemiológicos estiman la prevalencia del TDAH en población adulta entre el 2.5 y 4.9%. En los estudios familiares y de gemelos para niños con TDAH, se ha encontrado una alta heredabilidad, estimada entre un 70/80% en los estudios con gemelos. En la literatura, se ha descrito que los gemelos muestran que la continuidad de los síntomas desde la infancia hasta la adolescencia se debe predominantemente a influencias genéticas comunes. Aunque es probable que dichos efectos genéticos estables continúen más allá de la adolescencia, sólo hay unos pocos hallazgos documentados que han investigado esto (Franke, et.all., 2012).

La investigación genética sobre el TDAH comenzó con el hallazgo de que la hiperactividad tiende a agregarse en las familias. Por ello, desde entonces, los estudios familiares han demostrado que el TDAH muestra una agrupación familiar tanto dentro como a través de las generaciones. Se han observado mayores tasas de TDAH entre los padres y hermanos de los niños con TDAH. Además, se ha documentado un fuerte aumento del riesgo de TDAH (57%) entre los hijos de adultos con TDAH (Franke, et al. 2012).

Tal como he expuesto, los individuos con TDAH pueden presentar síntomas predominantemente inatentos, hiperactivos o, más comúnmente, una combinación de ambos (TDAH de tipo combinado). Estos síntomas son crónicos y persisten en la edad adulta en aproximadamente el 30-60% de los casos y se asocian a un menor rendimiento académico, un mayor riesgo de abuso de drogas y consecuencias negativas para las relaciones familiares, de pareja y con los compañeros. Aunque se han identificado influencias ambientales (como el bajo peso al nacer, las complicaciones del parto, la exposición a toxinas y los aditivos alimentarios), se reconoce que los factores genéticos son el componente etiológico fundamental del TDAH. Los grandes estudios de gemelos han mostrado sistemáticamente mayores tasas de concordancia monocigótica que dicigótica con estimaciones de heredabilidad de 75-90%. Pese a que se desconoce la arquitectura genética del TDAH, un modelo multifactorial es coherente con la alta prevalencia del TDAH en la población general y la

alta tasa de concordancia en gemelos monocigóticos (68-81%), pero el riesgo es modesto para los familiares de primer grado (-20%) (Hawi, et al., 2015).

Es importante mencionar que la investigación genética molecular en enfermedades complejas, tales como las psiquiátricas, han sido impulsadas por la hipótesis de la variante común de la enfermedad. La hipótesis de la variante común de una enfermedad sostiene que las variaciones genéticas comunes (frecuencia alélica del 45%) de baja penetrancia en la población son las que más contribuyen a la susceptibilidad genética a las enfermedades comunes. Aunque hay ejemplos en los que la hipótesis ha resultado útil para mapear los genes que subyacen a enfermedades complejas como la enfermedad de Crohn y la enfermedad de Alzheimer, la mayoría de las asociaciones notificadas tienen un tamaño de efecto menor/moderado y representan una pequeña proporción de la heredabilidad de la enfermedad/rasgo asociado (Hawi, et al., 2015).

En cuanto a las investigaciones de genes asociados a TDAH, la mayoría de estas se basa en investigaciones con pacientes evaluados clínicamente. La mayoría de los estudios examinaron uno o más polimorfismos en genes dopaminérgicos y serotoninérgicos, enfocándose predominantemente en el transportador de dopamina (SLC6A3/DAT1) y el receptor de dopamina D4 (DRD4), ambos asociados con TDAH en infantes (Franke, et al., 2012).

Asimismo, a lo largo del estudio del TDAH se ha encontrado evidencia de que la desregulación de la neurotransmisión biogénica se ve fuertemente implicada en la etiología del mismo. La eficacia clínica de los medicamentos estimulantes (como el metilfenidato), que actúan tanto sobre la dopamina como sobre la noradrenalina, y la neuroquímica de los modelos animales proporcionan un firme apoyo a la desregulación de los neurotransmisores clave en el TDAH, por ello, se han estudiado una selección de genes y variaciones genéticas que impactan en los sistemas de neurotransmisión biogénica. En consonancia con los modelos biológicos del TDAH que incluyen estudios genéticos, los hallazgos de estos han revelado variaciones genéticas de riesgo de

TDAH asignados a la neurotransmisión biogénica y/o a genes o vías funcionalmente relacionados, como SLC6A3, DRD4, DRD5, SLC6A4, HTR1B, SNAP-25, LPHN3 y NOS1. En muchos casos también existen pruebas preliminares de la funcionalidad de las variantes genéticas asociadas. Por ejemplo, el alelo de 10 repeticiones de la VNTR de DAT1 se ha relacionado con una expresión alterada utilizando ensayos de PCR cuantitativa y de reporte génico in vitro, así como imágenes moleculares humanas in vivo (Hawi et.al., 2015).

A lo largo de los años, los análisis de genes candidatos y de GWA han identificado regiones de riesgo genómico que se asocian con el TDAH; sin embargo, el número de variantes asociadas (y el tamaño de su efecto) es pequeño y, cuando se consideran conjuntamente, explican una pequeña proporción de la variación del TDAH. Además, parece que cada una de estas variantes de riesgo no es necesaria ni suficiente para causar el TDAH (Hawi et al., 2015).

Ahora bien, no solo el nivel de estudio molecular es importante para fines de esta investigación, también se debe tomar en cuenta el estudio de estructuras y funciones que se involucran en el TDAH y por ello continuo al siguiente apartado.

### **EXPRESIONES NEUROANATÓMICAS DEL TDAH**

No es complicado suponer que al tratarse de una alteración que ocurre en el neurodesarrollo, existan investigaciones y hallazgos en torno a la anatomía y fisiología del sistema nervioso de las personas con TDAH, de hecho las investigaciones que han examinado las bases neurobiológicas del mismo son numerosas y encuentran, en su mayoría, alteraciones tanto en la estructura como en la función de múltiples regiones corticales y subcorticales. Estas diferencias, además, no parecen ser un mero epifenómeno de la sintomatología del trastorno, ya que se han observado cambios estructurales similares en hermanos de pacientes de TDAH que no mostraban el trastorno. Tampoco parecen ser la consecuencia de un tratamiento farmacológico continuado porque éste, lejos de provocar una anatomía cerebral distinta, parece normalizarla (Fernández-Jaén et al., 2016).

Neuroanatómicamente, se han constatado diferencias marcadas entre grupos de pacientes con TDAH y grupos con desarrollo típico. Estas diferencias se observan en todas las medidas utilizadas, tanto de la sustancia gris (volumen y superficie) como de la sustancia blanca (volumen y conectividad), a través de estudios transversales y longitudinales. Sin embargo, para que estos hallazgos tomen relevancia a nivel clínico, resulta necesario explorar si éstas se relacionan con un funcionamiento neuropsicológico distinto y con la sintomatología de dicho trastorno y, por consiguiente, examinar si la disminución sintomatológica y la mejoría clínica se asocia con una normalización de las alteraciones anatómicas observadas (Fernández-Jaén et. al., 2016).

En la literatura se ha documentado la fisiopatología macro y microestructural asociada al diagnóstico de TDAH. Los primeros estudios macroestructurales del cerebro revelaron que los niños y adolescentes con TDAH muestran volúmenes cerebrales más pequeños en todas las regiones. Sin embargo, los meta-análisis posteriores informan principalmente de diferencias en los ganglios basales junto con cambios en el volumen total del cerebro o de la materia gris. Curiosamente, la mayoría de las diferencias de volumen parecen normalizarse con la transición a la edad adulta (Gehricke et al., 2017).

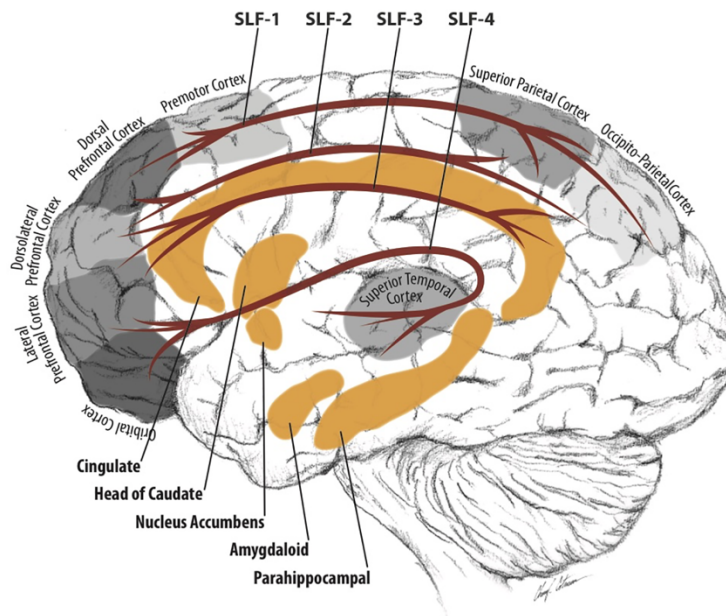
Además de estos indicadores macroestructurales, se ha sugerido que el TDAH afecta principalmente a las redes fronto-estriadas y fronto-parietales. Más concretamente, se supone que las comunicaciones funcionales desreguladas en estas redes causan la disfunción conductual asociada al TDAH. Un meta-análisis corroboró esta noción al revelar que los niños con TDAH muestran una integridad comprometida de la materia blanca en el fascículo longitudinal inferior y superior, la corona radiada anterior, el tracto córtico-espinal, el cíngulo, el cuerpo calloso, la cápsula interna y el cerebelo. Esta integridad comprometida puede contribuir a la comunicación disfuncional en las redes frontal-estriatal y parietal y por tanto, representar alteraciones en la memoria de trabajo. Además, se sugirió que la fisiopatología del TDAH incluye una modulación desregulada de la plasticidad cortical durante el desarrollo del cerebro, lo que resulta en una conectividad cortico-cortical anormal que puede persistir en la edad adulta, teniendo

como resultado durante la adultez una sintomatología del TDAH un tanto diferente, la cual incluye problemas en el entorno laboral, la regulación emocional y las relaciones interpersonales (Gehricke et al., 2017).

Los hallazgos de la literatura apoyan que el TDAH está asociado con una conectividad anormal a lo largo de la vida, mostrando que los adultos con TDAH tienen una conectividad reducida en la corteza prefrontal orbito-medial, el cíngulo anterior derecho, la corona radiada anterior derecha y el fascículo longitudinal superior e inferior, entre otras regiones, y un aumento de la difusión media en la corteza prefrontal orbito-medial, el cíngulo anterior derecho y el fascículo fronto-occipital izquierdo, las cuales, son fundamentales para la conectividad de la corteza prefrontal a los ganglios basales, formados por el caudado y el putamen, que son más pequeños en los niños pero no en los adultos con TDAH, dichas estructuras son ilustradas en la Figura 2 (Gehricke et al., 2017).

## Figura 2

### *Estructuras asociadas con el TDAH*



Nota: tomado de Gehricke, et.al., (2017).



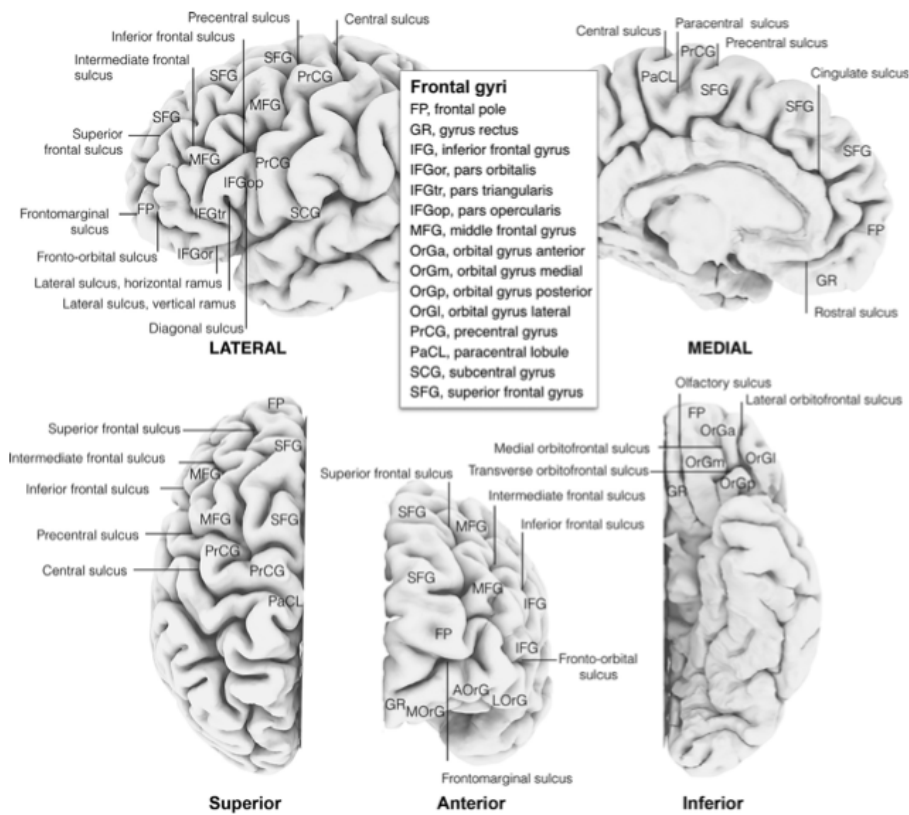
Asimismo, se ha registrado en la literatura, que los déficits en las funciones de control ejecutivo, incluida la inhibición de la respuesta, se encuentran entre los hallazgos conductuales más consistentes en el TDAH. Dichas observación de deficiencias conductuales similares en adultos con lesiones cerebrales adquiridas ha llevado a especular y reforzar algunas teorías de que el TDAH puede atribuirse a anomalías en los circuitos frontales y subcorticales. Los estudios de imágenes anatómicas han acumulado evidencia de anomalías cerebrales estructurales en el TDAH; siendo el hallazgo más consistente la reducción del volumen cerebral total, que oscila entre el 3 y el 8 % (Carmona et al., 2005; Castellanos et al., 1996, 2002; Mostofsky et al., 2002 en Wolosin et al., 2009).

A pesar de la probable heterogeneidad neuroanatómica entre los niños y diagnosticados de TDAH, se sugiere un predominio de los hallazgos en la corteza frontal, aunque también se ha observado reducción de volumen en regiones correspondientes a parietal y temporal. También se han observado anomalías en los ganglios basales y el cerebelo, que se han atribuido a formar "nodos" en circuitos interconectados principalmente con la corteza frontal (Wolosin et al., 2009).

Ante los correlatos anatómicos más destacados en cuanto al TDAH y el sistema nervioso, no resulta extraño que exista una creciente evidencia empírica que muestra alteraciones neuroanatómicas (también funcionales) en regiones cerebrales y conexiones más allá de las relacionadas con el circuito frontoestriado dorsal (principal responsable de los procesos ejecutivos), como el cerebelo (importante para el procesamiento temporal, entre otras funciones), áreas ventrales de la corteza pre frontal, estriado y amígdala (motivación y emoción), o regiones frontales y parietales en el proceso atencional (Fernández-Jaen et al., 2016).

Las regiones del lóbulo frontal han sido ampliamente documentadas en cuanto al estudio del TDAH y el funcionamiento ejecutivo, por lo cual se ilustran a continuación los principales surcos y circunvoluciones del lóbulo frontal en la Figura 3.

**Figura 3**  
*Anatomía de superficie del lóbulo frontal.*



*Nota:* Se muestran los principales surcos y circunvoluciones del lóbulo frontal se indican en un hemisferio izquierdo de acuerdo con la terminología neuroanatómica internacional. Tomado de Catani, M., (2019).

La creciente evidencia apunta a la participación de la red frontoestriatal como un probable contribuyente a la fisiopatología del TDAH. Esta red involucra la corteza prefrontal lateral, la corteza cingulada anterior dorsal y el núcleo caudado y el putamen. En pacientes con TDAH, se han observado reducciones de volumen cerebral total, la corteza prefrontal, los ganglios basales (cuerpo estriado), la corteza cingulada anterior dorsal, el cuerpo calloso y el cerebelo. La literatura referente a estadios del desarrollo en pacientes con TDAH mostró un retraso en la maduración cortical y demostró que diferentes resultados clínicos pueden estar asociados con diferentes estadios de desarrollo en la adolescencia y más allá (Fernández-Jaen et al., 2016).

De igual manera, en los hallazgos de la literatura referentes al desarrollo cortical en niños con TDAH documentados por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, algunos estudios que consistían en utilizar técnicas de Resonancia Magnética para definir la trayectoria de crecimiento de puntos corticales durante la niñez y la adolescencia, se observó un marcado retraso en la maduración cerebral; los picos de materia gris fueron unos 3 años más tarde que en los controles sanos. El retraso fue más prominente en las regiones prefrontales importantes en el control de los procesos cognitivos, incluida la atención y la planificación motora. Asimismo, otros estudios de comparación sobre el volúmen cerebral encontró que en niños y adolescentes con TDAH predominantemente combinado el volúmen cerebral es menor y que las redes compensatorias de dicho volúmen (que no mostraban diferencias significativas), tales como los ganglios basales, la ínsula y el cerebelo, se han implicado en tareas de carga cognitiva relativamente más baja en pacientes con TDAH (Curatolo, D'Agati & Moavero, 2010).

Asimismo, las regiones anatómicas mencionadas no son las únicas implicadas como endofenotipos para el TDAH, también su funcionamiento y comunicación por medio de neurotransmisores y variaciones neuroquímicas que se han asociado a los mismos. Es por ello que a continuación explicaré algunos hallazgos sobre la neuroquímica del TDAH.

## **EXPRESIONES NEUROQUÍMICAS DEL TDAH**

A lo largo del estudio del TDAH y de los posibles endofenotipos que se investigan sobre él, se han abordado desbalances neuroquímicos en múltiples circuitos de neurotransmisión, sobre todo en los circuitos de neurotransmisión dopaminérgica. La dopamina es un neurotransmisor de acción lenta utilizado en el sistema nervioso central de los mamíferos (Gozal & Molfese, 2005).

Las funciones de la dopamina incluyen la regulación de la presión sanguínea, los movimientos, el comportamiento dirigido a objetivos, la cognición, la atención y la recompensa. La desregulación de las vías dopaminérgicas (mesolímbica, mesocortical,

nigro-estriada y tuberoinfundibular) se ha asociado a varios trastornos neuropsiquiátricos, como la enfermedad de Parkinson, causada por una degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas mesostriatales, la esquizofrenia y el TDAH, ambos asociados a una disfunción de las neuronas mesocorticolímbicas. De hecho, la mayoría de los fármacos antipsicóticos utilizados en la esquizofrenia actúan como antagonistas de los receptores dopaminérgicos, mientras que los síntomas del TDAH suelen aliviarse con fármacos que regulan la transmisión dopaminérgica (Gozal & Molfese, 2005).

Adicional a esto, las drogas de abuso, como la cocaína, las anfetaminas, los opiáceos, la nicotina y el alcohol, muestran una acción adictiva al modificar la neurotransmisión dopaminérgica. Diversos estudios han demostrado que las proyecciones de dopamina al núcleo accumbens y al córtex frontal están implicadas en la mediación de la recompensa, la motivación, el comportamiento consumatorio y el aprendizaje (Gozal & Molfese, 2005).

Las estructuras que han surgido como protagonistas de los mecanismos de aprendizaje por refuerzo son las inervadas por las proyecciones dopaminérgicas del cerebro medio. Algunas de estas mismas estructuras han sido implicadas en el TDAH. Si el TDAH implica una alteración del procesamiento de la recompensa, entonces las alteraciones de la función dopaminérgica pueden ser la base de algunos de los síntomas del TDAH (Tripp & Wickens, 2009).

Independientemente de la implicación de la dopamina en el refuerzo, muchas pruebas también implican a la dopamina en la patogénesis del TDAH de otras maneras: el fármaco más utilizado en el tratamiento del TDAH (metilfenidato) actúa en las sinapsis dopaminérgicas como agonista indirecto; existe una asociación significativa del TDAH con variantes de los genes del transportador de la dopamina y del receptor de la dopamina; y, estudios de imagen que muestran cambios en las regiones del cerebro activadas por la dopamina. Estos hallazgos proporcionan la base de la teoría dopaminérgica del TDAH (Tripp & Wickens, 2009).

Dado que el tratamiento más eficaz del TDAH implica el uso de fármacos psicoestimulantes, como el metilfenidato y la D-anfetamina, que inhiben el transportador de dopamina (DAT) y, por tanto, aumentan la concentración extracelular de dopamina, se ha sugerido que los síntomas del TDAH son el resultado de la hipoactividad de los sistemas de dopamina en el cerebro (Gozal & Molfese, 2005).

Cada vez hay más pruebas de la difusión libre de la dopamina desde la hendidura sináptica hasta el tejido extracelular circundante, una forma de señalización sináptica que en otros sistemas se ha denominado transmisión por volumen. El transportador de dopamina (DAT) es el responsable final de la de la señalización de la dopamina. Se ha asociado una variación del gen DAT1 con el TDAH (Tripp y Wickens, 2009).

Sin embargo, el DAT es el principal determinante de la eliminación de la dopamina tras su liberación, y una expresión alterada del DAT alteraría drásticamente el curso temporal y la amplitud de la señal de la dopamina en sus receptores. La alteración de la señalización de la dopamina resultante de los polimorfismos genéticos relacionados con la dopamina, puede determinar las diferencias individuales en la sensibilidad a la recompensa. Los receptores de dopamina D1 y D2 se expresan de forma más o menos uniforme en todo el cuerpo estriado (caudado, putamen y núcleo accumbens) a niveles altos y a niveles más bajos en áreas corticales. En el estriado, la expresión celular de los receptores D1 y D2 está segregada entre las vías directa (estriatonigral) e indirecta (estriopallidal). Los polimorfismos de los receptores D4 y D5 se han asociado con el TDAH, por lo que, cabe mencionar, a diferencia de los otros receptores tipo D2, el subtipo de dopamina D4 se expresa a niveles muy bajos en el estriado, pero a niveles moderados en la corteza prefrontal, donde se encuentra tanto en interneuronas como en neuronas piramidales (Tripp & Wickens, 2009).

Uno de los modelos animales utilizados para el estudio del TDAH es el de la rata espontáneamente hipertensa (SHR) debido a la hiperactividad locomotora de esta y al deterioro del rendimiento discriminativo. Las investigaciones realizadas en el marco de

este modelo demostraron que la alteración de la regulación presináptica de la dopamina en la SHR conducía a la regulación a la baja de los sistemas dopaminérgicos. Los autores plantearon la hipótesis de que esto puede haber ocurrido en una fase temprana del desarrollo como respuesta compensatoria a las concentraciones anormalmente altas de dopamina.

El ratón mutante coloboma presenta un fenotipo conductual similar al del TDAH. Se caracteriza por una hiperactividad motora espontánea, balanceo de la cabeza y distrofia ocular. Se ha demostrado que el fenotipo de este modelo es el resultado de una deleción del gen de la proteína 25 asociada al sinaptosoma (SNAP-25) (localizado en el cromosoma 2 del ratón). SNAP-25 es una proteína de la membrana plasmática presináptica que se expresa de forma elevada y específica en las células nerviosas (Gozal & Molfese, 2005).

Sin embargo, aunque se considera a la dopamina como el principal neurotransmisor implicado en el TDAH, de igual manera se estudia el papel de otras catecolaminas, hormonas y neurotransmisores en la etiología del mismo. Tal es el caso de la noradrenalina y la serotonina. La norepinefrina pertenece al grupo químico de las catecolaminas y también se conoce como noradrenalina. La serotonina, una indoleamina, se describe mejor químicamente como 5-hidroxitriptamina (5-HT). Junto con las catecolaminas dopamina (DA) y epinefrina (adrenalina), se conocen como las "monoaminas". Los estudios genéticos y bioquímicos del TDAH se han concentrado en el sitio  $\alpha$ -2a para el que la noradrenalina tiene una alta afinidad (donde el aumento de la unión se ha relacionado con el estrés y la cognición del lóbulo frontal y el sitio de recaptación, que si se bloquea dará lugar a una disminución del disparo neuronal). La actividad de la MAO (monoamino-oxidasa), relevante para la descomposición de todas las monoaminas, se ha relacionado de forma inversa con la expresión de rasgos de personalidad que se consideran relevantes para grupos o subgrupos de sujetos con TDAH (Gozal & Molfese, 2005).

Los estudios centrados en el receptor  $\alpha$ -2a parecen prometedores en la búsqueda de una etiología y de endofenotipos para el TDAH, sin embargo, a diferencia de la situación con la dopamina, los primeros informes sobre varios polimorfismos relacionados con el transportador de noradrenalina (NET1) no han dado resultados concluyentes, por lo cual, aún no se documenta que la noradrenalina sea relevante para la heredabilidad del fenotipo del TDAH (Gozal & Molfese, 2005).

Con respecto a los receptores de serotonina, en particular el 5-HT1b, un informe sobre 115 familias con TDAH en el que se utilizó la prueba de desequilibrio de transmisión para un polimorfismo concreto (G861C) mostró una tendencia a la transmisión parental de este alelo, y en particular a la transmisión paterna al hijo afectado. Autores como Quist (2000, en Gozal y Molfese, 2005) ya habían señalado un desequilibrio de vinculación del receptor 5-HT2a (polimorfismo 452Tyr alelo) con el TDAH en estas familias, indicando una transmisión preferente del alelo 452Tyr a la descendencia afectada. Aunque esto no fue confirmado por Hawi (2002, en Gozal & Molfese, 2005), los datos de un grupo de adultos sintomáticos también sugieren que el gen de los sitios 5-HT2a desempeñó un papel en la patología del TDAH registrada. Evidentemente, todavía se está demasiado cerca de estos estudios para poder sacar conclusiones firmes.

En tanto las expresiones genéticas, anatómicas y neuroquímicas han sido revisadas, no son suficientes para su abordaje completo de los endofenotipos del TDAH, por lo tanto, es sumamente importante mencionar las expresiones cognitivas, conductuales y neuropsicológicas que se han documentado en el TDAH.

### **EXPRESIONES COGNITIVA Y NEUROPSICOLÓGICA DEL TDAH**

A lo largo del estudio sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad se han hallado y documentado evidencias respecto a su sintomatología, tratamiento y enfoques en la terapéutica. Por ello, existe un acuerdo científico generalizado acerca de que un porcentaje elevado de las personas que presentan TDAH tienen también importantes dificultades en su rendimiento psicológico. La anterior afirmación cuenta con evidencias documentadas de índole cognitivo-conductuales y neurofuncionales.

Así, están ampliamente constatados los problemas en el funcionamiento ejecutivo en los pacientes con TDAH, encontrándose, en especial, la memoria de trabajo y la inhibición, sin olvidar, por supuesto, las conductas motoras, alteraciones atencionales, las alteraciones en la regulación emocional y los problemas psicoambientales que esto conlleva (Rubio et.al., 2015).

Una búsqueda bibliográfica a inicios de siglo XXI reveló más de 200 estudios publicados que compararon grupos con y sin trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en medidas neuropsicológicas. El apogeo y acumulación de nuevos conocimientos evidencia la utilidad potencial de las mediciones y métodos neuropsicológicos como herramienta para incrementar nuestra comprensión de la fisiopatología del TDAH (Gozal & Molfese, 2005).

Por otro lado, la función ejecutiva se entiende mejor como un término general utilizado para una variedad de procesos cognitivos llevados a cabo por áreas prefrontales de los lóbulos frontales; Incluyen la planificación, la memoria de trabajo, la atención, la inhibición, el autocontrol, la autorregulación y la iniciación (Goldstein, et al., 2013). Si bien se han documentado cerca de 30 diferentes constructos para la descripción de las funciones ejecutivas, para este trabajo contemplamos las principales descritas por Goldstein (2013), las cuales son:

1. Respuesta de Inhibición
2. Memoria de Trabajo
3. Flexibilidad Cognitiva
4. Control/mediación de la interferencia/ruido atencional
5. Planificación
6. Toma de Decisiones
7. Velocidad de Procesamiento

Los estudios neuropsicológicos han mostrado diferencias de grupo entre niños con y sin TDAH en dos dominios principales, el funcionamiento ejecutivo y la motivación. En los



niños con TDAH, estas alteraciones en el rendimiento son la expresión funcional de alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica en los circuitos frontoestriatales, sistema que a su vez integra distintos niveles de organización y bajo el que subyace el funcionamiento ejecutivo (Rubio et al., 2016).

En un modelo demasiado simplificado de los procesos de toma de decisiones, las funciones ejecutivas representan entradas cognitivas "de arriba hacia abajo" que facilitan la toma de decisiones al mantener información sobre posibles elecciones en la memoria de trabajo e integrar este conocimiento con información sobre el contexto actual para identificar la acción óptima para la actual situación (Rubio et al., 2016).

A pesar de que las funciones ejecutivas involucran varias redes cerebrales distribuidas, el circuito neural primario incluye el tálamo, los ganglios basales y la corteza prefrontal. Múltiples hallazgos en la literatura sobre el funcionamiento neuropsicológico y su correlación con el TDAH, apuntan a la hipótesis de las funciones ejecutivas, la cual, se basa en gran medida en la observación de que las lesiones prefrontales en animales de experimentación y en pacientes humanos a veces producen hiperactividad conductual, distracción o impulsividad, así como deficiencias en las tareas de las funciones ejecutivas (Gozal & Molfese, 2005).

Si bien la sintomatología del TDAH varía de persona a persona a causa de factores como el sexo, la edad, el tipo de TDAH, el tratamiento, entre otras variables, el foco central del estudio y las investigaciones sobre el mismo se centra en el funcionamiento ejecutivo, al igual que múltiples baterías neuropsicológicas e instrumentos de evaluación psicológica (Rubio et al., 2016).

La presencia de un déficit significativo de funciones ejecutivas se asocia con un riesgo significativamente mayor de TDAH. Sin embargo, la ausencia de un déficit de funcionamiento ejecutivo claramente no se puede utilizar para descartar el TDAH. Por ello, un patrón consistente en los resultados de múltiples estudios sobre el funcionamiento ejecutivo y neuropsicológico proporciona evidencia adicional contra la

hipótesis de que un único déficit de funcionamiento ejecutivo es la principal debilidad neuropsicológica en todos los individuos con TDAH (Rubio et al., 2016).

En cambio, estos resultados sugieren que se necesita un modelo más completo que incorpore debilidades neurocognitivas adicionales para explicar completamente la neuropsicología del TDAH (Gozal y Molfese, 2005).

Por definición, el componente central de los trastornos neuropsicológicos del TDAH, es la atención, dentro de los problemas atencionales de esta población, cabe distinguir por un lado, los que hacen referencia a la atención selectiva, y por otro, las dificultades asociadas a la atención sostenida y su correlación neuroanatómica, ambas asociadas al funcionamiento ejecutivo (Rubio, et.all., 2016).

En tareas que requieren atención ejecutiva, como la tarea de acompañamiento de Stroop, en la que los sujetos deben ignorar una dimensión irrelevante pero que capta la atención de un estímulo, los niños y adolescentes con TDAH a menudo se ven afectados negativamente por configuraciones incongruentes, indicativas de una falla en el uso del control ejecutivo para resolución conflictos.

Este deterioro del comportamiento parece estar respaldado por una actividad reducida de la corteza cingulada, tanto en niños como en adultos con TDAH (Fitzgerald et al., 2007).

Autores que han estudiado el TDAH han identificado endofenotipos cognitivos potenciales en tareas neuropsicológicas, incluidas disfunciones en la inhibición de la respuesta, la atención sostenida, la memoria de trabajo y el control motor. Sin embargo, el mecanismo cognitivo que reduce todas estas disfunciones cognitivas es el procesamiento temporal, que es una de las principales medidas reportadas que se ven afectadas en pacientes diagnosticados con TDAH cuando se utilizan diferentes tareas y paradigmas (Acosta et al., 2021).

Dicho esto, en la investigación del TDAH, la atención sostenida, aquella que forma parte de las funciones ejecutivas, generalmente se ha investigado utilizando variantes de la tarea de desempeño continuo, en la que los participantes deben monitorear un objeto o estímulo (auditivo o visual) para detectar un objetivo raro.

Los estudios que emplean tareas de atención sostenida han revelado que los niños, adolescentes y adultos con TDAH son generalmente más lentos para detectar objetivos y presentan mayor variabilidad en su tiempo de reacción (Fitzgerald et al., 2007).

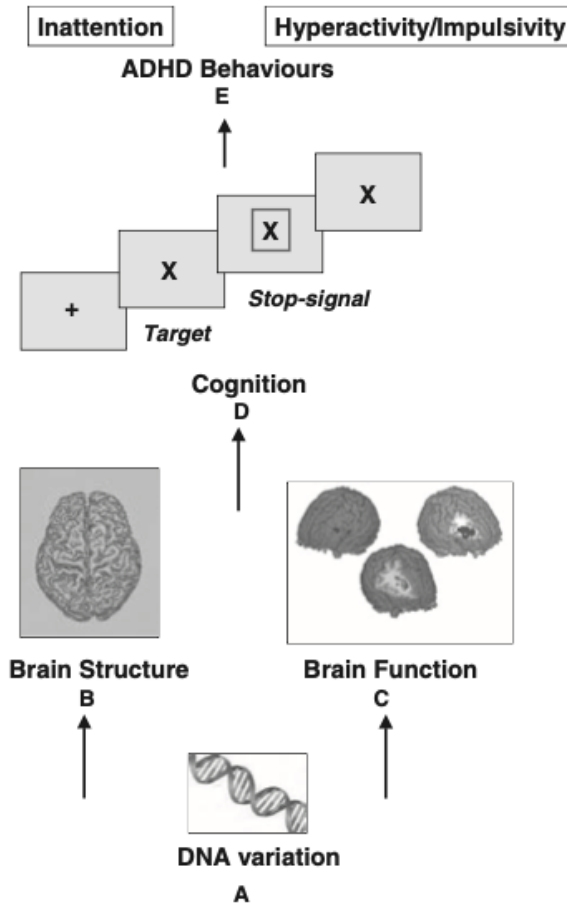
Los hallazgos dentro de la literatura sugieren que la atención/el estado de alerta sostenidos pueden ser un endofenotipo válido para el TDAH, justificándolo con las diferencias confiables entre los grupos de TDAH y de control en las medidas de atención sostenida, como el número de errores de omisión. Asimismo, el número creciente de estudios que correlacionan la atención sostenida, la inhibición y otras funciones ejecutivas con los genes candidatos codificantes para catecolaminas (Fitzgerald et al., 2007).

Por su parte, la inhibición es una de las funciones ejecutivas que se perfila con mayor desregulación en sujetos con diagnóstico confirmado de TDAH. Se han encontrado correlaciones entre la morfología prefrontal y las medidas conductuales de inhibición de la respuesta.

Asimismo, en la literatura se ha documentado información de procedimientos en los que se ha empleado fMRI (Resonancia Magnética Funcional) con sujetos con TDAH y controles en los que se realizaron tareas de inhibición de respuesta, encontrando una baja activación en el núcleo caudado y el globo pálido de los niños con TDAH, en relación con los controles. En general, estos estudios convergen en una visión de la inhibición de la respuesta, particularmente en niños con TDAH, que se caracteriza por redes inhibitorias frontoestriatales disfuncionales y su modelo de endofenotipo se puede apreciar en la Figura 4 (Fitzgerald et al., 2007).

**Figura 4**

*Modelo de Endofenotipo para la inatención, hiperactividad e impulsividad*



*Nota:* Un ejemplo del enfoque del edofenotipo para el TDAH: inhibición de la respuesta. La inhibición de la respuesta se puede medir utilizando el paradigma de la señal de alto en el que se inhibe una respuesta a un objetivo tras la presentación de una señal de parada, , es una medida de la inhibición de la respuesta. En el TDAH se han observado influencias familiares sobre la inhibición de la respuesta. La figura muestra un modelo causal hipotético en el que [A] la variación del ADN confiere riesgo a [B] cambios estructurales y/o [C] funcionales en áreas del cerebro que son importantes para la inhibición de la respuesta, como el giro frontal inferior. La variación en la eficiencia de procesamiento dentro de estas redes neuronales da lugar a déficits de inhibición de la respuesta. Tomado de Fitzgerald et al., (2007).

Dichos déficits estructurales y funcionales dentro del giro frontal inferior, el caudado y los ganglios basales se observan de manera confiable y pueden formar el sustrato fisiopatológico de los déficits de inhibición de la respuesta en el TDAH. Los déficits funcionales dentro de esta red inhibitoria pueden requerir el reclutamiento de áreas cerebrales adicionales y compensatorias por parte de niños y adolescentes con TDAH (Fitzgerald, Bellgrove & Gill, 2007).

Por su parte y a partir de los hallazgos que surgen en torno al TDAH y la búsqueda de su etiología, Barkley genera un modelo que parte de la inhibición como déficit nuclear del funcionamiento ejecutivo, del cual se desprende un déficit en la memoria de trabajo, la autorregulación, la internalización del habla y el análisis y síntesis comportamental (Barkley, 1997., en Rubio et al., 2016).

La inhibición se considera un prerrequisito para el autocontrol, la regulación emocional y la flexibilidad cognitiva, es por ello que, junto con la memoria de trabajo, depende de una función más comúnmente llamada control cognitivo, que se refiere a la habilidad de ejercer “control top-down/de arriba abajo”, con activación prefrontal junto a supresión de la actividad del córtex posterior o regiones subcorticales (Rubio et al., 2016).

Sin duda, una de las funciones ejecutivas más estudiadas en psicología y neurociencias es la memoria de trabajo, la cual, según Baddeley y Hitch (1974), es vista como un sistema de capacidad limitada que es responsable del almacenamiento y procesamiento temporal de la información (Baddeley & Hitch, 1974 en Fitzgerald, Bellgrove & Gill, 2007). Un aspecto crítico de la cognición humana implica la capacidad de usar o manipular la información mnemotécnica almacenada para guiar la acción futura. Múltiples hallazgos documentados en la literatura afirman en que la corteza prefrontal juega un papel vital en los procesos ejecutivos que caen bajo la rúbrica del ejecutivo central de Baddeley.

La memoria de trabajo, en cuanto a las investigaciones sobre el TDAH, representa un punto clave en el campo de la psicología clínica, diagnóstica y terapéutica, así como en

la investigación de los endofenotipos, sobre todo cuando se han encontrado hallazgos confiables en cuanto a las deficiencias de la memoria de trabajo en niños y adolescentes con TDAH (Groves et al., 2020).

La evidencia experimental y longitudinal sugiere que la memoria de trabajo subdesarrollada puede ejercer un papel direccional, si no causal, en la expresión de síntomas de falta de atención e hiperactividad/impulsividad del TDAH, sin embargo, poco se ha investigado respecto al papel de la memoria de trabajo en la desregulación emocional característica del TDAH (Groves et al., 2020).

Investigaciones recientes sobre la heterogeneidad del funcionamiento ejecutivo en el TDAH sugieren que aproximadamente del 62 % al 85 % de los niños con TDAH tienen deficiencias en la memoria de trabajo cuando se evalúan mediante tareas con un componente ejecutivo destacado. Si bien las alteraciones de la memoria de trabajo se han vinculado con la inatención, impulsividad e hiperactividad, también existen estudios longitudinales en los que las habilidades en memoria de trabajo han sido señalada como un predictor de la severidad de los síntomas (Groves, et al., 2020).

Pese a que se en la literatura se han documentado déficits en múltiples componentes de la memoria de trabajo, (incluido el mantenimiento y la manipulación tanto verbal como espacial), los tamaños del efecto asociados con las diferencias de casos/controles fueron más pronunciados para el almacenamiento espacial y las medidas ejecutivas centrales espaciales. Los déficits de memoria de trabajo pueden ser particularmente relevantes para el TDAH dada la sólida asociación entre las medidas de la memoria de trabajo y el rendimiento académico y los probables efectos de los déficits de la misma para los tratamientos basados en la cognición (Fitzgerald, Bellgrove & Gill, 2007).

Cabe mencionar que, una de las expresiones de la memoria de trabajo de carácter no verbal, es el sentido del tiempo, que a su vez implica otros sistemas neuropsicológicos. Cuando hablamos del sentido del tiempo, nos referimos de un concepto

multidimensional que incluye dimensiones como la percepción temporal, temporalidad motora, estimación temporal, producción del tiempo, reproducción del tiempo, y uso de rutinas de tiempo y organización del tiempo en la vida real. La mayoría de estas dimensiones del sentido del tiempo están alteradas en el TDAH, lo cual no resulta extraño, puesto que están mediadas en gran parte por el córtex prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo (Rubio, et al., 2016).

Algunos otros dominios cognitivos o del funcionamiento ejecutivo, tales como la velocidad de procesamiento, no están exentos de presentar dificultades en individuos con TDAH y ha servido como indicador para el diagnóstico de múltiples desórdenes psicológicos, psiquiátricos y del neurodesarrollo. La velocidad de procesamiento se define como el tiempo invertido en la realización de una tarea con una exactitud razonable. La velocidad de procesamiento se puede encontrar en tareas o items que evalúan este dominio cognitivo y su desempeño como parte de una prueba de inteligencia, tal como el WISC; una evaluación neuropsicológica e incluso baterías de deterioro cognitivo (Rubio, et al., 2016).

Los niños y niñas con TDAH muestran una disminución en la velocidad de procesamiento en comparación con niños sanos en el mismo estadio de desarrollo en una amplia variedad de tales tareas, incluyendo: la velocidad grafomotora, (tarea que podemos encontrar en el WISC) o mediante pruebas Trail-making, medida por tareas de nombramiento automatizado rápido o tareas como el nombramiento de color o la lectura de palabras del Stroop; asimismo, presentan dificultades en el tiempo de reacción para el rendimiento de tareas go-no-go (Rubio, et al., 2016).

La interpretación de los déficits en velocidad de procesamiento puede ser complicada, debido a que los niños con TDAH presentan mayor lentitud psicomotora y oculomotora. No está claro hasta qué punto el enlentecimiento en estas tareas depende del ineficiente control motor más que de un procesamiento de información enlentecido a nivel de la selección y preparación de la respuesta, previa a la ejecución de la respuesta motora. Los déficits en la velocidad de procesamiento se han relacionado

más con la percepción y acción, e incluyen un estado de preparación para la respuesta, que incluye a su vez la selección de la respuesta más apropiada, relacionada con los circuitos premotores y prefrontales (Rubio et al., 2016).

Así, cuando se estudian los déficits en VP en TDAH, es importante clarificar los componentes motores y no motores. Las alteraciones en la velocidad de procesamiento sugieren un déficit neuropsicológico crítico que contribuye a las dificultades en lectura: en concreto influye en la fluidez de lectura, a pesar de no presentar dificultades en la lectura de palabras simples. Estos efectos en la lectura afectan al rendimiento en tareas más complejas, como la lectura comprensiva y secundariamente el rendimiento académico (Rubio, et al., 2016).

Otras diferencias cognitivas y neuropsicológicas, como las deficiencias en la regulación y la aversión a la demora, son candidatos interesantes para endofenotipos del campo de la neuropsicología para considerar junto con los déficits de función ejecutiva, porque su asociación con el TDAH está respaldada empíricamente y porque pueden relacionarse con la heterogeneidad neuropsicológica dentro de las muestras de TDAH (Doyle et al., 2005).

A pesar de que la capacidad diagnóstica, en términos de la sensibilidad y especificidad de las pruebas neuropsicológicas en TDAH, es baja, las evaluaciones neuropsicológicas son muy útiles más allá del diagnóstico, pues aportan avances importantes en el hallazgo de endofenotipos. Para demostrar que una debilidad neuropsicológica es un déficit central, las tareas utilizadas para medir el déficit deben ser tanto sensibles como específicas para la función neurocognitiva subyacente. Las medidas de funcionamiento ejecutivo utilizadas en estudios de TDAH parecen ser razonablemente sensibles a las debilidades del control ejecutivo que están diseñadas para medir (Gozal & Molfese, 2005).

Dentro de algunos hallazgos poco documentados en el TDAH, se encuentran las diferencias anatómicas atribuibles al sexo en individuos diagnosticados con TDAH



debido a la “heterogeneidad” de la muestra y a las diferentes proporciones que existen de niños y niñas diagnosticados con dicho trastorno, sin embargo, la literatura limitada sobre las diferencias de sexo en el TDAH ha demostrado que los niños y las niñas con TDAH difieren en cuanto a la presentación clínica y, hasta cierto punto, el funcionamiento neuropsicológico (Sweitzer et al., 2017).

Clínicamente, los niños en edad escolar son más comúnmente diagnosticados con el subtipo combinado y muestran una mayor preponderancia de síntomas hiperactivos/impulsivos, mientras que las niñas en edad escolar con TDAH son más frecuentemente diagnosticadas con el subtipo inatento. Hoy en día, y a pesar de ser uno de los trastornos infantiles más estudiados, no disponemos de ninguna prueba o test biomédico para su diagnóstico, el cual, al ser clínico, se basa en la observación de determinados síntomas comportamentales. Está claro que las diferencias encontradas han sido mayormente funcionales que anatómicas y el hecho de no encontrar una causa física tal como una lesión “estructural”, ha facilitado controversias en la prensa, tales como las dudas sobre su existencia o la preocupación por el uso de fármacos estimulantes en niños (De Rossi et al., 2022).

La cognición y la conducta no pueden ir separadas o divididas cuando se habla de un estudio sobre el ser humano y más aún, cuando se aborda una manifestación clínica del mismo. Por ello, continuaré al abordaje conductual del TDAH.

## **EXPRESIONES CONDUCTUALES DEL TDAH**

Es común encontrar a pacientes, personas cercanas a ellos e incluso a profesionales clínicos que mencionan los comportamientos estereotipados de una persona con TDAH como principal motivación para una relevancia clínica que derive en algún tipo de consulta o sentimiento de preocupación, sin embargo, no siempre se habla de la clasificación ni de la naturaleza de dichos comportamientos (Johansen et al., 2002). Principalmente se han documentado en la literatura conductas relacionadas con la motivación, la sensibilidad a la recompensa, la aversión a la demora y la regulación emocional en población con TDAH, las cuales abordaré a continuación.

## MOTIVACIÓN Y SENSIBILIDAD A LA RECOMPENSA

La regulación de la motivación se define como la capacidad de regular los estados o impulsos motivacionales individuales con el fin de participar y lograr un comportamiento dirigido a objetivos. Dado que la corteza prefrontal ayuda a regular los estados motivacionales hacia el comportamiento dirigido a objetivos, la literatura ha reportado estudios de neuroimagen que ha demostrado un patrón tardío de maduración de la corteza prefrontal en individuos con TDAH. Es por ello que, la teoría sugiere que los jóvenes con TDAH luchan por iniciar y mantener la movilidad, el impulso y la excitación, lo que conduce a un bajo rendimiento y deterioro. Estos últimos han hecho pensar a los investigadores y clínicos que, desde una perspectiva de la sensibilidad a la recompensa, los niños y jóvenes con TDAH carecen de la motivación necesaria para trabajar hacia objetivos a largo plazo, mundanos o difíciles, y en su lugar, persiguen recompensas a plazo inmediato más destacadas a pesar de las consecuencias negativas, tomando en cuenta también otros factores externos importantes, tales como el ambiente, el estatus socioeconómico y los recursos de los que dispone el individuo (Smith & Langberg, 2018).

La sensibilidad de la recompensa y la motivación deben verse como construcciones correlacionadas, pero distintas. La sensibilidad a la recompensa se refiere a la reacción y sensibilidad de un individuo al refuerzo, incluidos los horarios de recompensa, castigo y refuerzo. Las personas que son más sensibles a la recompensa, como las personas con TDAH, tendrán reacciones más fuertes cuando se inicien o cambien las recompensas. En contraste, la motivación es una construcción multifacética que, dependiendo de la teoría rectora, se refiere a la motivación intrínseca, la motivación de la competencia, el dominio independiente, la motivación y la curiosidad y el interés en el aprendizaje (Smith & Langberg, 2018).

La motivación se puede describir como el mecanismo que inicia y guía a los individuos a actuar, comportarse o formarse de una manera dirigida a un objetivo. La motivación es vista como un proceso interno por el cual un individuo elige actuar, que difiere de la

sensibilidad a la recompensa porque a menudo no es una reacción al entorno (Smith & Langberg, 2018).

La literatura disponible sugiere que los individuos con TDAH pueden tener niveles más bajos de motivación en comparación con los jóvenes de desarrollo típico en el contexto escolar y que los niveles más bajos de motivación predicen el deterioro en la lectura, los comportamientos relacionados con la escuela y, potencialmente, las matemáticas.

Como campo, todavía sabemos muy poco sobre los procesos subyacentes a los déficits de motivación en el TDAH y muy pocas intervenciones de TDAH se dirigen explícitamente a la motivación (Smith & Langberg, 2018).

Sin embargo, es importante aclarar que los déficits cognitivos en niños con TDAH no son deficiencias neuropsicológicas permanentes. La capacidad cognitiva puede ser modulada por medio de la motivación y de la sensibilidad al reforzamiento, modulando el mismo. Evocar el interés y el fortalecimiento más frecuente ayudan a reducir los déficits cognitivos en los niños con TDAH (Skalski et al., 2021).

### **AVERSIÓN A LA ESPERA Y DEMORA DE REFORZAMIENTOS**

A lo largo de la investigación conductual en el TDAH y con base en su modelo animal, Sagvolden (2003) y sus colegas postularon que el comportamiento dirigido a un objetivo en los jóvenes con TDAH requiere reforzadores frecuentes y potentes próximos al comportamiento que se está reforzando. Si tales refuerzos faltan o son distales, se produce falta de atención e impulsividad motora. De acuerdo con este modelo, Sonuga-Barke y sus colegas han demostrado que los niños con TDAH muestran aversión a la demora. Es decir, muestran preferencias por recompensas inmediatas, pero más pequeñas en comparación con recompensas más grandes retrasadas, particularmente cuando la recompensa inmediata reduce la duración de una tarea.

Se encontró que las medidas de control inhibitorio y aversión a la demora no estaban altamente correlacionadas en sujetos con TDAH; sin embargo, las dos medidas juntas identificaron la mayoría de los casos de TDAH en un análisis de función discriminante.

Sobre la base de estos datos, que se replicaron en niños en edad preescolar, Sonuga-Barke (2003) ha propuesto un modelo de doble vía del TDAH que implica tanto la función ejecutiva, como la aversión al retraso. Aunque se necesitan más datos para determinar si las predicciones de este modelo se confirman, esta teoría marca una importante contribución al campo como el primer modelo formal de heterogeneidad neuropsicológica en el TDAH.

### **REGULACIÓN EMOCIONAL**

Las emociones son estados cualitativos temporalmente limitados que se asocian con cambios de sentimientos, expresión y fisiología. Difieren de las respuestas al estrés y el estado de ánimo de varias maneras, pero la diferencia más prominente es que las emociones son provocadas por eventos de activación internos o externos específicos. Las emociones requieren que dirijamos nuestra atención a este evento activador, y que lo valoremos o valoremos con respecto a nuestros objetivos. Finalmente, las emociones promueven impulsos de acción relevantes (enfoque vs. abstinencia), activación fisiológica (central y periférica) y comportamientos expresivos (Bunford, 2015., citado en Bodalski et al., 2019).

Cuando se habla sobre TDAH, muchas niñas y niños hiperactivos ya desde pequeños tienen dificultades para controlar sus impulsos y regular sus emociones y se ven rechazados por otros niños porque no se integran correctamente en el juego, no siguen las normas, hacen lo que quieren en cada momento. Surgen entonces las conductas agresivas y cuando los demás niños no hacen lo que él o ella quiere, es fácil que les insulte, les grite o incluso les pegue. Esta situación hará que, poco a poco, el niño o niña se vea aislado y se quede sin amigos o bien se relacione tan solo con niños más pequeños que él, quienes seguramente se mostrarán más complacientes. No debemos olvidar que el niño hiperactivo no actúa de manera descontrolada porque quiera, sino porque no sabe hacerlo de otra manera. La indefensión surgida de esta manera repercutirá en la formación de su autoconcepto y el niño se sentirá malo, tonto, poco válido. Además, la sociedad le confirmará de manera continua esta etiqueta, al

recriminarle permanentemente su actitud. La autoimagen del niño hiperactivo en esta situación es bastante pobre, y su autoestima por tanto, baja (Fernández Jaen, 2016). Cuando se busca una definición de regulación de las emociones, es más o menos consensuado que se refiere a todos los esfuerzos para influir en las emociones que tenemos, cuándo las tenemos y cómo las experimentamos y expresamos. A medida que las emociones tienen una fuerte dimensión temporal, regulación de los procesos dinámicos (sin importar si son automáticos o voluntarios), interactúan para influir en nuestros estados emocionales de manera flexible a fin de promover comportamientos adaptativos y orientados a objetivos (Christiansen et al., 2019).

Se han documentado elevados índices de desregulación emocional en individuos diagnosticados con TDAH a lo largo de la vida. Los hallazgos en la literatura respecto a la prevalencia en niños, adolescentes y adultos con TDAH muestran que una parte considerable de ellos se presenta con problemas de regulación emocional elevada. Para el grupo más joven de pacientes, un estudio poblacional realizado por Overgaard et al. (2014) informó que alrededor del 25% de los niños en edad preescolar con TDAH muestran signos de desregulación emocional, significativamente más frecuente que en los niños del grupo control. En una gran muestra de población basada en la comunidad, los padres informaron labilidad emocional para el 6% de los niños en general, mientras que se encontró que los niños con TDAH tenían un aumento de más de 12 veces en la razón de probabilidades observada. Otros estudios sobre jóvenes con TDAH y regulación emocional informan tasas que oscilan entre el 21% y el 66%, con tasas aproximadamente similares observadas para adultos con TDAH (Overgaard, 2014., en Christiansen, et al., 2019).

La evidencia de problemas emocionales en la población con TDAH ha sido documentada durante mucho tiempo. Las primeras conceptualizaciones del TDAH como disfunción cerebral mínima incluyeron los síntomas emocionales como una característica central, y no fue hasta la publicación del DSM-III que los síntomas emocionales se eliminaron como una característica central y se enumeraron en su lugar como una característica asociada. Las investigaciones indican que los problemas

emocionales en la población con TDAH no pueden atribuirse únicamente a la prevalencia de trastornos comórbidos. Bunford y sus colegas estiman que de un tercio a la mitad de los adolescentes jóvenes con TDAH muestran características de desregulación emocional, o la incapacidad de modular la escalada, desescalada o intensidad de una emoción expresada (Bunford, 2015., en Bodalski et al., 2019).

Otros hallazgos dentro de la literatura han demostrado que la impulsividad emocional, la labilidad emocional y los niveles elevados de ira y hostilidad en la población con TDAH se explican más por la gravedad de los síntomas del TDAH que por la presencia de afecciones psiquiátricas comórbidas. Estos hallazgos, junto con otros, indican que la desregulación de la emoción podría ser una característica central en lugar de asociada del trastorno (Bodalski et.al., 2019).

Los problemas de regulación de las emociones también parecen contribuir a algunos de los impedimentos sociales observados en las poblaciones con TDAH. En una muestra de adolescentes jóvenes con TDAH, tres facetas específicas de la desregulación de la emoción predijeron el deterioro social: bajo umbral para la excitabilidad emocional, descontrol conductual frente a emociones fuertes e inflexibilidad / retorno lento a la línea base. Los estudiantes universitarios con síntomas elevados de TDAH informan más dificultad para proporcionar apoyo emocional a los amigos y una menor calidad general de las amistades (Bodalski et al., 2019).

Sin embargo, la regulación emocional y los problemas de la misma que aquejan a pacientes con diagnóstico de TDAH suelen tener una buena respuesta de acuerdo a los tratamientos empleados para dicha condición, siendo el psicoterapéutico de corte cognitivo conductual el que se ha documentado con mayor evidencia y eficacia hasta el momento para dichos síntomas, seguido de otro tipo de intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas con otro enfoque terapéutico, tales como el filial, que ha demostrado fortalecer la relación entre padres e hijos o el integrativo que promueve el trabajo con cuidadores primarios y maestros.

## CONDUCTAS MOTORAS

Los problemas motores generalmente no forman parte de las evaluaciones para el TDAH y tampoco se incluyen en los programas de intervención. Debido a sus síntomas centrales de falta de atención, impulsividad e hiperactividad, los niños con TDAH generalmente se encuentran entre los niños menos populares de su clase. Los problemas motores que causan dificultades en, por ejemplo, andar en bicicleta, vestirse, atarse los cordones de los zapatos o causar mala escritura a mano y habilidades deportivas, reducen aún más su participación social y los hacen aún más desfavorecidos. Algunos hallazgos documentados en la literatura han concluido de que la fisioterapia de los problemas motores, especialmente los enfoques centrados en el niño y orientados a las tareas, pueden mejorar la discapacidad motora y, por lo tanto, la calidad de vida (Fliers et al., 2010).

Los problemas motores de los niños con TDAH son un área descuidada de la atención clínica. Los niños con TDAH deberían ser evaluados para detectar problemas motores de manera estandarizada, ya sea entrevistando a padres e hijos o mediante el uso de cuestionarios. Un examen físico debería ser parte de la evaluación. Sin embargo, se sabe que el examen físico y neurológico realizado por los médicos no siempre detecta problemas de coordinación motora. Por lo tanto, los investigadores que han hecho hincapié en las conductas y alteraciones motoras de los trastornos psiquiátricos, proponen que los trabajadores de la salud utilicen un cuestionario de detección como el DCD-Q, un cuestionario válido y confiable, como herramienta de tamizaje que brinde información para el diagnóstico y tratamiento de dichas alteraciones (Fliers et al., 2010).

Históricamente y dada la naturaleza sintomática del Trastorno por Déficit de Atención (en especial en la categoría predominantemente inatento), se han presentado variaciones en la clasificación y nombramiento del TDAH, derivadas de los síntomas cinéticos y de hiperactividad motora, uno de ellos es el “Síndrome Hiperkinético”, que se utilizó para clasificaciones como la CIE-10, sobre todo en población infantil.

Las descripciones, por lo tanto, son muy similares e incluso equiparables.

Generalmente, se describe como un niño que se presenta debido a un comportamiento desorganizado en el que la inatención, describe una falta de atención al detalle, una capacidad de atención corta en situaciones desmotivadoras, olvido, distracción en situaciones que requieren centrarse en una tarea y una actitud de bofetada. La hiperactividad en dicho cuadro se describe como un exceso de movimiento en situaciones que requieren calma, como el aula, las comidas familiares o las visitas a la iglesia o a familiares. La impulsividad se refiere a la acción sin refracción, por lo que las personas afectadas son propensas a los accidentes, impacientes, intrusivas en las actividades de otras personas y apresuradas en la toma de decisiones (Sonuga-Barke y Taylor, 2015).

## **LOS TRATAMIENTOS PARA EL TDAH EN LA INFANCIA, ADOLESCENCIA Y ADULTEZ**

### **FARMACOLÓGICO**

El tratamiento del TDAH incluye terapias farmacológicas, no farmacológicas (por ejemplo, psicoterapia), capacitación para padres, tratamientos escolares, neurofeedback, entrenamiento de la memoria de trabajo, limitaciones dietéticas, y/o tratamientos combinados. A lo largo de los años, el tratamiento farmacológico para el TDAH ha incluido medicamentos estimulantes (por ejemplo, metilfenidato y dexanfetamina) y no estimulantes (por ejemplo, atomoxetina, guanfacina). La mayor parte de la investigación realizada hasta ahora sobre el tratamiento del TDAH en niños se centró en la medicación estimulante, dejando de lado a los demás tratamientos (Craig & David, et al., 2012).

Se observó por primera vez en la década de 1930 que las anfetaminas producían un efecto relajante "paradójico" en niños severamente perturbadores, institucionalizados e hiperactivos, allanando el camino para su uso en el tratamiento del TDAH. Estas composiciones iniciales de anfetaminas eran bastante diferentes de las composiciones de anfetaminas contemporáneas utilizadas para tratar el TDAH actualmente. Los



avances tecnológicos en los sistemas de entrega de composición ahora abordan la necesidad de un control extendido de los síntomas para administrar toda la jornada escolar o laboral, el deseo de minimizar los efectos adversos y la necesidad de reducir el potencial de desviación y / o abuso de las anfetaminas (Hodkins et al., 2012).

La medicación estimulante se ofrece como una opción farmacológica de primera elección para el TDAH, sin embargo, el 30% de los pacientes con TDAH no responden a la medicación estimulante. Aunque hallazgos iniciales en la literatura mostraron que la atomoxetina se asocia con un tamaño de efecto más pequeño en comparación con el metilfenidato, estudios posteriores mostraron que la atomoxetina tiene una eficacia comparable al metilfenidato en el tratamiento del TDAH en jóvenes (Craig y David, et.al., 2012).

Los psicoestimulantes, anfetamina y metilfenidato, así como la atomoxetina no estimulante, se utilizan ampliamente para tratar el TDAH y tienen acciones neuroquímicas similares en el sentido de que aumentan los niveles sinápticos de monoaminas en el cerebro, pero lo hacen con diferentes selectividades y también con diferentes mecanismos moleculares. Dado que las dosis bajas de anfetamina in vivo se aproximan mejor al rango de dosis clínicas de anfetamina utilizadas clínicamente en el TDAH, es probable que tanto los enantiómeros (isómeros de moléculas con proyección óptica izquierda [levógiro "L"] y derecha [dextrógiro "D"] respectivamente) "D" como los "L" contribuyan por igual a potenciar la neurotransmisión noradrenérgica en la corteza prefrontal. En contraste con el metilfenidato y la anfetamina, la atomoxetina aumentó los niveles de noradrenalina en varias áreas del cerebro, incluida la corteza prefrontal, pero no aumentó los niveles de dopamina en el cuerpo estriado o el núcleo accumbens (Hodkins et al., 2012).

Este patrón de selectividad de los tres fármacos se ve reflejado en sus selectividades para inhibir la recaptación de monoamina en la sinaptogénesis del cerebro de rata in vitro. La anfetamina y el metilfenidato han demostrado una potente inhibición de la absorción de dopamina y noradrenalina, mientras que la atomoxetina (un no

estimulante) fue considerablemente más potente para inhibir la noradrenalina que para la absorción de dopamina. Aunque los tres fármacos tienen diferentes selectividades, todos parecen inhibir la absorción de monoaminas al unirse a los transportadores de membrana: transportador de dopamina (DAT) y transportador de noradrenalina (NET) (Hodkins et al., 2012).

La anfetamina aumenta los niveles sinápticos de dopamina y noradrenalina al inhibir su recaptación en la neurona y también al liberarlos en la hendidura sináptica, pero existen diferencias entre los enantiómeros D- y L-anfetamina en términos de estos mecanismos de acción. El metilfenidato y atomoxetina aumentan los niveles de monoamina sináptica al inhibir la recaptación solamente, y la atomoxetina es selectiva para la noradrenalina versus la dopamina. La anfetamina y el metilfenidato tienen baja potencia en el transportador de serotonina in vitro; la anfetamina aumenta los niveles de serotonina sináptica in vivo, pero el metilfenidato no. Por lo tanto, los tres medicamentos tienen distintos mecanismos de acción. Aún no se ha determinado si esto se traduce en diferentes perfiles de actividad terapéutica o no (Hodkins et al., 2012).

Uno de los modelos explicativos para TDAH y el sustento en el uso de estimulantes como línea terapéutica principal, es el de las ratas con hipertensión espontánea (SHR por sus siglas en inglés). Los cambios que se han identificado en el sistema nervioso central de los SHR han permitido comprender las posibles alteraciones neuronales del TDAH. En consonancia con la disminución de la liberación de dopamina provocada por el estímulo, los receptores D1 postsinápticos se encuentran aumentados en el putamen, caudado y el núcleo accumbens de los modelos de SHR. El aumento mencionado de los receptores D1 se invierte con el tratamiento de metilfenidato, lo que sugiere que los psicoestimulantes aumentan la activación de los receptores D1 por la dopamina. De hecho, las SHR tienen una expresión reducida de la proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina II y del gen c-fos en el estriado anterior. En contraste con el aumento de la expresión de DAT en el estriado de los SHR, los niveles de dopamina extracelular están disminuidos y la liberación de dopamina estimulada por la D-anfetamina en las rodajas de estriado de los SHR es mayor que en los WKY (ratas Wistar-Kyoto del

grupo control). La D-anfetamina provoca la liberación de dopamina mediante la inversión de la DAT, por lo que el aumento de la DAT aumentaría la liberación de dopamina en respuesta a la D-anfetamina (Meneses et al., 2011).

Sin embargo, las investigaciones sobre el tratamiento farmacológico para el TDAH no se han quedado solo en medicamentos estimulantes y (pese a esto o gracias a esto), se han estudiado tratamientos farmacológicos no estimulantes que incluyen fármacos tales como la atomoxetina y la guanfacina, esto derivado principalmente de que, cerca de un 30% de los pacientes clínicamente diagnosticados con TDAH, no responden satisfactoriamente al tratamiento con estimulantes (Craig et al., 2012).

Anteriormente se creía que la atomoxetina no tenía efectos clínicamente significativos en población diagnosticada con TDAH, sin embargo, estudios posteriores equiparan su efecto con los del metilfenidato en el tratamiento con población adolescente, incluso cuando estos presentaban o no una comorbilidad psiquiátrica tales como trastornos de ansiedad, depresión, entre otros (Craig et al., 2012).

## **PSICOTERAPÉUTICO**

En cuanto a las intervenciones no farmacológicas, los tratamientos psicológicos enmarcados en el modelo de terapia cognitivo-conductual (TCC), administrados a los pacientes (niños o adultos) y / o padres (por ejemplo, en forma de capacitación de los padres), son el estándar de oro en la mayoría de las directrices clínicas internacionales (Craig et al., 2012).

El entrenamiento conductual de los padres se recomienda como tratamiento de primera línea para los niños con TDAH, el tratamiento formal es establecido para los niños en edad preescolar y primaria, sin dejar de lado el trabajo con otro tipo de cuidadores primarios como serían familiares y maestros. La participación en la capacitación conductual de los padres (por ejemplo, asistencia a la sesión, deserción, cumplimiento de la tarea) es un aspecto crítico. Varios factores involucrados en la mala participación de los padres en el entrenamiento conductual de los padres están relacionados con las cogniciones de los participantes (atribuciones de los padres sobre el comportamiento de

los niños, las expectativas de los padres hacia el tratamiento, la autoeficacia de los padres), así como las emociones de los padres (angustia) (Chacko et al. 2010 en Craig et al., 2012). Asimismo, se ha documentado que la terapia de juego filial es capaz de reducir la gravedad de la hiperactividad y aumentar la atención de los niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (Mirzaie et al., 2019).

De hecho, la ansiedad y la depresión de los padres tienen un impacto en el funcionamiento familiar en las familias de niños con TDAH. Los padres de niños diagnosticados con TDAH experimentan más estrés parental en comparación con los padres de niños no clínicos. Además, los padres de niños con TDAH difieren significativamente de los padres de niños sanos en términos de psicopatología, es decir, los padres de niños con TDAH presentan más depresión, trastornos de ansiedad, abuso de alcohol y trastornos de la personalidad, sin mencionar la posibilidad de que alguno de los padres cuente con un TDAH no diagnosticado (Margari et al. 2011 en Craig et al., 2012).

Algunos de los objetivos del tratamiento cognitivo conductual para pacientes con TDAH, principalmente en niños, es que autorregulen su propio comportamiento de acuerdo con reglas, autorregulen sus hábitos diarios, utilicen estrategias para comportarse “correctamente”, seleccionen datos relevantes de información irrelevante, se autoevalúen y autocorrijan sus conductas, así como, desarrollar una autoestima sana y relaciones satisfactorias con los demás (Rivera & Barreda, 2014).

En la terapia cognitivo-conductual, a los niños con TDAH se les enseña a utilizar la autoinstrucción, el autocontrol, el autorreforzamiento, la resolución de problemas y las estrategias motivacionales para desarrollar el autocontrol de sus problemas de conducta de atención e impulso. Por ejemplo, los niños con TDAH exhiben deficiencias en el desempeño de las señales de alto debido a deficiencias cognitivas en lugar de un déficit de inhibición del comportamiento; esto significa que los niños son tan desinhibidos que no pueden detenerse y tomarse un momento para pensar en algo de

antemano, están haciendo lo primero que se les genera en la mente (Purdie et al., 2002 citado en Rivera & Barreda, 2014).

El TDAH dificulta la capacidad del niño para ejercer la inhibición apropiada para su edad en entornos conductuales o en tareas cognitivas, por ello, en la terapia cognitivo-conductual se les enseña a los niños a usar estrategias cognitivas y las contingencias los alientan a retrasar la respuesta y a aplicar estrategias cognitivas para modular su inhibición. Las técnicas básicas del tratamiento son las autoinstrucciones, el refuerzo contingente y el coste de respuesta.

### **AUTOINSTRUCCIONES**

El entrenamiento en autoinstrucciones (EA) fue diseñado por Meichenbaum con el objetivo de instaurar o modificar el dialogo interno cuando lo que el individuo (niño o adulto) se dice a sí mismo supone una interferencia en la ejecución de una tarea específica o bien, presenta dificultades para abordar adecuadamente una situación. Inicialmente el EA se utilizó únicamente como procedimiento para incrementar las habilidades de autocontrol y atención en niños hiperactivos, cuya impulsividad les llevaba a presentar déficits de ejecución. Paulatinamente, se implementó en diversos padecimientos y alteraciones psicológicas, incluido desde luego, el TDAH, con la finalidad de enseñarles a planificar antes de actuar (Ruíz et. al., 2012).

Las funciones de las autoinstrucciones en el control del comportamiento se pueden resumir en la tabla 1:

**Tabla 1**

*Función de las autoinstrucciones en el control del comportamiento*

FUNCIÓN	EJEMPLO
Preparar al individuo para utilizar aquellas otras instrucciones específicas que, según el momento o situación, sean más adecuadas.	Recuerda utilizar las autoinstrucciones entrenadas cuando estés entrando al coche para aprender a conducir.
Focalizar la atención en la tarea que es objetivo de la ejecución.	Concéntrate en lo que vas a hacer, no pienses en nada más.
Guiar la conducta.	Antes de comenzar a conducir tengo que comprobar que el coche está en punto muerto, después pisar el clutch, meter primera, mirar los retrovisores, etc.
Proporcionar refuerzo y retroalimentación sobre la ejecución.	Por ahora todo va bien, sigue así, lo vas a conseguir.
Evaluar los resultados de la ejecución.	De momento voy bien, sólo me he olvidado de poner las intermitentes una vez.
Reducir la ansiedad.	Mantén la calma, tranquilo, respira. Lo estoy haciendo bien.

*Nota:* Se muestran las funciones de las autoinstrucciones y su ejemplificación en la conducta de aprender a manejar un automóvil, adaptado de Ruíz et al., (2012).

El entrenamiento autoinstruccional fue diseñado para realizarse en cinco fases que reflejan el intento de pasar de mecanismos de control externo de la conducta al desarrollo de mecanismos de control interno o autocontrol y se mencionan a continuación (Ruíz et. al., 2012).

1. **Modelado cognitivo:** el terapeuta modela las instrucciones en voz alta, el niño escucha y observa.
2. **Guía externa:** el niño realiza la misma tarea siguiendo las instrucciones del terapeuta, éste verbaliza las autoinstrucciones.
3. **Autoguía manifiesta:** el niño ejecuta la tarea verbalizando en alto y para sí mismo las autoinstrucciones.
4. **Autoguía manifiesta atenuada:** el niño trabaja susurrando para sí mismo las autoinstrucciones.
5. **Autoinstrucción encubierta:** el niño utiliza su lenguaje interno para guiar en silencio su proceder.

Parece relevante que dentro de un programa de intervención básico dirigido al paciente con TDAH se deba contemplar, el tratamiento farmacológico a cargo del psiquiatra (estudiando al detalle la necesidad de su utilización, el momento, dosis y tipo de fármaco empleado) y, la aplicación de técnicas conductuales, emocionales y cognitivas, entre éstas últimas y con especial peso, el entrenamiento autoinstruccional (Orjales & Polaino 2007).

## REFUERZO

Dentro de la terapia cognitivo conductual suelen utilizarse técnicas operantes para la implementación de nuevas conductas, mantenimiento o eliminación de conductas ya establecidas. Existen diferentes tipos de técnicas con orientación operante, para utilizarlas adecuadamente, lo primero es realizar una evaluación exhaustiva, de manera que podamos hacer un análisis funcional lo más preciso posible, en el que identifiquemos especialmente los factores que están manteniendo la conducta inadecuada y trabajar sobre ellos. Para ello, es necesario delimitar claramente las conductas que se desean eliminar, mantener, implementar o acrecentar, así como registrarlas, analizarlas y construir un nuevo sistema de contingencias de acuerdo a los objetivos terapéuticos (Miltenberger, 2016).

En el refuerzo positivo, el estímulo que se presenta o que aparece después de la conducta se denomina reforzador positivo. En contraste, en el refuerzo negativo, el estímulo que se elimina o evita después del comportamiento se denomina estímulo aversivo. La diferencia esencial, por lo tanto, es que en el refuerzo positivo, una respuesta produce un estímulo (un reforzador positivo), mientras que en el refuerzo negativo, una respuesta elimina o previene la aparición de un estímulo (un estímulo aversivo). En ambos casos, es más probable que el comportamiento ocurra en el futuro (Miltenberger, 2016).

Usualmente, en el modelo cognitivo-conductual se emplean estrategias internas y estrategias externas para la modificación conductual y el tratamiento de los síntomas que general malestar en el paciente con TDAH, sobre todo cuando son adolescentes y adultos. Por su parte, la aplicación de estrategias externas requiere que el individuo realice adaptaciones a su entorno para maximizar la probabilidad de que pueda lograr el éxito de manera óptima. Un ejemplo de esto es el reducir la distracción irrelevante, puesto que, puede ayudar a la persona a concentrarse en el tema de interés (Young & Bramham, 2012).

Por otro lado, la aplicación de estrategias internas para optimizar el rendimiento requiere que el individuo aprenda a persistir en el esfuerzo y a suprimir los impulsos internos. Es importante animar al paciente a maximizar su capacidad de mantener la atención aumentando el interés y la motivación, lo cual puede lograrse a partir de la implementación de pequeñas metas alcanzables e introducir un sistema de refuerzos o recompensas "inmediatas" y/o descansos regulares. De hecho, una diferencia principal entre el tratamiento de personas con TDAH y otros padecimientos es la introducción de sistemas de recompensa sistemáticos en el tratamiento, ya que las personas con TDAH no pueden retrasar la gratificación y muestran aversión a la demora de reforzamiento (Young & Bramham, 2012).

El desarrollo de un programa de incentivos y recompensas es una prioridad. Esto debe introducirse cuando se apunta a metas pequeñas y también a metas más grandes, ya



que aprovecha la necesidad de gratificación inmediata de las personas con TDAH. Las recompensas pueden ser actividades simples como tomar un té o caminar alrededor de la cuadra, siempre y cuando estas representen una gratificación o algo placentero y agradable para el paciente. Otra de las estrategias internas que se utilizan en conjunto con el refuerzo es la novedad. Las personas con TDAH pueden estar más motivadas en situaciones nuevas, por lo que se les debe alentar a capitalizar el "factor de novedad" aceptando tareas nuevas a cambio de otras menos interesantes (por ejemplo, asumir nuevos roles con entusiasmo) (Young & Bramham, 2012).

Algunos terapeutas utilizan una estrategia conocida como "Snap", la cual consiste en alentar a los pacientes a usar una banda elástica alrededor de la muñeca. Esta se puede ajustar para reorientar la atención en momentos en que se ha desviado y aumenta el nivel general de alerta (Young & Bramham, 2012).

En pacientes con TDAH se emplean también algunos desafíos cognitivos (tales como desarrollar estrategias para hacer frente a los momentos en que un paciente pierde el hilo de sus pensamientos), en los cuales, por ejemplo, no debería avergonzarse de decirle a alguien "lo siento, pero he olvidado lo que estaba diciendo". Esto se puede ensayar en el juego de roles. Los pensamientos disfuncionales sobre lo que significa perder la atención y cómo los demás pueden percibir esto pueden ser cuestionados cognitivamente en las sesiones (Young & Bramham, 2012).

### **OTRAS TÉCNICAS IMPLEMENTADAS PARA EL TRATAMIENTO DEL TDAH**

En el espectro de las manifestaciones del TDAH encontramos como uno de los principales motivos de consulta y de señal para los padres o educadores, la impulsividad. Al hablar de impulsividad se tiene que dividir el concepto en dos: "Impulsividad Cognitiva" e "Impulsividad Conductual" (Young & Bramham, 2012).

La impulsividad cognitiva se relaciona con el comportamiento desorganizado asociado con problemas de la función ejecutiva. Esto sustenta el olvido, la mala planificación y la mala gestión del tiempo. Por ejemplo, los pacientes pueden evaluar mal una situación o

las intenciones de los demás y tomar decisiones importantes precipitadas basadas en información inadecuada. Por su parte, la impulsividad conductual se refiere a la incapacidad de inhibir las acciones físicas o verbales debido a una respuesta prematura y/o demasiado rápida. Esto se manifiesta como una incapacidad para resistirse a hacer o decir cosas inapropiadas, por ejemplo, las personas con TDAH pueden golpear a alguien o algo en un ataque de mal genio y/o hacer comentarios hirientes. La impulsividad conductual se asocia con una atracción excesiva por la recompensa inmediata (Young & Bramham, 2012).

En este sentido, al enfocarse en el tratamiento de la impulsividad, el objetivo principal del tratamiento es que el paciente desarrolle y mantenga un plan de manejo del comportamiento para controlar su respuesta impulsiva para que con el tiempo se convierta en una segunda naturaleza; en otras palabras, generalizarla. Esto implica aprender técnicas para monitorear y controlar el comportamiento impulsivo. Existen varias técnicas, todas las cuales alientan al individuo a detenerse y pensar. Algunas de estas técnicas incluyen aprender a aplicar estrategias cognitivas como el diálogo interno, el entrenamiento autoinstruccional, las comprobaciones dobles y las técnicas de distracción. No todas las estrategias serán útiles, pero es probable que el paciente encuentre algunas de estas como satisfactorias para su situación. Esto solo se puede determinar probándolos y evaluando el progreso (Young & Bramham, 2012).

El tratamiento cognitivo conductual es una terapia eficaz para los niños con TDAH. La terapia cognitivo-conductual ha mostrado evidencia de que reduce la inatención, la impulsividad-hiperactividad, el estilo cognitivo impulsivo y aumenta la atención sostenida de los niños con el trastorno (Rivera & Barreda, 2014).

### **TRATAMIENTO COMBINADO: FARMACOLÓGICO Y PSICOTERAPIA**

La combinación farmacológica (principalmente medicación estimulante) y los tratamientos conductuales proporcionados por terapeutas, padres y maestros son superiores en términos de eficacia a cualquiera de esas intervenciones por separado. Los tratamientos multimodales surgieron de manera formal a partir de las

investigaciones del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, el cual brinda un abordaje complejo sobre la combinación de tratamientos psicoterapéuticos y farmacológicos (Smith & Shapiro, 2015).

El tratamiento combinado tiene sus ventajas, incluida la reducción de la dosis de medicamentos y menos tiempo requerido para que los padres y maestros dediquen a monitorear el comportamiento. Sin embargo, para mejoras sostenidas a largo plazo destinadas a mejorar la calidad de vida, se requieren períodos de seguimiento más largos de más de 6 meses. Asimismo, se ha encontrado en la literatura que, el impacto de factores no específicos (como el apoyo de los padres y/o el entrenamiento cognitivo) durante el tratamiento combinado también podría contribuir a un efecto conductual positivo informado posteriormente en el tratamiento multimodal. Además, el apoyo de los padres, que incluye simplemente proporcionar transporte a los participantes hacia y desde el centro de tratamiento, también es importante cuando se evalúan los efectos de los tratamientos multimodales (Duric, et al., 2017).

Un estudio realizado por Velõ et al. (2019) destacó que la terapia multimodal tiene efectos beneficiosos a largo plazo no solo en la disminución de los síntomas del TDAH, sino también en el alivio de los trastornos comórbidos. Estos efectos positivos también se reflejan en los cambios en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud de los pacientes, que fue percibida tanto por los padres como por los niños.

Los estudios del tratamiento multimodal o combinado para el TDAH en adultos, que comprenden medicación y TCC, sugiere que se pueden lograr resultados clínicos positivos para estos pacientes en términos de mejoras en las medidas de los síntomas del TDAH, los síntomas comórbidos y el funcionamiento general (Pelham & Page, 2020). El tratamiento combinado es actualmente la intervención más recomendada por las principales organizaciones profesionales, tanto a nivel nacional como internacional. Si bien he mencionado que el tratamiento multidisciplinario, es importante resaltar que en la clínica psicológica y de salud mental, podríamos evaluar los endofenotipos neuropsicológicos tales como las alteraciones en la memoria de trabajo, la inhibición, y

la motivación y a su vez, abordarlos bajo intervenciones basadas en evidencia y que brinden al paciente con TDAH una mejora en su sintomatología, aunque no solo en la clínica, sino también en algunas instituciones que nos permitan integrar manejo de otros endofenotipos por parte del genetista, el psiquiatra, y todo el equipo multidisciplinario para un resultado más satisfactorio.

## **CONCLUSIONES Y REFLEXIONES FINALES**

Como parte de esta investigación centrada en una revisión bibliográfica del TDAH y los endofenotipos del mismo, se toma en cuenta la literatura científica basada en investigación básica y de aplicación clínica, así como los manuales y textos de carácter diagnóstico y estadístico dedicados al estudio, diagnóstico e intervención del mismo. Los resultados encontrados hacen referencia a la orientación clínica cuyo vértice de convergencia dentro de la psicología, la psiquiatría, la genética y la terapéutica se ve sesgada por las dificultades diagnósticas “objetivas” del TDAH, así como muchos otros trastornos o alteraciones propios de la psicología y la psiquiatría.

Si bien la clínica tradicional hace alusión al diagnóstico del TDAH por medio de la anamnesis clínica y observación sintomática basándose en la acatísia, distractibilidad, inestabilidad emocional e impulsividad; la propuesta de los endofenotipos, en contraste, se basa en que la clínica psicológica y psiquiátrica empleen el potencial uso en el diagnóstico, intervención e incluso prevención de las complicaciones del TDAH por medio de recursos como las valoraciones neuropsicológicas enfocadas al disfuncionamiento ejecutivo (memoria de trabajo, atención, planeación y juicio); los análisis conductuales (aversión a la demora de reforzamiento); las variaciones neuroanatómicas y electrofisiológicas (EEG y estudios de neuroimagen funcional de las vías dopaminérgicas, el circuito de recompensa y los circuitos correlacionados con la atención e inhibición); e incluso, de ser posible, con los polimorfismos genéticos de los receptores dopaminérgicos.

Con ello, se asume que, si bien aún no se han encontrado indicios certeros y definitivos para el descubrimiento de la etiología y el tratamiento del TDAH, los estudios genéticos, familiares, neuropsicológicos y farmacológicos del mismo apoyan y encuentran

evidencia de la presencia de los endofenotipos para este trastorno del neurodesarrollo y que por lo tanto, no acercan a una visión complementaria para futuras investigaciones, así como también, a un estudio clínico, diagnóstico e intervención mucho más certera y confiable en el campo de la salud mental y en materia de trastornos del neurodesarrollo tan difusos en sintomatología y diagnóstico como lo es el TDAH.

A lo largo de cada apartado he profundizado en los distintos componentes del TDAH, así como sus variantes, los tratamientos y hallazgos relevantes en torno a los endofenotipos del mismo y su potencial empleo en la clínica. Una de las muchas contribuciones de Irving Gottesman a la genética del comportamiento, y parte de su legado, fue la introducción del término "endofenotipo" en el campo de la psicopatología. Gottesman argumentó que centrarse en los endofenotipos, en lugar de diagnósticos clínicos complejos y heterogéneos, podría ayudar a dilucidar la etiología de la enfermedad (Dick, 2018). Su propuesta y línea de investigación encaminaron y obtuvieron hallazgos importantes en el campo de la genética y la salud mental, sin embargo, nos recordó que los genes se encuentran muy distantes de ser la explicación y causa única de trastornos neurológicos y conductuales complejos.

La identificación de endofenotipos es un paso importante para determinar las vías de la enfermedad que subyacen a fenotipos psicopatológicos complejos como el TDAH (Boxhoorn, et.all., 2018). Por tanto, los endofenotipos permitirían proporcionar un abordaje temprano, un mejor diagnóstico e intervención eficaz en trastornos tan complejos como el TDAH en poblaciones que se encuentran predispuestas a problemas de salud mental y neurológica.

Las evidencias presentadas al campo de la psicología, medicina y genética respecto a los endofenotipos neuropsicológicos, conductuales y anatomofuncionales del TDAH tales como: la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas, la impulsividad, los desbalances neuroquímicos, la desregulación emocional entre otros; representan entonces un foco importante para el abordaje del TDAH a nivel de investigación básica

y aplicación clínica en lo que compete al diagnóstico, la intervención farmacológica y psicoterapéutica.

A lo largo de mi formación, entendí que la psicología clínica y neuropsicológica no son lineales, los pacientes no son uniformes y que la naturaleza de nuestra disciplina y su praxis se basa, de cierto modo, en la variabilidad. En el camino, uno de los grandes retos que encontré como estudiante y profesionalista de la salud, (así como paciente que ha vivido con el TDAH), es la dificultad del diagnóstico y la variabilidad en la expresión sintomática, derivado de una ausencia de pruebas o análisis determinantes de dicho trastorno, por ello, espero que con esta breve pero importante investigación, logre aportar un “granito de arena” a la investigación y la atención clínica de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad; no abordándola como ente separado de la psicología, la neurología o la genética, sino como una condición integral en el que la convergencia de distintas disciplinas, tomando en cuenta criterios transdisciplinarios, permitirían a más personas sin diagnóstico obtener una atención más especializada y a su vez, brindar a los profesionistas de la salud, un mejor entendimiento del mismo e incluso cambiar el paradigma de cómo se ha abordado en los últimos años.

Quizá las futuras investigaciones transdisciplinarias puedan brindar un estudio más profundo acerca de los endofenotipos y su aplicación en la clínica mexicana, estudios con familias, valoraciones neuropsicológicas, cognitivas y su correlato clínico y neurofuncional para direccionar el estudio del TDAH y su aplicación en la salud de los pacientes.

## REFERENCIAS

- Acosta-López, J.E.; Suárez, I.; Pineda, D.A.; et al. (2021) Impulsive and Omission Errors: Potential Temporal Processing Endophenotypes in ADHD. *Brain Sci.* 2021, 11, 1218. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091218>
- American Psychiatric Association - APA. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana
- Ardila, Alfredo. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico. Recuperado de: <https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2013/07/ardila-a-ostrosky-f-2012-guia-para-el-diagnostico-neuropsicologico.pdf>
- Ballesteros, S. (2014). La atención selectiva modula el procesamiento de la información y la memoria implícita [Selective attention modulates information processing and implicit memory]. *Acción Psicológica*, 11(1), 7-20. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.5944/ap.1.1.13788>
- Bater, L. R., Jordan, S. S. (2019). Selective Attention. *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*, 1-4. Recuperado de: [https://aquila.usm.edu/fac\\_pubs/16539](https://aquila.usm.edu/fac_pubs/16539)
- Bassett, A. S., & Chow, E. W. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Current psychiatry reports*, 10(2), 148–157. <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0026-1>
- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., Fraire Martínez, M. I., Hernández Cruz, A., Calvo i Graells, M., Urra Nuin, X., Vizcaíno Guillén, X., Sol Jaquotot, M. J. del, & Bear, M. F. (2016). *Neurociencia : la exploración del cerebro* (4a edición). Wolters Kluwer.

- Bender, D. B., & Youakim, M. (2001). Effect of attentive fixation in macaque thalamus and cortex. *Journal of neurophysiology*, 85(1), 219–234. Recuperado de: <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.1.219>
- Bodalski, E. A., Knouse, L. E., & Kovalev, D. (2019). Adult ADHD, emotion dysregulation, and functional outcomes: Examining the role of emotion regulation strategies. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 41(1), 81–92. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s10862-018-9695-1>
- Boxhoorn, S., Lopez, E., Schmidt, C., Schulze, D., Hänig, S., & Freitag, C. M. (2018). Attention profiles in autism spectrum disorder and subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27(11), 1433–1447. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1138-8>
- Catani M. (2019). The anatomy of the human frontal lobe. *Handbook of clinical neurology*, 163, 95–122. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00006-9>
- Cervantes-Henríquez ML, Acosta-López JE, Martínez-Banfi ML, et al. ADHD Endophenotypes in Caribbean Families. *Journal of Attention Disorders*. 2020;24(14):2100-2114. doi:10.1177/1087054718763741 Recuperado de: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1087054718763741#articleCitationDownloadContainer>
- Christiansen, L., Beck, M. M., Bilenberg, N., Wienecke, J., Astrup, A., & Lundbye-Jensen, J. (2019). Effects of Exercise on Cognitive Performance in Children and Adolescents with ADHD: Potential Mechanisms and Evidence-based Recommendations. *Journal of clinical medicine*, 8(6), 841. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/jcm8060841>



Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021, <https://icd.who.int/browse11>. Licencia de Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO (CC BY-ND 3.0 IGO).

Craig W. Berridge, David M. Devilbiss, Psicoestimulantes y potenciadores cognitivos: corteza prefrontal, catecolaminas y trastorno por déficit de atención/hiperactividad, *Psiquiatría Biológica*, Volume 19, Issue 3, 2012, Pages 84-94, ISSN 1134-5934, Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2012.07.001>.

Curatolo, P., D'Agati, E., & Moavero, R. (2010). The neurobiological basis of ADHD. *Italian journal of pediatrics*, 36(1), 79. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-79>

De la Peña, I. C., Pan, M. C., Thai, C. G., & Alisso, T. (2020). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Subtype/Presentation: Research Progress and Translational Studies. *Brain sciences*, 10(5), 292. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/brainsci10050292>

De Rossi, P.; Pretelli, I.; Menghini, D.; D'Aiello, B.; Di Vara, S.; Vicari, S. Gender-Related Clinical Characteristics in Children and Adolescents with ADHD. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 385. <https://doi.org/10.3390/jcm11020385>

Dick D. M. (2018). Mapping Risk from Genes to Behavior: The Enduring and Evolving Influence of Irving Gottesman's Endophenotype Concept. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 21(4), 306–309. Recuperado de: <https://doi.org/10.1017/thg.2018.35>

Dorine Slaats-Willemse, Hanna Swaab-Barneveld, Leo de Sonneville, Emma Van Der Meulen, Jan Buitelaar, Deficient Response Inhibition as a Cognitive

- Endophenotype of ADHD, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, Volume 42, Issue 10, 2003, Pages 1242-1248, ISSN 0890-8567, Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/00004583-200310000-00016>.  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856709619882>)
- Doyle, A.E., Faraone, S.V., Seidman, L.J., Willcutt, E.G., Nigg, J.T., Waldman, I.D., Pennington, B.F., Peart, J. and Biederman, J. (2005), Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46: 774-803. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01476.x>
- Drechsler, R., Brem, S., Brandeis, D., Grünblatt, E., Berger, G., & Walitza, S. (2020). ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*, 51(5), 315–335. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701658>
- Duric, N. S., Assmus, J., Gundersen, D., Duric Golos, A., & Elgen, I. B. (2017). Multimodal treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month follow-up. *Nordic journal of psychiatry*, 71(5), 386–394. Recuperado de: <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1305446>
- Esterman, M. y Rothlein, D. (2019). Models of sustained attention. Recuperado de: <https://www.bu.edu/ballab/pubs/Esterman2019.pdf>
- Falconer, D.S. (1965), The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Annals of Human Genetics*, 29: 51-76. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1965.tb00500.x>

- Fernández-Jaén A, López-Martín S, Albert J, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Calleja- Pérez B, et al. TDAH: perspectiva desde el neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 1): S101-4. F
- Fotia, G. y De Lelis, M. (2019). Interdisciplina y Salud Mental. *Anuario de Investigaciones Vol. XXVI, 2019, XXVI*, ISSN: 0329-5885. <https://www.redalyc.org/journal/3691/369163433018/369163433018.pdf>
- Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulic, M., Landau, S., & Goldstein, L. H. (2005). The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological psychiatry*, 58(11), 859–864. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.056>
- Franke, B., Faraone, S. V., Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C. H., Ramos-Quiroga, J. A., Mick, E., Grevet, E. H., Johansson, S., Haavik, J., Lesch, K. P., Cormand, B., Reif, A., & International Multicentre persistent ADHD CollaboraTion (2012). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Molecular psychiatry*, 17(10), 960–987. Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/mp.2011.138>
- Fitzgerald, Michael & M., Bellgrove & Gill, Michael. (2007). *Handbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*.
- Flint, J., & Munafò, M. R. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological medicine*, 37(2), 163–180. Recuperado de: <https://doi.org/10.1017/S0033291706008750>
- Fliers, E.A., Franke, B., Lambregts-Rommelse, N.N., Altink, M.E., Buschgens, C.J., Nijhuis-van der Sanden, M.W., Sergeant, J.A., Faraone, S.V. and Buitelaar, J.K. (2010), Undertreatment of Motor Problems in Children with ADHD. *Child and*

Adolescent Mental Health, 15: 85-90. Recuperado de:

<https://doi.org/10.1111/j.1475-3588.2009.00538.x>

Gagne, J.R., Asherson, P. & Saudino, K.J. A Twin Study of Inhibitory Control at Age Two and ADHD Behavior Problems at Age Three. Behav Genet 50, 289–300 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10519-020-09997-5> Recuperado de:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10519-020-09997-5>

Gasperoni, T. L., Ekelund, J., Huttunen, M., Palmer, C. G., Tuulio-Henriksson, A., Lönnqvist, J., Kaprio, J., Peltonen, L., & Cannon, T. D. (2003). Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 116B(1), 8–16. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.10757>

Gehricke, J. G., Kruggel, F., Thampipop, T., Alejo, S. D., Tatos, E., Fallon, J., & Muftuler, L. T. (2017). The brain anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults - a magnetic resonance imaging study. PloS one, 12(4), e0175433. Recuperado de: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175433>

Gottesman, I., Gould, T. (2003) The Endophenotype concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. DOI: Recuperado de: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>

Gozal, D. & Molfese, D. L. (2007). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: From Genes to Patients. Amsterdam University Press.

Groves, N. B., Kofler, M. J., Wells, E. L., Day, T. N., & Chan, E. S. M. (2020). An examination of relations among working memory, ADHD symptoms, and emotion

- regulation. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 48(4), 525–537. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s10802-019-00612-8>
- Guinjoan, Salvador Martín; Endofenotipos en Psiquiatría ; Polemos; Vertex; XXVII; 129; 9-2016; 393-396
- Hawi, Z., Cummins, T. D., Tong, J., Johnson, B., Lau, R., Samarraï, W., & Bellgrove, M. A. (2015). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*, 20(3), 289–297. Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.183>
- Hodgkins, P., Shaw, M., Coghill, D., & Hechtman, L. (2012). Amfetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *European child & adolescent psychiatry*, 21(9), 477–492. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0286-5>
- Hohman, L .B ., Epidemic encephalitis (lethargic encephalitis). Its psychotic manifestations with a report of 23 cases, *Arch. ffneurol. &Psychiat.* 6: 295-333, Sept., 1921.
- Johannsen, W. (1909). *Elements of the exact theory of heredity*. German substantially expanded edition in twenty-five lectures, by W. Johannsen. G. Fischer. Recuperado de: <https://doi.org/10.5962/bhl.title.1060>
- Johansen, E. B., Aase, H., Meyer, A., & Sagvolden, T. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behavioural Brain Research*, 130(1-2), 37-45. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00434-x](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00434-x)
- Kendler, K., Neale, L. (2010) Endophenotype: A Conceptual Analysis. DOI: 10.1038/mp.2010.8 Recuperado de:

[https://www.researchgate.net/publication/41417153\\_Endophenotype\\_A\\_conceptual\\_analysis](https://www.researchgate.net/publication/41417153_Endophenotype_A_conceptual_analysis)

Klimkeit, E. I., Mattingley, J. B., Sheppard, D. M., Lee, P., & Bradshaw, J. L. (2005).

Motor preparation, motor execution, attention, and executive functions in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*, 11(2), 153-173.

Kumar, G., Singh, R. et al (2017) Endophenotype. J. Vonk, T.K. Shackelford

(eds.), *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*, Recuperado de: DOI 10.1007/978-3-319-47829-6\_2-1

Lenzenweger M. F. (2013). Endophenotype, intermediate phenotype, biomarker:

definitions, concept comparisons, clarifications. *Depression and anxiety*, 30(3), 185–189. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/da.22042>

Machado-Bagué, M. & Márquez Valdés, A. M. (2021). *Consideraciones teóricas sobre la concentración de la atención en*

*educandos*. [https://www.cucs.udg.mx/revistas/edu\\_desarrollo/anteriores/59/59\\_Machado.pdf](https://www.cucs.udg.mx/revistas/edu_desarrollo/anteriores/59/59_Machado.pdf)

Maurya, G., Singh, R. (2016) Endophenotype. *Encyclopedia of Animal Cognition and Behaviour*. DOI: 10.1007/978-3-319-47829-6\_2-1 Recuperado de:

[https://www.researchgate.net/publication/318825359\\_Endophenotype](https://www.researchgate.net/publication/318825359_Endophenotype)

Meneses, A., Perez-Garcia, G., Ponce-Lopez, T., Tellez, R., Gallegos-Cari, A., &

Castillo, C. (2011). Spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model for ADHD: a short overview. *Reviews in the neurosciences*, 22(3), 365–371.

Recuperado de: <https://doi.org/10.1515/RNS.2011.024>

Meyer, A. (1904). The anatomical facts and clinical varieties of traumatic insanity. *The American Journal of Psychiatry*, 60(3), 373–441.

<https://doi.org/10.1176/ajp.60.3.373>

Miltenberger, R. G. (2015). *Behavior Modification: Principles and Procedures* 6th Edition. Boston, MA: Cengage Learning.

Miranda, Ana Lucía, & López Jaramillo, Carlos, & García Valencia, Jenny, & Ospina Duque, Jorge (2003). El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, XXXII(3), 237-248. [fecha de Consulta 25 de Septiembre de 2020]. ISSN: 0034-7450.

Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=806/80632302>

Mirzaie H, Hassani Mehraban A, Hosseini SA, Ghasemi Fard F, Jafari Oori M.

Comparison of the Effect of Filial and Adlerian Play Therapy on Attention and Hyperactivity of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Iranian Rehabilitation Journal*. 2019; 17(4):341-350.

<http://dx.doi.org/10.32598/irj.17.4.341>

Morris-Rosendahl, D. J., & Crocq, M. A. (2020). Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept . *Dialogues in clinical neuroscience*,

22(1), 65–72. Recuperado de: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq>

Nachtomy, O., Shavit, A., & Yakhini, Z. (2007). Gene expression and the concept of the phenotype. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 38(1), 238-254. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2006.12.014>

Nuñez Herrejón, J. L., Ortiz Salinas, M. E., & Viveros Fuentes, S. (2010). APA :  
Diccionario conciso de psicología. Manual Moderno.

Ocampo, L. P. (2009, marzo). La atención: Un proceso psicologico basico. Pensando  
Psicología: Revista de la Facultad de Psicología, Universidad Cooperativa de  
Colombia. Recuperado de:  
<https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/150730/555786.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Orgogozo V, Morizot B and Martin A (2015) The differential view of genotype–phenotype  
relationships. *Front. Genet.* 6:179. doi: 10.3389/fgene.2015.00179

Orjales, I. y Polaino-Lorente. A. (2007) Programas de intervencion cognitivo conductual  
para niños con TDAH. 7tima Edición. Madrid: CEPE

Panawala, Lakna. (2017). Difference Between Genotype and Phenotype. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/313997817\\_Difference\\_Between\\_Genotype\\_and\\_Phenotype](https://www.researchgate.net/publication/313997817_Difference_Between_Genotype_and_Phenotype)

Pelham, W. E., Page, T. F., Altszuler, A. R., Gnagy, E. M., Molina, B., & Pelham, W. E.  
(2020). The long-term financial outcome of children diagnosed with ADHD.  
*Journal of consulting and clinical psychology*, 88(2), 160–171.  
<https://doi.org/10.1037/ccp0000461>

Pérez, Carlos (2009). El TDAH en la Práctica Clínica Psicológica. *Clínica y Salud*,  
20(3),249-259.[fecha de Consulta 30 de Septiembre de 2022]. ISSN: 1130-5274.  
Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180613881006>

Posner M.I. y Digirolamo, G.J. (1998). Executive attention: Conflict, target detection and  
cognitive control. En R. Parasuraman (Ed.), *The attentive brain* (pp. 401-423).  
Cambridge: MIT Press.



- Rivera Flores, G. W. y Barreda Parra, V. A. (2014). Cognitive Behavioral Treatment in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Revista de Psicología Universidad de Antioquia*, 6(2), pp.79-94.
- Rubio, B., Castrillo, J., Herreros, O., Gastaminza, X., & Hernández, S. (2016). Perfil y endofenotipos neuropsicológicos en TDAH: Una revisión. *Revista de psiquiatría infanto-juvenil*, 33(1)
- Ruiz Fernández, M. de L. Á., Díaz García, M. I., & Villalobos Crespo, A. (2012). Manual de técnicas de intervención cognitivo conductuales. Desclée.
- Russell, V. A. (2011). Overview of Animal Models of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Current Protocols in Neuroscience*, 54(1). <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0935s54>
- Schoenberg M. R. & Scott J. G. (2011). *The little black book of neuropsychology : a syndrome-based approach*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-76978-3>
- Simard, D., & Wong, W. (2001). ALERTNESS, ORIENTATION, AND DETECTION: The Conceptualization of Attentional Functions in SLA. *Studies in Second Language Acquisition*, 23(1), 103-124. doi:10.1017/S0272263101001048
- Skalski, S., Pochwatko, G., & Balas, R. (2021). Impact of Motivation on Selected Aspects of Attention in Children with ADHD. *Child psychiatry and human development*, 52(4), 586–595. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01042-0>
- Smith, B. H., & Shapiro, C. J. (2015). Combined treatments for ADHD. In R. A. Barkley (Ed.), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (pp. 686–704). The Guilford Press.
- Smith, Z. R., & Langberg, J. M. (2018). Review of the evidence for motivation deficits in youth with ADHD and their association with functional outcomes. *Clinical Child*

- and Family Psychology Review, 21(4), 500–526. <https://doi.org/10.1007/s10567-018-0268-3>
- Sonuga-Barke E. J. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neurodevelopmental characteristics. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 27(7), 593–604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.08.005>
- Sweitzer, M. M., Kollins, S. H., Kozink, R. V., Hallyburton, M., English, J., Addicott, M. A., Oliver, J. A., & McClernon, F. J. (2018). ADHD, Smoking Withdrawal, and Inhibitory Control: Results of a Neuroimaging Study with Methylphenidate Challenge. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(4), 851–858. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.248>
- Taylor, Peter and Richard Lewontin, "The Genotype/Phenotype Distinction", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2021 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL = <<https://plato.stanford.edu/archives/sum2021/entries/genotype-phenotype/>>.
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026>
- Tucha, L., Fuermaier, A.B.M., Koerts, J. *et al.* Sustained attention in adult ADHD: time-on-task effects of various measures of attention. *J Neural Transm* 124 (Suppl 1), 39–53 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1426-0>
- Velő, S., Keresztény, G., Ferenczi-Dallos, G. & Balázs, J. (2019). Long-Term Effects of Multimodal Treatment on Psychopathology and Health-Related Quality of Life of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02037>

- Walters, J., Owen, M. Endophenotypes in psychiatric genetics. *Mol Psychiatry* **12**, 886–890 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002068>
- Wolosin, S.M., Richardson, M.E., Hennessey, J.G., Denckla, M.B. and Mostofsky, S.H. (2009), Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum. Brain Mapp.*, 30: 175-184. <https://doi.org/10.1002/hbm.20496>
- Young, S. & Bramham, J. (2012). *Cognitive-Behavioural Therapy for ADHD in Adolescents and Adults: A Psychological Guide to Practice*. Wiley.
- Zeron, A. (2010) Genotipo, Fenotipos y biotipos, ¿De cuales somos? *Revista Mexicana de Periodontología*, UNAM. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2010/mp101h.pdf>

## **ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS**

TDA: Trastorno por Déficit de Atención

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

ADN: Acido Desoxirribonucléico

fMRI: Resonancia Magnética Funcional

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

COMT: Enzima Catecol o-metiltransferasa

TEA: Trastornos del Espectro Autista

DSM-IV: Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versión 4

DSM-5: Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versión 5

CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades

TDAH-HI: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad de tipo Hiperactivo Impulsivo

TDAH-PI: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad predominantemente inatento

TDAH-C: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad de tipo combinado

DAT/DAT1: Transportador Activo de Dopamina

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

D1-D-5: Receptores de Dopamina

SHR: Rata Espontáneamente Hipertensiva

NET1: Transportador de Noradrenalina

5HT: 5-hidroxitriptamina/serotonina

5-HT2a: Receptor de serotonina

WISC: Escala de Inteligencia de Weschler para niños

VP: Velocidad de Procesamiento

TCC: Terapia Cognitivo Conductual

EA: Entrenamiento de Autoinstrucciones