

# Neurobiología del trastorno de hiperactividad

C. Mediavilla-García

## NEUROBIOLOGY OF HYPERACTIVITY DISORDER

**Summary.** Aims. *Hyperactivity disorder (HAD) is chiefly characterised by excessive motor activity that is maintained throughout the whole day. Despite the fact that the first clinical descriptions of HAD date from the early 20th century, we still do not know much about the exact nature of this neurobiological disorder.* Method. *The different denominations used to refer to this alteration have not exactly helped to shed light on the disorder. Two terms are currently employed for it, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), which is characterised by inattention, impulsiveness and hyperactivity, and HAD. In either case, it would be the hyperactive behaviour that would lead parents to seek specialised help. Since there are no biological markers, children with hyperactivity are diagnosed through interviews and questionnaires administered to the children, the parents and teachers. This has sometimes led to children with different behavioural manifestations being grouped under a same heading, as regards the aetiology of their disorder or how they respond to treatment.* Conclusions. *It is therefore obvious that there is a need to establish subgroups that enable the neurobiological features of HAD to be clearly defined. An approach to the study of this disorder from different perspectives and methodologies (genetics, neuroanatomy, neurochemistry or neurophysiology) that allow long-term efficient therapeutic alternatives to be developed would undoubtedly make an important contribution in this direction.* [REV NEUROL 2003; 36: 555-65]

**Key words.** Dopamine. Fluoxetine. Genes. Methylphenidate. Neuroimaging. Serotonin.

## INTRODUCCIÓN

Hiperactividad significa, simplemente, exceso de actividad. Cualquiera persona, en un momento dado, puede sentirse más inquieta, más impulsiva o más activa de lo normal. Sin embargo, hablaríamos de trastorno de hiperactividad (THA) cuando ese exceso de actividad se mantiene a lo largo de las 24 horas del día, es persistente —dura más de seis meses— e interfiere en la vida diaria: relaciones sociales, trabajo, estudios, etc. Se ha dicho de él que es el trastorno neuroconductual más común en la infancia [1-3], y, desde luego, es uno de los más estudiados y también de los más controvertidos. Esto, junto al hecho de que su presencia se manifiesta con mayor frecuencia en el ámbito escolar, determina que los profesionales de la enseñanza se encuentren a menudo con alumnos que sufren este trastorno y que, en muchos casos, se sientan frustrados ante un problema cuya naturaleza no entienden y no saben cómo resolver. A este desconocimiento general contribuye la dificultad que siempre ha existido para establecer la esencia del trastorno; hay que tener en cuenta que, en ocasiones, se ha cuestionado incluso la existencia de la hiperactividad como entidad clínica. Efectivamente, hay autores que consideran que este trastorno se ha utilizado como un cajón de sastre, en el que se incluirían todas las conductas socialmente inaceptables: agresividad, indisciplina, etc. Sin embargo, con la utilización de un

criterio restrictivo, la hiperactividad puede considerarse un concepto útil y válido [4]. Con el fin de delimitarlo, se exponen, en primer lugar, las formas de presentación de la alteración, sus características conductuales, prevalencia, etc.; a continuación, se analizan algunas de las causas que se han propuesto para explicar la aparición de este trastorno y, por último, se examinan los tratamientos que se han utilizado, así como sus resultados y lo que estas intervenciones nos han enseñado acerca del THA.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### Criterios de diagnóstico

Si tenemos en cuenta que las referencias al THA datan de hace un siglo, sorprende que sigan vigentes las controversias acerca de la naturaleza de este trastorno; pero, probablemente, los cambios continuos en sus denominaciones hayan contribuido a esta confusión [5]. En efecto, ya en 1902 Still describió, en la revista *Lancet*, el comportamiento de niños que recuerdan lo que hoy consideraríamos THA. Dado el contexto social y científico de la época, Still habla de un defecto del control moral [6]. La epidemia de encefalitis de los años 1917-1918 provocó en algunos niños secuelas que conducirían a comportamientos hiperactivos. Esto significó que algunos autores establecieran la asociación entre hiperactividad y daño cerebral, y surgiera el concepto de ‘daño cerebral mínimo’, que se utilizaría hasta bien entrado el sigloxx. La falta de pruebas reales acerca de las supuestas lesiones cerebrales condujo en los años sesenta al desarrollo del concepto más sutil de ‘disfunción cerebral mínima’, en el que la sobreactividad motora sería el rasgo prominente [6]. El concepto de hiperactividad se introdujo por primera vez en el DSM-II en 1968 y el término ‘alteración por déficit de atención’ emergió con el DSM-III, en 1980 [7]. Actualmente, se utilizan dos términos para referirse a esta alteración: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de hiperactividad (THA); sus criterios de diagnóstico se encuentran en el Manual Estadístico y de Diagnóstico [8] de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), así como en la Clasificación Internacional de las Enfermedades [9], publi-

Recibido: 04.02.02. Recibido en versión revisada: 08.10.02. Aceptado: 18.10.02.

Área de Psicobiología. Departamento de Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Granada. Granada, España.

Correspondencia: Dra. Cristina Mediavilla García. Psicobiología. Campus de Cartuja. Universidad de Granada. E-18071 Granada. E-mail: cristina@ugr.es

Agradecimientos. A los doctores Amadeo Puerto y Filomena Molina, por la revisión y los comentarios críticos de una primera versión de este manuscrito.

Este trabajo ha sido financiado, en parte, por la Universidad de Granada, la Junta de Andalucía (CTS 430) y el Ministerio de Educación y Cultura (Plan Nacional I+D: PB98-1284 y BSO2002-03332).

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

cado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [10]. Después de varias décadas de proporcionar diferentes definiciones operacionales, las versiones más recientes del DSM e ICD reconocen los mismos problemas conductuales, y casi un idéntico conjunto de síntomas en un síndrome cuyas principales características conductuales se reducen a hiperactividad, inatención e impulsividad. Existen, sin embargo, algunas diferencias entre estos dos sistemas de diagnóstico; por ejemplo, los subtipos que proponen, la edad de aparición de los síntomas o su asociación con otros trastornos [4, 11, 12]. Ambas clasificaciones, además, presentan algunas limitaciones, como no incorporar las modificaciones necesarias para su aplicación a mujeres, adolescentes o adultos con síntomas de padecer TDAH.

En cualquier caso, es la excesiva actividad motora el factor que suele llevar a los padres a solicitar ayuda. Efectivamente, estos niños son más activos de lo habitual en todas las actividades diarias, incluido el sueño [13]. Pero es en los primeros años de colegio cuando el problema sale a la luz, por lo que el diagnóstico se realiza frecuentemente entre los 4 y 5 años de edad y en función de la historia clínica, ya que no hay un único test para el TDAH [14, 15]. El diagnóstico es siempre complicado, porque puede aparecer asociado a otros trastornos psicopatológicos de la infancia y adolescencia [15]. Por ello, a pesar de los intentos para proporcionar descripciones más precisas de las características conductuales del TDAH, hay que reconocer que los niños identificados como afectados por este trastorno representan una población heterogénea que tienen ciertos síntomas comunes, pero que difieren en otros importantes aspectos. En este sentido, se considera que la elaboración de un sistema de clasificación que proporcione subgrupos más homogéneos es un requisito necesario para conocer los mecanismos biológicos y proporcionar la atención adecuada [3]. Lo que sabemos y creemos acerca del TDAH, con la inclusión de su prevalencia y epidemiología, características, curso, respuesta al tratamiento y pronóstico, puede depender del criterio particular usado para definir el trastorno y para seleccionar sujetos para una investigación dada. De hecho, las sucesivas modificaciones de los criterios diagnósticos han dificultado las comparaciones entre las investigaciones existentes [16, 17]. En definitiva, los niños identificados con la etiqueta de TDAH representan una población heterogénea, cuya composición varía de un estudio a otro [3]. Definir claramente el trastorno es, por lo tanto, una necesidad evidente.

### **Epidemiología**

Los cambios en las definiciones han provocado confusión y diferencias, tanto en el diagnóstico como en los niveles de prevalencia. Así, si se utiliza una definición sintomatológica a través de entrevistas poco contrastadas, la incidencia del trastorno podría situarse entre el 10 y 20% de la población. Si, por el contrario, el diagnóstico se establece mediante el DSM, cuyos criterios de inclusión tienen en cuenta la edad en la que aparecen los síntomas y la asociación con otros trastornos, la incidencia desciende hasta el 5-10%; por último, si el diagnóstico se establece con los criterios más restrictivos del ICD, con exclusión de comorbilidad, los índices pueden reducirse hasta el 1-2% [10]. Por ello, parece razonable situar la incidencia entre el 1-5% de la población escolar, lo que equivaldría a un niño por aula [18].

Por otra parte, las diferencias observadas en cuanto a prevalencia entre los distintos países parecen obedecer más a las definiciones utilizadas que a razones geográficas [10, 19, 20]. No hay que confundir prevalencia epidemiológica con la incidencia ad-

ministrativa, que depende de factores como el acceso a servicios de asistencia o factores culturales, que influyen en la tolerancia de los síntomas y que podría cambiar aunque no cambie la incidencia real. Por ejemplo, un cambio de criterio en EE. UU., en 1990, que modificó la idea de que el TDAH era solamente una consecuencia de alteraciones del aprendizaje o emocionales, multiplicó por dos la prevalencia administrativa en un período de tres años. En este sentido, cambios recientes producidos en el Reino Unido que intentaban reintroducir el metilfenidato, después de 10 años de ausencia, han contribuido también a un rápido incremento de la prevalencia administrativa del TDAH en este país [10].

En cuanto a las diferencias de género, la mayoría de los estudios encuentran mayor número de niños con TDAH que de niñas, y sitúan esa diferencia en proporciones comprendidas entre 3:1 y 9:1, que podrían decrecer conforme avanza la edad [10, 19]. Parte de estas diferencias quizá puedan explicarse por el hecho de que los niños suelen presentar mayor número de síntomas hiperactivos, de oposición, desafiantes o agresivos [4, 10, 15]. También es cierto que se necesitan estudios que permitan analizar con más detalle la prevalencia real del trastorno en función del sexo, así como si las diferencias entre sexos suponen una predisposición biológica o no [21].

### **Persistencia en la edad adulta**

Si bien los primeros estudios sugerían que el TDAH tendía a disminuirse en la adolescencia y a desaparecer en la edad adulta, los datos más recientes no son tan optimistas; de hecho, se cree que el trastorno podría persistir al menos hasta la primera adolescencia e, incluso, suponer un factor de riesgo para posteriores diagnósticos psiquiátricos, conductas antisociales y problemas sociales [10, 19, 22-24]. En un estudio longitudinal, realizado con un seguimiento de 15 años [25], pudo comprobarse que, a los cinco años de establecerse el diagnóstico de TDAH, los adolescentes habían reducido los síntomas iniciales de hiperactividad, distracción, conducta impulsiva y agresión, pero todavía puntuaban más alto que los controles. A los 10 años de iniciado el estudio, con una edad media de 19 años, la mayoría de los individuos tenían todavía problemas de hiperactividad, bajos niveles educativos, pobres destrezas sociales, baja autoestima, y continuada impulsividad e inquietud. En fin, a los 15 años, el grupo mostraba todavía niveles educativos más bajos, un 44% se consideraron más inquietos y distraídos, un 66% impulsivos y un 23% antisociales. Estos niños con hiperactividad, ahora adultos, se manifestaban como personas neuróticas y con problemas interpersonales.

Aunque no existe evidencia de que el trastorno predisponga hacia un mayor consumo de drogas, conductas delictivas o trastornos psiquiátricos graves, lo cierto es que un porcentaje elevado de individuos manifiesta todavía en la edad adulta las anomalías propias del trastorno [26]. Puesto que estos síntomas pueden traducirse en problemas sociales de diversa índole, parece necesario el reconocimiento y el tratamiento de estos trastornos desde la infancia [10, 11].

### **ASPECTOS ETIOLÓGICOS**

La etiología del TDAH se desconoce. Es posible que no tenga una única causa y sea la vía final común de varios factores que interactúan [27].

### **Influencias ambientales**

Se ha propuesto una amplia variedad de factores ambientales que

podrían asociarse con la aparición del TDAH, entre ellos la toxicidad producida por altos niveles de plomo, complicaciones derivadas del embarazo o parto (exposición prenatal a alcohol o a tabaco, hipoxia, etc.), alergias a los alimentos—la dieta Feingold, que suprimía determinados productos, fue muy popular en los años setenta—, factores psicosociales como pobreza y vida familiar caótica, etc. [1,7,16,28]. Swanson et al [10] proponen que el estrés fetal, por causas ambientales, podría dañar selectivamente a las neuronas del núcleo estriado y afectar a las redes frontobasales en proceso de desarrollo. Factores ambientales como la privación materna podrían también relacionarse tanto con la presentación de los síntomas como con los beneficios obtenidos del tratamiento farmacológico. Cirulli y Laviola [29], por ejemplo, han observado que la administración de anfetaminas afecta a la secreción de corticosterona sólo en los animales privados del contacto materno. Así, la privación maternal parece sensibilizar la respuesta a la anfetamina, lo que les lleva a sugerir que los primeros entornos deben investigarse como potenciales factores de riesgo para la aparición del TDAH.

En cualquier caso, ninguna de estas causas, por sí solas, parecen ser suficientes ni necesarias para explicar la mayoría de los casos de TDAH [16].

### *Estudios genéticos y familiares*

Un posible origen genético del TDAH se ha postulado durante los últimos 25 años, sobre todo a partir de los datos proporcionados por estudios familiares, de adopción y con gemelos. En este sentido, diversos estudios se han encaminado a la identificación de genes concretos relacionados con el TDAH, y a la posible relación de este trastorno con otras alteraciones genéticas. Así, la heredabilidad del TDAH se ha estimado que se situaría entre el 0,5 y 0,9, cifra que lo convertiría en la más heredable de las alteraciones mentales en niños [10,12,16,19]. Para algunos autores, el TDAH estaría en el extremo de una dimensión de hiperactividad, lo que podría indicar que los mecanismos genéticos del trastorno serían poligénicos o, al menos, ser el producto de la interacción de un número de genes de los cuales ninguno tendría un efecto principal [16,19,29,30].

### *Estudios familiares*

Se ha comprobado que existe una correlación familiar positiva, es decir, niños hiperactivos tienden a tener familiares que fueron hiperactivos, y viceversa [16,27]. Sin embargo, este agrupamiento familiar de casos puede reflejar el resultado de un aprendizaje social y otros factores del entorno que se transmitirían de padres a hijos.

### *Estudios de adopción*

Como regla general, los familiares adoptivos de niños con TDAH presentan con menor frecuencia TDAH, o trastornos relacionados, que los familiares biológicos de estos niños [16,31].

### *Estudios con gemelos*

Es un hecho bien aceptado que el nivel de concordancia del TDAH es mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Concretamente, Gillis et al [32] establecieron una correlación de 0,86 en monocigóticos y de 0,29 en dicigóticos, pero no debe olvidarse que este hecho tampoco excluye la intervención fundamental de factores ambientales.

### *Identificación de genes concretos*

La búsqueda de los posibles mecanismos genéticos implicados en el TDAH se ha centrado principalmente en los genes relacio-

nados con la dopamina. Por ejemplo, se ha sugerido que el gen del receptor D<sub>2</sub> situado en el cromosoma 11 (11q22-23) podría estar implicado en el TDAH, así como en el síndrome de Gilles de la Tourette y en el alcoholismo [12,29]. Cook et al [33] asociaron el TDAH con una variación alélica en el gen del transportador de dopamina (DAT1) en el cromosoma 5 (5p15.3). Pero la evidencia más convincente es la relacionada con el gen del receptor D<sub>4</sub> (DRD<sub>4</sub>) en el cromosoma 11 (11p15.5) [34], ya que una variación alélica (particularmente la forma de siete repeticiones) se ha identificado con más frecuencia en el TDAH que en controles [12,30,35]. Esta variación también se ha observado en las diferencias individuales respecto a la búsqueda de la novedad [36], por lo que se ha sugerido que el TDAH podría estar en un extremo de una dimensión de la personalidad en la que la búsqueda de la novedad estaría en el otro [12].

Estos datos también plantean sin embargo algunos problemas, ya que la asociación de estos genes con el TDAH no es muy marcada. Por ejemplo, el alelo DAT1 que Cook et al proponen como alelo de alto riesgo, es también el alelo más frecuente en la población. Además, no está en una región codificadora, de manera que las variaciones no provocan diferencias estructurales en la proteína del transportador de DA [19,30]. En contraste, el polimorfismo DRD<sub>4</sub> sí está en una región codificadora, y sus variaciones generan cambios estructurales del receptor. Sin embargo, el DRD<sub>4</sub> es un alelo de baja frecuencia y la mitad de los casos diagnosticados de TDAH no tienen el alelo de alto riesgo (7-R), lo que indicaría que este genotipo no es una condición necesaria ni suficiente para la aparición del trastorno [16,30].

### *Relación con otras alteraciones genéticas*

Datos de apoyo para el establecimiento de un posible origen genético del TDAH los proporcionaron Zametkin et al [37], a través de un artículo en el que proponían la asociación del TDAH con la alteración genética 'resistencia generalizada a la hormona tiroidea'. Se cree que esta afección se debe a una alteración en el receptor de la hormona, en concreto al gen del receptor beta tiroideo en el cromosoma 3 (hTRβ), alteración que se transmitiría mediante herencia autosómica dominante. La resistencia generalizada a la hormona tiroidea se traduciría, a su vez, en una respuesta reducida de la hipófisis y de tejidos periféricos a la acción de esta hormona [37]. Zametkin et al observaron que adultos con esta alteración tienen 15 veces más probabilidad de padecer TDAH que los familiares que no tienen la alteración hormonal. En niños, la probabilidad sería 10 veces mayor. Los autores relacionan estos datos con el papel que la hormona tiroidea desempeña en el desarrollo normal del cerebro; de hecho, su ausencia causa retraso mental [38]. Teóricamente, mutaciones en el gen hTRβ podrían originar anomalías conductuales a través de diferentes mecanismos, entre ellos efectos potencialmente irreversibles en el crecimiento axónico, proliferación y migración, y la regulación de la expresión del gen durante períodos críticos del desarrollo [37].

### *Neuropatología*

#### *Estudios con técnicas de neuroimagen*

Durante los últimos 30 años se ha sugerido que la localización anatómica de las alteraciones conductuales se situaría en la vía frontobasal. La razón habría que buscarla, por una parte, en la similitud que se observa en ciertos aspectos de la conducta de los niños con hiperactividad y el comportamiento de los pacientes que han sufrido una lesión del lóbulo frontal [16,27]. Más aún, los niños con hiperactividad tienden a puntuar bajo en las pruebas neuropsicológicas

que miden funciones relacionadas con el lóbulo frontal [1-3,39,40]. A pesar de ello, los esfuerzos por identificar diferencias neurobiológicas concluyentes entre niños con TDAH y controles habían fracasado, hasta la introducción de las técnicas de neuroimagen en la década de los noventa [41]. Estos estudios escasean todavía. Biederman y Spencer [31] hacen referencia únicamente a 16 estudios neuroanatómicos ya cinco estudios funcionales; en todos ellos, según estos autores, se observaron anomalías estructurales o funcionales en las áreas frontobasales. Por ejemplo, los primeros estudios con técnicas del flujo sanguíneo regional demostraron una hipoperfusión en el estriado [42]. Por su parte, Zametkin et al [24], con la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET), estudiaron adultos hiperactivos en una tarea de atención auditiva y detectaron reducciones en el metabolismo de la glucosa, tanto globales como regionales. En concreto, encuentran un metabolismo reducido en el córtex premotor y prefrontal superior, en áreas parietales y temporales izquierdas, en estructuras rolandicas bilaterales y también en estructuras subcorticales como el tálamo, el caudado, el hipocampo y el cíngulo derechos.

El primer estudio que, con resonancia magnética (RM), identificó anomalías estructurales en el TDAH fue el de Filipek et al [43], y debe destacarse por varias razones. En primer lugar, los autores observaron volúmenes reducidos en el núcleo caudado izquierdo y córtex frontal anterosuperior derecho, hallazgo que indicaba una inversión del patrón normal de asimetría. En segundo lugar, detectaron volúmenes hemisféricos y ventriculares similares a los normales, lo que significaba que los resultados anteriores no se debían a una degeneración o atrofia. En tercer lugar, encontraron diferencias en distintas regiones según hubiera o no respuesta al tratamiento farmacológico. Estos autores, por último, intentaron establecer una distinción anatómica entre los síntomas predominantemente hiperactivos/impulsivos (disfunción dopaminérgica del frontal derecho/estriado bilateral, que llevaría a una hipoinactivación del hemisferio derecho) y los síntomas predominantemente de inatención (disfunción parietal posterior bilateral y disfunción frontal derecho/estriado izquierdo).

Con respecto a la ausencia de la asimetría característica o inversión de la misma en el TDAH, Pueyo et al [44] han observado, no sólo una asimetría invertida en caudado y en lóbulo frontal, sino también una correlación negativa entre lóbulo frontal y caudado derechos; es decir, a mayor caudado, menor lóbulo frontal. El TDAH sería, pues, una alteración del desarrollo y no un proceso de atrofia cerebral [43-45].

En el mismo sentido se expresan Nopoulos et al [46], quienes con RM observaron heterotopías (alteraciones de la migración neuronal) y anomalías en la fosa posterior (exceso de líquido cefalorraquídeo-LCR-). Estos resultados apoyan la idea de que el TDAH podría ser un trastorno del desarrollo que tendría su origen en los primeros momentos de la gestación, ya que las heterotopías parecen estar causadas por una susceptibilidad genética acompañada de alteraciones ambientales que ocurrirían en el segundo trimestre del desarrollo prenatal. El exceso de LCR se observó en la línea media, lo que indicaría una disminución en el volumen del vermis, estructura que se forma durante este segundo trimestre. Estas aberraciones tempranas podrían manifestarse después en un desarrollo y maduración anómalos en el lóbulo frontal y en los ganglios basales. De hecho, en un estudio previo, este mismo grupo de investigadores observó un menor volumen cerebral total, pérdida de la asimetría normal en el núcleo caudado, y volúmenes reducidos en la región frontal anterior y núcleo pálido derechos, así como en el cerebelo, lo que les lleva

a proponer, una vez más, que el sistema prefrontal estriado derecho podría ser relevante en la patología del TDAH [46,47].

Otras regiones relacionadas, asimismo, con el TDAH han sido el cuerpo caloso y el cíngulo. Por ejemplo, con RM se ha calculado una reducción de aproximadamente el 10% en el lóbulo frontal (prefrontal dorsolateral y cíngulo anterior), ganglios basales (caudado y globo pálido) y algunas regiones del cuerpo caloso (*rostrum* y esplenio), que unen regiones frontales y parietales, particularmente en el lado derecho de todas estas regiones [10,48]. Sin embargo, y con respecto al cuerpo caloso, recientemente se ha publicado un estudio con RM en el que no se han observado diferencias ni en la medida global ni en ninguna región comisural de niños con TDAH [49]. En cuanto al cíngulo anterior, Bush et al [50] han comprobado que la región cognitiva no se activaría en niños con TDAH al realizar una tarea Stroop. En general, esta región podría relacionarse más con problemas atencionales que con la hiperactividad propiamente dicha, y quizás se podría decir lo mismo con respecto al cuerpo caloso: cuanto mayores son los problemas de atención, menor esplenio y volúmenes totales más pequeños [51].

El THA también se ha asociado con un volumen reducido del vermis del cerebelo [46,52,53]. Estos datos se han relacionado con el papel del cerebelo en la cognición y las conexiones que mantiene con los lóbulos frontal y parietal [54,55].

En resumen, los estudios con técnicas de neuroimagen confirman la relación del sistema frontoestriado con el THA y sugieren la existencia de un patrón inmaduro, principalmente en el córtex prefrontal dorsolateral y en los núcleos caudado y pálido del hemisferio derecho. Estas técnicas, además, permiten el análisis de las diferentes respuestas individuales a los distintos tratamientos y detectar diferencias anatómicas entre subgrupos diagnosticados bajo la denominación común de TDAH. Hay que esperar que estas nuevas aproximaciones puedan contribuir a un mayor conocimiento de la neurobiología del THA y, por lo tanto, a una mejor conceptualización del mismo.

#### *Estudios electrofisiológicos*

Los datos procedentes de estos estudios no son, en general, muy concluyentes, posiblemente, y una vez más, debido a la muestra heterogénea de sujetos y de subtipos de TDAH que se incluyen en ellos [14]. Además, la mayoría de estas investigaciones hacen mayor hincapié en el aspecto atencional del TDAH que en el de hiperactividad. Con estas premisas en mente, hay que señalar que distintos trabajos han detectado cambios en la amplitud, latencia o topografía del componente P300 de las respuestas evocadas [14,40,56]. Si se intenta sistematizar los distintos resultados obtenidos, cabría decir que el componente P300 de los sujetos que padecen TDAH estudiados en línea base, esto es, sin medicación, presenta latencias más prolongadas y una amplitud disminuida de los potenciales. Cuando se introduce la medicación, aumenta la amplitud del componente P300 [40,48]. Sin embargo, pocos estudios han observado latencias P300 más cortas tras el tratamiento, lo que ha permitido que algunos autores interpreten que la mejoría observada en ejecución se deba a la acción de la medicación sobre las respuestas motoras [14,57,58]. Los efectos del tratamiento sobre la latencia P300 podrían estar modulados por la tarea, ya que en algunas de ellas se observan reducciones en la latencia, por ejemplo, en tareas de ejecución continua (CPT, del inglés *continuous performance test*), pero no en un paradigma de Stenberg [58].

Sunohara et al [59] han publicado un estudio en el que se intenta, por vez primera, disociar los componentes de la respuesta

evocada en función de la dosis de metilfenidato administrada. A través del análisis de la forma de la onda se pretende seguir el proceso atencional, desde los primeros estadios de la detección inicial del estímulo a la respuesta mental subsiguiente y la posterior ejecución de la respuesta. Concretamente, los componentes analizados son: N1, que detectaría cambios de atención y se registra en regiones posteriores; P2, que detectaría la forma y se registraría frontal y centralmente; N2, que indicaría la identificación del objetivo y se registraría en zonas anteriores; por último, P3, que aportaría datos acerca de la memoria operativa y procesos posdecisionales, y se detectaría en regiones parietales y centrales. El grupo con TDAH se evaluó en línea base, placebo, y dosis bajas y altas de metilfenidato en una tarea de ejecución continua. Durante el período de línea base, el grupo TDAH fue más impulsivo e inatento que los controles, y mostraban latencias P2 y N2 más cortas y latencias P3 más largas. Dosis bajas de metilfenidato reducían la impulsividad y las latencias P3, exclusivamente. Sin embargo, dosis altas del medicamento, que reducían tanto la impulsividad como la inatención, incrementaban las latencias P2 y N2 y disminuían las latencias P3. El planteamiento de este estudio, al igual que otros estudios en neuroimagen [43], intenta diferenciar síntomas y respuestas al tratamiento y relacionarlos con cambios en distintas medidas. Esta aproximación permitirá, sin duda, delimitar con más exactitud las características del trastorno.

#### **Estudios neuroquímicos y modelos animales**

Se ha sugerido que el TDAH podría deberse también a una inmadurez de los sistemas de neurotransmisión, y en concreto, de los sistemas monoaminérgicos. Para estudiar la neuroquímica de la hiperactividad se ha recurrido con frecuencia a modelos animales cuyas características han sido definidas por Solanto [48].

#### **Modelo dopaminérgico**

La relación del TDAH con una alteración en la actividad de los sistemas dopaminérgicos se fundamenta en varios hechos [60]:

1. El papel de la dopamina en el comportamiento motor.
2. La distribución anatómica de la dopamina coincide con las regiones cerebrales que las técnicas de neuroimagen han relacionado con el TDAH.
3. Algunos fármacos eficaces en el tratamiento del TDAH tienen actividad dopaminérgica.
4. El papel de la dopamina en los mecanismos de refuerzo, ya que algunos autores sostienen que este sistema de recompensa cerebral se afectaría en niños con hiperactividad, escasamente sensibles al refuerzo y en los que sólo la recompensa inmediata parece ser eficaz [61,62].

Sin embargo, todavía no se ha producido una confirmación plena de la hipótesis dopaminérgica. En efecto, diversos estudios bioquímicos que han analizado los niveles de ácido homovanílico no han sido concluyentes en niños que padecen TDAH. Asimismo, algunos estudios farmacológicos tampoco han apoyado esta teoría ya que, por un lado, los neurolépticos no agravan los síntomas y, por otro, la administración de carbidopa y levodopa no resulta eficaz [7]. Por ello, y dado que los fármacos eficaces en el tratamiento del TDAH también tienen otras acciones neuroquímicas, la investigación se ha dirigido hacia otros neurotransmisores.

#### **Modelo noradrenérgico**

La noradrenalina se ha implicado en el TDAH por razones parecidas a las de la dopamina (eficacia terapéutica de fármacos con

acción noradrenérgica, distribución anatómica de la noradrenalina, etc.), pero también por su papel modulador en funciones corticales como atención, vigilancia y funciones ejecutivas. Kornetsky fue el primero en formular, en 1970, una hipótesis noradrenérgica del TDAH que coincidía con el momento en el que se propuso la inatención como el síntoma determinante del trastorno [40]. Una década después sería Zametkin quien propondría que el TDAH podría explicarse por un déficit en las conexiones inhibitorias frontoestriales, mediadas, a su vez, por neuronas noradrenérgicas. En este sentido, existen datos que vendrían a confirmar que se necesitan niveles adecuados de noradrenalina para un funcionamiento óptimo del córtex prefrontal, y que niveles altos de liberación de catecolaminas (p. ej., durante el estrés) interrumpen el funcionamiento cognitivo del córtex prefrontal [31,63]. También se ha especulado acerca de un papel dominante de la adrenalina y de su efecto inhibitorio en la actividad del *locus ceruleus*, a la hora de regular la hipervigilancia y la hiperactividad en el TDAH [13]. Con todo, la hipótesis noradrenérgica del TDAH tampoco se ha podido confirmar completamente, lo que habría llevado a algunos autores a resaltar la importancia de la interacción de dopamina y noradrenalina y a sugerir que las conductas dependientes de la dopamina se regularían por la actividad noradrenérgica [13,31].

#### **Modelo serotoninérgico**

La dificultad para validar las hipótesis anteriores ha llevado al estudio de otros sistemas de neurotransmisión que podrían relacionarse con el TDAH [64]. La participación de la serotonina en el TDAH se ha estudiado a través de ratones *knockout* DAT-KO. La alteración del gen del transportador de dopamina en estos ratones hace que los animales sean marcadamente hiperactivos. Gainetdinov et al [65] han comprobado que la administración de diversos estimulantes aumenta la actividad de los animales controles, pero la atenúa en los ratones DAT-KO. Además, tras la administración de los estimulantes, las concentraciones de dopamina extracelular en el estriado aumentaron en los animales controles, pero no se modificaron en los mutantes que habían disminuido su actividad locomotora. Estos resultados llevaron a los autores a estudiar la relación con otros neurotransmisores, ya que los psicoestimulantes también interactúan con el transportador de NE (NET) y con el de serotonina (SERT). Así, por ejemplo, la administración de nisoxetina, un inhibidor selectivo de NET, no ejercía efecto alguno ni en los controles ni en los mutantes. En cambio, la administración tanto de fluoxetina, un inhibidor del SERT, como de quipazina, un agonista de los receptores de serotonina, o de triptófano, sustancia precursora de serotonina, atenúa la actividad de los mutantes sin afectar a los controles. La fluoxetina tampoco elevaba los niveles de dopamina en el estriado, lo que indicaría que la serotonina puede modular la hiperactividad sin cambios en las concentraciones de dopamina. Este mismo estudio también pudo comprobar que en los ratones DAT-KO la administración de alfa-metil-paratiroxina, un producto que disminuye en un 80% las concentraciones de dopamina, abolía la locomoción que podía reinstalarse con apomorfina. Ahora bien, cuando se administraba fluoxetina antes de la administración de apomorfina, la respuesta locomotora permanecía ausente. En definitiva, los niveles altos de dopamina en el estriado producen una conducta hiperactiva, y este tono dopaminérgico alterado podría determinar la potencia de los efectos inhibidores serotoninérgicos; la serotonina, por tanto, podría modular la hiperactividad sin producir cambios en las concentraciones de dopamina

[65]. Este estudio, como la mayoría de las investigaciones acerca de la neuroquímica del TDAH, pone de manifiesto la importancia de la relación entre los sistemas catecolaminérgico y serotoninérgico y la dificultad, por lo tanto, de asignar las alteraciones a un único sistema de neurotransmisión.

Parece claro que el TDAH tiene múltiples causas y que deben identificarse diversos factores, genéticos y no genéticos [30,62]. En cualquier caso, y como resumen del apartado anterior, podría concluirse que los diferentes factores sugeridos aquí como relacionados con la aparición de los síntomas del TDAH no se excluyen necesariamente. De hecho, podría existir una predisposición genética sobre la que actuarían factores ambientales para producir una alteración en el desarrollo de determinadas estructuras cerebrales o sistemas de neurotransmisión. La manera concreta en que esos factores interactúan para producir el TDAH ha de ser objeto de estudio para futuras investigaciones.

## INTERVENCIONES Y TRATAMIENTO

El tratamiento del TDAH es imprescindible, no sólo por sus consecuencias en la infancia, sino también por la persistencia del trastorno en la edad adulta y que, según algunos autores, podría suponer un factor de riesgo para posteriores conductas antisociales [10]. Además, aunque es un problema crónico, muchos síntomas pueden mejorar con un tratamiento adecuado [15].

Habitualmente se recomienda una combinación de tratamientos farmacológicos y psicosociales. En este sentido, mientras algunos autores sostienen que la combinación de tratamientos sería necesaria para obtener beneficios a largo plazo, existen datos que sugieren que la aproximación multimodal no sería más eficaz que la utilización exclusiva del tratamiento farmacológico [10,19,66]. En Europa, donde incluso la ley ha restringido la prescripción de estimulantes, se recomienda un ensayo inicial con múltiples intervenciones psicosociales, como modificación de conducta, terapia cognitiva, terapia familiar y consejos a los educadores. En EE.UU., donde la prescripción de estimulantes se ha aceptado durante décadas, se recomienda un ensayo farmacológico inicial riguroso [10].

Algunos autores consideran que las técnicas de modificación de conducta y la aproximación cognitivoconductual no han obtenido mejores resultados porque no se han realizado en el contexto adecuado, el aula, ni se ha implicado en la intervención a una figura esencial, el profesor [11]. Es posible, pues, que la terapia conductual no tenga suficiente éxito por una incorrecta aplicación, al requerir entrenamiento, persistencia y un alto grado de motivación por parte de padres y educadores [15,66].

### *Tratamiento educacional*

La mayoría de los niños que padecen TDAH pueden educarse en clases regulares, aunque conviene observar algunas normas. El aula debe ser tranquila, sin muchas distracciones visuales, con un área donde el niño pueda moverse de vez en cuando y con el pupitre del niño cerca del profesor, ya que trabaja mejor bajo supervisión constante de un adulto. Las clases deben organizarse y estructurarse, conviene dividir las tareas en segmentos cortos y aplicar recompensas consistentes, inmediatas y frecuentes [4,15,23,67]. Es útil, igualmente, utilizar tarjetas con dibujos o instrucciones escritas como recordatorio visual de las tareas que tiene que realizar el niño y el orden en que debe hacerlas.

La figura del profesor, así como su conocimiento, no sólo de la alteración misma sino de sus propias reacciones ante el niño,

es crucial. Es fácil que el educador tenga mayores dificultades con los niños hiperactivos pero, en los grados elementales, si el profesor responde punitivamente a sus malas conductas, puede volverse un modelo para los otros niños, que terminan por rechazar a su compañero. En cursos superiores, por el contrario, las disputas entre el niño y el profesor pueden servir de regocijo para el resto de los compañeros, de manera que el profesor puede reforzar la conducta que intenta extinguir. Por ello, en ocasiones, si la conducta problemática no puede evitarse ni manejarse, es mejor que se ignore. El profesor debe entender que la conducta impulsiva e hiperactiva no es intencional ni voluntaria, y que tampoco forma parte de un plan para desafiar su autoridad. Los profesores de estos niños han de acostumbrarse a trabajar con métodos no tradicionales, deben aprender el estilo de aprendizaje del niño, darle tareas que entren dentro de sus posibilidades y enseñarles a buscar sus propias metas. También se han elaborado programas específicos para profesores que les ayuden, no sólo a entender mejor al niño con TDAH, sino también a utilizar técnicas educativas y comportamentales apropiadas [11,67,68]. El método de Kotkin [69], por ejemplo, propone una intervención intensiva durante 12 semanas que implica al profesor, al psicólogo escolar y a paraprofesionales entrenados, que suelen ser estudiantes en prácticas. El programa ADHD Classroom Kit, de Anhalt et al [70], introduce la novedad de utilizar a los propios compañeros en la intervención. Efectivamente, estos niños son en ocasiones sus peores enemigos, ya que tienen dificultades con las relaciones personales y pueden volverse el miembro menos popular de la clase.

### *Farmacoterapia*

En los años treinta, los médicos del Hogar E.P. Bradley, que atendía a niños con diversos trastornos psíquicos, observaron que la administración de benzedrina—para mitigar los efectos secundarios de las punciones lumbares—, producía una mejoría evidente en los niños con hiperactividad [13,71]. En 1954 se sintetizó el metilfenidato (Ritalin®), que proporcionaba unos resultados similares o incluso superiores a la anfetamina (Dexedrina®), mientras que la pemolina (Cylert®) se utilizó con buenos resultados en niños hiperactivos en los años setenta [71]. De todos estos productos, el metilfenidato es el más utilizado en la actualidad, a pesar de que no parece haber diferencias terapéuticas significativas entre ellos [19,71,72]. Desde la década de los ochenta, se ha utilizado también una preparación de metilfenidato de liberación lenta (Ritalin SR®) y dextroanfetamina en cápsulas de liberación gradual (Dexedrina Spansules®). El Adderall®, una mezcla de anfetamina y dextroanfetamina, inicialmente desarrollada para el tratamiento de la obesidad, se encuentra actualmente también entre los fármacos utilizados en el TDAH [19,72,73].

La utilización del metilfenidato se incrementó notablemente en EE.UU. a principios de los años noventa, probablemente porque el diagnóstico del TDAH comenzó a hacerse extensivo también entre las niñas, los adolescentes y los adultos [19,73]. En cualquier caso, se ha estimado que entre el 2 y el 3,6% de los niños en edad escolar—el 20%, según algunos estudios— se tratarían con estimulantes [4,62].

### *Efectos clínicos de los estimulantes*

La mayoría de los estudios han comprobado que entre un 70 y un 90% de niños responden positivamente al tratamiento y reducen los síntomas de hiperactividad [10,19,71,72]. Los efectos positivos de los estimulantes se han observado tanto en el

comportamiento diario como en el aula y en los estudios realizados en el laboratorio.

*Comportamiento diario.* La actividad motora y la inquietud se reducen durante las 24 horas del día, incluido el período de sueño, lo que sugiere que la reducción de la hiperactividad es un efecto primario de los estimulantes más que un simple subproducto del aumento de la concentración o del control inhibitorio [48]. Se ha observado que el metilfenidato disminuye la actividad motora de los niños sin cambios en la atención; de hecho, parece más eficaz en los casos más graves o en los casos de hiperactividad, en los que la atención no está afectada [63, 71]. Además, los estimulantes parecen reducir el exceso de actividad motora, en mayor medida, durante las actividades pedagógicas estructuradas que en los momentos de esparcimiento, como recreos o clases de educación física [71].

En definitiva, y lo que parece más importante, el metilfenidato mejora el comportamiento social, las habilidades comunicativas y disminuye la agresividad, posibilita relaciones más intensas y satisfactorias con padres, profesores y compañeros y, como resultado de todo ello, un aumento de la autoestima [15, 19, 23, 57, 71, 74].

*Datos de laboratorio.* Se ha comprobado que, mientras perdura el tratamiento, mejora el rendimiento en tareas de atención, tiempo de reacción, vigilancia, memoria a corto y a largo plazo—mejora la retención más que la adquisición—, memoria de trabajo, aprendizaje visual y verbal, y rendimiento en pruebas de inteligencia e impulsividad [19, 48, 57, 71, 74].

*Ámbito escolar.* En el contexto escolar, los resultados son similares a los del laboratorio ya que, tras la medicación, un 94% de los niños presentan una capacidad de atención mejorada e incluso normalizada [57]. En concreto, se ha visto que los niños mejoran en lectura de palabras, comprensión de textos y problemas de matemáticas. Sin embargo, aunque el rendimiento académico mejora, el cambio no es tan dramático como el que se observa en la conducta, ya que la medicación influye positivamente en conductas relacionadas con la actividad académica, como puntualidad, mayor capacidad para trabajar tanto individualmente como en pequeños grupos, y aumenta, por ejemplo, el tiempo que dedican a las tareas, además de que prestan mayor atención a las explicaciones del profesor [19, 57, 75].

#### *Pautas del tratamiento*

La acción terapéutica de los estimulantes es rápida y de vida corta. Los efectos clínicos aparecen entre 30 minutos y una hora después de la administración, alcanzan el efecto máximo a las 2 horas y desaparecen alrededor de las 4 horas después, de manera que el medicamento ha de darse dos o tres veces por día, a excepción de la pemolina que, al tener una duración de aproximadamente 7 horas, se administra en una dosis diaria [10, 19, 48, 76]. Aunque la dosis debe determinarse para cada individuo, habitualmente el tratamiento con metilfenidato y dextroanfetamina se inicia con una dosis de 0,2-0,3 mg/kg/día, que puede incrementarse cada tres o cinco días, hasta conseguir la dosis más eficaz y mejor tolerada, que suele ser inferior a 1 mg/kg/día. La dosis inicial de pemolina suele ser de 37,5 mg/día, si bien puede incrementarse 18,7 mg hasta alcanzar la dosis máxima, que se sitúa en 112,5 mg/día [19, 66, 72, 77].

La pemolina presenta la ventaja de una única administración diaria, aunque la posibilidad de que produzca hepatitis tóxica limita su utilización. Por ello, la necesidad de administrar varias dosis diarias, y coincidir incluso alguna de ellas con el horario escolar,

llevó a la puesta a punto de productos de liberación sostenida. Así, existen preparaciones de metilfenidato, como Concerta<sup>®</sup>, Metadato CD<sup>®</sup>, Ritalin LA<sup>®</sup> o Ritadex<sup>®</sup>, y de anfetamina como Adderall<sup>®</sup>, cuya acción dura entre 8 y 12 horas, y que se han desarrollado específicamente para superar la tolerancia aguda—disminución de la eficacia del estimulante a pesar de existir niveles adecuados en sangre—observada tras la administración convencional de metilfenidato [66, 78]. En la actualidad, los esfuerzos se dirigen hacia el conocimiento de las propiedades farmacológicas de estos productos, que permitan elaborar tratamientos individualizados y adecuados en cada caso [78-80].

A pesar de los resultados beneficiosos, la mayoría de los padres son reacios a utilizar psicoestimulantes para el tratamiento de este trastorno. Por ello, conviene seguir algunas pautas al principio del tratamiento e iniciarlo con dosis bajas para evitar los efectos colaterales; también es aconsejable organizar reuniones frecuentes con la familia y proporcionar la medicación los siete días de la semana para que, de esta manera, los padres vean a diario los efectos positivos, aunque posteriormente sólo se administre en los días de colegio [15].

Los efectos colaterales más habituales son anorexia, insomnio, dolor abdominal, dolor de cabeza, incremento de la tasa cardíaca y de la presión sanguínea [4, 10, 19, 71, 76]. Para reducir al mínimo el efecto anoréxico se aconseja administrar la medicación durante o después de las comidas. En cuanto a los efectos sobre el desarrollo, se ha observado una disminución en el peso corporal y la estatura en niños tratados crónicamente; sin embargo, los efectos a largo plazo parecen ser mínimos, ya que se recuperan durante los períodos de vacaciones medicamentosas [19, 71]. En general, prescritos tras un cuidadoso diagnóstico y correctamente controlados, no tienen efectos colaterales a largo plazo; además, la tolerancia es rara, de manera que no se necesita incrementar la dosis para obtener los mismos efectos beneficiosos [4, 10, 19, 48, 63].

En cuanto a la edad, en los menores de 6 años no están claras las ventajas de la farmacoterapia, por lo que la orientación y el apoyo a padres y profesores sería la terapia más recomendable [71]. Por otro lado, no hay una edad en la que la medicación deba interrumpirse, sino que puede continuarse incluso en la edad adulta, si es necesario, ya que los fármacos estimulantes son eficaces en todas las edades [4, 19, 73, 81].

Con respecto a los síntomas clínicos, los rasgos de hiperactividad marcada, con fuerte componente impulsivo, parecen responder mejor a los estimulantes. Por lo tanto, el subtipo de TDAH podría influir en las diferentes respuestas al tratamiento, de manera que los niños predominantemente inatentos parecen responder menos favorablemente a los psicoestimulantes y, cuando responden, lo hacen en dosis bajas, mientras que los niños con hiperactividad-impulsividad responderían más uniformemente en dosis moderadas y altas de estimulantes [57, 63].

#### *Mecanismos de acción terapéutica*

Los estimulantes actúan sobre catecolaminas y serotonina y su mecanismo de acción es bastante similar [63, 71]:

1. Provocan la liberación de catecolaminas desde las vesículas presinápticas, y aumentan la concentración en el espacio sináptico.
2. Bloquean el sistema de recaptación de las catecolaminas.
3. Inhiben parcialmente la monoamino oxidasa (MAO) y prolongan así el funcionamiento de estos neurotransmisores.
4. Son agonistas, poco potentes, por activación de los receptores  $\alpha_2$ .

Sin embargo, a pesar de la amplia y larga utilización de los estimulantes en el TDAH, pocos progresos se han dado en el conocimiento de los mecanismos de acción terapéutica de estos productos [13]. Una primera cuestión que contribuye a crear confusión es la relativa al llamado 'efecto paradójico' de los estimulantes en la hiperactividad. Efectivamente, frente a lo que se observa en niños con hiperactividad, los estimulantes producen un incremento de la actividad en animales de laboratorio. De manera que, según se ha comprobado en estos estudios, los animales hiperactivos reducen su actividad, mientras que los animales controles la incrementan ante tratamientos con dosis semejantes. Sin embargo, las anfetaminas tienen efectos cualitativamente similares en niños sanos, niños con hiperactividad y adultos sanos: los tres grupos disminuyen significativamente su actividad e impulsividad e incrementan su atención tras el tratamiento [13,48]. Por ello, algunos autores consideran que la respuesta de los niños con hiperactividad a la medicación no es paradójica, ya que adultos y niños que no son hiperactivos responden a las mismas dosis de estimulantes de manera análoga, es decir, con actividad disminuida [10,48,71].

En la misma línea, otros autores consideran que los efectos no son paradójicos, ya que actuarían al estimular regiones cerebrales que permiten al niño concentrarse en su tarea e ignorar los estímulos distractores [4].

En cualquier caso, es cierto que se desconocen los mecanismos celulares que producen los efectos positivos de estos fármacos. El efecto terapéutico inmediato y la falta de tolerancia sugieren que los efectos no se median por cambios en la susceptibilidad de receptores pre o postsinápticos. El hecho de que los efectos terapéuticos máximos coincidan con la fase de absorción a las dos horas de la ingestión, cuando se produce la liberación aguda de neurotransmisores, indicaría que el efecto en la conducta no se debe a cambios en la sensibilidad a largo plazo de los receptores [13,39].

De acuerdo con estos datos, Solanto [13,48] ha elaborado un modelo de efecto terapéutico inhibitor. Según este modelo, anfetaminas y metilfenidato actuarían terapéuticamente y estimularían autorreceptores inhibidores dopaminérgicos; se reduciría así la transmisión dopaminérgica y quedaría compensado el exceso de actividad dopaminérgica existente en el THA. Solanto cree que la interacción entre DA y NA podría contribuir a los efectos terapéuticos de los estimulantes, de manera que su eficacia sería máxima cuando afectasen simultáneamente a ambos sistemas. Este modelo se sustenta en varias observaciones disponibles como, por ejemplo, que los niveles del metabolito HVA en el LCR correlacionan positivamente con la gravedad de la hiperactividad y predicen una respuesta positiva al metilfenidato. Se apoya igualmente en el hecho de que los efectos de los estimulantes en animales varían con la dosis: dosis bajas que estimulan a los autorreceptores producen una reducción en la actividad locomotora, dosis medias incrementan la actividad y dosis altas aumentan la actividad al principio, para producir más tarde estereotipias [48]. Solanto, sin embargo, admite que la ausencia de efecto de los antagonistas dopaminérgicos no es consecuente con este modelo. La posibilidad de conseguir modelos animales de hiperactividad, tanto por destrucción de células dopaminérgicas como al incrementar los niveles de dopamina en el espacio extracelular, tampoco apoyaría este modelo terapéutico inhibitor. Solanto sugiere una posibilidad que permitiría incluir todos estos datos dentro de su teoría: los psicoestimulantes no actuarían sobre el lugar o déficit específicos del THA sino, más bien, de una manera compensatoria, idéntica en sujetos hiperactivos y sanos [13]. A este respecto, habría que

recordar los resultados del estudio de Cirulli y Laviola [29], que les llevan a sugerir que los efectos de las anfetaminas en el TDAH podrían deberse a una línea base incrementada de la actividad dopaminérgica: las anfetaminas aumentarían la respuesta cuando la línea base fuese baja, pero la reducirían cuando fuese alta. Solanto, por último, llama la atención acerca de la interacción de los sistemas de DA, NA y 5-HT, y sugiere que los efectos de las anfetaminas y del metilfenidato se modularían por la transmisión serotoninérgica de una manera compleja e incompletamente conocida [13]. De hecho, Gainetdinov et al [65] demostraron que la fluoxetina sólo tenía efecto sobre los síntomas de hiperactividad cuando los niveles de DA se incrementaban.

#### *Otros fármacos*

Los agonistas de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, como la clonidina y la guanfacina, también se han utilizado en el tratamiento del TDAH, aunque no han resultado tan eficaces como los estimulantes [19]. Parecen ser más eficaces en pacientes agresivos, desinhibidos, agitados e inatentos, y podrían ser útiles en niños con antecedentes de tics o que los han desarrollado como resultado del tratamiento con estimulantes [4,63,66].

Los antidepresivos tricíclicos, como la imipramina y la desipramina, que parecen tener un efecto similar a los estimulantes —la mejoría se notaría hasta en un 91% de los sujetos—, presentan la ventaja de una acción más prolongada —por lo que no es necesario tomarlos en horario escolar—, así como unos efectos secundarios menos acentuados y, en general, estarían especialmente indicados en individuos con síntomas asociados de depresión o ansiedad [31,66,73]. Sin embargo, presentan otros problemas, como toxicidad cardiovascular, e incluso se han documentado algunos casos de muerte súbita inexplicada.

Aunque los nuevos antidepresivos como la fluoxetina y la sertralina se han empleado recientemente [4], sorprende el hecho de que fármacos de acción serotoninérgica como la fluoxetina no se hayan utilizado más. La mayoría de los estudios limitan su uso a aquellos casos en los que existen signos de depresión, ya que, según algunos autores, no se desprenden beneficios de la experiencia clínica con los inhibidores de la recaptación de serotonina [19,31]. Sin embargo, se ha documentado que la eficacia de la fluoxetina podría alcanzar al 60% de los casos [82]. Igualmente, antidepresivos nuevos como el bupropión (con acciones noradrenérgicas y dopaminérgicas) y la velanfaxina (con acciones serotoninérgicas y noradrenérgicas) se utilizan también en el tratamiento del TDAH [73,83].

## CONCLUSIONES

El THA es una alteración de naturaleza crónica, pero este hecho no significa que no pueda o no deba tratarse, sino que pone de manifiesto la necesidad de descubrir nuevas alternativas terapéuticas, farmacológicas y educativas, que garanticen la eficacia a largo plazo de dichos tratamientos. En efecto, un apropiado tratamiento farmacológico y una adecuada programación escolar pueden lograr que más del 60% de los niños que padecen este trastorno progresen satisfactoriamente. La hiperactividad puede transformarse en energía creadora y la impulsividad convertirse en actividad creativa. Probablemente, estas personas elegirán un trabajo que conlleve una actividad variada y no un lugar en el que tengan que pasar monótonas horas, y es posible también que lleguen a ser más aceptados como adultos que lo fueron de niños [4].

La investigación futura debe determinar cómo la susceptibilidad genética interactúa con el entorno para causar el THA. Los datos disponibles rechazan la idea de una homogeneidad etiológica, es decir, que todos los casos de TDAH ocurran por unos mismos procesos. En algunos casos, el componente genético puede ser mayor y debido a alteraciones de genes simples o a múltiples genes de pequeño efecto. En otros, un ambiente adverso puede ser el factor desencadenante. La consecuencia de estas alteraciones puede reflejarse en modificaciones del cerebro en desarrollo que conduzcan a un conjunto de heterogéneas anomalías neuropsicológicas, estructurales y funcionales. Existe un acuerdo general acerca de la necesidad de delimitar con claridad y precisión los subtipos y la comorbilidad del TDAH, de modo que permita

entender tanto el trastorno como las diferentes respuestas al tratamiento con estimulantes o las causas por las que la terapia actual no tiene efecto a largo plazo [1, 13, 20, 27, 84]. A pesar de la extensa investigación que apoya la eficacia de los estimulantes, todavía existe la posibilidad de desarrollar terapias alternativas eficaces que permitan el tratamiento de pacientes que no toleran o no responden a esta medicación.

Una delimitación clara de los subtipos y de la comorbilidad de TDAH, así como el empleo de las nuevas técnicas de neuroimagen, puede llevar a una mejor comprensión de la neurobiología del trastorno. Se espera que este mejor conocimiento del THA posibilite una revolución en el campo del tratamiento que mejore la calidad de vida de millones de afectados y de sus familias [31].

## BIBLIOGRAFÍA

- Bradley JDD, Golden CJ. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 907-29.
- Kaplan BJ. The neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a model of the neurobiology of personality. *Behav Brain Sci* 1999; 22: 526-7.
- Shaywitz BA, Flecher JM, Shaywitz SE. Defining and classifying learning disabilities an attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1995; 10: S50-7.
- McMurray MB, Barkley RA. The hyperactive child. In David RB, ed. *Child and adolescent neurology*. St Louis: Mosby; 1998. p. 561-71.
- Rasmussen P, Gillberg C. AD(H)D, hyperkinetic disorders, DAMP, and related behavior disorders. In Whitmore K, Hart H, Willems G, eds. *A neurodevelopmental approach to specific learning disorders*. London: McKeith Press; 1999. p. 134-56.
- Sandberg S, Barton J. Historical development. In Sandberg S, ed. *Hyperactivity disorders of childhood*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 1-25.
- Silver AA, Hagin RA. Disorders of learning in childhood. New York: John Wiley & Son; 1990.
- American Psychiatric Association. *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4 ed. Washington: APA; 1994. Edición española: *DSM-IV. Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales*. Barcelona: Masson; 1995.
- World Health Organization. *ICD-10 Draft. Mental, Behavioral and Developmental Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. WHO Ginebra. Versión española: *Manual ICD-10. Trastornos mentales y del comportamiento*. Madrid: Meditor; 1992.
- Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351: 429-33.
- Miranda A, Jarque S, Soriano M. Trastorno de hiperactividad con déficit de atención: polémicas actuales acerca de su definición, epidemiología, bases etiológicas y aproximaciones a la intervención. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl): S182-8.
- Stevenson J. The genetics of specific learning disorders. In Whitmore K, Hart H, Willems G, eds. *A neurodevelopmental approach to specific learning disorders*. London: McKeith Press; 1999. p. 157-65.
- Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998; 94: 127-52.
- Smeyers P. Estudios de potenciales evocados en niños con síndrome por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 1999; 28: S173-6.
- Zametkin AJ, Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 40-6.
- Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 951-8.
- McCracken JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder II. Neuropsychiatric aspects. In Coffey CE, Brumback RA, eds. *Textbook of pediatric neuropsychiatry*. Washington: American Psychiatric Press; 1998. p. 483-502.
- Cabanes-Truffino J, Polaino-Lorente A. Perspectivas neurobiológicas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 591-4.
- Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 780-8.
- Taylor E. Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav Brain Res* 1998; 94: 11-24.
- Heptinstall E, Taylor E. Sex differences and their significance. In Sandberg S, ed. *Hyperactivity disorders of childhood*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 329-49.
- Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 4: 546-57.
- Barkley RA. El desorden de hiperactividad y déficit de atención. *Investigación y Ciencia* 1998; 11: 48-53.
- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990; 323: 1361-6.
- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15 year follow up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24: 211-20.
- Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931: 1-16.
- Faraone SV, Biederman J. The neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. In Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 788-801.
- Taylor EA. El niño hiperactivo. Barcelona: Martínez Roca; 1991.
- Cirulli F, Laviola G. Paradoxical effects of D-amphetamine in infant and adolescent mice: role of gender and environmental risk factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 73-84.
- Comings DE. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931: 50-83.
- Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, et al. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 21-5.
- Biederman J, Spencer T. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1234-42.
- Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. Attention deficit disorder in reading-disabled twins: evidence for a genetic etiology. *J Abnorm Child Psychol* 1992; 20: 303-15.
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 993-8.
- LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, et al. Dopamine D<sub>4</sub> receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 121-4.
- Swanson J, Deutsch C, Cantwell D, Posner M, Kennedy JL, Barr CL, et al. Genes and attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neurosci Res* 2001; 1: 207-16.
- Chevalier G. La 'búsqueda de novedad': ¿Está inscrita en el DNA? *Mundo Científico* 1998; 194: 32-3.
- Hauser P, Zametkin AJ, Martínez P, Vittiello B, Motochik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328: 997-1001.
- Del Cerro MCR. Hormonas tiroideas. Desarrollo del sistema nervioso y conducta. In Segovia S, Guillaumon A, eds. *Psicobiología del Desarrollo*. Barcelona: Ariel; 1995. p. 53-79.
- Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121: 65-94.
- Narbona-García J, Sánchez-Carpintero R. Neurobiología del trastorno de la atención e hiperactividad en el niño. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl): S160-4.
- Frank Y, Pavlakis SG. Brain imaging in neurobehavioral disorders. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 278-87.

42. Lou HC, Hendrickson L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48-52.
43. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
44. Puello R, Mañeru C, Vendrell P, Mataró M, Estévez-González A, García-Sánchez C, et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Asimetrías cerebrales observadas en resonancia magnética. *Rev Neurol* 2000; 30: 920-5.
45. Rubia K, Overmeyer S, Taylor M, Brammer M, Williams SCR, Simmons A, et al. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 13-9.
46. Nopoulos P, Berg S, Castellanos FX, Delgado A, Andreasen NC, Rapoport JL. Developmental brain anomalies in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 2000; 15: 102-8.
47. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.
48. Solanto MV. Clinical psychopharmacology of AD/HD: implications for animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 27-30.
49. Overmeyer S, Simmons A, Santosh J, Andrew C, Williams SCR, Taylor A, et al. Corpus callosum may be similar in children with ADHD and siblings of children with ADHD. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 8-13.
50. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1542-52.
51. Kayl AE, Moore BD, Slopis JM, Jackson EF, Leeds NE. Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 2000; 15: 90-6.
52. Mostofsky SH, Reiss AL, Lockart P, Bridge-Denckla M. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13: 434-9.
53. Castellanos FX, Acosta MT. El síndrome de déficit de atención con hiperactividad como expresión de un trastorno funcional orgánico. *Rev Neurol* 2002; 35: 1-11.
54. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994; 266: 458-61.
55. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 2001; 21: 700-12.
56. Oades RD. Frontal, temporal and lateralized brain function in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a psychophysiological and neuropsychological viewpoint on development. *Behav Brain Res* 1998; 94: 83-95.
57. Roselló B, Amado L, Presentación MJ. Valoración de los efectos del tratamiento farmacológico en niños con déficit de atención y trastornos de hiperactividad. *Rev Neurol* 1999; 28: S177-81.
58. Taylor MJ. The role of event-related potentials in the study of normal and abnormal cognitive development. In Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 187-211.
59. Sunohara GA, Malone MA, Rovet J, Humphries T, Roberts W, Taylor MJ. Effect of methylphenidate on attention in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): ERP evidence. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 218-28.
60. Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 2002; 130: 65-71.
61. Sagvolden T, Aase H, Zeiner P, Berger D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 1998; 94: 61-71.
62. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Neurosci* 2002; 3: 617-28.
63. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Neuroscientific basis and practical applications. New York: Cambridge University Press; 2000.
64. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E, et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 300-4.
65. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999; 283: 397-400.
66. Tuchman RF. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol Clin* 2000; 1: 217-26.
67. Pfiffner LJ, Barkley RA. Educational placement and classroom management. In Barkley RA, ed. *Attention deficit hyperactivity disorder*. New York: The Guilford Press; 1990. p. 498-539.
68. Miranda-Casas A, Soriano-Ferrer M, Presentación-Herrero MJ, Gargallo-López B. Intervención psicoeducativa en estudiantes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol Clin* 2000; 1: 203-16.
69. Kotkin R. The Irvine paraprofessional Program: Promising practice for serving students with ADHD. *J Learn Disabil* 1998; 31: 556-64.
70. Anhalt K, McNeil C, Bahl AB. The ADHD classroom Kit: A whole-classroom approach for managing disruptive behavior. *Psychol Sch* 1998; 35: 67-79.
71. Rodríguez-Ramos P. Estimulantes. In Mardomingo MJ, Rodríguez P, Velasco A, eds. *Psicofarmacología del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 189-235.
72. Tuchman RF. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2001; 33: 210-5.
73. Garland EJ. Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 385-95.
74. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci* 2000; 20: 1-6.
75. Mulas F, Roselló B, Morant A, Hernández S, Pitarch I. Efectos de los psicoestimulantes en el desempeño cognitivo y conductual de los niños con déficit de atención e hiperactividad subtipo combinado. *Rev Neurol* 2002; 35: 17-24.
76. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A, eds. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill; 1996. p. 211-64.
77. Conners CK, Erhardt D. Attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. In Bellack AS, Hersen M, eds. *Comprehensive clinical psychology*. Oxford: Elsevier Science; 1998. p. 487-525.
78. Swanson JM, Volkow ND. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. *Behav Brain Res* 2002; 130: 73-8.
79. Swanson J, Wigal S, Greenhill L, Browne R, Waslick B, Lerner M, et al. Objective and subjective measures of the pharmacodynamic effects of Adderall® in the treatment of children with ADHD in a controlled laboratory classroom setting. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 55-60.
80. Masellis M, Basile VS, Muglia P, Özdemir V, Macciardi FM, Kennedy JL. Psychiatric pharmacogenetics: personalizing psychostimulant therapy in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002; 130: 85-90.
81. Willens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med* 2002; 53: 113-31.
82. Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, Schumacher E, Verda M. Treatment of ADHD with fluoxetine: a preliminary trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 762-7.
83. Findling RL, Dogin JW. Psychopharmacology of ADHD: children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 42-9.
84. Sagvolden T, Sergeant JA. Attention deficit/hyperactivity disorder. From brain dysfunctions to behaviour. *Behav Brain Res* 1998; 94: 1-10.

#### NEUROBIOLOGÍA DEL TRASTORNO DE HIPERACTIVIDAD

**Resumen.** *Objetivo. El trastorno de hiperactividad (THA) se caracteriza principalmente por una actividad motora excesiva mantenida durante todo el día. A pesar de que las primeras descripciones clínicas del THA se remontan a principios del siglo xx, desconocemos todavía en gran medida la naturaleza exacta de esta alteración neurobiológica. Desarrollo. Las distintas denominaciones utilizadas para hacer referencia a esta alteración no han contribuido precisamente a arrojar luz sobre el trastorno. Actualmente, se utilizan dos términos para esta alteración, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.*

#### NEUROBIOLOGIA DA PERTURBAÇÃO DE HIPERACTIVIDADE

**Resumo.** *Objetivo. A perturbação de hiperactividade (PHA) é caracterizada principalmente por uma actividade motora excessiva mantida durante todo o dia. Apesar das primeiras descrições clínicas da PHA remontarem aos princípios do século xx, desconhecemos ainda em grande medida a natureza exacta desta alteração neurobiológica. Desenvolvimento. As denominações distintas utilizadas para fazer referência a esta alteração não contribuíram precisamente para fazer luz sobre a doença. Actualmente, são utilizados dois termos para esta alteração: a perturbação por défice de atenção e hiperactividade.*

ractividad (TDAH), que se caracteriza por inatención, impulsividad e hiperactividad, y el THA. En cualquier caso, sería la conducta hiperactiva la que llevaría a los padres a solicitar ayuda especializada. Así, puesto que no existen marcadores biológicos, el diagnóstico del niño con hiperactividad se establece a partir de entrevistas y cuestionarios realizados al niño, a los padres y a los educadores. Esto ha llevado, en ocasiones, a agrupar bajo la misma denominación niños que difieren en sus manifestaciones comportamentales, en la etiología del trastorno o en la respuesta al tratamiento. Conclusiones. Se hace evidente, por tanto, la necesidad de establecer subgrupos que permitan delimitar con claridad la neurobiología del THA. Sin duda, contribuirá a ello la aproximación al estudio de este trastorno a través de distintas perspectivas y metodologías (genéticas, neuroanatómicas, neuroquímicas o neurofisiológicas) que posibiliten, además, el desarrollo de alternativas terapéuticas eficaces a largo plazo. [REV NEUROL 2003; 36: 555-65]

**Palabras clave.** Dopamina. Fluoxetina. Genes. Metilfenidato. Neuroimagen. Serotonina.

hiperactividade (PDAH), caracterizada por desatenção, impulsividade e hiperactividade, e a PHA. Em qualquer caso, seria a conduta hiperactiva a que levaria os pais a solicitar ajuda especializada. Assim, posto que não existem marcadores biológicos, o diagnóstico da criança com hiperactividade é estabelecido a partir de entrevistas e questionários realizados à criança, aos pais e aos educadores. Isto levou, por vezes, a agrupar sob a mesma denominação crianças que diferem nas suas manifestações comportamentais, na etiologia da perturbação ou na resposta ao tratamento. Conclusões. Torna-se evidente, portanto, a necessidade de estabelecer subgrupos que permitam delimitar com clareza a neurobiologia da PHA. Sem dúvida, contribuirá para isso a aproximação do estudo desta perturbação através de perspectivas distintas e metodologias (genéticas, neuroanatómicas, neuroquímicas ou neurofisiológicas) que possibilitem, ainda, o desenvolvimento de alternativas terapêuticas eficazes a longo prazo. [REV NEUROL 2003; 36: 555-65]

**Palavras chave.** Dopamina. Fluoxetina. Genes. Metilfenidato. Neuroimagem. Serotonina.