

## Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: perspectiva desde el neurodesarrollo

Alberto Fernández-Jaén, Sara López-Martín, Jacobo Albert, Daniel Martín Fernández-Mayoralas, Ana Laura Fernández-Perrone, Beatriz Calleja-Pérez, Sonia López-Arribas

**Introducción.** Los trastornos del neurodesarrollo engloban a un grupo heterogéneo de trastornos como la discapacidad intelectual, el trastorno del espectro autista o los trastornos específicos del aprendizaje, entre otros. La reciente inclusión en las clasificaciones internacionales del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) dentro de los trastornos del neurodesarrollo parece claramente justificada atendiendo a variables neurobiológicas y clínicas.

**Desarrollo.** El carácter dimensional y la distribución de diferentes síntomas en la población caracterizan a la mayoría de los trastornos del neurodesarrollo. Se revisan estos aspectos, particularmente desde la sintomatología y neuropsicología en el TDAH. El carácter sintomático dimensional del TDAH contrasta con los criterios diagnósticos de este trastorno de acuerdo a diferentes clasificaciones o guías clínicas. Contrasta igualmente con los datos recogidos a través de diferentes exploraciones complementarias (escalas, tests...).

**Conclusiones.** El entendimiento del continuo clínico dentro de cada trastorno del neurodesarrollo (incluido el TDAH), entre los diferentes trastornos del neurodesarrollo, y entre los trastornos del neurodesarrollo y la normalidad, es esencial para la investigación, el diagnóstico y el abordaje de todos ellos. El desarrollo de instrumentos que avalen este componente dimensional es igualmente trascendental.

**Palabras clave.** Autismo. Discapacidad intelectual. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Trastornos del neurodesarrollo.

### Trastornos del neurodesarrollo: el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

La inclusión del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) dentro de los trastornos del neurodesarrollo ha quedado recogida en las últimas clasificaciones internacionales [1,2]. La mayoría de los trastornos del neurodesarrollo, incluido el TDAH, presentan una prevalencia inferior al 5-10% [3-6], lo que podría ser el resultado, al menos parcialmente, de una distribución normal de las habilidades cognitivas que subyacen tras ellos o de las propias características clínicas.

Teniendo en cuenta la naturaleza dimensional de los trastornos del neurodesarrollo y que gran parte de éstos no se originan por factores etiológicos únicos sino por la interacción de múltiples factores en distintos niveles (genéticos, ambientales, neurobiológicos o neuropsicológicos), no es sorprendente que no se haya encontrado un marcador biológico dicotómico (clínico frente a no clínico). La dimensionalidad y el carácter multifactorial del TDAH se pone de manifiesto en un reciente estudio con más de 4.000 niños (508 con diagnóstico de

TDAH según métodos estandarizados) que reveló la existencia de factores genéticos compartidos (derivados de influencias poligénicas) que contribuyen tanto a rasgos típicos de TDAH no patológicos en la población general como al propio TDAH [7]. La distinta modulación de estos genes por el ambiente (p. ej., consumo de alcohol o tabaco durante el embarazo por parte de la madre) y su diferente influencia en la estructura y función del cerebro conlleva además un incremento notable de la complejidad y la heterogeneidad del TDAH u otros trastornos del neurodesarrollo [8,9].

Tanto la CIE-10 como la CIE-11 mantienen un conjunto sintomático descriptivo en el cual la inatención y el exceso de actividad deben superar a lo esperado para la edad y el cociente intelectual del niño [2,10]. El DSM-5 conserva el carácter categórico y politético en el diagnóstico del TDAH, a pesar de haber entrado en la categoría de los trastornos del neurodesarrollo; son necesarios un número 'x' de síntomas para el diagnóstico, teniendo cada uno de los síntomas el mismo 'peso' en dicho diagnóstico [1,11]. Esta circunstancia se sigue desmarcando del carácter evolutivo de los síntomas. El TDAH,

Unidad de Neurología Infantil; Hospital Universitario Quirón Madrid; Centro CADE (A. Fernández-Jaén, D. Martín Fernández-Mayoralas, A.L. Fernández-Perrone). Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad Rey Juan Carlos; Centro Neuromotiva (S. López-Martín). Facultad de Psicología; Universidad Autónoma de Madrid (J. Albert). Atención Primaria de Pediatría; Centro de Salud Doctor Cirujas (B. Calleja-Pérez). Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil; Hospital Gómez Ulla; Centro CADE (S. López-Arribas). Madrid, España.

#### Correspondencia:

Dr. Alberto Fernández Jaén.  
Hospital Universitario Quirón.  
Diego de Velázquez, 1. E-28223  
Pozuelo de Alarcón (Madrid).

#### E-mail:

aferjaen@telefonica.net

#### Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Acceptado tras revisión externa:  
17.02.17.

#### Cómo citar este artículo:

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.

© 2017 Revista de Neurología

así como otros trastornos del neurodesarrollo, se explican indudablemente mejor desde una aproximación dimensional que categórica (o al menos combinando ambos modelos). Así, se ha observado que la gravedad de los síntomas de hiperactividad/impulsividad o de inatención se asocia de manera progresiva con cambios en la conectividad estructural y funcional del cerebro [12,13], cambios en la neuroanatomía [14] o cambios en el funcionamiento de procesos neuropsicológicos [15]. Por tanto, el TDAH constituiría el extremo de una distribución continua de los síntomas y de las alteraciones genéticas, neurobiológicas y neuropsicológicas relacionadas [7,13-15]. La dimensionalidad y el carácter hereditario del TDAH se hace especialmente patente en los estudios con niños con desarrollo típico, niños con TDAH y sus hermanos sin TDAH, en donde se observa una intensificación sintomática y una disfunción neurobiológica/neuropsicológica progresiva (niños con desarrollo típico < hermanos sin TDAH < niños con TDAH) [16]. Igualmente, podemos observar la persistencia de síntomas en la edad adulta, y particularmente en adultos jóvenes, y la repercusión que siguen generando. Recientemente se ha cuestionado si el TDAH de adulto es realmente un trastorno del neurodesarrollo. Moffitt et al, a través del seguimiento de 1.037 individuos desde su nacimiento, pudieron confirmar la presencia de TDAH en el 3% de los adultos; sin embargo, el 90% de estos pacientes no tenían una historia previa de TDAH en la infancia [17]. Podríamos estar observando una fenocopia en adultos, sin historia de TDAH en la infancia [18,19].

Sin embargo, aunque los criterios diagnósticos actuales seleccionan o describen a un 5-7% de la población infantojuvenil [20], desconocemos si este grupo representa realmente el extremo más bajo en una distribución normal, caracterizado por peores habilidades ejecutivo-atencionales, o si simplemente, la sintomatología del TDAH sigue esta distribución o no. Si, como se ha detallado, las habilidades cognitivas siguen una distribución normal [6,21-24], desconocemos si la evaluación de las funciones ejecutivo-atencionales podrían apoyar con discretos puntos de corte este diagnóstico.

Se ha detallado en repetidas ocasiones la elevada sensibilidad y especificidad de ciertas pruebas cognitivas, particularmente en contraste con el cociente intelectual del individuo, en relación al diagnóstico del TDAH [25-28]. Sin embargo, un 20-25% de niños y adolescentes con TDAH, atendiendo a los criterios actuales, no muestran problemas ejecutivo-atencionales en la psicometría. Desconocemos si estos casos son una fenocopia del TDAH o un

subtipo dentro de este trastorno; estos casos, adicionalmente, parecen mostrar una menor respuesta al tratamiento farmacológico y un desarrollo cortical propio de individuos control sin TDAH [29,30]. En la misma línea, podemos observar en la consulta que pacientes con marcados problemas escolares o sociales, que no cumplen criterios clínicos del TDAH, muestran dificultades atencionales marcadas en la evaluación psicométrica; estos casos acaban tipificados dentro de los apartados 'otro TDAH especificado' o 'TDAH no especificado' [1].

### El TDAH y sus síntomas: evaluación desde la normalidad

El enfoque dimensional clínico explicaría el hecho de que comportamientos típicos del TDAH (falta de atención, inquietud, impulsividad) o del trastorno del espectro autista (déficits sociales) se observen en un grado variable y continuo en la población general y que incluso dentro de las personas con el trastorno existan grados de gravedad sintomática. Sería similar a lo que ocurre con la distribución observada en la población con respecto al funcionamiento intelectual (medido a través del cociente intelectual), en donde se establece el diagnóstico clínico de discapacidad intelectual en aquellos individuos de la población que muestren bajas puntuaciones (por debajo de la media en más de dos desviaciones estándares) y problemas funcionales (conducta adaptativa). El reto consiste en determinar los umbrales clínicos dentro del continuo (ya sea en medidas comportamentales o neurobiológicas) asociados con un riesgo progresivo (funcional) derivado del TDAH [31]. El establecimiento de estos umbrales sobre medidas continuas es una práctica habitual en el contexto médico.

El primer requisito para el diagnóstico de TDAH es la presencia de los síntomas de inatención o de hiperactividad/impulsividad en un grado que no concuerde con el nivel de desarrollo [1]. Aunque el criterio es claro en su definición, no especifica qué grado de discordancia es necesario cumplir para determinar que la frecuencia o intensidad sintomática es clínicamente significativa. Como se ha señalado, niños (también adolescentes y adultos) con desarrollo típico muestran los síntomas en cierto grado, por lo que resulta compleja y arbitraria la toma de decisiones.

La entrevista clínica y la interpretación conjunta de todos los datos recogidos durante la evaluación serán clave para confirmar o descartar las hipótesis diagnósticas y realizar el diagnóstico diferencial. Resulta igualmente fundamental cuantificar el grado

de disfunción para reducir la arbitrariedad de la decisión clínica sobre la presencia o no de una repercusión funcional significativa [31]. Las escalas de síntomas específicas del TDAH se han incorporado de manera habitual a esta evaluación. Todas ellas se basan parcialmente o totalmente en los síntomas definidos por el DSM, pero muestran importantes diferencias psicométricas que pueden tener implicaciones clínicas relevantes. Es importante señalar que la mayoría de escalas utilizadas para evaluar los síntomas del TDAH, y otras escalas que evalúan psicopatología general, muestran distribuciones no normales, caracterizadas por la presencia de asimetrías positivas y curtosis positivas (distribuciones leptocúrticas). Distribuciones de este tipo son esperables porque las escalas se centran en evaluar sólo una parte del continuo del comportamiento (los déficits o síntomas). Así, la mayoría de la población mostraría valores entre las dos primeras categorías de respuesta (los síntomas no están presentes o rara vez), mientras que unos pocos casos (aquellos con TDAH o en riesgo) se encontrarían en las dos restantes categorías (presentan los síntomas 'a menudo' o 'muy a menudo'). El principal problema de escalas con distribuciones no normales es que se interpreten asumiendo normalidad (p. ej., asumiendo que dos desviaciones estándares de la media o una puntuación *T* de 70 equivale a un percentil 98). Por ello, en estas escalas es recomendable acudir a los percentiles empíricos derivados de las distribuciones reales de los datos. Además, estas escalas no reflejarían en su totalidad la dimensionalidad de las conductas evaluadas, agrupando artificialmente a individuos que en realidad mostrarían diferencias al respecto.

### TDAH y cognición: evaluación desde la normalidad

Entre los posibles candidatos a endofenotipos del TDAH se encuentran varios procesos neuropsicológicos como las funciones ejecutivas, la motivación, la regulación del *arousal* o la motivación/procesamiento de la recompensa y el castigo; estos procesos son cuantificables a través de diferentes tareas cognitivas [25-28]. El empleo conjunto de la entrevista, escalas y pruebas neuropsicológicas podría incrementar la capacidad discriminativa de individuos con TDAH frente a individuos sin este trastorno [25-28]. La objetividad, sensibilidad y especificidad de estas tareas las validan como instrumentos complementarios, si bien su especificidad frente a otras poblaciones clínicas es más baja.

Aunque los tests de funcionamiento intelectual y rendimiento suelen mostrar distribuciones normales que recogen mejor el concepto de dimensionalidad de los trastornos del neurodesarrollo, las medidas neuropsicológicas señaladas suelen presentar distribuciones asimétricas positivas. De nuevo, el grado de gravedad de los déficits debe establecerse en función del grupo normativo (existen baremos específicos para cada rango de edad) utilizando las puntuaciones transformadas derivadas de la distribución original (p. ej., percentiles empíricos).

### Conclusiones

Numerosas evidencias clínicas, genéticas, anatómicas y cognitivas respaldan la clasificación del TDAH como un trastorno del neurodesarrollo. Sin embargo, el carácter dimensional que se observa en la mayor parte de trastornos del neurodesarrollo no queda aparentemente bien recogido en los criterios diagnósticos del TDAH. Tanto este carácter continuo como la distribución sintomática en la población han sido pobremente estudiados en el TDAH. Se deberá seguir investigando en el empleo de instrumentos clínicos y cognitivos que respalden el componente dimensional de los trastornos del neurodesarrollo.

### Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. World Health Organization. ICD-11 beta draft (mortality and morbidity statistics). URL: <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>.
3. Shalev RS, Auerbach J, Manor O, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 (Suppl 2): 1158-64.
4. Bishop DV, Hayiou-Thomas ME. Heritability of specific language impairment depends on diagnostic criteria. *Genes Brain Behav* 2008; 7: 365-72.
5. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 419-36.
6. Shaywitz SE, Escobar MD, Shaywitz BA, Fletcher JM, Makuch R. Evidence that dyslexia may represent the lower tail of a normal distribution of reading ability. *N Engl J Med* 1992; 326: 145-50.
7. Stergiakouli E, Martin J, Hamshere ML, Langley K, Evans DM, St. Pourcain B, et al. Shared genetic influences between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) traits in children and clinical ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 322-7.
8. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Quiñones-Tapia D, Calleja-Pérez B, García-Segura JM, Arribas SL, et al. Cortical thickness in fetal alcohol syndrome and attention deficit disorder. *Pediatr Neurol* 2011; 45: 387-91.
9. Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Jaén A, Muñoz-Jareño N, Calleja-Pérez B, Arroyo-González R. Fetal alcohol syndrome, Tourette syndrome, and hyperactivity in nine adopted children. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 110-6.

10. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación internacional de enfermedades, décima edición (CIE-10). Washington DC: OPS; 1995.
11. Artigas-Pallarés J. ¿Sabemos qué es un trastorno? Perspectivas del DSM-5. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S59-69.
12. Wu ZM, Bralten J, Cao QJ, Hoogman M, Zwiers MP, An L, et al. White matter microstructural alterations in children with ADHD: categorical and dimensional perspectives. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 572-80.
13. Oldehinkel M, Beckmann CF, Pruim RH, Van Oort ES, Franke B, Hartman CA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms coincide with altered striatal connectivity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016; 1: 353-63.
14. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 143-51.
15. Salum GA, Sonuga-Barke E, Sergeant J, Vandekerckhove J, Gadelha A, Moriyama TS, et al. Mechanisms underpinning inattention and hyperactivity: neurocognitive support for ADHD dimensionality. *Psychol Med* 2014 ;44: 3189-201.
16. Van Rooij D, Hoekstra PJ, Mennes M, Von Rhein D, Thissen AJ, Heslenfeld D, et al. Distinguishing adolescents with ADHD from their unaffected siblings and healthy comparison subjects by neural activation patterns during response inhibition. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 674-83.
17. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 967-77.
18. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 1295-303.
19. Castellanos FX. Is adult-onset ADHD a distinct entity? *Am J Psychiatry* 2015; 172: 929-31.
20. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 490-9.
21. Bishop DVM, Leonard LB. Speech and language impairments in children: causes, characteristics, intervention and outcome. Hove, UK: Psychology Press; 2000.
22. Morris R, Blashfield R, Satz P. Developmental classification of reading-disabled children. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8: 371-92.
23. Hadders-Algra M. Developmental coordination disorder: is clumsy motor behavior caused by a lesion of the brain at early age? *Neural Plast* 2003; 10: 39-50.
24. Evans DW, Lazar SM, Boomer KB, Mitchel AD, Michael AM, Moore GJ. Social cognition and brain morphology: implications for developmental brain dysfunction. *Brain Imaging Behav* 2015; 9: 264-74.
25. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Moreno-Acero N, Muñoz-Jareño N. Efectos del metilfenidato en los procesos cognitivo-atencionales. Uso de los tests de ejecución continua. *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl 1): S47-9.
26. Jakhra S. The value of objective measures for the diagnosis of ADHD. *ADHD in Practice* 2015; 7: 11-4.
27. Coghill D. Assessment. In Banaschewski T, Zuddas A, eds. ADHD and hyperkinetic disorder. Oxford, NY: Oxford University Press; 2015. p. 29-44.
28. Gordon M, Barkley RA, Lovett BJ. Tests and observational measures. In Barkley RA, ed. Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. 3 ed. New York: Guilford Press; 2006. p. 369-88.
29. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Pardos A, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N. Clinical and cognitive response to extended-release methylphenidate (Medikinet) in attention deficit/hyperactivity disorder: efficacy evaluation. *Adv Ther* 2009; 26: 1097-110.
30. Mattfeld AT, Whitfield-Gabrieli S, Biederman J, Spencer T, Brown A, Fried R, et al. Dissociation of working memory impairments and attention-deficit/hyperactivity disorder in the brain. *Neuroimage Clin* 2016; 10: 274-82.
31. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Calleja-Pérez B, Albert J, Lopez-Martín S, et al. Disfunción en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: evaluación y respuesta al tratamiento. *Rev Neurol* 2016; 62 (Supl 1): S79-84.

### Attention deficit hyperactivity disorder: from a neurodevelopmental perspective

**Introduction.** Neurodevelopmental disorders cover a heterogeneous group of disorders such as intellectual disability, autism spectrum disorders or specific learning difficulties, among others. The neurobiological and clinical variables seem to clearly justify the recent inclusion of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) as a neurodevelopmental disorder in the international classifications.

**Development.** Neurodevelopmental disorders are characterised by their dimensional nature and the distribution of the different symptoms in the population. These aspects are reviewed, specifically from the perspective of the clinical features and the neuropsychology of ADHD. The dimensional symptomatic nature of ADHD contrasts with the diagnostic criteria of this disorder according to different classifications or clinical guidelines. It also contrasts with the data collected by means of different complementary examinations (scales, tests, etc.).

**Conclusions.** It is essential to understand the clinical continuum within each neurodevelopmental disorder (including ADHD), among the different neurodevelopmental disorders, and among the neurodevelopmental disorders and normality for their research, diagnosis and management. The development of instruments that provide support for this dimensional component is equally significant.

**Key words.** Attention deficit hyperactivity disorder. Autism. Intellectual disability. Neurodevelopmental disorders.