

## **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y patología dual. Neurobiología y factores comunes de vulnerabilidad**

### **Attention deficit hyperactivity disorder and dual pathology. Neurobiology and shared vulnerability factors**

**Fernando Andrés España<sup>1</sup>, Giovanna Legazpe García<sup>1</sup>, Monica Miñano Meneres<sup>1</sup>,  
Julia Cebrián Gallardo<sup>1</sup>, Román Calabuig Crespo<sup>1</sup> y José Martínez-Raga<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica, Hospital Universitario Dr. Peset.

<sup>2</sup> Universidad de Valencia y Universidad Cardenal Herrera CEU.

Recibido: 11/04/2015; Aceptado: 15/04/2016.

#### **Resumen**

Los pacientes con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) presentan una elevada prevalencia de trastorno por consumo de sustancias (TCS), a la vez que los sujetos con TCS presentan con mayor frecuencia de la esperada un diagnóstico comórbido con TDAH, dificultando la clínica, evolución, pronóstico y por tanto el abordaje terapéutico. En el presente trabajo se pretende explorar la relación entre el TDAH y los TCS, fundamentalmente desde el punto de vista neurobiológico, mostrando factores y sustratos cerebrales comunes, genes implicados, precipitantes de ambas manifestaciones, así como la relación con la neurobiología de los circuitos de recompensa. La alta comorbilidad del TDAH con los TCS, indica tal como evidencian estudios de neuroimagen, estudios genéticos y estudios de experimentación, algunos sustratos neurobiológicos subyacentes compartidos, si bien sobre todo parece existir una influencia a nivel genético que se traduciría en alteraciones neuroquímicas, neuroanatómicas y neurofisiológicas comunes. Conociendo estos sustratos se podrá aumentar la comprensión de la patología dual en un futuro y ayudar en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

#### **Palabras Clave**

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); trastornos por uso de sustancias; patología dual; neurobiología; factores de vulnerabilidad.

— Correspondencia a: \_\_\_\_\_  
Dr. Fernando Andrés España  
e-mail: fae\_medic@hotmail.com



## **Abstract**

Patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) have a high prevalence of substance use disorder (SUD), and likewise individuals with SUD show more commonly than expected a comorbid diagnosis of ADHD, thus presenting a more complex symptom presentation, clinical outcome and overall prognosis, as well as a more difficult management. In the present paper, it is aimed to explore the evidence on the relationship between ADHD and SUDs, focusing on the neurobiological basis, discussing common brain factors and substrates, genes involved, shared precipitating factors to both disorders, as well as the neurobiology of the reinforcement pathway. The elevated comorbidity of SUD with ADHD, indicates, as shown in neuroimaging, genetic and experimental studies, the presence of some shared underlying neurobiological substrates. In particular, there appears to exist a strong genetic influence that may underlie a series of common neurochemical, neuroanatomical and neurophysiological alterations. A better understanding of these substrates would be of great help to an improved learning of this dual diagnosis in a future and help in its diagnosis and treatment.

## **Key Words**

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); substance use disorders; dual diagnosis; neurobiology; vulnerability factors.

## **I. INTRODUCCIÓN**

El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se define como un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave de lo que se observa típicamente en individuos a un nivel comparable del desarrollo. Se trata de una patología de inicio en la infancia, para cuyo diagnóstico es necesario que el deterioro causado por los síntomas debe estar presente en al menos dos ámbitos de la vida del sujeto, en los que se aprecia una clara interferencia con el funcionamiento académico, social o familiar (American Psychiatric Association, 2013). El TDAH se clasifica en tres subtipos o presentaciones, tal como se hace referencia en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), según la combinación de síntomas predominantes, coincidiendo en la

prevalencia tanto en la edad como en el género (Grevet et ál., 2006). La presentación predominantemente combinada, con síntomas de inatención e hiperactividad-impulsividad, es el subtipo clínico más frecuente (51-65%) y con mayor gravedad clínica asociada (Faraone, Biederman, Weber y Russell, 1998). Los síntomas de TDAH pueden persistir tanto en la adolescencia como en la edad adulta, de hecho, estudios longitudinales revelan que más del 30% presenta el síndrome completo todavía en la edad adulta, alcanzando el 65% la persistencia a lo largo del tiempo de síntomas significativos de TDAH, aunque no se cumplan los criterios diagnósticos completos (Faraone, Biederman y Mick, 2006).

El TDAH es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la infancia. En el DSM-5 se estima que la prevalencia en niños en edad



escolar es de alrededor del 3-7% (American Psychiatric Association, 2013). En un estudio internacional realizado en 10 países de América, Europa y Oriente Medio, se encontró que la prevalencia aproximada de TDAH era del 1,2-7,3% de la población adulta a nivel mundial, siendo ligeramente más baja en los países de menor renta per cápita (1,9%), en comparación con los países con mayor renta per cápita (4,2%) (Fayyad et ál., 2007). Parece ser que, las diferencias en las cifras de prevalencia obtenidas en distintos estudios tras analizar resultados, guardan una mayor relación con cuestiones metodológicas que con variaciones reales geográficas, lo que apoya la idea de que el TDAH es un trastorno global independiente de la cultura o la localización geográfica (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman y Rohde, 2007). En cualquier caso, la prevalencia es superior por tanto a la de otros trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Esta prevalencia es aún mayor en estudios realizados con muestras clínicas, tanto de pacientes con TCS como con otros trastornos psiquiátricos. Estudios en población clínica adulta revelan una prevalencia entre el 16.8% y el 20% (Kooij et ál., 2012).

El TDAH presenta una elevada comorbilidad psiquiátrica a lo largo de las diversas etapas de la vida, estimándose que aproximadamente un 70% de pacientes con TDAH presenta al menos otro trastorno psiquiátrico comórbido (Kooij et ál., 2012; Larson, Russ, Kahn y Halfon, 2011; Sobanski, 2006). En la infancia y adolescencia, los trastornos de conducta, el trastorno negativista desafiante, los trastornos del aprendizaje, los trastornos de ansiedad y los trastornos del estado de ánimo constituyen las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes (Larson, Russ, Kahn y Halfon, 2011). En el adulto se ha observado que además existe un mayor riesgo de sufrir trastornos de personalidad (sobre todo los trastornos antisocial, límite e histriónico) y trastornos por uso de sustancias (TCS)

(McGough et ál., 2005; Schubiner, 2005). En particular, se ha observado como los pacientes con TDAH presentan una elevada prevalencia de TCS, a la vez que los sujetos con TCS presentan con mayor frecuencia de la esperada un diagnóstico comórbido con TDAH, dificultando la clínica, evolución, pronóstico y por tanto el abordaje terapéutico (Schubiner, 2005; van Emmerik-van Oortmerssen et ál., 2012).

La vulnerabilidad es la propensión a adquirir un tipo de alteración. Se conoce actualmente la existencia de una base común formada por el estrés, el eje hipotálamo hipofisario-adrenal y la actividad dopaminérgica mesolímbica en la vulnerabilidad del sujeto al consumo de drogas, implicada al menos en parte en diferentes trastornos psiquiátricos y por lo tanto también en el TDAH (Brady y Sinha, 2005). En el presente trabajo se pretende explorar la relación entre el TDAH y los TCS, fundamentalmente desde el punto de vista neurobiológico, cómo y donde confluyen, mostrando factores y sustratos cerebrales comunes, genes implicados, precipitantes de ambas manifestaciones, así como la relación con la neurobiología de los circuitos de recompensa y la vulnerabilidad genética común.

## 2. MATERIALES Y MÉTODO

Se realizaron amplias búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed y Embase con el objetivo de identificar aquellos trabajos potencialmente relevantes, publicados en inglés o en español en revistas revisadas por pares antes del 15 de Febrero de 2015. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: ["ADHD" o "Attention Deficit Disorder" o "Attention Hyperactivity Disorder" o "Hyperactivity" o "hyperkinetic disorder"] y ["substance use disorder"] y ["genetics" o "environmental factors" o "neurobiology"]



o “prefrontal cortex” o “dopamine”]. No hubieron restricciones en la selección de artículos en relación a estado o tipo de publicación o en el diseño de los estudios. Los títulos y los abstracts fueron cribados para su inclusión o exclusión y subsiguientemente se obtuvo el texto completo de los trabajos.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Relación entre TCS y TDAH

Tal como se evidencia en un meta-análisis, se estima que alrededor del 20-30% de los sujetos con TCS en muestras clínicas cumplirían criterios de TDAH (van Emmerik-van Oortmerssen et ál., 2012). De hecho, en un posterior estudio multicéntrico internacional el TDAH está presente entre el 5,4 y el 31,3% dependiendo del país y del tipo de sustancia (van de Glind, Konstenius, Koeter, van Emmerik-van Oortmerssen, Carpentier, y Kaye, 2014). Los niños con TDAH presentan alrededor del doble de probabilidad que los niños sin TDAH de desarrollar un TCS (Lee, Humphreys, Flory, Liu y Glass, 2011), asociándose además con un consumo más frecuente, grave y con mayor comorbilidad psiquiátrica, con un curso más grave y una peor evolución de la patología dual (Martínez-Raga, Knecht, de Alvaro, Szerman y Ruiz, 2013; Schubiner, 2005). La elevada prevalencia de TCS en pacientes con TDAH tanto adolescentes como adultos y a su vez, las altas tasas de de TDAH en sujetos con TCS, tal como se evidencia en múltiples estudios, sugieren que el TDAH podría tratarse de un factor de riesgo independiente para desarrollar un trastorno por consumo de nicotina, alcohol u otras sustancias (Martínez-Raga et ál., 2013). Además, la presencia de trastorno disocial o antisocial, de un trastorno de conducta, la persistencia de síntomas de TDAH o au-

sencia de tratamiento con estimulantes en la infancia, se consideran factores de riesgo de TCS en sujetos con TDAH (Charach, Yeung, Climans y Lillie, 2011; Lee et ál., 2011).

En relación al subtipo o presentación predominante del trastorno, diferentes estudios coinciden en que el subtipo combinado es el que se asocia con un significativo mayor riesgo de desarrollar un TCS (Sobanski et ál., 2008). De hecho, los síntomas de hiperactividad-impulsividad parecen ser los que mejor predicen tanto el inicio del consumo como la aparición de TCS, si bien, otros estudios no han observado diferencias entre los subtipos de TDAH en el riesgo de desarrollar un TCS (Martínez-Raga et ál., 2013).

Los diferentes estudios ofrecen resultados diversos según se relacione el TDAH con un tipo de sustancia u otra. De este modo, los niños con TDAH presentan un riesgo de 1,35-1,7 veces mayor de presentar abuso o dependencia de alcohol siendo adultos, habiéndose detectado tasas del 17-45% de problemas con alcohol en adultos con TDAH y a su vez, entre el 19 y el 42% de pacientes con trastorno por uso de alcohol presenta un TDAH (Ohlmeier et ál., 2008). El género femenino, la existencia de un trastorno de conducta en la infancia y la edad avanzada al inicio del tratamiento con estimulantes, aumentan el riesgo de abuso de alcohol (Dalsgaard, Mortensen, Frydenberg y Thomsen, 2014). Por su parte, el cannabis es la sustancia más consumida en pacientes con TDAH, de modo que el TDAH confiere un aumento del 1,5 en el riesgo de desarrollar un trastorno por uso de cannabis en la adolescencia o edad adulta (Charach et ál., 2011; Lee et ál., 2011). Se ha estimado que la prevalencia de TDAH en sujetos con dependencia de cocaína es del 10-35% (Carroll y Rounsaville, 1993; Levin, Evans y Kleber, 1998; Perez de los Cobos et ál., 2011), habiéndose mostrado



que éstos son una subpoblación de sujetos más impulsivos en comparación con los pacientes TDAH sin dependencia de cocaína (Crunelle, Veltman, van Emmerik-van Oortmerssen, Booij y van den Brink, 2013). Sin embargo, en un meta-análisis la cocaína se ha asociado con una menor comorbilidad con el TDAH en comparación con otro tipo de sustancias (van Emmerik-van Oortmerssen et ál., 2012). Con respecto al tabaco, los individuos con TDAH empiezan a fumar más jóvenes, fuman más cantidad y presentan más dificultades para abandonar el consumo (Gray y Upadhyaya, 2009). Además, presentan casi el triple de posibilidades de desarrollar dependencia de nicotina en la adolescencia o edad adulta en comparación con los sujetos sin TDAH (Lee et ál., 2011).

### 3.2. Factores etiológicos del TDAH

El TDAH es considerado como un trastorno de naturaleza multifactorial que se produce como consecuencia de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y sociales, que parece que podría generar una vulnerabilidad a desarrollar el trastorno (Cunill y Castells, 2015). Aunque no se ha establecido todavía una asociación causal clara con ninguno de estos factores, se considera que el componente genético es esencial en la etiología del TDAH, habiéndose observado un mayor riesgo de desarrollar el trastorno en familiares de primer grado, situando la heredabilidad alrededor del 75-80% (Stergiakouli y Thapar, 2010), superior a otros trastornos psiquiátricos, incluyendo la esquizofrenia o el trastorno bipolar. De hecho, el TDAH es considerado un trastorno poligénico, con al menos 50 genes involucrados en su etiopatogenia, lo que explicaría la heterogenicidad de las presentaciones del TDAH y de su comorbilidad psiquiátrica (Wallis, Russell y Muenke, 2008).

Respecto a las bases genéticas se ha encontrado una implicación de los sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos y factores neurotróficos (Faraone et ál., 2005; Ribasés et ál., 2009). Sin embargo, los más estudiados han sido los relacionados con las vías dopaminérgicas, en particular los del transportador de la dopamina DAT<sub>1</sub>, de los receptores D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub> y de la enzima dopamina betahidroxilasa (Faraone et ál., 2005; Li, Sham, Owen y He, 2006). Los factores neurotróficos son proteínas segregadas que modulan el crecimiento, la diferenciación, la reparación y la supervivencia de las neuronas; algunos tienen otras funciones, como cierto papel en la neurotransmisión y en la reorganización sináptica que tiene lugar en el aprendizaje y en la memoria. Se han propuesto también otros genes candidatos entre los cuales se incluyen el SNAP-25 o los genes del transportador y del receptor 1B de la serotonina (Faraone et ál., 2005).

A pesar de la importancia de los factores genéticos, aproximadamente un 20% de la varianza de los síntomas del TDAH están causados por factores ambientales (Schilling, Walsh y Yun, 2011). Entre ellos cabe destacar la exposición prenatal a la marihuana, al tabaco o a plomo que se han relacionado con un mayor riesgo de aparición de síntomas de TDAH (Cunill y Castells, 2015). En cualquier caso, los factores genéticos se ven influidos en gran medida por los factores ambientales, necesarios en parte para que se manifieste el trastorno. Entre los factores que se han relacionado con la presencia y gravedad del TDAH se incluyen factores de riesgo prenatal, como la exposición a sustancias tóxicas, el estado de salud de la madre o las circunstancias del parto (Amiri, Malek, Sadegfard y Abdi, 2012), niveles elevados de estrés psicológico en la madre (Van Batenburg-Eddes et ál., 2013), adversidades psicosociales, como problemas familiares o clase social desfavorecida, o la privación del afecto en edades tempranas también (Sagiv, Epstein, Bellinger y Korrnick, 2013).



### **3.3. TDAH y patología dual. Factores de vulnerabilidad**

Tal como se ha mencionado, múltiples estudios epidemiológicos y clínicos dejan constancia de la relación existente entre el TDAH y el abuso de sustancias; esto ha constituido una nueva entidad conocida como patología dual, relevante desde el punto de vista clínico, diagnóstico y terapéutico. Debido a las características del TDAH, existen una serie de déficits neuropsicológicos que afectará de forma variable, a las capacidades de los individuos para afrontar eficientemente las exigencias del entorno (Klein et ál., 2012). Esto provoca un aumento de la vulnerabilidad hacia estresores ambientales, teniendo más probabilidad de implicarse en situaciones adversas y conflictivas (Cunill y Castells, 2015). El rendimiento académico, el funcionamiento laboral, la adaptación social y condiciones familiares y de pareja se ven deterioradas de forma significativa (Klein et ál., 2012). Un alto porcentaje de pacientes con TDAH presentará una comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos (Kooij et ál., 2012).

No existe un único modelo explicativo, en el estudio del TDAH y la comorbilidad con el abuso de sustancias. Se ha podido objetivar como en diferente medida, cada uno de los distintos modelos puede estar presente, relacionándose entre sí y dando como resultado diferentes manifestaciones de la enfermedad. Entre los factores etiopatogénicos relacionados el riesgo de desarrollar un TDAH y un TCS comórbido se incluyen mecanismos neurobiológicos comunes, el deterioro en el funcionamiento psicosocial, académico y laboral o la comorbilidad asociada, determinados rasgos y síntomas como la impulsividad o la baja autoestima, las alteraciones neuropsicológicas características del TDAH o la hipótesis de la automedicación, también juegan un papel importante (Curatolo, D'agati y Moavero, 2010; Martínez-Raga et ál., 2013).

#### **3.3.1. Naturaleza de la asociación TDAH – patología dual**

La asociación entre TDAH y el abuso de sustancias se ha explicado desde cinco enfoques diferentes, aunque no excluyentes entre sí (Martínez-Raga et ál., 2013; Wilens, 2004; Wilens, 2007) (Tabla 1). Por una parte pueden existir en el funcionamiento psicosocial, familiar, académico y laboral como consecuencia tanto del TDAH como de TCS y que también empeoran y persisten como consecuencia de esta patología dual. También la frecuente comorbilidad asociada tanto al TDAH como con los TCS, con múltiples diagnósticos psiquiátricos, como los trastorno de conducta, incluyendo el trastorno negativista desafiante, un trastorno de la personalidad, un trastorno bipolar, los trastornos afectivos y de ansiedad aumentan la vulnerabilidad a desarrollar esta patología dual (Schubiner, 2005). Así mismo, determinados síntomas comunes al TDAH y a los TCS, como la impulsividad, fuertemente relacionada con el TDAH e íntimamente relacionada con los TCS, los problemas de baja auto-estima, la búsqueda de sensaciones y novedades o las alteraciones en el circuito de refuerzo son algunos de los rasgos que tienden a observarse en los sujetos tanto con TDAH como con TCS y que pueden aumentar el riesgo de desarrollar la patología dual (Wilens, 2004). También se ha postulado la existencia de alteraciones neuropsicológicas comunes y muy habituales tanto en sujetos con TDAH como en aquellos con TCS, tal como las dificultades en la atención sostenida y especialmente déficits en la función ejecutiva y que se asocian a su vez con repercusiones tales como un peor rendimiento académico y aparición de mayores problemas laborales (Biederman et ál., 2004).



**Tabla 1.** Factores explicativos de la asociación entre TDAH y los trastornos por uso de sustancias

<i>Deterioro en el funcionamiento psicosocial</i>
<i>Comorbilidad con otro trastornos mentales</i>
<i>Síntomas comunes y rasgos caracteriales asociados</i>
<i>Déficits en la esfera neuropsicológica</i>
<i>Hipótesis de la automedicación</i>

Por último, la comorbilidad del TDAH con los TCS se ha explicado también en función de la llamada hipótesis de la automedicación, según la cual el consumo de sustancias se produciría como un intento del paciente de compensar o aliviar los síntomas producidos por el trastorno psiquiátrico primario, en este caso el TDAH (Silva et ál., 2014; Wilens, 2007). Constituiría por lo tanto, una respuesta conductual del individuo, no solo por el TDAH sino por la comorbilidad que suele presentar (Martinez-Raga et ál., 2013; Wilens, 2007). Se ha observado que una parte importante de adolescentes mayores y adultos con TDAH consumen tabaco, alcohol u otras drogas de abuso para mejorar su estado de ánimo o el insomnio (Wilens et ál., 2007). Cabe recordar también los efectos de la nicotina sobre varias funciones cognitivas como atención, memoria de trabajo y función ejecutiva (Rezvani y Levin, 2001). También hay algunas evidencias de la preferencia del consumo de tabaco o drogas ilegales sobre el alcohol (van Emmerik-van Oortmerssen et ál., 2012), sin embargo, no se han observado claramente preferencias de drogas específicas por parte de los pacientes con TDAH o entre los subtipos de TDAH (Clure, C.; Brady, K.T.; Saladin, M.E.; Johnson, D.; Waid, R.; Rittenbury, M., 1999; Martinez-Raga et ál., 2013; Wilens, 2004), aspecto que podría entrar en conflicto con la automedicación.

### **3.3.2. Mecanismos neurobiológicos. Hallazgos comunes entre el TDAH y los TCS**

De forma consistente, los diferentes estudios que buscan encontrar una relación entre síntomas conductuales, inatención e impulsividad en el TDAH, han hallado alteraciones de la función cerebral, concretamente en la conectividad frontoestriatal y mesocortico límbico (Liston, Malter Cohen, Teslovich, Levenson y Casey, 2011; Ramos-Quiroga et ál., 2013). Por otro lado, estudios de neuroimagen estructural han descrito que los pacientes con TDAH podrían presentar una disminución de un 3-5% del volumen cerebral total respecto a los sujetos sanos, especialmente del hemisferio derecho (Castellanos et ál., 2002; Curatolo, D'agati y Moavero, 2010). De hecho, se han encontrado datos de que los sujetos con TDAH alcanzan un desarrollo similar a los sujetos sin TDAH, si bien, presentan un retraso en el engrosamiento cortical, especialmente en regiones prefrontales (Shaw et ál., 2007).

Por otra parte, se ha estudiado el metabolismo de la glucosa en áreas prefrontal y premotora del lóbulo frontal, encontrándose una alteración en las funciones ejecutivas en los TDAH (Mulligan, Knopik, Sweet, Fischer, Seidenberg y Rao, 2011), así como hipoperfusión e hipofuncionamiento de las regiones prefrontal y estriatal. El estudio



del metabolismo cerebral de la glucosa en dichas regiones mediante PET, permitió validar con una prueba de neuroimagen el diagnóstico de TDAH en la edad adulta y el trasfondo neurobiológico del trastorno (Zametkin et ál., 1990). Mediante resonancia magnética funcional se han encontrado resultados consistentes que demuestran una reducción en la activación del córtex ventrolateral prefrontal (Hart, Radua, Nakao, Mataix-Cols, Rubia, 2013). La corteza prefrontal tiene un importante papel en la regulación psicológica durante la adolescencia y su interacción con otras zonas especializadas de la sustancia blanca es crítica en la integración de las funciones cerebrales. La inmadurez de los tractos descritos en la adolescencia puede contribuir a la desinhibición y a las conductas de alto riesgo, incluyendo el TCS (Hyman y Nestler, 1996). Las áreas cerebrales implicadas son el córtex prefrontal, especialmente las áreas ventromedial y orbitofrontal relacionadas con la planificación y juicio; el estriado ventral, concretamente el núcleo accumbens, clave en el sistema de refuerzo, y la amígdala, fuente de lo emocional y de las respuestas condicionadas (Hyman y Nestler, 1996). Los sistemas fronto-subcorticales o el circuito cíngulo-fronto-parietal, también están involucrados en la neurobiología de los TCS, con afectación tanto a nivel funcional como estructural, tal como evidencian los estudios de neuroimagen (Bush, 2011; Volkow et ál., 2009). En parte, dichas alteraciones neuroanatómicas permitirían explicar los déficits a nivel atencional, así como en los sistemas de motivación y recompensa que presentan los pacientes con TDAH, los pacientes con TCS y aquellos con patología dual (Johansen et ál., 2009; Stark et ál., 2011). Por otra parte, el déficit de recompensa característico del TDAH se manifiesta por la aversión al retraso de la gratificación y por la preferencia por peque-

ñas recompensas inmediatas, y podría estar mediado por la menor disponibilidad de los receptores dopaminérgicos D2/D3 y del transportador de dopamina en sujetos con TDAH en dos regiones cerebrales claves para los sistemas de recompensa y motivación (el núcleo accumbens y el cerebro medio) (Volkow et ál., 2009).

El importante papel de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en la dependencia de sustancias, es un hecho contrastado. Se sabe que existe una asociación entre la actividad de las proyecciones dopaminérgicas al núcleo accumbens y la mayor predisposición al consumo de drogas (Koob y Bloom, 1988). Por otro lado, se ha puesto de manifiesto un hipofuncionalismo dopaminérgico en pacientes con TDAH, en los que se ha podido demostrar una reducción de la dopamina extracelular, así como un incremento de la densidad de los transportadores de dopamina y de las descargas neuronales incontroladas. Posiblemente esta disregulación dopaminérgica contribuya a empeorar la vulnerabilidad en sujetos dependientes, lo que podría explicar la utilización nuevamente, como herramienta de automedicación de los inhibidores de la recaptación de dopamina, como ciertos estimulantes, entre los que se encuentra la dopamina. (Silva et ál., 2014). Existen diferentes estudios que implican el transportador de dopamina del estriado (DAT) con el TDAH, y el TCS. Hay constancia de una menor disponibilidad de transportadores de dopamina estriatal al observar sujetos con TDAH y adicción a la cocaína, en comparación con sujetos TDAH sin adicción, lo que a su vez ha demostrado además, como el tratamiento con estimulantes ve reducida su eficacia en algunos estos casos (van Emmerik-van Oortmerssen et ál., 2012). En otro estudio con adolescentes, se comprobó como los sujetos con TDAH + TCS tenían menor densidad de DAT que aquellos con solo TDAH, pero mayor que





los pacientes con TCS únicamente. Se espere la posibilidad en este caso, de que el uso de cannabis y cocaína fuera la responsable de la baja densidad de DAT estriatal, lo que estaría en relación con las bases neurobiológicas de la teoría de la auto medicación del TDAH (Silva et ál., 2014).

La asociación entre el consumo de sustancias durante la gestación y la aparición de TDAH en el niño parece relacionarse predominantemente con factores de tipo genético (Thapar et ál., 2009). Desde este punto de vista, existen evidencias en diversos estudios con series amplias de sujetos, de una asociación entre el consumo de tabaco, alcohol u otras drogas por parte de la madre durante el embarazo y el mayor riesgo de TDAH en el niño (Bhatara, Loudenberg y Ellis R, 2006; Linnet, Dalsgaard, Obel, Wisborg, Henriksen y Rodríguez, 2003). En concreto, el consumo de tabaco durante el embarazo, parece incrementar por tres las probabilidades de padecer un diagnóstico clínico de TDAH; siendo mayor el riesgo cuanto mayor y más continuado es el consumo (Button, Maughan y McGuffin, 2007; Linnet, Dalsgaard, Obel, Wisborg, Henriksen y Rodríguez, 2003). Esto sería consistente con los estudios genéticos que han mostrado que algunos de los genes candidatos identificados en el TDAH también se han asociado con los TCS y sus fenotipos relacionados (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke y Coghill, 2010; Franke, Neale y Faraone, 2009).

#### 4. CONCLUSIONES

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno de inicio en la infancia y cuya persistencia en la edad adulta se estima entorno al 60 % de los individuos. Los estudios genéticos han mostrado una heredabilidad de hasta el 75 %, sugiriendo que una gran cantidad de genes,

cada uno con pequeño efecto, pero significativo, interactúa con los factores ambientales aumentando la susceptibilidad para el TDAH. En muchos de estos casos, existe gran repercusión a nivel familiar, laboral, académico o social, favoreciendo la aparición de comorbilidad, entre ellas, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, trastorno de personalidad y/o TCS. El consumo, el abuso y la adicción a la nicotina, el alcohol u otras sustancias es mayor en sujetos con TDAH y viceversa, tal como evidencian estudios de neuroimagen, estudios genéticos y estudios de experimentación. Diversos factores ayudan a entender la interrelación entre el TDAH y los TCS, entre los cuales se incluyen mecanismos neurobiológicos comunes, el deterioro en el funcionamiento psicosocial, académico y laboral o la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, si bien también parecen ser importantes determinados rasgos caracteriales y síntomas que con frecuencia aparecen con el TDAH y con los TCS como la impulsividad o la baja autoestima, las alteraciones neuropsicológicas características del TDAH, particularmente déficits en la función ejecutiva o la hipótesis de la automedicación (Klein et ál., 2012; Martínez-Raga, Knecht, de Alvaro, Szerman y Ruiz, 2013; Wilens, 2007; Wilens et ál., 2007).

Conociendo estos sustratos se podrá aumentar la comprensión de la enfermedad en un futuro y ayudar en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, sin embargo, actualmente los hallazgos de la investigación neurobiológica parecen estar lejos de poder ser aplicados en la práctica clínica diaria. Por otra parte, se requieren más estudios longitudinales para evaluar los efectos de la detección, el diagnóstico precoz y el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes en la reducción de las consecuencias negativas del TCS.



## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Amiri, S.; Malek, A.; Sadegfard, M.; Abdi, S. (2012). Pregnancy-related maternal risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder: a case-control study. *ISRN Pediatr*, 2012, 458064.

Banaschewski, T.; Becker, K.; Scherag, S.; Franke, B. y Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19, 237-257.

Bhatara, V.; Loudenberg, R.; Ellis, R. (2006). Association of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure: an exploratory study. *J Atten Disord*, 9, 515-522.

Biederman, J.; Monuteaux, M.C.; Doyle, A.E.; Seidman, L.J.; Wilens, T.E.; Ferrero, F.; Morgan, C.L.; Faraone, S.V. (2004). Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol*, 72, 757-766.

Brady, K.T.; Sinha, R. (2005). Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*, 162, 1483-1493.

Bush G. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 9, 1160-1167.

Button, T.M.M.; Maughan, B. y McGuffin, P. (2007). The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Hum Dev*, 83, 727-732.

Carroll, K.M.; Rounsaville, B.J. (1993). History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry*, 34: 75-82.

Castellanos, F.X.; Lee, P.P., Sharp, W.; Jeffries, N.O.; Greenstein, D.K.; Clasen, L.S.; Blumenthal, J.D.; James, R.S.; Ebens, C.L.; Walter, J.M.; Zijdenbos, A.; Evans, A.C.; Giedd, J.N. y Rapoport, J.L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288, 1740-1748.

Charach, A.; Yeung, E.; Climans, T.; Lillie, E. (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50, 9-21.

Clure C, Brady KT, Saladin ME, Johnson D, Waid R, Rittenbury M. (1999). Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use: symptom pattern and drug choice. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 25, 441-448.

Crunelle, C.L.; Veltman, D.J.; van Emmerik-van Oortmerssen, K; Booij, J; van den Brink W. (2013). Impulsivity in adult ADHD patients with and without cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 129: 18-24.

Cunill, R.; Castells, X. (2015). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Med Clin (Barc)*, 144(8):370-375.11

Curatolo, P.; D'agati, E.; Moavero, R. (2010). The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr*, 36, 79.

Dalsgaard, S.; Mortensen, P.B.; Frydenberg, M.; Thomsen, P.H. (2014). ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood - a naturalistic long-term follow-up study. *Addict Behav*, 39, 325-328.

Faraone, S.V.; Biederman, J.; Weber, W.; Russell, R.L. (1998). Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37, 185-193.

Faraone, S.V.; Perlis, R.H.; Doyle, A.E.; Smoller, J.W.; Goralnick, J.J.; Holmgren, M.A.; Sklar, P. (2005). Molecular genetics of



attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57: 1313-1323.

Faraone, S.V.; Biederman, J.; Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*, 36, 159-165.

Fayyad, J.; De Graaf, R.; Kessler, R.; Alonso, J.; Angermeyer, M.; Demeyttenaere, K.; De Girolamo, G.; Haro, J.M.; Karam, E.G.; Lara, C.; Lépine, J.P.; Ormel, J.; Posada-Villa, J.; Zaslavsky, A.M.; Jin, R. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 190, 402-409.

Franke, B.; Neale, B.M. y Faraone, S.V. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*, 126, 13-50.

Gray, K.M.; Upadhyaya, H.P. (2009). Tobacco smoking in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology and pharmacological approaches to cessation. *CNS Drugs*, 23, 661-668.

Grevet, E.H.; Bau, C.H.; Salgado, C.A.; Fischer, A.G.; Kalil, K.; Victor, M.M.; Garcia, C.R.; Sousa, N.O.; Rohde, L.A.; Belmonte-de-Abreu, P. (2006). Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256, 311-319.

Hart, H.; Radua, J.; Nakao, T.; Mataix-Cols, D.; Rubia, K. (2013). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*, 70, 185-198.

Hyman, S.E.; Nestler, E.J. (1996). Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry*, 153, 151-162.

Johansen, E.B., Killeen, P.R., Russell, V.A., Tripp, G., Wickens, J.R., Tannock, R.,

Williams, J. y Sagvolden, T. (2009) Origins of altered reinforcement effects in ADHD. *Behav Brain Funct*, 5: 7.

Klein, R.G.; Mannuzza, S.; Olazagasti, M.A.; Roizen, E.; Hutchison, J.A.; Lashua, E.C.; Castellanos, F.X. (2012). Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 1295-1303.

Koob, G.F. y Bloom, F.E. (1988). Cellular and molecular basis of drug dependence. *Science*, 1988; 242: 715-723.

Kooij, J.J.; Huss, M.; Asherson, P.; Akehurst, R.; Beusterien, K.; French, A.; Sasané, R.; Hodgkins, P. (2012). Distinguishing comorbidity and successful management adult ADHD. *J Atten Disord*, 16(5 Suppl), 3S-19S.

Larson, K.; Russ, S.A.; Kahn, R.S.; Halfon, N. (2011). Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics*, 127, 462-470.

Lee, S.S.; Humphreys, K.L.; Flory, K.; Liu, R.; Glass, K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*, 31, 328-341.

Levin, F.R.; Evans, S.M.; Kleber, H.D. (1998) Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend*, 52: 15-25.

Li, D.; Sham, P.C.; Owen, M.J.; He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*, 15, 2276-2284.

Linnet, K.M.; Dalsgaard, S.; Obel, C.; Wisborg, K.; Henriksen, T.B y Rodríguez, A. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*, 160, 1028-1040.



Liston, C.; Malter Cohen, M.; Teslovich, T.; Levenson, D.; Casey, B.J. (2011). Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: pathway to disease or pathological end point? *Biol Psychiatry*, 69, 1168-1177.

Martínez-Raga, J.; Knecht, C.; de Alvaro, R.; Szerman, N.; Ruiz, P. (2013). Addressing dual diagnosis patients suffering from attention deficit hyperactivity disorders and comorbid substance use disorders: A review of treatment considerations. *Addict Dis Treat*, 12, 213-230.

McGough, J.J.; Smalley, S.L.; McCracken, J.T.; Yang, M.; Del'Homme, M.; Lynn, D.E.; Loo, D. (2005). Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*, 162, 1621-1627.

Mulligan, R.C.; Knopik, V.S.; Sweet, L.H.; Fischer, M.; Seidenberg, M.; Rao, S.M. (2011). Neural correlates of inhibitory control in adult attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from the Milwaukee longitudinal sample. *Psychiatry Res*, 194, 119-129.

Ohlmeier, M.D.; Peters, K.; Te Wildt, B.E.; Zedler, M.; Ziegenbein, M.; Wiese, B.; Emrich, H.M.; Schneider, U. (2008). Comorbidity of alcohol and substance dependence with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol*, 43, 300-304.

Pérez de Los Cobos, J.; Siñol, N.; Puerta, C.; Cantillano, V.; López Zurita, C.; Trujols, J. (2011) Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. *Psychiatry Research*, 185: 205-210.

Polanczyk, G.; de Lima, M.S.; Horta, B.L.; Biederman, J.; Rohde, L.A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164: 942-948.

Ramos-Quiroga, J.A.; Picado, M.; Mallorquí-Bagué, N.; Vilarroya, O.; Palomar, G.;

Richarte, V.; Vidal, R y Casas, M. (2013). [The neuroanatomy of attention deficit hyperactivity disorder in adults: structural and functional neuroimaging findings]. *Rev Neurol*, 56 Suppl 1, S93-S106.

Rezvani, A.H.; Levin ED. (2001). Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*, 49: 258-267.

Ribasés, M.; Ramos-Quiroga, J.A.; Hervás, A.; Bosch, R.; Bielsa, A.; Gastaminza, X.; Artigas J.; Rodríguez-Ben, S.; Estivill, X.; Casas, M.; Cormand, B. y Bayés, M. (2009). Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry*, 14, 71-85.

Sagiv, S.K.; Epstein, J.N; Bellinger, D.C.; Korrnick, S.A. (2013). Pre- and postnatal risk factors for ADHD in a nonclinical pediatric population. *J Atten Disord*, 17, 47-57.

Schilling, C.M.; Walsh, A, Yun, I. (2011). ADHD and criminality: a primer on the genetic, neurobiological, evolutionary and treatment literature for criminologists. *J Criminal Justice*, 39, 3-11.

Schubiner, H. (2005). Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs*, 19, 643-655.

Shaw, P.; Eckstrand, K.; Sharp, W.; Blumenthal, J.; Lerch, J.P.; Greenstein, D.; Clasen, L.; Evans, A.; Giedd, J.; Rapoport, J.L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 19649-19664.

Silva, N. Jr.; Szobot, C.M.; Shih, M.C.; Hoexter, M.Q.; Anselmi, C.E.; Pechansky, F.; Bressan, R.A.; Rohde, L.A. (2014). Searching for a neurobiological basis for self-medication theory in ADHD comorbid with substance use disorders: an in vivo study of dopamine transporters using (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT. *Clin Nucl Med*, 39, e129-e134.



Sobanski, E. (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256(suppl 1), i26–i31.

Sobanski, E.; Brüggemann, D.; Alm, B.; Kern, S.; Philipsen, A.; Schmalzried, H.; Hesslinger, B.; Waschkowski, H.; Rietschel, M.I. (2008). Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *Eur Psychiatry*, 23, 142-149.

Stark, R.; Bauer, E.; Merz, C.J.; Zimmermann, M.; Reuter, M.; Plichta, M.M.; Kirsch, P.; Lesch, K.P.; Fallgatter, A.J.; Vaitl, D. y Herrmann, M.J. (2011). ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia*, 49, 426-434.

Stergiakouli, E.; Thapar, A. (2010). Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychiatr Dis Treat*, 6, 551-560.

Thapar, A.; Rice, F.; Hay, D.; Boivin, J.; Langley, K.; Van den Bree, M.; Rutter, M y Harold G (2009). Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*, 66, 722-727.

van de Glind, G.; Konstenius, M.; Koeter, M.W.J.; van Emmerik-van Oortmerssen, K.; Carpentier, P.-J.; Kaye, S. (2014). Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: Results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend*, 134, 158–166.

Van Batenburg-Eddes, T.; Brion, M.J.; Henrichs, J.; Jaddoe, V.W.; Hofman, A.; Verhulst, F.C.; Lawlor, D.A.; Davey Smith, G.; Tiemeier, H. (2013). Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study. *J Child Psychol Psychiatry*, 54, 591-600.

van Emmerik-van Oortmerssen, K.; van de Glind, G.; van den Brink, W.; Smit, F.; Crunelle, C.L.; Swets, M.; Schoevers, R.A. (2012) Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend*, 122, 11–19.

Volkow, N.D., Wang, G.J.; Kollins, S.H.; Wigal, T.L.; Newcorn, J.H.; Telang, F.; Fowler, J.S.; Zhu, W.; Logan, J.; Ma, Y.; Pradhan, K.; Wong, C.; Swanson, J.M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 2009; 302: 1084-1091.

Wallis, D.; Russell, H.F.; Muenke, M. (2008). Review: genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol*, 33, 1085-1099.

Wilens, T.E. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*, 27, 283-301.

Wilens, T.E. (2007). The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 11, 4-8.

Wilens, T.E.; Adamson, J.; Sgambati, S.; Whitley, J.; Santry, A.; Monuteaux, M.C.; Biederman, J. (2007). Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *Am J Addict*, 16 Suppl 1, 14-21.

Zametkin, A.J.; Nordahl, T.E.; Gross, M.; King, C.; Semple, W.E.; Rumsey, J.; Hamburger, S. y Cohen, R.M. (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*, 323, 1361-1366.