Biblioteca Digital
F C E N - U B A

BIBLIOTECA CENTRAL LUIS F LELOIR
BIBLIOTECA CENTRAL LELOIR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES UBA

Tesis de Grado

La relación entre la neurobiología y la medicina. Un análisis del caso del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) desde la filosofía de la biología

Barbero, Sofía

2014

Este documento forma parte de las colecciones digitales de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en bibliotecadigital.exactas.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the digital collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in bibliotecadigital.exactas.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:
Barbero, Sofía. (2014). La relación entre la neurobiología y la medicina. Un análisis del caso del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) desde la filosofía de la biología. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
https://hdl.handle.net/20.500.12110/seminario_nBIO001600_Barbero

Cita tipo Chicago:
Barbero, Sofía. "La relación entre la neurobiología y la medicina. Un análisis del caso del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) desde la filosofía de la biología". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2014.
https://hdl.handle.net/20.500.12110/seminario_nBIO001600_Barbero

EXACTAS UBA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

UBA
Universidad de Buenos Aires

Dirección: Biblioteca Central Dr. Luis F. Leloir, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. **Contacto:** bibliotecadigital.exactas.uba.ar
Intendente Güiraldes 2160 - C1428EGA - Tel. (++54 +11) 4789-9293

Universidad de Buenos Aires

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Tesis de Licenciatura

"La relación entre la neurobiología y la medicina.
Un análisis del caso del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) desde la filosofía de la biología"

Alumna: Sofía Barbero
Director: Dr. Guillermo Folguera
Codirectora: Dra. Gabriela Hermitte
Lugar de trabajo: Área de Historia y Filosofía de las Ciencias
"Gregorio Klimovsky", Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
Año: 2014

Agradecimientos

A Guillermo Folguera.

A Gabriela Hermitte.

A Olimpia Lombardi.

Al grupo de Filosofía de la Biología, y muy especialmente a Nicolás Lavagnino.

A Cristian López.

A mi familia y a Pablo.

A la Universidad de Buenos Aires.

Contenido

Advertencia al lector……4
Capítulo 1: Introducción a la filosofía de la biología y al ADHD……..……..…5
Capítulo 2: Entidades biológicas que se proponen como sustrato del ADHD……...21
Capítulo 3: Procesos que relacionan a los sustratos con los comportamientos……..61
Capítulo 4: Desde las entidades y procesos biológicos a la medicación…….……...86
Capítulo 5: Conclusiones y discusión……..…….101
Bibliografía……...111

Advertencia al lector

Esta tesis se enfoca específicamente en el análisis de los estudios de neurobiología sobre el ADHD. Más particularmente, intentamos centrarnos en publicaciones representativos de las posiciones más generales encontradas en este campo, pero siempre respecto a este trastorno psiquiátrico.

Dado que se trata de un área de la biología con un nivel de fragmentación intradisciplinar muy alto, los marcos teóricos y posiciones filosóficas de la neurobiología en general (o de los neurobiólogos que investigan otros temas) escapan al alcance de esta tesis.

Capítulo 1

Introducción a la filosofía de la biología y al ADHD

Resumen de los objetivos, hipótesis y metodología generales de la tesis

Objetivo

El objetivo general de esta tesis es analizar algunos de los principales estudios neurobiológicos que se han realizado sobre el ADHD. En particular, buscaremos detectar y clarificar las bases teóricas y empíricas que subyacen a dichos estudios en cuanto a las entidades que proponen como sustrato biológico del trastorno, los procesos a través de los cuales se postula que dichas entidades causan los comportamientos característicos del ADHD y la relación sugerida entre las entidades, los procesos y la medicación prescripta para su tratamiento. A su vez, intentaremos reconocer problemas y sesgos asociados a dichas propuestas.

Hipótesis

La hipótesis general de esta tesis es que los estudios de neurobiología que se han realizado acerca del ADHD se focalizan en general en entidades de bajo nivel de organización. En particular, se centran principalmente en el ámbito genético en la propuesta de sustratos biológicos del ADHD, presentando teorías correspondientes a los niveles inferiores al organísmico al momento de dar cuenta de los procesos que explicarían la relación entre dichas entidades y los comportamientos característicos de este trastorno; la relación entre la base biológica propuesta para el ADHD y la medicación más frecuentemente prescripta para tratarlo también se establece sobre las entidades de bajo nivel de organización. A su vez, dichos estudios presentan numerosos problemas y sesgos, entre los que se destacan una recuperación parcial de los niveles organísmico y superiores, una omisión de conceptos fundamentales del ámbito genético y una desestimación de la variabilidad biológica.

Metodología

El análisis de esta tesis se realizó, en términos generales, sobre la lectura crítica de trabajos científicos publicados en revistas de neurobiología, biomedicina y áreas afines entre los años 2000 y 2014, incluyendo artículos científicos (*papers*), artículos de revisión (*reviews*) y otros, a la vez que publicaciones fundacionales sobre la neurobiología del

ADHD que surgieron de la lectura de los artículos actuales. A su vez, recurrimos a la lectura de las últimas ediciones del manual psiquiátrico más destacado en la bibliografía de este trastorno y consultamos diversos tests y entrevistas que se utilizan en su diagnóstico, además de otros textos orientados a médicos y padres de niños con ADHD. En cuanto a la bibliografía específica de filosofía, consultamos autores de filosofía general de la ciencia y filosofía de la biología, utilizando los principales textos de filosofía de la biología referentes a las áreas de jerarquías y niveles, reducción y reduccionismo.

I. Qué es y qué estudia la filosofía de la biología

La filosofía de la ciencia es un campo de investigación sumamente diverso que se ocupa del estudio de diferentes aspectos de la ciencia. La filosofía de la ciencia ha tenido numerosos abordajes y características durante el siglo XX y lo que ha transcurrido del XXI, mostrando importantes diversidades entre autores, corrientes y momentos. En la actualidad, uno de los trabajos que a nuestro entender caracteriza con mayor claridad los diferentes tipos de investigación que se reconocen dentro de la filosofía de la ciencia es de Massimo Pigliucci publicado en el 2008, quien recupera a su vez un escrito de Alan Chalmers de 1999. En dicho artículo se distinguen tres vías diferentes de investigación en este campo. La primera de estas vías incluye a las investigaciones que toman a las disciplinas científicas (por ejemplo a la biología) como un objeto de estudio particular de la filosofía, y consiste en análisis acerca de su naturaleza disciplinar. La segunda es quizás la más conocida desde la propia comunidad científica, ya que comprende a las investigaciones en las que la filosofía se pone al servicio de la ciencia con el fin de clarificar los conceptos manejados por los científicos. Finalmente, la tercera de estas vías es la correspondiente a los estudios filosóficos en los que se analiza la relación entre ciencia y sociedad.

Entre las diferentes áreas de conocimiento que se han originado desde la filosofía de la ciencia, una de las que ha ocupado mayor atención en los últimos tiempos es la filosofía de la biología. Si bien hay algunas aproximaciones generales anteriores, en general hay acuerdo en que el origen de la filosofía de la biología, al menos con un correlato institucional, se asocia a libros de Michael Ruse y David L. Hull de la década de 1970. En su primera época, su objetivo principal fue, básicamente, el de facilitar una posible reducción de la biología a la física con la unidad de las ciencias como fin. Por ejemplo, Ruse, en su libro de 1979, se centra en la cuestión de si la biología es una ciencia con características similares a la física o a la química, para luego defender la tesis de que las afirmaciones relativas a la física pueden aplicarse en gran medida a la biología, abriendo así la posibilidad de cierto esquema reductor de la biología a la química y la física. Tanto en dicha obra como en el libro de Hull de 1974, está explicitado que el principal objetivo de la filosofía de la biología de aquel momento era la comprensión de la relación entre la biología y otras disciplinas. Desde entonces, sus propios objetivos se han modificado así como diversificado. En particular, según explica Mayr (1988), el intento de reducir los

sistemas biológicos a la química y la física ha fracasado porque implica una pérdida de las propiedades específicamente biológicas, por lo cual la biología debería estudiarse desde una filosofía de la ciencia que no tenga ese objetivo. Este aspecto es recuperado a partir de la década de 1980, cuando la biología comienza autonomizarse de la física y la química, marcando el surgimiento, a su vez, de la filosofía de la biología como disciplina autónoma. De dicha década data la publicación de diversas revistas especializadas, que puede considerarse el correlato institucional del origen y consolidación de la filosofía de la biología como disciplina. En particular, en la revista *Biology and Philosophy*, fundada en 1985, se postula como nuevo objetivo de la filosofía de la biología a la clarificación de conceptos específicos de la biología. Así, esta disciplina se fue estableciendo como un campo de estudio con preguntas y abordajes propios. El tópico principal de las investigaciones de dilucidación conceptual fue, inicialmente, la teoría evolutiva. En una primera instancia, entonces, la mayor parte de la biología no fue objeto de la examinación filosófica. Ya a comienzos del siglo XXI, el campo de la filosofía de la biología comenzó a tener mayor amplitud, incorporando a las dos tareas descritas anteriormente una tercera que tiene que ver con la relación entre ciencia y sociedad. Dentro de este objetivo reciente de la disciplina se puede reconocer su participación en debates donde el conocimiento de la biología se vuelve práctico y genera impactos sociales, económicos, políticos, ambientales y en la salud de las personas. Por ejemplo, filósofos de la biología se han involucrado en discusiones acerca de la conveniencia o no de ciertas tecnologías o prácticas, como ser las médicas o agropecuarias, que se han transformado a partir de los desarrollos de la biología molecular y la genética. Con el paso del tiempo terminarían por consolidarse tres diferentes abordajes de la filosofía de la biología, distinguidos por Griffiths (2008). Este autor postula que existen en la actualidad tres tipos dentro de la filosofía de la biología, los cuales corresponden a tres clases diferentes de preguntas filosóficas sobre la biología. En primer lugar, Griffiths menciona los estudios en los que se abordan desde la biología tesis generales de la filosofía de la ciencia. En segundo lugar, nombra a las investigaciones en las que problemas conceptuales de la biología son analizados desde la filosofía. Finalmente, se refiere a reclamos que se le hacen a la biología desde discusiones filosóficas clásicas. Entre las discusiones filosóficas clásicas, Griffiths incluye a la ética y la epistemología. Podemos establecer, entonces, cierto paralelismo entre los tipos de filosofía de la biología

propuestos por este autor y las vías postuladas por Pigliucci para la filosofía de la ciencia. Respecto a nuestra investigación, la misma se enmarcará entre algunos de los aspectos mencionados. Nuestro trabajo abordará aspectos teóricos del denominado trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD). De este modo, al intentar clarificar los conceptos de las investigaciones en biología sobre el ADHD así como indagar en su relación con la práctica médica, esta tesis contemplará la segunda y la tercera de las vías propuestas por Pigliucci.

II. ¿Qué es el ADHD y por qué estudiarlo desde la filosofía de la biología?

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad es un trastorno psiquiátrico que afecta a niños de entre 4 y 18 años[1]. Es conocido principalmente como ADHD (por sus siglas en inglés[2]), aunque se lo llama de diversas maneras; entre ellas, "ADD" (Bellgrove *et al.*, 2005, p. 82; Terzaghi, 2011, p. 99), "ADD/H" (Levin, 2011, p. 162) y "TDAH" (Trujillo-Orrego *et al.*, 2012; Levy, 2013; Gonon, 2011). Es considerado uno de los trastornos psiquiátricos infantiles más comunes, llegando a afectar según algunos estudios hasta al 12% de los niños del mundo (Heiser *et al.*, 2004; Faraone *et al.*, 2005). Los criterios de diagnóstico del ADHD son diversos (profundizaremos en este punto en el Capítulo 2). Sin embargo, puede encontrarse entre ellos el elemento común de que los niños presentan algún tipo de "inatención, hiperactividad e impulsividad que impide su funcionamiento tanto en el hogar como en la escuela antes de que el niño tenga 7 años de edad"[3] (Moffitt y Melchior, 2007, p. 856). A partir de esa idea, el ADHD se define desde la medicina como un síndrome, es decir, como un conjunto de síntomas. En particular, los síntomas que se señalan en los diagnósticos médicos son relativos al comportamiento de los niños. Spencer *et al.* (2007) destacan que el ADHD es "el trastorno (…) más comúnmente tratado en la juventud" (p. 631). El tratamiento se hace usualmente mediante psicofármacos (ver, por ejemplo, Wilens *et al.*, 2000 y Beltrán Guzmán *et al.*, 2007). Entre los métodos de

---

1 Con una frecuencia mucho menor, el ADHD también es diagnosticado en adultos (Retz, W. y Retz-Junginger, 2014; Prince, 2006).

2 En inglés este trastorno es conocido como *Attention Deficit Hyperactivity Disorder.*

3 *"inattention, hyperactivity, and impulsivity that impairs functioning both at home and at school before the child is 7 years old"*

tratamiento farmacológico, prevalece la administración diaria de psicoestimulantes, tales como el metilfenidato, a dosis variables (Volkow *et al*., 2005). Tanto las características de este trastorno, así como de su diagnóstico y tratamiento, aún son terreno de fuertes discusiones (ver, por ejemplo, Smoot *et al*., 2007). En principio, las conceptualizaciones del ADHD que pueden encontrarse en la bibliografía son diversas. Por ejemplo, se lo menciona como un trastorno "neuropsiquiátrico"[4] (Shaw *et al.*, 2007, p. 921), "neurocomportamental"[5] (Volkow *et al.*, 2005, p. 1410) y "emocional, cognitivo y comportamental"[6] (Spencer *et al.*, 2007, p. 631).

El ADHD no está señalado y abordado únicamente desde la práctica médica, sino que también forma parte de numerosas investigaciones de la biomedicina[7] y diferentes subdisciplinas de la biología. Dichas investigaciones se enfocan en encontrar una base biológica para dicho trastorno. En general, los estudios intentan reconocer algún sustrato biológico que pueda dar cuenta de los comportamientos característicos del ADHD, así como tratar de reconocer los procesos involucrados. En particular, desde la neurobiología se han propuesto diferentes teorías que han buscado explicarlo. En este punto nos hacemos dos interrogantes principales: en primer lugar, en qué medida las propuestas que se hacen desde las investigaciones de neurobiología logran efectivamente dar cuenta de dicho trastorno; en segundo lugar, de qué manera la práctica médica recupera y utiliza las teorías neurobiológicas sobre el ADHD. Para dar cuenta de dichos interrogantes, resulta relevante realizar un análisis desde la filosofía de la biología. En ese sentido, como hemos mencionado, este trabajo se enmarcará en dos de las vías que Pigliucci postula para la filosofía de la biología a partir de realizar abordajes de clarificación conceptuales, así como problematizar diferentes áreas del saber y su relación con el campo social.

III. Objetivos e hipótesis generales y recorrido de la tesis

A partir de lo señalado, el objetivo general de esta tesis es analizar algunos de los principales estudios neurobiológicos que se han realizado sobre el ADHD. En particular,

---

4 *"neuropsychiatric"*

5 *"neurobehavioral"*

6 *"emotional, cognitive, and behavioral"*

7 Por entendemos aquí al estudio de los aspectos biológicos de la medicina.

buscaremos caracterizar dichos estudios detectando y clarificando las bases teóricas y empíricas que los subyacen. Intentaremos identificar las entidades que son propuestas como sustrato biológico del trastorno, los procesos a través de los cuales se postula que dichas entidades causan los comportamientos característicos del ADHD y la relación sugerida entre las entidades, los procesos y la medicación prescripta para tratarlo. A su vez, buscaremos reconocer problemas y sesgos asociados a las propuestas mencionadas.

La hipótesis general aquí propuesta es que los estudios de neurobiología que se han realizado acerca del ADHD centran su análisis y propuestas en las entidades correspondientes a los niveles inferiores, destacando particularmente el ámbito genético en la propuesta de sustratos biológicos del ADHD, enmarcándose en teorías correspondientes a los niveles inferiores al organísmico al momento de dar cuenta de los procesos que explicarían la relación entre dichas entidades y los comportamientos característicos de este trastorno y estableciendo sobre dichas entidades a la relación entre la base biológica propuesta para el ADHD y la medicación más frecuentemente prescripta para su tratamiento. Por otro lado, dichos estudios presentan numerosos problemas y sesgos, tales como una recuperación parcial o nula de los niveles organísmico y superiores, una omisión de conceptos fundamentales del ámbito genético y una desestimación de la variabilidad biológica.

Con el fin de desarrollar dicho objetivo, la presente tesis se estructurará de la siguiente manera: a continuación, en la Sección IV de este mismo capítulo, presentaremos algunos de los conceptos de la filosofía de la biología que resultan de utilidad para el análisis conceptual de las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD; luego, ya en el Capítulo 2, buscaremos identificar las teorías que se postulan desde la neurobiología para explicar a este trastorno y reconocer las entidades que son propuestas como su sustrato biológico; seguidamente, en el Capítulo 3 intentaremos desentrañar los procesos por los cuales dichos sustratos resultan en el comportamiento característico del ADHD; posteriormente, en el Capítulo 4 profundizaremos en la relación que las teorías, entidades y procesos reconocidos en las investigaciones neurobiológicas del ADHD tienen con la medicación más frecuentemente prescripta para su tratamiento y, por último, en el Capítulo 5, presentaremos y discutiremos algunas las principales conclusiones de nuestro recorrido.

IV. Conceptos de la filosofía de la biología que son relevantes para esta tesis

A continuación presentaremos cuatro conceptos que consideramos fundamentales para el análisis filosófico de los estudios de neurobiología sobre el ADHD. En primer lugar, nos referiremos brevemente a los denominados niveles y jerarquías biológicas. Posteriormente, introduciremos de manera breve alguna de la terminología asociada a las temáticas de reducción, reduccionismo, fundamentalismo y determinismo en biología.

IV.i Niveles funcionales y jerarquías

En primer lugar, introduciremos el concepto de jerarquía. En términos generales, una jerarquía es un sistema compuesto por una multiplicidad de niveles vinculados a través de una relación de orden (Ahl y Allen, 1996). En otras palabras, dado un conjunto de ítems (sean entidades, propiedades, relaciones, eventos, procesos) de diferentes tipos, un conjunto se organiza jerárquicamente cuando los diferentes ítems del conjunto pertenecen y se ordenan en los diferentes niveles de una jerarquía dada. En el caso particular de la biología, se ha incorporado durante la segunda mitad del siglo XX la idea de que la diversidad de lo viviente se estructura en diferentes niveles (Brandon, 1996; Rose, 2001). Entre estos niveles pueden reconocerse el molecular, celular, tisular y de órgano, entre otros.

Han sido propuestos diferentes tipos de jerarquías. Una de las clasificaciones ha sido propuesta por Salthe (2008), que reconoce jerarquías composicionales y jerarquías de subsunción. Las jerarquías composicionales son aquellas que establecen relaciones entre las partes de un todo. Un ejemplo de este tipo de jerarquía es la conocida imagen de macromoléculas contenidas por una célula que está a su vez en el interior de un organismo.

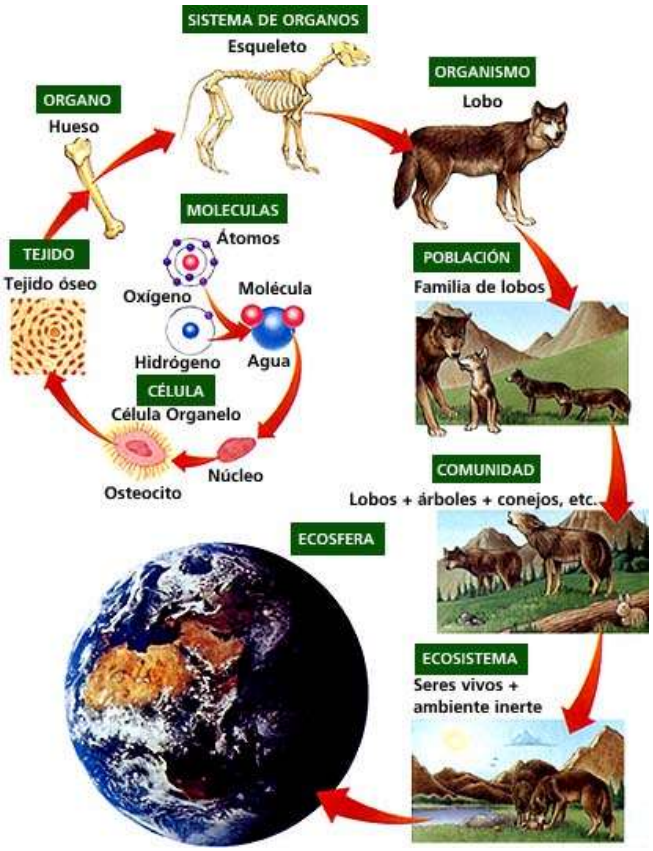

Figura 1. – Un ejemplo de jerarquía composicional en biología (extraída de <ceres.udc.es>[8]).

En este caso, las relaciones que se establecen entre los niveles en este tipo son de contención y composición: las entidades de un nivel son una parte de las de otro nivel. Es decir, una entidad de un nivel está compuesta por entidades de otro nivel. Alternativamente, puede decirse que una entidad de un nivel contiene entidades de otro nivel. A partir de estos elementos pueden distinguirse los niveles en superiores, o de mayor organización, e inferiores, o de menor organización: las entidades de un nivel inferior son aquellas que componen a las de un nivel superior. En nuestro ejemplo, el organismo está compuesto por células y las células están compuestas por macromoléculas. Las jerarquías de subsunción, por otro lado, relacionan lo general con lo específico. Un ejemplo de este tipo de jerarquía son las utilizadas en el área de sistemática biológica, basadas en las clasificaciones de Linneo.

---

[8] El URL completo es <ftp://ceres.udc.es/Grado_IOP/Segundo_Curso/Ingenier%C3%ADa%20Ambiental/presentaciones%202012-2013/Tema%202%20-%20Ecologia/DOC%20giop%202012-2013%20-%20TEMA02-%20introduccion%20a%20ecologia.pdf>

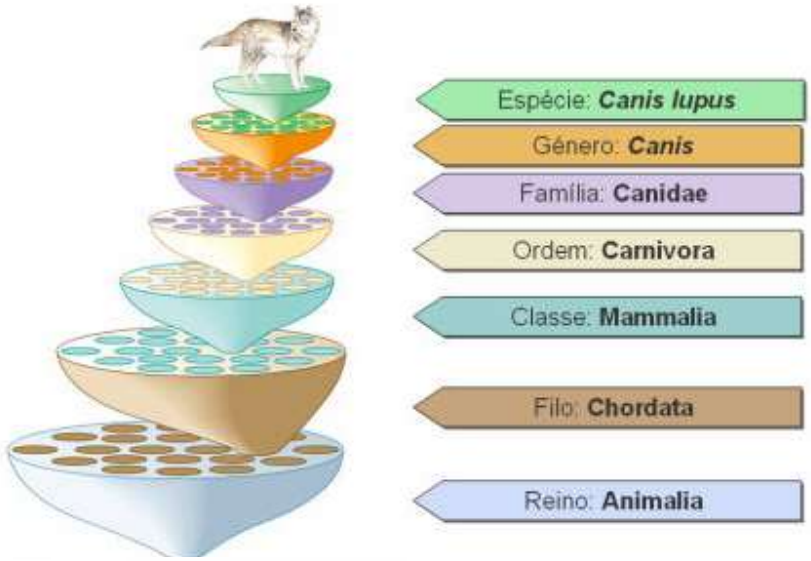

Figura 2. – Un ejemplo de jerarquía de subsunción en biología
(extraída de <http://dc408.4shared.com/doc/4yocA5MH/preview.html>).

En este caso, las entidades de un nivel se conceptualizan como un tipo específico de una entidad de otro nivel. Los niveles más específicos se consideran inferiores o de menor organización, mientras que los más generales se consideran superiores o de mayor organización. De las jerarquías usadas en el campo de la sistemática, podemos tomar el siguiente ejemplo: los lobos son un tipo de mamífero, y los mamíferos son un tipo de animal. Resumiendo, puede distinguirse a las jerarquías composicionales de las jerarquías de subsunción en que las primeras relacionan a las partes con el todo y las segundas a lo específico con lo general.

Veamos a continuación algunas de las propiedades de los niveles y las relaciones entre los mismos, basados en la caracterización de Bunge (1961). En primer lugar, el conocimiento científico, y en particular el biológico, está estructurado en niveles, como puede reconocerse en las diversas subdisciplinas que componen a la biología. Por ejemplo, la histología se centra en el estudio de los tejidos, la ecología en el estudio de ecosistemas y la biología celular en el de las células; a nivel subcelular, pueden reconocerse la biología molecular y la genética. En ese sentido, toda ciencia posee sus objetos y métodos particulares, y lo mismo puede reconocerse para las subdisciplinas. En dicho trabajo, Bunge

explica que puede profundizarse en la comprensión de cualquier nivel al investigar sobre los niveles adyacentes. Sin embargo, este autor admite también que todo nivel científico posee autonomía y estabilidad, al menos dentro de ciertos límites. De estas dos últimas reflexiones resulta que es posible dar cuenta de los niveles apoyándose en la indagación del propio nivel y de los adyacentes, sin que exista una necesidad primaria de considerar la totalidad de los niveles.

Veamos un poco mejor ahora el concepto de autonomía de niveles. En términos generales, entendemos por autonomía de niveles que cada nivel tenga su campo fenoménico, marco teórico, metodología y, quizás, ontología. Eble (2005) reconoce que cada nivel presenta un conjunto de particularidades, a la vez que una cierta autonomía respecto de los demás. La noción de jerarquía no implica, en principio, relaciones de prioridad y/o dependencia entre los niveles que la conforman. Esto significa que los abordajes jerárquicos no presuponen que algún nivel tenga prioridad epistemológica respecto de los restantes. A pesar de estas consideraciones, en muchos casos la propuesta de una jerarquía viene acompañada del supuesto de prioridad. Wilson (2003) llama a esa prioridad "fundamentalismo"[9] (p. 533), refiriéndose a que, en una jerarquía, uno de los niveles es conceptualizado como el fundamental y los demás como dependientes en algún sentido de él. En algunos casos, el fundamentalismo puede asociarse a escenarios de determinismo. Entendemos por determinismo que a partir del estado de un sistema en un tiempo t se pueda determinar el estado de ese u otro sistema en un tiempo t'. Si bien la idea de determinismo no necesariamente requiere de una jerarquía de niveles, puede encontrarse determinismo de ciertos niveles, considerados fundamentales, hacia otros. Analizaremos con más detalle estos temas en el Capítulo 3.

IV. ii Reducción y reduccionismo

A continuación definiremos los conceptos de reducción y reduccionismo, que tienen que ver con la relación entre los diferentes niveles de una jerarquía. Una reducción es, en términos generales (y admitiendo conceptualizaciones de otro orden), una instancia en la cual los ítems señalados (sean procesos, entidades, propiedades, etc.) de un cierto ámbito

---

9 *"fundamentalism"*

pueden obtenerse, en algún sentido, a partir de los ítems de otro ámbito (Córdoba, 2011). Entre diferentes variantes, pueden reconocerse dos tipos diferentes de reducción, la interteórica (o epistemológica) y la ontológica (Córdoba, 2011); la reducción interteórica relaciona diferentes teorías, mientras que la reducción ontológica relaciona entidades[10]. Comenzaremos por explicar brevemente la primera de ellas. La reducción interteórica es un tipo de relación en la que las leyes de una teoría T' (reducida) se deducen a partir de las leyes de otra teoría T (reductora) (ver, por ejemplo, Lombardi, 2012; Córdoba, 2011 y Nagel, 2006). En otras palabras, las leyes de la teoría reducida son consideradas casos particulares de las leyes de la teoría reductora. Al respecto, Nagel (2006) explica que "[u]na reducción [interteórica] (…) es la explicación de una teoría o de un conjunto de leyes experimentales establecidas en un campo de investigación por otra teoría formulada (…) por otro dominio" (p. 445). Es decir, Nagel define a la reducción interteórica como una relación entre teorías en la que la teoría reductora explica a la teoría reducida. En el mismo sentido, Rosenberg (2008) dice:

> "[L]a reducción [interteórica] se caracteriza por la derivación deductiva de las leyes de la teoría reducida desde las leyes de la teoría reductora. La derivación deductiva requiere que los conceptos, categorías, propiedades explicatorias o tipos naturales de la teoría reducida estén capturados en la teoría reductora."[11] (p. 550).

Es decir, una reducción interteórica puede entenderse como un caso de deducción de la teoría reducida a partir de la teoría reductora. El ejemplo clásico de la reducción interteórica está dado por la mecánica de Newton y la relatividad general: las leyes de mecánica de Newton podrían deducirse a partir de la relatividad general, por lo que la teoría de Newton se reduciría a la teoría de la relatividad (van Riel y van Gulick, 2014). En biología, uno de los ejemplos más citados de reducción es el del intento de reducir la genética clásica a la genética molecular (ver al respecto Caponi, 2004). El ejemplo citado

---

[10] Es de nuestro conocimiento que no existe un acuerdo en la clasificación de los tipos de reducción entre diferentes autores. Por ejemplo, Caponi (2004) y Ayala (1974) distinguen, además de las mencionadas, a la reducción metodológica, mientras que Córdoba (2011) identifica un cuarto tipo de reducción, la semántica. A su vez, las definiciones de cada tipo de reducción varían entre autores. Por exceder a los objetivos de esta tesis, no profundizaremos en el análisis de estos últimos dos tipos de reducción ni en las diferencias entre las propuestas de diferentes autores.

[11] *"reduction is characterized by the deductive derivation of the laws of the reduced theory from the laws of the reducing theory. The deductive derivation requires that the concepts, categories, explanatory properties, or natural kinds of the reduced theory be captured in the reducing theory."*

en biología alude a teorías de un mismo nivel; sin embargo, también podría plantearse una reducción entre teorías de diferentes niveles biológicos. Por ejemplo, podría decirse que las teorías biológicas que explican el comportamiento de un animal (nivel organísmico) son un caso particular muy complejo de las teorías genéticas (nivel molecular). Es importante destacar que algunos autores han señalado que los casos de reducción interteórica conocidos como exitosos son triviales o bien no se encuentran suficientemente fundamentados, e incluso que no existirían casos científicamente relevantes de reducción interteórica tal como la planteó Nagel (ver al respecto Lombardi, 2012). Dicho esto, nos enfocaremos ahora en el segundo tipo de reducción mencionado. La reducción ontológica se refiere a las relaciones que se establecen entre entidades. En una reducción ontológica se intenta reducir las entidades de un nivel a las de otro nivel, que es considerado más fundamental. Volviendo a las palabras de Córdoba (2011), la reducción en general es una "relación entre dominios de la realidad, según la cual los ítems de un cierto dominio son, en último análisis, ítems de un dominio más básico" (p. 82), pero para el caso particular de la reducción ontológica, dichos ítems son entidades. En particular, en el caso de las ciencias modernas, las entidades reductoras son aquellas correspondientes a los niveles inferiores (ver al respecto Lombardi, 2012). En otras palabras, en un caso de reducción ontológica se supone que las entidades correspondientes a los niveles superiores están formadas por entidades correspondientes a los niveles inferiores. Por ejemplo, podría reducirse un organismo a sus células planteando que los organismos no son más que un conjunto de células; en este caso, los organismos no se conceptualizarían como una entidad fundamental, sino como el resultado de un ensamble de células.

Introduciremos ahora el concepto de reduccionismo. En general, el reduccionismo ha sido entendido como un programa de investigación científica y filosófica que asume una reducción tanto interteórica como ontológica en el estudio de la ciencia en general. Al respecto, Jones (2000) define reduccionismo como "un principio o prescripción que direcciona la investigación al promover el análisis y la identificación de los resultados buscando qué es real en un fenómeno, con el fin de una reducción (…) completa"[12]. En biología, el reduccionismo se fundamenta en la tesis de que no hay eventos, estados o

[12] *"a principle or prescription directing future research toward further analysis and identifying the results as what is real in a phenomenon, with the goal being a complete (...) reduction."*

procesos biológicos que no se puedan dar cuenta a través de las áreas que indagan los niveles inferiores (básicamente los campos de la biología molecular y la genética, en el caso de la jerarquía funcional, y la genética de poblaciones para el caso de la jerarquía evolutiva), ya que todos los eventos, estados o procesos biológicos de cualquier nivel superior son nada más que eventos, estados o procesos de la biología molecular (ver al respecto Rosenberg, 2007A y Lombardi, 2012). En ese sentido, Rosenberg (2008) explica que desde este programa se sostiene que "las explicaciones biológicas no-moleculares necesitan ser completadas, corregidas, hechas más precisas o de otro modo profundizadas por explicaciones más fundamentales en biología molecular."[13] (Rosenberg, 2008, p. 550). Cabe señalar que el reduccionismo ontológico suele invocarse como justificación del reduccionismo interteórico. Es decir, si se plantea que las entidades correspondientes a un nivel superior se reducen ontológicamente a entidades de otro nivel inferior, resultaría esperable que las teorías correspondientes al nivel superior se redujeran interteóricamente a las teorías correspondientes al nivel inferior (ver al respecto Lombardi, 2012; Córdoba, 2011).

IV. Métodos

La metodología general de trabajo de esta tesis consistió principalmente en la lectura de bibliografía, ya que se trata de una investigación teórica de carácter filosófico. Consistió, en particular, en el estudio pormenorizado y el análisis crítico de los problemas planteados en los objetivos sobre la base de la bibliografía más relevante de la neurobiología, la biomedicina, la filosofía de la biología y la filosofía de la ciencia en general.

Dicho análisis se basó, en primer lugar, en la lectura crítica y la indagación en los marcos teóricos presentados y los niveles biológicos recuperados en trabajos científicos publicados en revistas de neurobiología, biomedicina y áreas afines entre los años 2000 y 2014, incluyendo artículos científicos (*papers*), artículos de revisión (*reviews*) y otros trabajos, tales como comentarios breves y notas editoriales. A su vez, consultamos publicaciones fundacionales del área de la neurobiología del ADHD que surgieron de la lectura de los artículos actuales. Dado que el fin de esta tesis ha sido concentrarse en los

[13] *"nonmolecular biological explanations need to be completed, corrected, made more precise or otherwise deepened by more fundamental explanations in molecular biology."*

temas particulares que son recuperados como los sustratos biológicos del ADHD desde las principales teorías biológicas, se han excluido de este análisis varios aspectos que han sido mencionados en los estudios neurobiológicos sobre este trastorno (entre ellos, los circuitos), por no ser destacados en dichas teorías. Entre las diversas revistas científicas consultadas se destacan *Biological Psychiatry*; *Behavioral and Brain Functions*; *Archives of General Psychiatry*; *Behavioral Reviews*; *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*; *Trends in Cognitive Sciences*; *Trends in Neuroscience*; *Nature Neuroscience*; *Annual Review of Neuroscience*; *Journal of Neurochemistry*; *Neuropsychologia*; *Neuropsychology*; *Neuropsychology Review*; *Revista de Neurología*; *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*; *Science*; *American Journal of Psychiatry*; *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*; *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*; *Acta Psychiatrica Scandinavica*; *Journal of Pediatric Psychology* y *Pediatrics*.

Con el fin de situarnos en la perspectiva médica del trastorno, recurrimos a su vez a la lectura de las últimas ediciones del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (editado por la American Psychiatric Association de Estados Unidos y conocido como DSM), el manual psiquiátrico más destacado en la bibliografía de este trastorno, con frecuencia es utilizado en la práctica médica como herramienta de diagnóstico para el ADHD internacionalmente. En el mismo sentido, consultamos diversos tests y entrevistas que se utilizan en la práctica al momento de diagnosticar este trastorno.

Finalmente, consultamos diversos autores de filosofía general de la ciencia y filosofía de la biología. En particular, utilizamos los principales textos de filosofía de la biología referentes a las áreas de jerarquías y niveles, reducción y reduccionismo.

Capítulo 2

Entidades biológicas que se proponen como sustrato del ADHD

Resumen general del capítulo

Objetivos

Caracterizar a los estudios neurobiológicos sobre el ADHD analizando cuáles son las principales teorías provenientes de la neurobiología en las que se enmarcan y qué entidades son propuestas como sustrato biológico del trastorno, a la vez que se busca identificar algunos de los principales problemas y sesgos asociados a dichas propuestas.

Hipótesis

La hipótesis principal de este capítulo es que los estudios de neurobiología que se han realizado sobre el ADHD se focalizan en entidades correspondientes a niveles inferiores de organización. En particular, destacan las correspondientes al ámbito genético, recuperando de manera parcial al nivel organísmico y omitiendo la consideración de niveles superiores. A su vez, las teorías propuestas desde dichas investigaciones destacan el rol de las entidades de niveles inferiores. En las entidades y las teorías propuestas por dichos estudios se reconocen numerosos problemas y sesgos, que tienen que ver con la omisión de los niveles biológicos superiores y una recuperación limitada de la variabilidad, además de sesgos específicos del ámbito genético, que implican, entre otros problemas, la desestimación la complejidad de la relación genotipo-fenotipo, uno de los tópicos que han sido fuertemente problematizados en los últimos años.

Metodología

Para este capítulo, la metodología consistió fundamentalmente en dos tipos diferentes de análisis. En primer lugar, consultamos y analizamos bibliografía que permitiera familiarizarse con el abordaje médico del ADHD. En particular, fueron analizadas diversas ediciones del DSM y textos que tratan sobre manuales utilizados en el diagnóstico del ADHD, además de informarnos sobre otros tests que suelen usarse en el diagnóstico médico. En una segunda instancia, nos centramos en la bibliografía especializada de neurobiología y biomedicina que indaga dicho trastorno. Finalmente, nos focalizamos en el modo en que son caracterizados los niños con y sin ADHD utilizados en dichos estudios, las variables medidas y los sustratos biológicos propuestos desde dichos marcos teóricos.

"Como para cualquier otro trastorno psiquiátrico, necesitamos considerar la posibilidad de que el criterio de diagnóstico (…) podría ser subóptimo respecto a la elucidación las bases genético-moleculares de los rasgos subyacentes biológicamente relevantes.[14]"

Heiser *et al.*, 2004

I. Introducción, objetivos e hipótesis

El ADHD es un trastorno con criterios de diagnóstico diversos. En general, como hemos adelantado en el Capítulo 1, los diagnósticos están basados en la idea de que los niños con ADHD presentan en su comportamiento algún tipo de "inatención, hiperactividad e impulsividad que impide su funcionamiento tanto en el hogar como en la escuela antes de que el niño tenga 7 años de edad"[15] (Moffitt y Melchior, 2007, p. 856). Dentro de la diversidad de diagnósticos, se destaca el uso del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (conocido por sus siglas en inglés como DSM). Dicho manual presenta una lista de síntomas como característicos del ADHD (American Psychiatric Association, 1994; American Psychiatric Association, 2013). En el caso del diagnóstico basado en el DSM, entonces, se analiza si el niño presenta una cantidad suficiente de los síntomas mencionados para determinar si tiene o no ADHD.

Se han planteado una serie de críticas a los diagnósticos médicos (ver, por ejemplo, Heiser *et al*., 2004; Carey, 2000; Pauls, 2005 y Smoot *et al.*, 2007). Con frecuencia, estos son presentados como vagos y subjetivos (Carey, 2000) y, principamente, como subóptimos (Heiser *et al.*, 2004) respecto a otros posibles criterios de diagnóstico. Ante dicho escenario, la neurobiología se propone como una alternativa a la aproximación médica del trastorno. Así, las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD, entonces, con frecuencia están orientadas hacia la búsqueda de caracteres biológicos que puedan dar cuenta de este trastorno y funcionar así como un fundamento para un criterio de diagnóstico

---

[14] p. 625:*"As for any other psychiatric disorder, we need to consider the possibility that the diagnostic criteria (…) might be suboptimal with respect to the elucidation of the molecular genetic basis of the underlying biologically relevant traits."*

[15] *"inattention, hyperactivity, and impulsivity that impairs functioning both at home and at school before the child is 7 years old"*

alternativo. Las propuestas de bases biológicas para el ADHD, entonces, se hacen desde un marco teórico propio de la neurobiología.

El objetivo general del presente capítulo es analizar y caracterizar los estudios neurobiológicos sobre el ADHD analizando las principales teorías en las que se enmarcan y qué entidades se proponen como sustrato biológico del trastorno. A su vez, buscamos identificar problemas y sesgos asociados a dichas propuestas.

En particular, la hipótesis principal aquí propuesta es que dichas investigaciones, en términos generales, se centran en entidades correspondientes a niveles inferiores de organización. En primer lugar, las entidades postuladas como sustrato biológico del trastorno son de niveles inferiores. En segundo lugar, las teorías propuestas desde dichas investigaciones destacan el rol de las entidades de niveles de menor organización como responsables del ADHD. Principalmente, se destaca el ámbito genético; en cuanto a los niveles superiores al molecular, el nivel organísmico es recuperado en forma parcial y la consideración de niveles superiores es directamente omitida. Dichos estudios presentan importantes problemas y sesgos, tanto respecto a sus entidades como a sus teorías, en particular, la omisión de los niveles biológicos superiores y una recuperación limitada de la variabilidad, además de sesgos específicos del ámbito genético, que implican la desestimación la complejidad de la relación genotipo-fenotipo.

La metodología particular para este capítulo se realizó sobre dos tipos de fuentes, que fueron analizadas separadamente. Por un lado, consultamos bibliografía relativa al abordaje médico del ADHD. Dentro de esta bibliografía, se destaca la lectura de las últimas cuatro ediciones del DSM, además de diversos textos referentes a otros manuales y tests utilizados en el diagnóstico médico. Por otro lado, analizamos trabajos de neurobiología y biomedicina sobre este trastorno, a partir de cuya lectura caracterizamos a los niños que son utilizados en los estudios y las variables medidas, a la vez que identificamos los marcos teóricos involucrados.

Con vistas a desarrollar el objetivo, este capítulo se articulará de la siguiente manera. En la próxima sección (II) introduciremos algunas características del diagnóstico médico del ADHD y expondremos discusiones en torno al mismo. Posteriormente, en la sección III describiremos de manera general las investigaciones que buscan una base biológica para el ADHD. Luego, en la sección IV mencionaremos las teorías reconocidas en las mismas.

Seguidamente, en la sección V presentaremos problemas y sesgos encontrados en estas investigaciones. Por último, en la sección VI plantearemos algunos apuntes finales.

II. Diagnósticos del ADHD

II.i La aproximación médica del ADHD y el criterio de diagnóstico médico

Lo primero que debe tenerse en cuenta sobre la aproximación médica que presenta la bibliografía especializada del ADHD es que lo define como un síndrome, es decir, como un conjunto de síntomas (American Psychiatric Association, 2013; Swanson, 2007). Partiendo de esa consideración, puede encontrarse diversidad en los criterios que se utilizan para diagnosticar ese síndrome. Dicha diversidad se da tanto en los síntomas que lo componen, como en la cantidad o severidad de los síntomas que se supone necesaria para un diagnóstico positivo. Existe, sin embargo, un elemento común en la mayoría de los criterios, dado por cierta idea de que los niños presentan algún tipo de "inatención, hiperactividad e impulsividad que impide su funcionamiento tanto en el hogar como en la escuela antes de que el niño tenga 7 años de edad"[16] (Moffitt y Melchior, 2007, p. 856).

Desde la perspectiva médica se acepta que el ADHD sea definido a partir de síntomas. Es señalado en la introducción de la cuarta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) que la definición de un trastorno mental no implica necesariamente una afirmación de sus causas ni sus características fisiológicas, sino que puede hacerse a nivel de los síntomas que presenta[17](American Psychiatric Association,

---

[16] *"inattention, hyperactivity, and impulsivity that impairs functioning both at home and at school before the child is 7 years old"*

[17] "aunque este manual provee una clasificación de los trastornos mentales, debe admitirse que ninguna definición especifica adecuadamente relaciones precisas para el concepto de 'trastorno mental'. El concepto de trastorno mental, como muchos otros conceptos en la medicina y la ciencia, carece de una definición operacional consistente que cubra todas las situaciones. Todas las condiciones médicas están definidas en niveles varios de abstracción –por ejemplo, patología estructural (por ejemplo, colitis ulcerativa), presentación de síntomas (por ejemplo, migraña), desviación de una norma fisiológica (por ejemplo, hipertensión y etiología [causa] (por ejemplo, neumonía neumocócica)." (p. xii: *"although this manual provides a classification of mental disorders, it must be admitted that no definition adequately specifies precise boundaries for the concept of 'mental disorder.' The concept of mental disorder, like many other concepts in medicine and science, lacks a consistent operational definition that covers all situations. All medical conditions are defined on various levels of abstraction—for example, structural pathology (e.g., ulcerative colitis), symptom presentation (e.g., migraine), deviance from a physiological norm (e.g., hypertension), and etiology (e.g., pneumococcal pneumonia)."*)

1994). El ADHD ha sido definido históricamente como síndrome, y la profundización y sistematización del estudio de sus síntomas ha sido considerado un enorme progreso en su caracterización[18] (ver al respecto Lange *et al.*, 2010; Trujillo-Orrego *et al.*, 2012; Gonon, 2011 y Seidman *et al.*, 2005).

Siguiendo con los criterios de diagnóstico, éstos son presentados en manuales generales de enfermedades psiquiátricas y también en cuestionarios y escalas de valoración clínicas específicamente diseñados para diagnosticar el trastorno. Entre los manuales, los más citados en los trabajos en neurobiología que estudian ADHD son el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (editado por la American Psychiatric Association de Estados Unidos y conocido como DSM[19]) y la *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud* (editado por la Organización Mundial de la Salud y conocido como ICD[20]) (ver, por ejemplo, Smoot *et al*., 2007; Moffitt y Melchior, 2007 y Pauls, 2005). Los cuestionarios y escalas generalmente están basados en alguno de estos manuales y contienen adaptaciones orientadas a facilitar y sistematizar la aplicación de esos criterios en entrevistas a los padres, los maestros o bien los mismos niños.

El DSM y el ICD son a menudo presentados como clasificaciones alternativas del mismo trastorno[21]. Una de las principales diferencias entre ellos es la cantidad de síntomas que se consideran necesarios para un diagnóstico positivo. Por un lado, el DSM distingue dos tipos de síntomas característicos de ADHD: nueve síntomas de inatención y otros nueve síntomas de hiperactividad-impulsividad. A partir de esto, define tres subtipos de este trastorno: el 'predominantemente inatento', que presenta seis o más síntomas del primer

---

[18] Es destacado como de singular importancia el criterio de diagnóstico basado en una extensa lista de síntomas que apareció por primera vez en la tercera edición del DSM.

[19] El DSM fue editado por primera vez en 1952 y desde entonces ha sido reeditado varias veces. La nomenclatura distingue a las ediciones con números romanos si se han hecho cambios sustanciales respecto de la edición anterior y con una "R" si la edición ha sido revisada y se le han hecho cambios menores. En la bibliografía consultada las ediciones más utilizada son el DSM-IV y su versión revisada.

[20] También existen diferentes ediciones de este manual, diferenciadas por números al igual que las del DSM. En la bibliografía consultada, la edición más utilizada es la décima.

[21] Smoot *et al*., 2007 presenta a la del ICD como una "clasificación alternativa" (p. 1730: "*alternate classification*") respecto a la del DSM, Moffitt y Melchior, 2007 señalan que se está "trabajando para un enfoque más unificado entre el DSM-V y el ICD-11" (p. 858: "*working toward a more unified approach between DSM-V and ICD-11*")

tipo, el 'predominantemente hiperactivo-impulsivo', que presenta seis o más síntomas del segundo tipo, y el 'mixto', que cumple con los dos criterios anteriores[22]. El ICD, en cambio, describe al "trastorno hiperquinético" (Smoot *et al.*, p. 1730) y requiere para su diagnóstico la presencia simultánea de síntomas tanto de inatención como de hiperactividad e impulsividad. A su vez, el ICD excluye niños que presenten otros trastornos, lo que no sucede en el DSM. El ICD, entonces, es el más estricto de estos manuales[23]. El uso del DSM y el ICD no está igualmente extendido en todos los países. Por ejemplo, el DSM es preferido en general en Estados Unidos y el ICD, en Europa. La diferencia entre los criterios dados por estos dos manuales es a menudo citada como el principal motivo por el que se documentan diferencias en la prevalencia de ADHD en diferentes países (ver por ejemplo, Moffitt y Melchior, 2007 y Spencer *et al*, 2007).

Por ser el más citado en la bibliografía consultada, nos enfocamos aquí en el DSM. Como hemos mencionado anteriormente, este manual presenta una lista de comportamientos que son considerados síntomas de inatención e hiperactividad-impulsividad. Muchos de estos comportamientos son relativos a la interacción del niño con otros individuos, o bien implican el conocimiento de reglas. Al respecto, pueden reconocerse en la lista de síntomas del DSM-IV afirmaciones tales como: "a menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente"[24]; "a menudo se levanta de su asiento en clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado"[25]; "a menudo tiene dificultad en esperar su turno"[26]; "a menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos)"[27] (American Psychiatric Association, 1994, p. 84). Se puede deducir de la importancia que se pone en el contacto uno a uno con otros sujetos y en la desobediencia a reglas, que la definición médica de ADHD pone énfasis en el nivel organísmico de los niños. Aún más, destaca la interacción entre el niño y las otras personas, por lo que en un rápido análisis podría decirse

---

22 Es menos conocido en español el nombre de este trastorno que recupera su subdivisión: "déficit de atención/ hiperactividad" (Trujillo-Orrego *et al.,* p. 289).

23 Smoot *et al.* (2007) presentan con claridad las diferencias de características y criterios de diagnóstico entre estos dos manuales (p. 1731).

24 *"often does not seem to listen when spoken to directly"*

25 *"often leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected"*

26 *"often has difficulty awaiting turn"*

27 *"often interrupts or intrudes on others (e.g., butts into conversations or games)"*

que alude a niveles superiores al organísmico. La interacción del niño con las personas de su entorno no sólo se destaca en los comportamientos que definen el trastorno, sino que también resulta fundamental para el diagnóstico en otra instancia: además de la consulta con el niño, es considerada imprescindible la obtención de "evidencia directa obtenida por padres y cuidadores"[28] (Smoot *et al*., 2007, p. 1731) y la consulta con un especialista (Smoot *et al*., 2007). Esto implica que el diagnóstico del niño depende directamente de su manera de interactuar con otras personas (en particular, con pares, padres, cuidadores y especialistas).

II.ii Discusiones sobre el criterio de diagnóstico médico

Los criterios de diagnóstico médicos, si bien encuentran cierto consenso dentro de las comunidades biomédica y neurobiológica, también han sido objeto de críticas diversas. Como señalan Smoot *et al.* (2007), "[m]uchas controversias rodean al asunto de ADHD."[29] (p. 1731). Con frecuencia se presenta a los criterios médicos como incapaces de caracterizar correctamente a los niños con ADHD. Entre otros cuestionamientos, se critica a menudo el rol central de los síntomas comportamentales. Pueden identificarse al menos tres aspectos que están siendo discutidos y analizados al respecto, que se detallarán a continuación.

En primer lugar, algunos autores argumentan que los diagnósticos del ADHD son poco confiables (ver, por ejemplo, Heiser *et al*., 2004 y Carey, 2000). La desconfianza de dichos autores está orientada principalmente hacia la importancia que se le da desde la práctica médica a la consulta con las personas que habitualmente interactúan con un niño para determinar si éste tiene ADHD. Heiser *et al.* señalan que es muy variable la apreciación de médicos, padres y maestros sobre los síntomas que caracterizan al trastorno. Esa variabilidad estaría relacionada con la evaluación de síntomas comportamentales, por ser estos rasgos demasiado complejos. En ese sentido, asumen que los criterios de diagnóstico médicos son vagos o incluso contradictorios en la medida en que están estructurados sobre la observación de comportamientos, y plantean que el ADHD podría diagnosticarse con

---

[28] *"evidence directly obtained by parents and caregivers"*

[29] *"Many controversies surround the issue of ADHD. Clinicians argue the validity of the disease as well as its diagnosis and treatment."*

mayor precisión si se acudiera a rasgos menos complejos y más fácilmente cuantificables. Al respecto, Carey (2000) afirma que "los criterios de diagnóstico para el ADHD son tan vagos y subjetivos que uno no puede decir con precisión quién está siendo incluido en cualquier población en estudio"[30] (p. 864). En el mismo sentido, Heiser *et al*. (2004) señalan que "el hecho de que el mismo niño pueda ser valorado en forma muy diferente con respecto a los síntomas centrales del ADHD por madres, padres, maestros y médicos, subraya la necesidad de usar un procedimiento de evaluación (…) tan uniforme como sea posible"[31] (p. 625). En cuanto a la elección de esos rasgos más fácilmente cuantificables, Heiser *et al.* proponen basarse para ello en los modelos que da la neurobiología sobre el ADHD, ya que suponen que la evaluación de rasgos basados en esos modelos sería capaz de predecir la probabilidad de padecer el trastorno.

Independientemente de si consideran o no confiables los diagnósticos, numerosos autores comparten la opinión de que es incorrecto definir al ADHD propiamente como un síndrome (ver, por ejemplo, Pauls, 2005 y Heiser *et al*., 2004). Esto se debe a que plantean que el ADHD es, en última instancia, un trastorno genético, por lo que entienden a los síntomas como una expresión de esa base genética, es decir, como un fenotipo. Suponer una base genética implica asumir que el ADHD puede observarse a muchos niveles diferentes, no sólo el organísmico (es decir, no sólo en lo comportamental). En particular, podría observárselo a nivel molecular o a otros niveles biológicos que podrían explicar o predecir a los comportamientos característicos del trastorno. De esa noción surge la idea de que los esquemas de clasificación estructurados sobre síntomas comportamentales podrían no ser la mejor alternativa, sino una menos apropiada (Pauls, 2005) o "subóptima"[32] (Heiser *et al.*, 2004, p. 625) respecto a un esquema que se centrara en "las bases genético-moleculares de los rasgos subyacentes biológicamente relevantes."[33] (*Ibíd.* p. 625). Estos

---

30 *"the diagnostic criteria for ADHD are so vague and subjective that one cannot tell precisely who is being included in any study population"*

31 *"the fact that the same child can be rated very differently with respect to the core symptoms of ADHD by mothers, fathers, teachers and clinicians, underscores the need to use an as uniform as possible (...) assessment procedure"*

32 "*suboptimal"*

33 *"As for any other psychiatric disorder, we need to consider the possibility that the diagnostic criteria including the delineation of these three different types might be suboptimal with respect to the elucidation of the molecular genetic basis of the underlying biologically relevant traits."*

autores comparten la opinión de que rasgos de niveles inferiores al organísmico serían "más homogéneos en términos genéticos que los esquemas de clasificación basados en síntomas" (Heiser et al., 2004, p. 633). La propuesta de que el ADHD debería diagnosticarse en base a tests biológicos correspondientes a niveles inferiores al organísmico es compartida incluso por los mismos autores del DSM, tal como relatan Miller y Holden (2010): "[c]uando se tuvo la primera conferencia de preparación del DSM-V en 1999, los participantes tenían altas expectativas de afianzar muchos diagnósticos con marcadores biológicos específicos como escaneos cerebrales o tests genéticos."[34] (p. 170). Como una manera de aproximarse a un criterio de diagnóstico más riguroso, Heiser *et al.*, Pauls y otros autores proponen nuevamente a las investigaciones en neurobiología, en particular a las que se valen de herramientas aportadas por la genética molecular.

Por último, algunos autores sí consideran precisa la definición del ADHD dada por esquemas basados en síntomas, y la proponen como punto de partida para buscar las bases biológicas del trastorno. Un ejemplo de esta postura es el de Swanson *et al.* (2007), quienes afirman que "[l]a confiabilidad del diagnostico (…) de ADHD está bien establecida para el criterio del DSM-IV, y esto ha facilitado la búsqueda de las bases subyacentes de este síndrome."[35] (p. 40). Si bien estos autores coinciden en una primera instancia con la clasificación dada por manuales como el DSM, postulan que es probable que un análisis más profundo revele que un mismo diagnóstico (por ejemplo, ADHD predominantemente hiperactivo/impulsivo) esté abarcando casos con problemas fisiológicos diferentes (ver al respecto Castellanos *et al.*, 2005), que podrían distinguirse si se los estudiara desde la biología. Winstanley *et al.* (2006) ejemplifican esta postura para el caso de la impulsividad: "[d]ebido al rango de comportamientos que el término impulsividad describe, ha sido sugerido que la impulsividad no es un constructo unitario, sino que comprende una variedad de fenómenos relacionados que podrían diferir en su base biológica."[36] (p. 379).

---

[34] *"When the first planning conference for DSM-V was held in 1999, participants had high hopes for undergirding many diagnoses with specific biological indicators such as brain scans or genetic tests."*

[35] *"The reliability of diagnosis (one of the primary goals of the DSM revisions starting in 1980) of ADHD is well established for the DSM-IV criteria, and this has facilitated the search for underlying bases of this syndrome. In DSM-V, an emphasis on etiology has been promised"*

[36] *"Due to the range of behaviors that the term impulsivity describes, it has been suggested that impulsivity is not a unitary construct, but encompasses a variety of related phenomena that may differ in their biological basis."*

En el mismo sentido, Heiser *et al.* (2004) argumentan que debe suponerse que el ADHD podría estar agrupando diferentes bases genéticas:

> "[T]iene que asumirse heterogeneidad. Una combinación especial de variantes de genes (alelos) podría ser relevante en una familia A mientras que una combinación totalmente diferente –o que se solape hasta cierto punto- podría ser relevante en una familia B."[37] (p. 630).

Estos autores, entonces, proponen partir de clasificaciones basadas en síntomas comportamentales y complementarlas con investigaciones biológicas para obtener clasificaciones que profundicen en posibles diferencias que no estén pudiendo distinguirse al observar únicamente los comportamientos. Si bien su postura no presenta una crítica tan severa de los criterios de diagnóstico médicos como las dos anteriormente presentadas, estos autores concluyen, al igual que los citados al principio de este apartado, que la neurobiología puede hacer aportes importantes al conocimiento de ADHD.

III. Descripción de las investigaciones que buscan una base biológica para el ADHD

III.i Los niños sobre los que se realizan las investigaciones

Las investigaciones sobre la neurobiología del ADHD comienzan en general tomando muestras de niños de hospitales, escuelas u otros lugares. Estos niños son clasificados cualitativamente, discriminando aquellos que estarían afectados por el ADHD de aquellos no afectados. El grupo de niños no afectados pasa a cumplir el rol de "control"[38] (Swanson *et al*., 2000A, p. 4755), es decir, se lo supone similar al otro grupo excepto en las variables que se desea analizar en la investigación, y contra él se compara lo observado en el grupo afectado. Un primer análisis de las muestras de diferentes trabajos revela que tanto el grupo afectado como el no afectado suelen presentar una gran heterogeneidad, es decir, varían en numerosas características. Acudiremos a los trabajos de Bellgrove *et al*. (2005), Kieling *et al*. (2006) y Scheres *et al.* (2006) para ejemplificar este punto.

---

[37] *"heterogenity has to be assumed. A special combination of gene variations (alleles) may be relevant in family A whereas a totally different—or to some extent overlapping— combination may be relevant in family B."*

[38] *"control"*

En primer lugar, se observa una gran variación en la edad y el sexo de los niños tanto del grupo afectado como del no afectado. El rango de edades que los estudios abarcan es amplio, comprendiendo de 6 a 17 años. De nuestros ejemplos, únicamente Scheres *et al.* (2006) subdividieron a los niños en base a su edad, y el resultado fue que observaron disparidades en la respuesta dependiendo de la edad de los niños. Éste se encuentra entre los pocos trabajos de la bibliografía consultada que tienen en cuenta el efecto de la edad sobre las observaciones, ya que la mayor parte omite esa consideración. En cuanto al sexo, en las investigaciones se observan diferentes proporciones de varones y mujeres. Por ejemplo, Bellgrove *et al*. (2005) trabajaron con un 85% de varones, Kieling *et al*. (2006), con un 74% y Scheres *et al.* (2006), con un porcentaje entre 70 y 83%, dependiendo del grupo que se trate. [39]

El grupo afectado en particular tiene otras fuentes de variación además de las que son comunes a los dos grupos. Una de ellas es el tratamiento con medicación. Dado que el diagnóstico del ADHD suele conducir a la prescripción de psicofármacos, es muy común que al reclutar niños con ADHD los investigadores se encuentren con que muchos de ellos están bajo algún tipo de tratamiento farmacológico. En este caso, los investigadores tienen tres alternativas en cuanto a cómo proceder con sus mediciones: incluir a esos niños en esas condiciones, excluirlos o incluirlos pero solicitándoles que interrumpan el tratamiento cierto tiempo antes de los estudios. La primera de dichas alternativas, incluir a los niños bajo tratamiento farmacológico, resultaría paradójica, ya que es conocido que la medicación disminuye o anula los síntomas que caracterizan al trastorno, y son esos síntomas los que se desea estudiar. Por lo tanto, las opciones quedan reducidas a las otras dos. Los casos en los que se excluye a los niños medicados son raros, principalmente porque esa opción reduce la cantidad de niños que pueden ser estudiados; uno de estos

[39] Además de lo detallado en este apartado, un factor que suma variabilidad a las muestras son los criterios que se eligen para confirmar los diagnósticos, es decir, para verificar que los niños del grupo "afectados" efectivamente están afectados y los "no afectados", no afectados. Esos criterios varían en al menos dos sentidos: las instancias que se consideran necesarias para confirmar los diagnósticos y la bibliografía en la que se basan las herramientas utilizadas en esas instancias. Respecto a lo primero, en general se utilizan una o más entrevistas estructuradas (es común el uso de diferentes entrevistas para padres, maestros y niños) y se supervisan sus resultados con un especialista. En cuanto a la bibliografía, estas entrevistas pueden ser simplemente adaptaciones del DSM diseñadas para este tipo de evaluación o bien cuestionarios más complejos. Consideramos que el análisis de estas entrevistas y sus diferencias es tangencial al objetivo de este apartado, por lo que no profundizaremos en él.

casos es el de Kieling *et al*. (2006). La elección más frecuente es la de incluirlos, retirándoles la medicación de 24 a 48 horas antes de los estudios. Ése fue el procedimiento seguido por Bellgrove *et al*. (2005) y Scheres *et al.* (2006). En particular, Scheres *et al.* (2006) incluye a niños bajo tres tratamientos farmacológicos diferentes.

Una segunda fuente de variación del grupo afectado es la presencia de otros diagnósticos psiquiátricos además del ADHD. El ADHD puede darse en simultáneo con diferentes trastornos psiquiátricos, y se ha documentado que esto sucede hasta en un 50% de los casos (ver al respecto Spencer *et al.*, 2007). El problema que resulta de esto es similar al descripto en el párrafo anterior. Por un lado, incluir a niños con diagnósticos positivos para otros trastornos introduce más variabilidad en las muestras. Por otra parte, excluirlos disminuye notablemente la cantidad de niños que pueden ser analizados. Además, enfocarse solamente en los niños con ADHD que no presentan otros trastornos no sería estudiar al fenómeno del ADHD en general, sino al de una muestra sesgada. La manera de proceder respecto a este punto no es tan uniforme como en el caso anterior. Bellgrove *et al*. (2005), por ejemplo, decidieron incluir a los niños con otros trastornos además del ADHD, que conformaron un 73% de su muestra de niños afectados, y enumeraron esos trastornos. Kieling *et al.* (2006) y Scheres *et al.* (2006), en cambio, excluyeron solamente a los niños que presentaban determinados trastornos (que no eran los mismos en los dos estudios) y no informaron sobre el porcentaje que representaron los restantes.

III.ii Variables medidas

En términos generales, el siguiente paso en las investigaciones es tratar de reconocer algún tipo de correlación entre el diagnóstico de ADHD y determinados rasgos biológicos. En otras palabras, se analiza si el grupo afectado por ADHD difiere del no afectado para algún carácter biológico. Con este fin, se miden en los niños diferentes variables, entre las que se cuentan el tamaño y forma del cerebro o algunas de sus partes, la actividad de un área o circuito cerebral y la presencia de variantes genéticas.

Sin lugar a dudas, la base biológica que cuenta con mayor aceptación es la genética (ver, por ejemplo, Vendruscolo *et al*., 2006, Smoot *et al*., 2007). Es común a numerosos autores

la creencia de que el ADHD tiene una "componente genética sustancial"[40] (Vendruscolo *et al.*, 2006, p. 1). Por ejemplo, Pauls (2005) sostiene que "[e]stá claro (…) que el ADHD es un trastorno genéticamente (…) complejo"[41] (p. 1310), a la vez que Smoot *et al.* (2007) refieren que habría una causa genética para "cerca del 75% de los casos"[42] de ADHD (p. 1730). Bajo esa premisa, en numerosas investigaciones se busca la base de este trastorno en el ADN. Dichas investigaciones no consisten únicamente en identificar un gen, sino que proponen para dicho gen una variante, o alelo, que es la que se asocia con la presencia del ADHD. Son señalados, entonces, genes de los que se conocen al menos dos alelos. Uno de esos alelos conllevaría un mayor riesgo de ser diagnosticado con ADHD que el resto. Tal alelo es referido como "alelo de riesgo", haciendo referencia a que los niños que lo portan correrían un mayor riesgo de tener el trastorno que los niños portadores de otros alelos. En ese sentido, las investigaciones que buscan una base genética para el ADHD intentan reconocer alelos de riesgo para diferentes genes. Pueden distinguirse tres aproximaciones en la búsqueda de las bases genéticas propuestas para el ADHD.

En primer lugar, se puede realizar una evaluación general de la totalidad de genes, es decir, del genoma. El fin de este tipo de estudios es identificar cualquier gen que pueda estar asociado al ADHD, sin fundamentar la búsqueda de genes en teorías que conceptualicen al trastorno de alguna manera específica. Los estudios que analizan al genoma en su totalidad parten de la noción de que los genes son secuencias de ADN, y el ADN está organizado en cromosomas. Más particularmente, los genes se localizan en lugares puntuales de los cromosomas. Esta aproximación, entonces, se basa fundamentalmente en identificar los lugares de los cromosomas en los que podría haber genes asociados al ADHD, para luego intentar reconocer dichos genes. La identificación de lugares en los cromosomas se hace posible porque existen secuencias de ADN (que pueden ser genes o bien secciones de ADN cuya función se ignora) cuya ubicación en los cromosomas es conocida. Dichas secuencias son llamadas "marcadores genéticos" o "marcadores de ADN", ya que funcionan como marcas que permiten ubicarse en los cromosomas. Los marcadores genéticos se caracterizan por ser muy variables, variando de

---

40 *"substantial genetic component"*

41 *"It is clear (...) that ADHD is a genetically (...) complex disorder"*

42 *"in about 75% of cases"*

individuo en individuo. Es decir, no todos los individuos tienen los mismos marcadores genéticos. La existencia y la variabilidad de marcadores genéticos permiten comparar el genoma de distintos individuos fácilmente. En otras palabras, comparando los marcadores genéticos de dos individuos se puede estimar la similitud genética entre ellos. En particular, se espera que dos individuos cualesquiera difieran en una gran cantidad de marcadores, y que aquellos marcadores que tengan en común señalen regiones de ADN comunes a esos individuos. Por ejemplo, si dos individuos comparten dos marcadores adyacentes, muy probablemente compartirán también los genes que se localicen entre esos marcadores. Si además esos dos individuos comparten el diagnóstico positivo de ADHD, puede postularse que es posible que en las inmediaciones de los marcadores que comparten se encuentre un gen relacionado con este trastorno. En la práctica, las comparaciones entre marcadores genéticos no se realizan entre individuos cualesquiera, sino dentro de familias en las que se han dado casos de ADHD. El protocolo general de los estudios que analizan todo el genoma para buscar genes asociados al ADHD consiste en comparar los genomas de distintos familiares, entre los cuales se cuentan personas con ADHD y personas sin ADHD. En general, se espera que los miembros de una misma familia compartan marcadores genéticos con una frecuencia determinada. Si se observa que entre parientes con ADHD es singularmente frecuente la presencia de un marcador, entonces se propone que debe poder encontrarse un gen relacionado con el ADHD en las inmediaciones de ese marcador. Como describen Faraone *et al.* (2005), "[p]ara intentar encontrar regiones de cromosomas que puedan hospedar genes para el ADHD (…) se examinan muchos marcadores de ADN a lo largo del genoma con el fin de determinar si algunas regiones cromosomales son compartidas más frecuentemente que lo esperado entre los miembros de una familia con ADHD."[43] (pp. 1313-1314). Esta aproximación no es la más utilizada actualmente en las investigaciones que buscan la base genética de ADHD. Luego de comparar cuatro estudios hechos de esta manera, Faraone *et al.* (2005) concluyen que, a excepción de un único marcador, "las regiones genómicas implicadas en estos estudios no se superponen"[44] (p.

---

[43] *"In an attempt to find regions of chromosomes that might harbor genes for ADHD (…) many DNA acid markers across the genome are examined to determine whether any chromosomal regions are shared more often than expected among ADHD family members."*

[44] *"genomic regions implicated by these studies do not overlap"*

1314) y que estos estudios individualmente tienen bajo poder para detectar asociación con genes de efecto pequeño.

En segundo lugar, los estudios pueden centrarse desde el principio en genes particulares, en lugar analizar todo el genoma sin ningún criterio de selección. En este caso, se parte de teorías que postulan una base biológica para el ADHD. A partir de dichas teorías, se proponen genes cuya función es conocida de antemano, asumiendo que por desempeñar esa función podrían estar vinculados con el ADHD. Esta aproximación es la más común en los estudios que buscan las bases genéticas de este trastorno. La teoría que goza de mayor aceptación en la bibliografía consultada es la "teoría de dopamina del ADHD"[45] (Levy, 1991, p. 277). Al respecto, Swanson *et al.* (2007) afirman que "[s]e han propuesto múltiples teorías de ADHD, pero una que ha resistido el examen del tiempo es la teoría de déficit de dopamina."[46] (p. 49). Levy propone en su teoría de dopamina que existe un vínculo entre el ADHD y el neurotransmisor dopamina, de forma tal que una falla en el metabolismo de dopamina sería la causa del ADHD. Más particularmente, esta autora sugiere que los comportamientos característicos de este trastorno serían la manifestación de un déficit dopaminérgico. En otras palabras, un niño con ADHD tendría niveles de dopamina inferiores a los normales, o bien respondería menos a la acción de dopamina que un niño sin ADHD (ver, por ejemplo, Gonon, 2008; Swanson *et al.*, 2007; Bellgrove *et al.*, 2005; McGough, 2005 y Faraone *et al.*, 2005). Bajo esta premisa, se han estudiado genes cuya función puede relacionarse con los niveles de dopamina y con la respuesta a este neurotransmisor, a fin de encontrar variantes de esos genes que estén asociadas con déficits dopaminérgicos. Numerosos autores han centrado sus investigaciones en genes que codifican para receptores de dopamina, así como para su transportador y enzimas involucradas en su metabolismo[47]. Para varios de esos genes se conocen numerosos alelos (Asghari *et al.*, 1995), lo que permite realizar estudios de asociación con alelos particulares.

---

45 *"The Dopamine Theory Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)"*

46 *"Multiple theories of ADHD have been proposed but one that has stood the test of time is the dopamine deficit theory."*

47 Entre los ejemplos de estos genes se encuentran los que codifican para los receptores D4 y D5, el transportador DAT (cuya función es transportar la dopamina desde el espacio sináptico hacia el interior de las neuronas) y la enzima dopamina β-hidroxilasa (que se encarga de la transformación de dopamina a otro neurotransmisor, la noradrenalina). Puede encontrarse una lista exhaustiva de genes en Faraone *et al.* (2005).

Como señalan Heiser *et al.* (2004), "los genes de la vía dopaminérgica (…) actualmente representan los genes más frecuentemente investigados"[48] (p. 635). Se destaca singularmente un alelo del gen del receptor de dopamina D4[49] (ver, por ejemplo, Bellgrove *et al.*, 2005; Kieling *et al.*, 2006; Swanson *et al.*, 2000B). Si bien la teoría de dopamina del ADHD es la más reconocida por la comunidad académica, se estudian además genes postulados en base a otras aproximaciones teóricas. Por ejemplo, una propuesta anterior a la de Levy (hecha por Wender en 1971 y recapitulada por Swanson *et al.*, 2007) hace referencia a un déficit en el metabolismo del neurotransmisor noradrenalina, además del de dopamina. En la teoría de Wender se enmarca una cantidad menor de investigaciones genéticas. Proposiciones aún menos reconocidas vinculan al ADHD con otro neurotransmisor, la serotonina (Spivak *et al.*, 1999), dando pie a un grupo reducido de estudios de genes relacionados con su metabolismo. Por último, existe un pequeño número de trabajos que analizan la relación entre el ADHD y genes relacionados con el metabolismo de etanol (Jacobson *et al.*, 2006).

Finalmente, una tercera aproximación utiliza modelos animales en la búsqueda de las bases genéticas del ADHD. Dichos animales tienen la característica de que su comportamiento se considera extrapolable al que define al ADHD en humanos. Entre otros, existen modelos de ratas impulsivas (Vendruscolo *et al.*, 2006) y ratones hiperactivos (Gaidnetdinov *et al.*, 1999). Un primer paso en este tipo de estudios es, entonces, establecer una similitud entre el comportamiento de los animales modelo y los niños con ADHD. Como respuestas comportamentales del tipo de no esperar su turno o no mirar a su interlocutor cuando les habla no pueden ser observadas en ratas ni ratones, no es posible definirse su inatención, hiperactividad o impulsividad usando criterios de diagnóstico como el del DSM. Tampoco pueden responder a los tests neuropsicológicos utilizados en niños, que detallaremos más adelante. Estos inconvenientes hacen necesaria la creación de nuevos criterios para determinar si los animales modelo son inatentos, hiperactivos o impulsivos. Por ejemplo, las ratas de cierta cepa[50] son consideran impulsivas porque, cuando están en

---

48 *"genes of the dopaminergic pathway (...) currently represent the most frequently investigated genes"*

49 El alelo de 7 repeticiones del número variable de repeticiones en tándem (VNTR) ubicado en el tercer exón de este gen.

50 Es la cepa *Spontaneously Hypertensive Rat* (SHR), descripta por Vendruscolo *et al.*, 2006.

una caja, pasan demasiado tiempo lejos de las paredes de la misma, en contra del comportamiento natural de temer a los espacios abiertos y preferir mantenerse contra las paredes (Vendruscolo *et al.*, 2006). Esa caja es conocida como *open field* (Vendruscolo, *et al.*, 2006; Tripathi, A. K. y Singh, R. H., 2010) y se muestra a continuación.

Figura 3.- Ratón en un *open field* (Tripathi, A. K. y Singh, R. H., 2010)

Por otro lado, determinados ratones mutantes[51] son caracterizados como hiperactivos a partir de la medida de su desplazamiento horizontal y vertical, es decir, de cuándo avanzan y cuánto levantan la cabeza (Gaidnetdinov *et al.*, 1999). El segundo paso en estos estudios es relacionar los comportamientos atípicos de estos animales con sus genes. Quienes trabajan con modelos animales suponen que existen particularidades genéticas que dan cuenta de sus comportamientos atípicos (ver, por ejemplo, van der Kooij y Glennon, 2007; Gaidnetdinov *et al.*, 1999; Vendruscolo *et al.*, 2006 y Faraone *et al.*, 2005). Por ejemplo, Vendruscolo *et al.* (2006) centran su estudio en dos cepas de ratas descritas como impulsivas, investigando por medio de cruzas si existe un elemento común en sus genes que dé cuenta de la impulsividad. En ese sentido, Faraone *et al.* (2005) mencionan que una cepa de ratones considerados hiperactivos[52] se caracteriza por tener una deleción en un cromosoma, es decir, porque les falta parte del ADN de ese cromosoma. Dentro del ADN faltante se encuentra un gen, por lo que estos autores proponen a dicho gen como una causa posible del ADHD. Una vez que los animales modelos han sido caracterizados

[51] Específicamente, los ratones *knock-out* para el gen del transportador de dopamina DAT, estudiados por Gaidnetdinov *et al.*, 1999.

[52] Nos referimos a los ratones coloboma.

genéticamente, el tercer paso de este tipo de investigaciones consiste en buscar en humanos genes con funciones equivalentes a los identificados en los animales modelos.[53]

Después de los genes, la base biológica más frecuentemente citada para el ADHD son las anomalías en el cerebro. Diversos autores consideran que el cerebro de los niños con ADHD difiere del de los niños sin ADHD en su forma (anatomía) y/o actividad (ver, por ejemplo, Shaw, *et al.*, 2007; Volkow *et al.*, 2005; Seidman *et al.*, 2005 y Swanson *et al.*, 2007). Dentro de ese marco, se estudian la anatomía y la actividad de diferentes regiones y circuitos del cerebro, esperando encontrar patrones característicos en los de los niños con ADHD. Si bien dichas investigaciones se realizan a lo largo de todo el cerebro, con frecuencia se hace un énfasis especial en las regiones y circuitos vinculados con la dopamina (ver, por ejemplo, Seidman *et al*., 2005).

Los estudios de anatomía cerebral se realizan por técnicas de imagen, como las tomografías, que permiten medir el tamaño del cerebro completo y de sus partes[54]. En general, se propone un menor tamaño o estructuras anómalas en los niños con ADHD respecto de los presentes en el resto de los niños. Por ejemplo, Seidman *et al.*, 2005 describen que los niños con ADHD tendrían un menor volumen tanto del cerebro completo como de sus hemisferios por separado y de ciertas regiones específicas. Como hemos mencionado, los estudios suelen estar orientados hacia regiones vinculadas con la dopamina. La dopamina es un neurotransmisor que está presente en numerosas regiones cerebrales, pero que abunda especialmente en algunas de ellas. Éstas son las más señaladas en los estudios de anatomía cerebral y ADHD. En ese sentido, se destaca entre las regiones la corteza prefrontal (ver al respecto Cheng *et al.*, 2014; Seidman *et al.*, 2005 y Swanson *et al.*, 2007)[55].

Por otro lado, los circuitos cerebrales conectan diferentes regiones del cerebro. Mientras que de las regiones se analiza la anatomía, de los circuitos se estudia la actividad. La

---

[53] De los genes propuestos a partir de este tipo de estudios, se destaca el que codifica para proteína asociada a sinaptosomas de 25 kDa (SNAP-25), que se basan en ratón coloboma (ver al respecto Faraone *et al.*, 2005).

[54] La técnica más usada para la obtención de imágenes estructurales del cerebro es la tomografía por resonancia magnética (TRM).

[55] También es muy señalada la corteza cingulada anterior dorsal y, en menor medida, el cuerpo calloso y los ganglios basales, dentro de los cuales se les da mayor importancia al cuerpo estriado y el globo pálido (ver al respecto Swanson *et al.*, 2007).

actividad es un indicador de la conexión entre las regiones. Existen diferentes técnicas para medir la actividad, las cuales pueden entenderse como variaciones de las técnicas utilizadas en la medición la anatomía de las regiones, incorporando de alguna manera el parámetro de la actividad[56]. Por lo tanto, al identificar más de una región que podría estar vinculada al ADHD, se procede a estudiar si, además de estar afectada su anatomía, pueden observarse patrones característicos en los circuitos que las conectan. Dado que en los estudios de anatomía sobresale la corteza prefrontal como base del ADHD, los circuitos más estudiados al respecto son los que vinculan a esta región con otras partes del cerebro[57]. El énfasis en estas regiones también está relacionado con estudios hechos por Posner y Petersen y Posner y Raichle en la década de 1990, que señalan estar regiones como localización del proceso de atención (ver al respecto Posner y Petersen, 1990; Swanson *et al*., 2000B; Tornese, 2013 y Petersen y Posner, 2012).

Nos hemos referido ya a los dos grandes grupos de variables que se consideran como la base biológica del ADHD: los genes y el cerebro, tanto en su anatomía como en su actividad. Nos resta aún referirnos a las variables comportamentales. En ese sentido, si bien se recurre en una primera instancia a criterios de diagnóstico médicos como el del DSM para clasificar a los niños en aquellos que tienen ADHD y aquellos que no, en las investigaciones se hace uso de otras herramientas para determinar su inatención, hiperactividad e impulsividad desde una perspectiva biológica. En particular, se utilizan tests neuropsicológicos. Dichos tests son evaluaciones breves, usualmente mediadas por computadoras, y están diseñados en base a la concepción que la neurobiología tiene de la inatención, hiperactividad e impulsividad. Una subdisciplina particular dentro de la neurobiología, la neurociencia cognitiva, se encarga de dichas conceptualizaciones. Desde la neurociencia cognitiva se supone que los comportamientos están basados en procesos mentales básicos, llamados procesos cognitivos, que pueden ser cuantificados mediante

---

[56] Las mediciones de actividad cerebral se realizan principalmente con una variación de la TRM, llamada imagen por resonancia magnética funcional, que detecta cambios en el flujo sanguíneo; otra técnica utilizada para estas mediciones es la tomografía por emisión de positrones, que utiliza un fármaco radioactivo para estimar el metabolismo de glucosa (ver al respecto Swanson et al., 2007).

[57] Ejemplos de estos circuitos son el frontoestriatal, que vincula a la corteza prefrontal con los ganglios basales y el tálamo (Cheng *et al*., 2014; Seidman *et al.*, 2005; Sonuga Barke *et al.*, 2005) y el circuito mesocorticolímbico, que vincula a la corteza frontal con el cuerpo estriado, el *nucleus acumbens* y las áreas límbicas (Scheres *et al*., 2006).

estos tests. Profundizaremos en este punto en el Capítulo 3. El uso de los tests neuropsicológicos, entonces, permite independizar las medidas de comportamiento del resultado del diagnóstico médico. Por ejemplo, Kieling *et al.* (2006) utilizan como indicador de atención e impulsividad un test en el que el niño debe presionar una tecla cuando ve en la pantalla de una computadora el número 6, mientras se presentan números del 1 al 9; se considera inatento a un niño que omite presionar la tecla al aparecer el 6, mientras que se caracteriza como impulsivo a un niño que la presiona ante la aparición de un número diferente del 6[58].

III.iii Clasificación de las variables

Gran parte de los trabajos biomédicos están orientados a encontrar las variables biológicas que se proponen como base biológica del ADHD. Sin embargo, la correlación entre los caracteres biológicos y el diagnóstico de ADHD no se hace en forma directa. Es decir, en las investigaciones no se pone a prueba si los niños con ADHD tienen, por ejemplo, el cerebro más pequeño que los niños sin ADHD, o si poseen una variante del gen de un transportador de dopamina que difiere de la variante que poseen los otros niños. En lugar de correlacionar una variable biológica con el diagnóstico médico, se correlacionan dos caracteres biológicos. En ese sentido, puede reconocerse que dichos caracteres biológicos desempeñan dos funciones diferentes en las investigaciones. Por un lado, algunos de ellos se presentan como causales del ADHD, mientras que otros se mencionan más bien como indicadores de gran utilidad para su diagnóstico médico. En general, el primero de estos caracteres pertenece a un nivel de organización menor que el segundo. Por ejemplo, Shaw *et al.* (2007) analizaron la correlación entre los alelos de un gen y la anatomía cerebral, mientras que Kieling *et al.* (2006) y Bellgrove *et al*. (2005) estudiaron la correlación entre variantes genéticas y el desempeño en un test neuropsicológico. Los trabajos sobre la neurobiología del ADHD, entonces, intentan en general reconocer algún tipo de correlación entre las variables presentadas como causas y las variables presentadas como indicadores.

---

[58] Este test es conocido como test de desempeño continuo (CPT).

En términos causales, la mayor parte de las investigaciones suelen destacar la heredabilidad del ADHD, y señalar al respecto una base genética. En ese sentido, Shaw *et al.* (2007) sostienen que "[e]l trastorno por déficit de inatención/hiperactividad (ADHD) es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más heredables."[59] (p. 921), Spencer *et al.* (2007) mencionan que "se cree que ADHD es altamente genético"[60] (p. 637) y Pauls (2005) afirma que "hay evidencia abrumadora de que el ADHD es heredado y de que los factores genéticos juegan un rol significativo en su manifestación"[61] (p. 1310). Si bien la base genética no es considerada como la única posible, el común de los autores asume que daría cuenta de la mayoría de los casos (ver, por ejemplo, Swanson *et al.*, 2007; Pauls, 2005 y Faraone *et al.*, 2005). Por ejemplo, Pauls (2005) enumera a una pequeña cantidad de genes que serían "factores de susceptibilidad significativos para la expresión de ADHD"[62] (p. 1310). Cuando se rescatan otras posibles causas, éstas son generalmente desestimadas (ver, por ejemplo, Spencer *et al.*, 2007 y Heiser *et al.*, 2004). Por ejemplo, Smoot *et al.* (2007) exponen que "[a]ún se desconoce una etiología de ADHD claramente definida. Los estudios sugieren una conexión genética fuerte en alrededor del 75% de los casos"[63] (p. 1730) y "[l]os factores de riesgo ambientales comprenden el resto de los casos."[64] (p. 1731). Así, la presencia de ciertas variantes genéticas es presentada por estos autores como la causa principal del ADHD.

Entre los indicadores, en cambio, se reconocen los otros dos tipos de caracteres: la anatomía y la actividad cerebral, y el comportamiento, medido este último mediante tests neuropsicológicos. Como hemos dicho, estas variables son presentadas como indicadores porque se supone que su estado podría de alguna manera predecir o indicar el resultado del diagnóstico médico. En otras palabras, si un niño tuviera, por ejemplo, la corteza cerebral más fina, entonces sería esperable que su probabilidad de ser diagnosticado con ADHD

---

59 *"Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most heritable neuropsychiatric disorders."*

60 *"ADHD is believed to be highly genetic"*

61 *"there is overwhelming evidence that ADHD is inherited and that genetic factors play a significant role in its manifestation"*

62 *"significant susceptibility factors for the expression of ADHD"*

63 *"Clearly defined aetiology of ADHD remains unknown. Studies suggest a strong genetic link in about 75% of cases"*

64 *"Environmental risk factors comprise the remaining cases."*

fuera mayor que la de un niño con la corteza cerebral de un grosor promedio. Un concepto que se encuentra generalmente relacionado con el de indicadores es el de "endofenotipos" (Pauls, 2005, p. 1310; ver también Heiser *et al.,* 2004 y Castellanos *et al.*, 2005), que detallaremos a continuación. El concepto de endofenotipos está necesariamente ligado a la propuesta de que la causa del ADHD es genética. Como mencionamos en el apartado anterior, asumir una base genética implica considerar a los comportamientos que definen al ADHD como una expresión de los genes, es decir, como un fenotipo. Ahora bien, el pasaje del nivel molecular, en el que están los genes, al nivel organísmico, en el que sucede el comportamiento, atraviesa varios niveles intermedios. En ese sentido, deberían poder encontrarse expresiones de los genes en todos esos niveles, hasta llegar a su expresión final como comportamiento en el nivel organísmico. Precisamente, los endofenotipos son esos "fenotipos intermedios"[65] (Castellanos, 2005, p. 1416). Por ejemplo, Castellanos *et al.* (2005) proponen como endofenotipo para el ADHD la respuesta a un test neuropsicológico, mientras que Heiser *et al.* (2004) mencionan al respecto, además, a los patrones de actividad en circuitos cerebrales. Por encontrarse en niveles inferiores, los endofenotipos son considerados "menos (…) complejos que el trastorno en estudio"[66] (Pauls, 2005, p. 1310), lo que facilitaría su medición, y, por ser intermedios entre la causa genética del ADHD y su expresión final como comportamiento, funcionan como un indicador. En otras palabras, los endofenotipos serían útiles en el estudio del ADHD porque permitirían predecir su diagnóstico realizando mediciones en niveles inferiores, lo que evitaría los problemas que se señalan respecto al diagnóstico, que hemos detallado en el apartado II.ii[67]. Al respecto, Pauls (2005) afirma que los endofenotipos pueden resultar en "mediciones cuantitativas alternativas"[68] a las del diagnóstico (p. 1311). Sintetizando, la propuesta de estos autores es encontrar en los endofenotipos un criterio de diagnóstico de ADHD más preciso que el basado en los síntomas, por estar relacionado en forma más cercana con los

---

65 *"intermediate phenotypes"*

66 *"less (…) complex than the disorder under study"*

67 Pauls (2005) aclara que los endofenotipos tienen ciertas restricciones: "no deberían incluir ninguno de los síntomas o características del fenotipo bajo estudio [es decir, de los comportamientos que definen al ADHD] y deberían también poder observarse en parientes no afectados." (p. 1310: *"Endophenotypes should not include any of the symptoms or characteristics of the phenotype under study and should also be observed in unaffected relatives."*)

68 *"alternative quantitative measures"*

sustratos biológicos que proponen como causas. Así, por ejemplo, Castellanos (2005) argumenta que "los endofenotipos (…) indican el riesgo de manifestar un trastorno y (…) están relacionados con niveles conceptuales 'más profundos' que aquellos de los síntomas o de los diagnósticos basados en síntomas"[69] (p. 1416) y Heiser *et al.* (2004) presentan a los endofenotipos como "índices cuantitativos de riesgo del trastorno"[70] (p. 633) que deberían "predecir el trastorno probabilísticamente"[71] (p. 633). Es importante destacar que, a pesar de lo señalado en las investigaciones que hemos analizado, en la última edición del DSM no se reconoce ningún carácter biológico como predictor del diagnóstico (American Psychiatric Association, 2013). Al respecto, en este manual se afirma que:

> "Ningún marcador biológico es diagnóstico para el ADHD. Como un grupo, al compararlos con pares, los niños con ADHD muestran encefalogramas con ondas lentas [se refieren a características de la actividad cerebral], un volumen total del cerebro reducido en imágenes por resonancia magnética [es decir, una anatomía cerebral característica], y posiblemente un retraso en la maduración cortical de posterior a anterior, pero estos descubrimientos no son diagnósticos."[72] (p. 61).

IV. En busca de las bases teóricas del ADHD

En términos generales, resulta claro que la mayor parte de las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD están enmarcadas en la "teoría de dopamina del ADHD"[73] (Levy, 1991, p. 277). Esta teoría fue formulada originalmente por Florence Levy en 1991.

---

69 *"Endophenotypes (...) index the risk of manifesting a disorder and (...) are linked to "deeper" conceptual levels than that of symptoms or symptom-based diagnoses"*

70 *"quantitative indices of disease risk"*

71 *"predict the disorder probabilistically"*

72 *"No biological marker is diagnostic for ADHD. As a group, compared with peers, children with ADHD display increased slow wave electroencephalograms, reduced total brain volume on magnetic resonance imaging, and possibly a delay in posterior to anterior cortical maturation, but these findings are not diagnostic."*

73 *"The Dopamine Theory of ADHD"*. Referida también como "teoría de déficit de dopamina" (*"dopamine deficit theory"*, Swanson *et al*., 2007), "teoría dopaminérgica de la recompense" (*"Dopaminergic theory of reward"*, Gonon, 2008), "hipótesis dopaminérgica del ADHD" ("*Dopaminergic hypothesis of ADHD"*, Gonon, 2008), "hipótesis del ADHD de deficit de dopamina" (*"Dopamine-deficit hypothesis of ADHD"*, Swanson *et al.*, 2007; Gonon, 2008) y "un modelo de disfunción motivacional en el cual hay una perturbación en la señalización de la recompensa tardía" (*"a motivational dysfunction model in which there is disruption in signaling of delayed reward"*, Pennington, 2005; Sonuga-Barke *et al*., 2005), entre otras.

En su trabajo, Levy plantea que el ADHD estaría basado en un problema en el metabolismo de dopamina en la corteza cerebral. En particular, propone un déficit dopaminérgico. En otras palabras, los niños con ADHD tendrían en su corteza cerebral una cantidad de dopamina menor que los niños sin ADHD, o bien tendrían niveles de dopamina normales a los que responderían en menor medida respecto a los otros niños. Para formular su propuesta, Levy (1991) se basa en une teoría anterior, enunciada por Paul Wender en 1971 y conocida como "teoría de catecolaminaminas"[74] (Swanson, 2007, p. 42). Wender habría postulado que existía una "anormalidad bioquímica subyacente"[75] (Levy, 1991, p. 277) en los niños con ADHD[76]. Este autor no habría hecho especial énfasis en la dopamina, sino que habría propuesto que este trastorno se debería a un problema en el metabolismo tanto de la dopamina como de la noradrenalina (ver al respecto Swanson *et al*., 2007). La teoría de Levy es rescatada principalmente en los estudios centrados en los niveles molecular, celular, tisular y de órgano. Es decir, orienta las hipótesis que buscan una disfunción en el metabolismo de dopamina. En los trabajos, esto se ve por la elección como objeto de estudio de genes y proteínas relacionados con el metabolismo de dopamina, así como de áreas cerebrales ricas en dopamina.

Una segunda teoría que identificamos en las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD es la formulada por Posner y Petersen en 1990[77]. Estos autores postulan que la atención humana estaría localizada en un lugar específico del cerebro, "anatómicamente separado"[78] de otros sistemas (Posner y Petersen, 1990, p. 26). Posner y Petersen reconocen tres tipos diferentes de atención, localizados cada uno de ellos en áreas diferentes. Estos

---

74 *"catecholamine theory"*

75 *"underlying biochemical abnormality"*

76 En el momento en que Wender postuló su teoría, la conceptualización del ADHD difería en gran medida de la actual. No profundizaremos en el análisis histórico de la evolución del concepto de ADHD, pero queremos destacar que en ese momento este trastorno era conocido con el nombre de "disfunción cerebral mínima" (Saunders, 1979, p. 293: *"Minimal Brain Dysfunction"*) y su criterio de diagnóstico era notablemente más abarcativo que el que se utiliza hoy en día (ver al respecto la segunda edición del DSM: American Psychiatric Association, 1968). Llamaremos a la disfunción cerebral mínima "ADHD" sólo en tanto se ve una continuidad entre las teorías que buscan explicar a los dos trastornos, entendiendo que numerosos autores han argumentado acerca de sus diferencias (ver, por ejemplo, Lange *et al*., 2010; Mayes y Rafalovich, 2007; Trujillo-Orrego *et al*., 2012).

77 Algunas fuentes se refieren a esta teoría como "teoría de red neuroanatómica", debido a una formulación posterior hecha por Posner y Raichle en 1994 (ver, por ejemplo, Swanson *et al*., 2000B).

78 *"anatomically separate"*

tipos diferentes de atención funcionarían con relativa independencia. En particular, no todos ellos presentarían problemas en el caso del ADHD: algunos autores señalan al respecto dos tipos de atención (ver, por ejemplo, Swanson *et al*., 2000B), mientras que otros señalan sólo uno (ver al respecto Tornese, 2013 y Tornese *et al.*, 2013). La teoría de Poster y Petersen, entonces, recupera los niveles de órgano y organísmico. En las investigaciones sobre la neurobiología del ADHD, esta teoría está presente en la elección de los tests neuropsicológicos utilizados, así como en la importancia que se les da a ciertas regiones cerebrales.

En general, se encuentran referencias a las dos teorías mencionadas en la mayor parte de los trabajos de neurobiología que buscan las bases biológicas del ADHD. Como hemos mencionado, aunque el alcance de ambas teorías se restringe a niveles inferiores al organísmico, la teoría de Levy suele encontrarse relacionada con los niveles más inferiores y la teoría de Posner y Petersen con los más superiores. Sin embargo, ambas recuperan al cerebro. Por esa razón, con frecuencia estas dos teorías se manejan como un conjunto en las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD. Si bien las referencias explícitas a Posner y Petersen son menos frecuentes, la enorme mayoría de los trabajos que citan a la teoría de dopamina le atribuyen un alcance que llega a la explicación de comportamientos. En otras palabras, usualmente ambas teorías se encuentran fusionadas en una versión extendida de la teoría de dopamina, que supone un tipo de relación lineal entre los genes relacionados con el metabolismo de dicho neurotransmisor y los comportamientos que caracterizan al ADHD, explicando a estos últimos en función del un déficit de dopamina. Profundizaremos en este punto en el Capítulo 3.

V. Problemas y sesgos

Las investigaciones sobre las bases neurobiológicas del ADHD presentan numerosos problemas y sesgos. A continuación, detallaremos algunos de ellos. Comenzaremos por presentar los que tienen que ver con la forma en que estas investigaciones recuperan la variabilidad. Luego nos centraremos en los relativos a la manera en que se rescatan los distintos niveles biológicos en estos estudios. Por último nos ocuparemos de problemas y sesgos relacionados con la genética y la relación genotipo-fenotipo.

V.i Variabilidad

El primer elemento que queremos señalar acerca de las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD tiene que ver con su forma de recuperar la variabilidad. Al respecto, hemos distinguido tres problemas y sesgos: la presencia de una gran variabilidad biológica que no es tenida en cuenta en los análisis de los estudios, la prevalencia de un tamaño muestral pequeño que implica que no se toman los recaudos necesarios para que dicha variabilidad no interfiera con los resultados de los experimentos y, por último, que cuando la presencia de variabilidad efectivamente genera disparidades observables en los resultados, no se realiza ningún tipo de análisis sobre los motivos de estas disparidades, a pesar de que desafíen lo esperado para cada grupo.

En primer lugar, entonces, hemos notado que hay una gran variabilidad presente en los niños que son objeto de estudio de estas investigaciones. Tal como destacan King *et al.* (2006), la tasa de niños afectados con ADHD varía dependiendo de un número de variables, "incluyendo los métodos de determinación, los informantes, la población muestreada, el criterio de diagnóstico aplicado y el sexo del individuo afectado"[79] (p. xiii). En ese sentido, es esperable observar una gran heterogeneidad en los grupos de niños que son estudiados de las investigaciones mencionadas. Sin embargo, se presenta el problema de que los efectos de esa heterogeneidad en general no son analizados. Tomando el ejemplo del sexo, el ADHD es diagnosticado con mayor frecuencia en varones que en mujeres, con una tasa que varía de dos niños diagnosticados por cada niña a nueve niños por cada niña, dependiendo del subtipo y las condiciones (King *et al.*, 2006; Seidman *et al*., 2005). A pesar de esto, el efecto del sexo rara vez es tenido en cuenta en los análisis de las investigaciones. Además, también se ha documentado que los comportamientos característicos del ADHD disminuyen su expresión con la edad (Scheres *et al.*, 2006). Sin embargo, los estudios manejan niños con un amplio rango etario y la consideración de la edad también es omitida de manera general en los análisis. Más aún, hemos mencionado que generalmente se incluye en los estudios a niños bajo tratamiento farmacológico, lo que introduce aún más variabilidad en las investigaciones, la cual tampoco es analizada. En ese sentido, por un lado, los niños medicados y los no medicados no son indagados por separado; por otro lado,

[79] *"including the methods of ascertainment, the informants, the population sampled, the diagnostic criteria applied and the sex of the affected individual"*

a pesar de que se ha documentado que retirar la medicación produce modificaciones en el comportamiento a corto plazo ("efecto rebote"; ver, por ejemplo, Soutullo y Álvarez-Gómez, 2013), el protocolo general con los niños medicados es suspenderles la medicación no más de dos días antes de los estudios, luego de lo cual no se realiza ningún tipo de seguimiento. Tampoco es puesto a prueba si, dentro de la diversidad de tratamientos existente, hay diferencias entre los niños que han sido tratados con los distintos fármacos. Un ejemplo de esto último es dado por Scheres *et al.* (2006), que mencionan que incluyen en su estudio niños bajo tres tratamientos farmacológicos diferentes, pero no analizan si existen diferencias entre esos niños. Por último, resulta muy dispar la manera de proceder frente a niños que poseen otros diagnósticos además del de ADHD. Como hemos mencionado, cerca de la mitad de los niños con ADHD presentan simultáneamente otros trastornos psiquiátricos. La inclusión de niños con otros trastornos es el procedimiento general, aunque los investigadores tienen criterios de exclusión diferentes para algunos trastornos en particular. El porcentaje de niños representado por aquellos con otros diagnósticos es informado sólo ocasionalmente. De todas maneras, al igual en el caso de la medicación, el efecto de la presencia de otros trastornos psiquiátricos no suele ser tenido en cuenta en el análisis de los estudios. En síntesis, dentro de los grupos de niños con ADHD puede observarse una gran heterogeneidad, que da cuenta de la variabilidad de estos niños en la población. Sin embargo, esa variabilidad es omitida sistemáticamente en los análisis.

Algunos autores han destacado que existe otra fuente heterogeneidad dentro del grupo de niños con ADHD, además de las ya señaladas (ver, por ejemplo, Rodríguez Ponte, 2011; Janin, 2011; Janin, 2009; Silver, 2011; Levin, 2011; Dueñas, 2011, y Filidoro, 2011). Estos autores sostienen que dentro de los niños con este trastorno pueden identificarse numerosos problemas diferentes, que tienen que ver con la historia y el contexto de cada niño. Al respecto, Silver (2011) afirma que "muchos niños han sido diagnosticados con ADHD (…) aún presentando problemáticas muy diferentes" (p. 278). Estos autores argumentan que los diagnósticos del DSM en los que se basan las investigaciones sobre la neurobiología del ADHD son muy imprecisos en cuanto a la descripción que hacen de los niños. En particular, Janin (2011) destaca que los diagnósticos desconocen "la incidencia del contexto y de los vínculos tempranos" (p. 41). Silver profundiza en ese punto al explicar que los del DSM son "[d]iagnósticos que se realizan en base a conductas observables, donde no se

considera la dimensión subjetiva, la historia del niño, sus condiciones de vida o las características de su escolaridad. De esta manera, hemos visto niños que venían armando un aparato psíquico con fallas en su estructuración, con trastornos en su pensamiento, niños con importantes inhibiciones que incidían e su rendimiento escolar, niños atravesados por situaciones de violencia, secretos, etc.; sin embargo, en todos los casos el diagnóstico que se les adjudicaba es el mismo" (Silver, 2011, p. 269). Entonces, en el grupo experimental de niños afectados con ADHD habría una gran diversidad de casos. Es decir, podrían distinguirse a nivel organísmico muchos problemas distintos en los niños que forman parte del grupo de los afectados con ADHD. Aún más, cada uno de esos niños se comportaría de manera diferente. Silver (2011) ejemplifica este punto al relatar que:

> "Varios niños de la muestra han sufrido situaciones de violencia y hemos visto como efecto de la misma la dificultad para sostener una atención duradera que le permita atender y entender las explicaciones del maestro, pero sí atentos a cualquier ruido o gesto que podría ser excitante o atemorizante, en síntesis, niños que van cambiando de foco constantemente" (p. 270).

En síntesis, tanto por esta razón como por las expuestas anteriormente podemos concluir que la variabilidad de los niños no es recuperada en los estudios que hace la neurobiología del ADHD.

Un segundo problema que tiene que ver con la variabilidad es que, además de no ser recuperada, en general no se toman los recaudos necesarios para que no interfiera con los resultados de los experimentos. En particular, los tamaños muestrales suelen ser pequeños. De los ejemplos detallados en el apartado III.i, ninguno trabajó con grupos de niños con ADHD que superaran los 50 individuos[80]. Teniendo en cuenta la cantidad de parámetros que hemos mencionado que varían en los niños con ADHD, este número parece ser demasiado pequeño. Este problema ha sido destacado por algunos autores. Por ejemplo, Swanson *et al*. (2007) han señalado que los estudios sobre grupos de menos de 50 niños con ADHD tienen resultados de alcance limitado, por ser los grupos experimentales demasiado pequeños. Si los grupos de niños fueran de mayor tamaño, podría

[80] Bellgrove *et al*. (2005) trabajó con 32 niños con ADHD y 21 niños control; Kieling *et al*. (2006) buscó diferencias dentro de un grupo de un total de 90 niños con ADHD; Scheres *et al.* (2006) comparó a 46 niños con ADHD (divididos en niños pequeños: 25 y niños grandes: 21) con 24 niños control.

considerárselos estadísticamente representativos y eventualmente descartar problema que genera su heterogeneidad (aunque se estaría descartado simultáneamente mucha información relevante sobre el ADHD). A los fines de responder a este cuestionamiento, se han realizado meta-análisis revisando grupos de estudios como los mencionados para recopilarlos en *reviews* (ver, por ejemplo, Swanson *et al.,* 2000A; Heiser *et al.*, 2004 y Seidman *et al*., 2005). Estos meta-análisis consisten, a grandes rasgos, en tomar estudios similares con tamaños muestrales pequeños y analizarlos en conjunto. Así, cuando los resultados individuales tenían un alcance limitado porque las muestras eran pequeñas, el resultado del conjunto de los estudios tendría un alcance mayor. Pero estos meta-análisis no tienen en cuenta las características particulares de cada muestra, y con frecuencia omiten incluso la mención de muchas de esas particularidades. Además, compilan trabajos realizados en diferentes países, omitiendo la consideración de que numerosas fuentes documentan variaciones geográficas en el diagnóstico del ADHD (ver, por ejemplo, Faraone *et al.*, 2005; Moffitt y Melchior, 2007 y Spencer *et al.*, 2007). Por ejemplo, Moffitt y Melchior (2007) documentan que la cantidad de niños afectados con ADHD puede variar entre países desde el 6,2% hasta el 11,8%. Entonces, el problema de la variabilidad se hace más profundo, porque ni la locación ni los criterios de inclusión de cada estudio son tenidos en cuenta. Es decir, si bien había heterogeneidad dentro de cada estudio, también podían observarse diferencias entre estudios. Estas diferencias en general no son consideradas al momento de realizar los meta-análisis. En ese sentido, Tornese *et al.* (2013) destaca que

> "las comparaciones de los resultados a través de diferente estudios se encuentran limitadas debido a la variabilidad en los protocolos de selección de individuos, determinada por factores inherentes a cada estudio (unidad de medición o test neuropsicológico para selección de muestras) y al contexto en que dicho estudio se realizó." (p. 64).

Por último, observamos que la variabilidad tanto de los niños con ADHD como de los niños sin ese diagnóstico interfiere efectivamente en los resultados de las investigaciones. En particular, con frecuencia se documentan disparidades dentro de un grupo analizado. En general no se realiza ningún tipo de análisis sobre los motivos de estas disparidades, a pesar de que desafíen lo esperado para cada grupo. Swanson *et al*. (2000B) ejemplifican uno de estos casos:

"Claramente, ninguno de los genes da cuenta de una gran proporción de la variabilidad en el diagnóstico de ADHD. Por ejemplo, en una comparación de las frecuencias alélicas en [un estudio][81] del gen DRD4, cerca de la mitad de los casos diagnosticados no llevaban el alelo de alto riesgo (7-R) y cerca del 20% del grupo control llevaba al menos una copia del alelo 7-R. (…) el genotipo 7+ no fue una condición necesaria (…) ni suficiente (…). Por ende, está claro que el ADHD tiene múltiples causas, y otros factores (genéticos o no genéticos) deben ser especificados para comprender las etiologías de ADHD."[82] (Swanson *et al.*, 2000B, p. 24).

V.ii Consideración de los niveles biológicos

El segundo problema que nos interesa destacar respecto a las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD tiene que ver con la manera en que ellas consideran los niveles biológicos. A continuación, profundizaremos en el análisis de dicha consideración. En primer lugar, señalaremos los niveles que son más destacados en los estudios de neurobiología sobre el ADHD; en segundo lugar, abordaremos algunos problemas, sesgos y omisiones que hemos identificado en relación con el tratamiento de dichos niveles; por último, nos referiremos al problema de los niveles que son omitidos.

En general, dichas investigaciones se centran en los niveles inferiores al organísmico. Entre ellos, se destaca singularmente el nivel molecular, proponiéndose una base genética como causa del ADHD en la mayoría de los trabajos consultados. Es común cierta pretensión de que el estado de este nivel explique el de todos los demás. En otras palabras, con frecuencia se supone que la presencia de un alelo de riesgo puede predecir el trastorno a nivel organísmico, atravesando todos los niveles intermedios y siendo inmune al estado de los niveles superiores. Profundizaremos en este punto en el Capítulo 3. Luego de los

---

[81] El trabajo citado es: LaHoste, G. J.; Swanson J. M.; Wigal, S. B.; Glabe, C.; Wigal, T.; King, N. y Kennedy, J. L. - Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, Vol. 1, 1996.

[82] *"Clearly, neither of the genes [DRD4, DAT1] accounts for a large proportion of variance in diagnosis of ADHD. For example, in a comparison of the allele frequencies in [a study] of the DRD4 gene, about half of the diagnosed cases did not carry the high-risk (7-R) allele, and about 20% of the control group did have at least one 7-R allele. (...) the 7+ genotype was not a necessary (...) or sufficient condition (...). Thus, it is clear that ADHD has multiple causes, and other factors (genetic or nongenetic) must be specified to understand the etiologies of ADHD."*

genes, las investigaciones se centran en entidades que pertenecen a niveles intermedios entre el molecular y el organísmico. Es decir, en proteínas y características del cerebro. En síntesis, en las investigaciones sobre la neurobiología del ADHD se les da una importancia primordial a los niveles inferiores al organísmico.

En cuanto al nivel organísmico, hemos notado que no todas sus características son analizadas de igual manera. A este nivel pertenecen las observaciones sobre el comportamiento de los niños, hechas a través de tests neuropsicológicos. Sin embargo, hemos mencionado que muchas otras características relevantes, como el sexo, la edad, el tratamiento farmacológico, el lugar de crecimiento y la presencia de otros trastornos psiquiátricos, son descartadas en los análisis de las investigaciones. De esta manera, los niños resultan recuperados como organismos únicamente respecto a sus comportamientos. Aún más, se conceptualiza a los comportamientos como manifestación de procesos mentales básicos, como profundizaremos en el Capítulo 3. Consideramos que esto indica que el nivel organísmico no está siendo recuperado en su totalidad, y creemos que este sesgo puede tener consecuencias en los resultados de los estudios, en especial cuando se omite la consideración de las relaciones entre el niño y su entorno.

Si bien es inevitable encontrar en el acercamiento de la neurobiología al ADHD cierto recorte que permita profundizar en sus aspectos biológicos, creemos que dicho recorte debería realizarse con la precaución de no excluir elementos fundamentales para el trastorno. En particular, hemos descripto que la definición médica del ADHD hace referencia a comportamientos que tienen que ver con la interacción del niño con su entorno, que incluye otras personas y normas a seguir. Hemos mencionado también que los diagnósticos médicos son el punto de partida de las investigaciones en neurobiología sobre el ADHD. En otras palabras, los investigadores tienen la intención de que sus grupos de niños con ADHD y sin ADHD coincidan con aquellos que resultan de la clasificación médica. Sin embargo, la manera en que los comportamientos son estudiados en estas investigaciones no parece garantizar que se refieran a los mismos. Este problema es resaltado por unos pocos autores. Entre ellos, Ardila y Ostroksy-Solís (2008) problematizan el análisis de los procesos cognitivos característicos del ADHD a partir de la resolución de problemas de laboratorio. Estos autores plantean que raramente se analiza a los procesos cognitivos en "condiciones ecológicas naturales" (p. 4), es decir, en el entorno cotidiano de

los niños. Ardila y Ostroksy-Solís destacan las diferencias que existen entre los problemas cotidianos y los de laboratorio. En particular, dicen que los primeros usualmente poseen contenido emocional, mientras que los segundos son tareas externas, inusuales y desconocidas que requieren para su resolución habilidades intelectuales específicas y nuevas estrategias de planeación. Bellgrove *et al.* (2005) reconocen una discrepancia similar luego de encontrarse en sus resultados con una "falta de relación entre las medidas de laboratorio de atención sostenida y las medidas comportamentales de inatención"[83] (p. 84). En otras palabras, estos autores observan que los alelos previamente asociados positivamente con el diagnóstico de ADHD están, en el laboratorio, relacionados con una mejor atención. Para explicar esa disociación, Bellgrove *et al.* proponen que podría haber distintos tipos de atención, y que sus diferencias no se tendrían en cuenta en las aproximaciones experimentales. En una propuesta similar a la de Ardila y Ostrosky-Solís, plantean que "[l]os niños con ADHD podrían funcionar relativamente bien cuando su atención es dirigida por estimulación externa, pero flaquear cuando se les requiere que se mantengan ellos mismos en un estado de alerta en la ausencia de dicho soporte exógeno."[84] (p. 85). Estos autores, entonces, reconocen que existen diferencias entre la atención que se pone a prueba en el laboratorio y la atención que es requerida en las actividades cotidianas de los niños. El laboratorio, por resultar un ambiente nuevo con requerimientos novedosos, podría sostener la atención de niños que resultarían inatentos en su contexto cotidiano. En sus palabras:

> "Argumentamos que las tareas (…) que se han usado tradicionalmente para medir atención sostenida en ADHD [en el laboratorio] proveen de un grado sustancial de soporte exógeno y no maximizan el desafío a la habilidad de mantener endóngenamente [es decir, voluntariamente] el estado de alerta. Esto podría deberse a que la rareza del objetivo podría atraer atención exógenamente [es decir, en forma automática y reflexiva]."[85] (Bellgrove *et al.*, 2005, p. 85).

---

[83] *"lack of a relationship between laboratory measures of sustained attention and behaviorally measured inattention"*

[84] *"Children with ADHD may function relatively well when their attention is driven by external stimulation, but falter when they are required to self-maintain an alert state in the absence of such exogenous support."*

[85] *"We argue that (...) tasks that have traditionally been used to measure sustained attention in ADHD*

Estos dos ejemplos nos permiten argumentar que las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD, al estudiar a los niños en forma aislada de su contexto, están haciendo importantes omisiones en la consideración del nivel organísmico, las cuales impactan sobre los resultados de los estudios.

Además de lo ya mencionado, se ha señalado que estos estudios omiten otras consideraciones fundamentales del nivel organísmico. En particular, varios autores, provenientes principalmente de los campos de la pediatría, psicología infantil y psicopedagogía, han señalado que en las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD desestiman la consideración del niño como sujeto (ver al respecto Janin, 2011; Frizzera, 2011; Terzaghi, 2011; Levin, 2011; Rodríguez Ponte, 2011; Sobol, 2011 y Filidoro, 2011). Esa desestimación se debe en primer lugar al uso del DSM como criterio inicial de separación de los niños en grupos experimentales. Por ejemplo, Janin (2011) sostiene que "[l]os diagnósticos del DSM IV (…) anulan la complejidad de los procesos subjetivos del ser humano (…) reduciendo la complejidad de la vida psíquica infantil" (p. 42). En otras palabras, las categorías del DSM no serían suficientes para describir al niño como organismo, ya que "[desconocen] la historia subjetiva" (Levin, 2011, p.162). Así, al basarse en este manual, los estudios de neurobiología compartirían ese sesgo. Estos autores sostienen, entonces, que en la aproximación general desde la biología, al pretender explicar al ADHD como un problema completamente biológico, omite la correcta consideración del nivel organísmico, así como de niveles superiores al mismo. Al respecto, Filidoro (2011) explica que "la naturaleza biológica del déficit (…) torna invisibles los procesos subjetivos y socio-culturales que han intervenido en la vida de esos niños" (p. 215). En el mismo sentido, Dueñas (2011) señala que:

> "De manera llamativa (…) se omite en todos estos procedimientos de evaluación (…) cualquier tipo de referencia a aspectos vinculados con la subjetividad del niño en cuestión, al que parece concebírselo 'sólo como el soporte de distintas funciones

---

provide a substantial degree of exogenous support and do not maximally challenge the ability to endogenously maintain an alert state. This may be so because the rarity of the target may exogenously grab attention."

psíquicas desvinculadas en su constitución de toda referencia al otro y al medio'[86]" (p. 236).

El problema resulta, entonces, en una falta de consideración del niño como sujeto, lo que implica otra omisión sobre el nivel organísmico.

Los problemas de omisión que hemos mencionado se hacen especialmente evidentes en el caso de los estudios que utilizan modelos animales. Dichos estudios suponen que pueden extrapolarse a un niño en un aula o en su hogar los conocimientos obtenidos sobre un roedor en un laboratorio. Al establecer ese supuesto, se están omitiendo todas las consideraciones que hemos mencionado. En particular, no se estudia al roedor en su interacción con otros animales. Además, estos animales no tienen un conocimiento de reglas, que también era fundamental en la definición original del ADHD. De todas maneras, en los estudios sobre niños en general se omite la consideración de los factores que tienen que ver con su entorno. El ambiente en el hogar, así como la interacción con los padres y pares rara vez son considerados en los estudios de neurobiología sobre el ADHD (ver, por ejemplo, Spencer *et al*., 2007, p. 638). Cuando esto sucede, su aporte al trastorno se supone limitado y subordinado a la existencia de una base biológica. Por ejemplo, Spencer *et al*. (2007) sostienen que "aunque muchos estudios proveen evidencia de peso sobre la importancia de la adversidad psicosocial en el ADHD, estos factores (…) pueden conceptualizarse como gatillos inespecíficos de una predisposición subyacente o como modificadores del curso de la enfermedad [pero no como causas]"[87] (Spencer *et al*., 2007, p. 638). En el mismo sentido, Smoot *et al*., (2007) sostienen que "[a] pesar de que el ambiente en el hogar, las habilidades de los padres y la influencia de los pares pueden afectar los síntomas, estos no parecen ser una causa primaria del ADHD"[88] (p.1731). En otras palabras, estos autores sostienen que el entorno de los niños y sus interacciones con otros individuos sólo pueden resultar importantes si existe con anterioridad otra causa que permita el desarrollo del trastorno. En cuanto a la naturaleza de esa causa, señalan en

---

[86] El texto citado es Rodulfo, M. P. - El ADD / ADHD como caso testigo de la patologización de la infancia. *Revista Actualidad Psicológica*, Nº342, Buenos Aires, 2006.

[87] *"although many studies provide powerful evidence for the importance of psychosocial adversity in ADHD, such factors (...) can be conceptualized as nonspecific triggers of an underlying predisposition or as modifiers of the course of illness"*

[88] *"Although home environment, parental skills and peer influence can affect symptoms, they do not appear to be a primary cause of ADHD"*

primer lugar a los genes. De esa manera, factores de importancia para el nivel organísmico, que son destacados en la definición médica del trastorno, se omiten por principio en las investigaciones sobre la neurobiología del ADHD, o bien se subordinan a la genética. Podemos concluir, entonces, que el nivel organísmico es recuperado en forma fragmentada y omitiendo consideraciones fundamentales para el mismo.

Por último, nos referiremos a los niveles superiores al organísmico. Estos son sólo excepcionalmente considerados, e incluso su mención es omitida en la mayor parte de los estudios de neurobiología sobre el ADHD. La única alusión a niveles superiores al organísmico suele ser la mención de que la cantidad de niños afectados por ADHD puede variar entre países, aunque en este caso también se los suele desestimar (ver, por ejemplo, Faraone *et al.*, 2005; Swanson *et al.,* 2000B; Moffitt y Melchior, 2007). Tomaremos como ejemplo al trabajo de Heiser *et al.* (2004), que representa la aproximación más común de este tipo de estudios ante la observación de las diferencias en la tasa de ADHD entre culturas. Estos autores argumentan que:

> "Los descubrimientos indicadores de diferencias entre culturas en las tasas de prevalencia del ADHD potencialmente sugieren que la frecuencia de genotipos que predisponen (y/o protegen) difieren a lo largo del mundo. Sin embargo, esto merece precaución, porque tales diferencias en las tasas de prevalencia podrían al menos parcialmente deberse a tasas culturalmente divergentes de síntomas de ADHD y/o influencias socio-culturales sobre los síntomas clínicamente relevantes."[89] (p. 626).

Es decir, la cultura podría modificar al ADHD a nivel de sus síntomas, pero no de su causa. De esa manera, la contribución de niveles superiores al organísmico a la explicación del ADHD queda silenciada, porque sus variaciones culturales son explicadas como diferencias en los genes o disparidades en el criterio de diagnóstico. Spencer *et al.* (2007) nos proveen de otro ejemplo de esta postura: "[m]ientras que hay una concepción popular de que el ADHD es un fenómeno cultural, gran parte del desacuerdo intercultural se ha debido a variaciones en el criterio [de diagnóstico]"[90] (p. 633). Esta postura ignora la colaboración

---

[89] *"Findings indicative of cross-cultural differences in prevalence rates of ADHD potentially suggest that the frequency of predisposing (and/or protective) genotypes differ across the world. However, caution is warranted because such differences in prevalence rates might at least partially be due to culturally divergent ratings of ADHD symptoms and/or socio-cultural influences on relevant clinical symptoms."*

[90] *"While there is a popular conception that ADHD is a cultural phenomenon, much of the cross-cultural*

que hacen los niveles superiores al estado del nivel organísmico. Como señala Montserrat (2011), "las instituciones y las comunidades no se encuentran solamente fuera de nosotros o a nuestro alrededor sino que también nos organizan la subjetividad" (p. 230). En el mismo sentido, Janin (2009) señala que "[u]n niño, en principio, es un sujeto en constitución que es parte de un mundo familiar, escolar, social" (p. 8). En otras palabras, los niveles superiores al organísmico tienen efectos en el estado del mismo, por lo cual no deberían ser omitidos en los estudios sobre el ADHD, que es un fenómeno que se da en los niños como organismos.

V.iii Genética. Relación genotipo-fenotipo

Finalmente, nos centraremos en algunos de los principales problemas y sesgos que tienen que ver con la forma en que son tratadas la genética y la relación genotipo-fenotipo desde los estudios de neurobiología sobre el ADHD. El nivel molecular, y en particular los genes, son los más destacados en los estudios analizados. Sin embargo, encontramos numerosos problemas y sesgos que tienen que ver con esto. En primer lugar, en las investigaciones sobre la neurobiología del ADHD es común encontrar como equivalentes los términos "heredable" y "genético" (ver, por ejemplo, Shaw *et al.*, 2007; Smoot *et al.*, 2007; Pauls, 2005, Spencer *et al.*, 2007). Por ejemplo, Smoot *et al.* afirman que "[l]os estudios sugieren una conexión genética en un 75% de los casos, aunque las investigaciones continúan determinando genes específicos para esta condición."[91] (pp. 1730-1731). Por otro lado, Spencer *et al.* (2007) mencionan en su apartado "La genética y el ADHD"[92] (p. 637) que la heredabilidad de este trastorno es aproximadamente del 77%. De este modo, la herencia epigenética es desestimada. Por ejemplo, Pauls (2005) sólo reconoce como posibles causas del ADHD "factores genéticos, ambientales y estocásticos y sus interacciones"[93] (p. 1310). Al igual que este autor, todos los trabajos de la bibliografía consultada omiten la mención de los factores epigenéticos. La única excepción es el trabajo

---

disagreement has been due to criterion variance."

91 *"Studies suggest a strong genetic link in about 75% of cases, although research continues to determine specific genes responsible for the condition."*

92 *"Genetics and ADHD"*

93 *"genetic, environmental, and stochastic factors and their interactions"*

de Swanson *et al.*, 2007, en el que los autores mencionan que la epigenética podría contribuir con explicaciones sobre el ADHD.

Además, a pesar de ser reconocida la complejidad genética de este trastorno, ésta no se rescata en el diseño de los estudios. Si bien se han propuesto numerosos genes que podrían estar relacionados con el ADHD, la mayor parte de las investigaciones se enfoca únicamente en uno o dos de ellos. Además, las interacciones entre genes rara vez son estudiadas. Por ejemplo, Kieling *et al.* (2006), subrayan en su introducción la "naturaleza compleja, tanto a nivel genotípico (múltiples genes) como fenotípico (heterogeneidad fenomenológica)"[94] (p. 1163) del ADHD; sin embargo, analizan en su estudio la asociación entre un único gen y el desempeño en un test neuropsicológico. Otro ejemplo es dado por Swanson *et al*. (2000A), que estudian, al igual que Kieling *et al.*, la correlación entre un gen y la respuesta en tests neuropsicológicos, para luego sugerir en la discusión de su trabajo que "para un trastorno complejo como ADHD, sugerimos que el subgrupo [sin el alelo de riesgo] casi con seguridad no es homogéneo y está compuesto por individuos con otras anormalidades genéticas o etiologías no genéticas"[95].

Por otro lado, estas investigaciones no rescatan las importantes interacciones que se dan entre el genotipo y el ambiente, uno de los grandes aportes teóricos que se han dado en la biología a partir de la década de 1980. Tal como explica Kaplan (2008, p. 205), "la relación entre el genotipo y el fenotipo es plástica – capaz de variar en base al ambiente de desarrollo"[96]. Sin embargo, el aporte del ambiente no es tenido en cuenta en los diseños de las investigaciones. Este problema es subrayado por algunos autores encargados de repasar estudios sobre ADHD. Por ejemplo, Swanson *et al.* (2007) muestran en su trabajo que "[p]ocos estudios de genética molecular de ADHD han tratado las interacciones gen-ambiente."[97] (p. 50). En ese mismo sentido, Pauls (2005) concluye que "[l]a mayoría de los investigadores en genética reconocen que es importante evaluar factores ambientales en

---

94 *"complex nature, both at the genotypic (multiple genes) and the phenotypic (phenomenological heterogeneity) levels."*

95 *"for a complex disorder like ADHD, we suggest that the 7-absent subgroup is most certainly nonhomogeneous, and composed of individuals with other genetic abnormalities or nongenetic etiologies"*

96 *"the relationship between the genotype and the phenotype is plastic – capable of varying based on developmental environment"*

97 *"Few molecular genetic studies of ADHD have addressed gene-environment interactions."*

estudios genéticos; sin embargo, muy pocos estudios han sido capaces de medir adecuadamente factores ambientales."[98] (p. 1311).

Por último, los resultados obtenidos en los estudios genéticos en general son poco concluyentes. En este sentido, Gonon (2008) señala que a pesar de que una variante del receptor de dopamina D4 es presentada como la principal base genética del ADHD, "las probabilidades correspondientes son bajas"[99] (p.3): el alelo de riesgo tiene una frecuencia 23% en pacientes con ADHD y del 17% en pacientes sin ADHD, y "[a]ún más, los pacientes con ADHD portadores del alelo de 7 repeticiones [se refiere al alelo de riesgo] tuvieron un mejor resultado clínico que los portadores del alelo más común de 4 repeticiones"[100] (p.3), en consecuencia "estos efectos genéticos son pequeños y no suficientes para establecer una conexión genética fuerte entre el ADHD y los sistemas dopaminérgicos"[101] (p.3). Es decir, los resultados obtenidos no serían suficientes para argumentar que la causa del ADHD es genética. Este tipo de resultados en general es explicado argumentando que el trastorno es complejo y que está determinado por varios genes. Sin embargo, como hemos mostrado, las investigaciones no son diseñadas para estudiar al ADHD como un trastorno genéticamente complejo, con lo que esa réplica resulta incomprobable.

En síntesis, los problemas que se han señalado muestran que las investigaciones sobre las bases genéticas del ADHD no parecen estar a la altura de la complejidad que reconocen en el mismo. Esto sucede pese a que, como hemos explicado en el apartado II.ii, uno de los principales fundamentos de dichas investigaciones es que los criterios médicos necesitan ser revisados por no estar a la altura de la complejidad genética de este trastorno. Tal como señalan Swanson *et al*. (2007): "[l]os estudios existentes de factores genéticos y ambientales no cumplen con los estándares de estudios de genética molecular moderna"[102] (p. 53). Estos autores enfatizan que

---

98 *"Most genetic researchers acknowledge that it is important to assess environmental factors in genetic studies; however, very few studies have been able to adequately measure environmental factors."*

99 *"the corresponding odds ratio is low"*

100 *"Moreover, patients with ADHD carrying the D4 7-repeat allele had a better clinical outcome than those carrying the more common 4-repeat allele"*

101 *"these genetic effects are small and not sufficient to establish a strong link between ADHD and the dopaminergic systems"*

102 *"The existing studies of genetic and environmental factors do not meet the standards for modern*

> "es probable que las interacciones gen-gen y gen-ambiente estén presentes y requieren un tamaño muestral grande para detectarlas y describirlas. (…) la mayoría de los estudios actuales no consiguen abordar la conocida y esperada complejidad de las interacciones gen-gen y gen-ambiente que han emergido en la investigación de otros trastornos complejos"[103] (p. 53).

De este modo, el abordaje de la dimensión genética del ADHD realizado desde los estudios de neurobiología resulta al menos parcial y no recupera las principales modificaciones teóricas y los hallazgos fenoménicos que han ocurrido en el área en las últimas décadas, tales como las interacciones gen-gen y gen-ambiente, así como de factores de complejización de la relación genotipo-fenotipo tales como la plasticidad fenotípica o las modificaciones epigenéticas. Podemos concluir, entonces, que estos estudios no recuperan la complejidad genética del trastorno, aún siendo ésa una de las principales razones que los fundamentan.

VI. Apuntes finales

Luego de este recorrido, reconocemos que los estudios de neurobiología sobre el ADHD se enmarcan en general en la teoría de dopamina del ADHD. Sin embargo, tal como hemos analizado, estos estudios presentan numerosos problemas y sesgos. En primer lugar, la variabilidad es, en términos generales, desestimada. En segundo lugar, se enfatizan los niveles inferiores y se omite la consideración de los superiores, a pesar de ser éstos fundamentales en la definición médica del trastorno de la que se parte. Además, la genética, que se propone como la principal base biológica de este trastorno, es estudiada en los estudios de neurobiología sobre el ADHD desde una aproximación cuestionable por tratar un número demasiado pequeño de genes, ignorar la contribución del ambiente y no asumir ningún tipo de aspecto que complejice la relación genotipo-fenotipo.

---

molecular genetic studies"

[103] *"gene-gene and gene-environment interactions are likely to be present and require large sample size to detect and describe. (...) most current studies fail to address the known and expected complexity of gene-gene and gene-environment interactions that has emerged in research of other complex disorders"*

Capítulo 3

Procesos que relacionan a los sustratos con comportamientos

Resumen general del capítulo

Objetivos

Reconocer, describir y problematizar los procesos biológicos que se postulan desde los estudios de neurobiología sobre el ADHD y el modo en que es caracterizada la causalidad en dichos estudios, en el marco de la teoría de dopamina, así como reconocer algunos de los principales problemas y sesgos que se presentan.

Hipótesis

Los procesos postulados desde los estudios de neurobiología sobre el ADHD están enmarcados, en términos generales, en la teoría de dopamina, proponiendo que el trastorno puede explicarse por medio de algún problema en el metabolismo de dicho neurotransmisor. A la vez, dichos estudios presentan numerosos problemas y sesgos, principalmente en relación con los métodos experimentales utilizados y un no reconocimiento de los límites explicativos que poseen. Del mismo modo, la teoría de dopamina no ha sido suficientemente corroborada en su relación con este trastorno. Pese a ello, dicha teoría es recuperada en la práctica médica, resultando un sustento del tratamiento farmacológico del ADHD.

Metodología

El análisis específico de este capítulo se realizó a través de una lectura crítica de fuentes sobre ADHD que incluyeron artículos científicos publicados en revistas de neurobiología y áreas afines entre los años 2000 y 2014, a la vez que publicaciones fundacionales sobre la neurobiología del ADHD que surgieron de la lectura de los artículos actuales. En el marco puntual de este capítulo revisamos fuentes centradas en esclarecer los procesos detrás de la neurobiología del ADHD.

"Se han propuesto múltiples teorías de ADHD, pero una que ha resistido el examen del tiempo es la teoría de déficit de dopamina."[104]

Swanson *et al.*, 2007

I. Introducción, objetivos e hipótesis

La mayor parte de las investigaciones en neurobiología sobre el ADHD señalan un vínculo causal entre este trastorno y el neurotransmisor dopamina. Por ejemplo, Levy (1991) ha formulado al respecto una teoría llamada "teoría de dopamina del ADHD"[105] (p. 277). En general, en la bibliografía especializada se acepta que este trastorno se debería en última instancia a un déficit dopaminérgico (ver al respecto Levy, 1991; Swanson *et al.*, 2007; Faraone *et al.*, 2005 y Gonon, 2008). En ese marco se encuentran las investigaciones de neurobiología que buscan como base biológica del ADHD a genes y proteínas implicados en el metabolismo de dopamina, así como regiones del cerebro ricas en ese neurotransmisor.

Además, la medicación más frecuentemente prescripta para tratar este trastorno responde al supuesto de que el ADHD está vinculado con la dopamina (ver, por ejemplo, Winstanley *et al.*, 2006 y Swanson *et al.*, 2007). Es decir, dicha medicación se prescribe bajo la creencia de que su acción compensaría un déficit dopaminérgico, que sería característico del ADHD. Al respecto, Swanson *et al.* (2007) explican que "las dosis clínicas de metilfenidato producen sus efectos terapéuticos incrementando la dopamina y corrigiendo déficits de dopamina subyacentes"[106] (p.44). Una primera aproximación a la relación entre los estudios de neurobiología y la práctica médica, entonces, sugiere que la práctica médica toma a la teoría de dopamina del ADHD de la neurobiología y la aplica al momento de prescribir un tratamiento para el trastorno. Por lo tanto, resulta relevante profundizar en el conocimiento de dicha teoría.

---

[104] *"Multiple theories of ADHD have been proposed but one that has stood the test of time is the dopamine deficit theory."* (p. 49)

[105] *"The Dopamine Theory Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)"*

[106] *"clinical methyilphenidate doses produce their therapeutic effects (symptom reduction) by increasing doapamine and correcting an underlying dopamine deficit"*

A partir de lo mencionado, el objetivo del presente capítulo es caracterizar y problematizar los procesos biológicos que se postulan desde los estudios de neurobiología de los últimos años sobre el ADHD, el modo en que es caracterizada la causalidad en dichos estudios, así como, finalmente, reconocer los principales problemas y sesgos que presentan.

Con este fin, la hipótesis aquí propuesta es que desde los estudios de neurobiología sobre el ADHD se postulan procesos enmarcados principalmente en la teoría de dopamina y se propone que el trastorno puede explicarse por medio de algún problema en el metabolismo de dicho neurotransmisor. Sin embargo, dichos estudios presentan numerosos problemas y sesgos, fundamentalmente en relación con los métodos experimentales utilizados, así como un no reconocimiento de los límites explicativos que poseen. A su vez, la teoría de dopamina no ha sido suficientemente corroborada en su relación con este trastorno. Sin embargo, dicha teoría es recuperada en la práctica médica, resultando un sustento del tratamiento farmacológico del ADHD.

En cuanto a la metodología correspondiente a este capítulo, el análisis se realizó a través de una lectura crítica de artículos científicos sobre el ADHD publicados en revistas de neurobiología y áreas afines entre los años 2000 y 2014, a la vez que publicaciones fundacionales sobre la neurobiología del este trastorno surgidas de la lectura de los artículos antes mencionados. En el marco puntual de este capítulo, las fuentes revisadas consistieron principalmente en aquellas focalizadas en los procesos que relacionan a las entidades propuestas como sustrato biológico del ADHD y sus comportamientos característicos. El recorrido del presente capítulo es el siguiente: en primer lugar, en la Sección II describiremos la relación que se presenta entre el metabolismo de dopamina y el comportamiento en un niño “normal”; posteriormente, en la Sección III analizaremos la modificación de este esquema que es propuesta para niños con ADHD; luego, en la Sección IV expondremos problemas y/o sesgos de dichas relaciones; por último, en la última presentaremos algunos apuntes finales.

II. Mecanismo de dopamina – Dopamina y niño sano

II.i Introducción a la relación entre la dopamina y el comportamiento

Al intentar clarificar la relación que existe entre la dopamina y el ADHD, es posible identificar que ella está basada en el vínculo más general que se establece entre este neurotransmisor y la conducta de cualquier ser humano. Es por eso que en este primer apartado intentaremos profundizar en el conocimiento de dicho vínculo. Con el fin de compararlo posteriormente con el caso del ADHD, nos centraremos en la relación propuesta entre la dopamina y la conducta de un niño sano. En el caso de un niño sano, la dopamina es considerada responsable de ciertos comportamientos que tienen que ver con la atención, el autocontrol y el nivel de actividad que se esperan para los niños. Tomando como referencia la lista de síntomas de ADHD presentada por el DSM-IV, entre estos comportamientos se encontrarían: parecer escuchar cuando se le habla directamente; no levantarse de su asiento en clase ni en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado; no tener dificultad en esperar su turno; no interrumpir ni inmiscuirse en las actividades de otros (p. ej., entrometerse en conversaciones o juegos) (American Psychiatric Association, 1994). En contraposición a los de un niño con ADHD, podemos catalogar como "normales" a los comportamientos citados, esto es, no denotan inatención ni hiperactividad/impulsividad. Hemos identificado, a su vez, dos asociaciones sucesivas en la relación que se establece entre la dopamina y estos comportamientos "normales". En primer lugar, los comportamientos son asociados a ciertas regiones del cerebro y, en segundo lugar, esas regiones del cerebro son asociadas a la dopamina. Abordaremos inicialmente en la primera de estas asociaciones y luego procederemos a detallar la segunda.

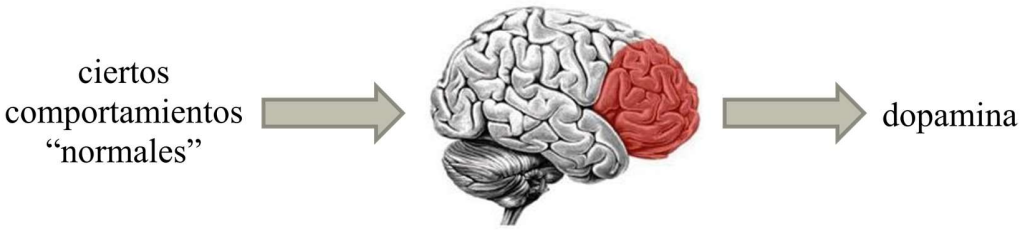

Figura 4.- Esquema de la relación entre comportamientos y dopamina.

II.ii Del comportamiento al cerebro

A continuación intentaremos clarificar el vínculo que se presenta entre los comportamientos "normales" y ciertas regiones del cerebro. Con este fin, resulta necesario introducir conceptos que se utilizan en neurobiología para establecer relaciones de ese tipo. La asociación de comportamientos con regiones cerebrales es objeto de estudio de una subdisciplina particular de la neurobiología, que es la neurociencia cognitiva. Entendemos que la neurociencia cognitiva, estudia, en términos generales, desde una perspectiva neurobiológica a la cognición ("conocimiento" o "entendimiento"). Más específicamente, busca los mecanismos biológicos que subyacen a los procesos mentales. En cuanto a los comportamientos, desde esta subdisciplina se conceptualizan como manifestaciones de procesos mentales básicos, llamados "procesos cognitivos". Uno de los desafíos de la neurociencia cognitiva radica, entonces, en averiguar en qué regiones del cerebro suceden dichos procesos, asumiendo que pueden hallarse áreas anatómicamente definidas para ellos. Al respecto, Posner y Petersen (1990) afirman que "las áreas anatómicas llevan a cabo operaciones cognitivas bastante específicas"[107] (p. 28). De esa manera, queda planteada la base teórica para los estudios de asociación entre comportamientos (que estarán representados por los diversos procesos cognitivos que los compongan) y regiones cerebrales. En el Capítulo 2 hemos profundizado en los procedimientos metodológicos para medir tanto los procesos cognitivos como las regiones anatómicas del cerebro donde ellos ocurren. A los fines del presente capítulo, retomaremos únicamente que los procesos cognitivos se miden por medio de tests neuropsicológicos, que son evaluaciones breves usualmente mediadas por computadoras, mientras que las regiones anatómicas son caracterizadas por medio de estudios de imagen, que permiten describir su tamaño, forma y actividad.

Nos concentraremos ahora en los comportamientos de atención, actividad y autocontrol "normales" que mencionamos en el apartado anterior. En primer lugar, resulta relevante identificar los procesos cognitivos que se consideran responsables de dichos comportamientos. Al respecto, se ha señalado principalmente a la atención[108] y la

---

[107] *"anatomical areas carry out quite specific cognitive operations"*

[108] A pesar de que, desafortunadamente, comparten el mismo nombre, no debe confundirse la atención como proceso cognitivo con la atención como comportamiento. Cuando se habla de la atención como proceso

inhibición[109] (ver, por ejemplo, Vendruscolo *et al.*, 2006; Barkley, 1997; Kipp, 2005; Seidman *et al.*, 2005; Swanson *et al.*, 2000A). Ahora bien, una vez reconocidos los procesos cognitivos, resta vincularlos con áreas cerebrales. En este sentido, se destacan los estudios de Posner y Petersen (1990) y Rubia *et al.* (1999), que postulan como base biológica a nivel de órgano, tanto para la atención como para la inhibición a un área llamada corteza prefrontal, que se encuentra en la región anterior de la corteza del cerebro. Otros autores sugieren diferentes regiones implicadas en estos procesos cognitivos. Por ejemplo, Shaw *et. al.* (2007) mencionan a la corteza posterior parietal y Seidman *et al.* (2005) al núcleo caudado, el globo pálido, el cuerpo calloso y el cerebelo. Sin embargo, la corteza prefrontal es la hipótesis de localización más reconocida en los estudios de neurobiología sobre el ADHD (ver, por ejemplo, Arnsten y Li, 2005; Seidman *et al*., 2005; Swanson *et al*, 2007; van der Kooij y Glennon, 2007; Hill *et al.*, 2003; Lopez *et al.*, 2004 y Winstanley *ewt al.*, 2006). Al respecto, Cheng *et al.*, 2014 afirman que "[l]a corteza prefrontal es una región cerebral clave que media funciones cognitivas (…), incluyendo (…) la atención sostenida, el control inhibitorio de respuestas"[110] (p. 1). Resumiendo, los comportamientos "normales" fueron conceptualizados como manifestaciones de los procesos cognitivos de atención e inhibición, y se propuso como localización para ellos a la corteza prefrontal del cerebro.

---

cognitivo se hace referencia a un fenómeno que sucedería en la mente del niño (si aceptamos su localización en el cerebro, entonces es algo que ocurre en el cerebro). En cambio, la atención como comportamiento se da en el niño como individuo (por ejemplo, un niño está en una clase y mira por la ventana: no está siendo atento). Cuando un psiquiatra dice que un niño presenta síntomas de inatención, está hablando de la atención como comportamiento. Cuando se somete a un niño a un test neuropsicológico para medir su atención, se está hablando de ella como proceso cognitivo.

[109] La inhibición es el proceso cognitivo que se presenta como responsable de la componente de impulsividad-hiperactividad del trastorno.

[110] *"The prefrontal cortex is a key brain region mediating cognitive (...) functions, including (...) sustained attention, inhibitory response control"*

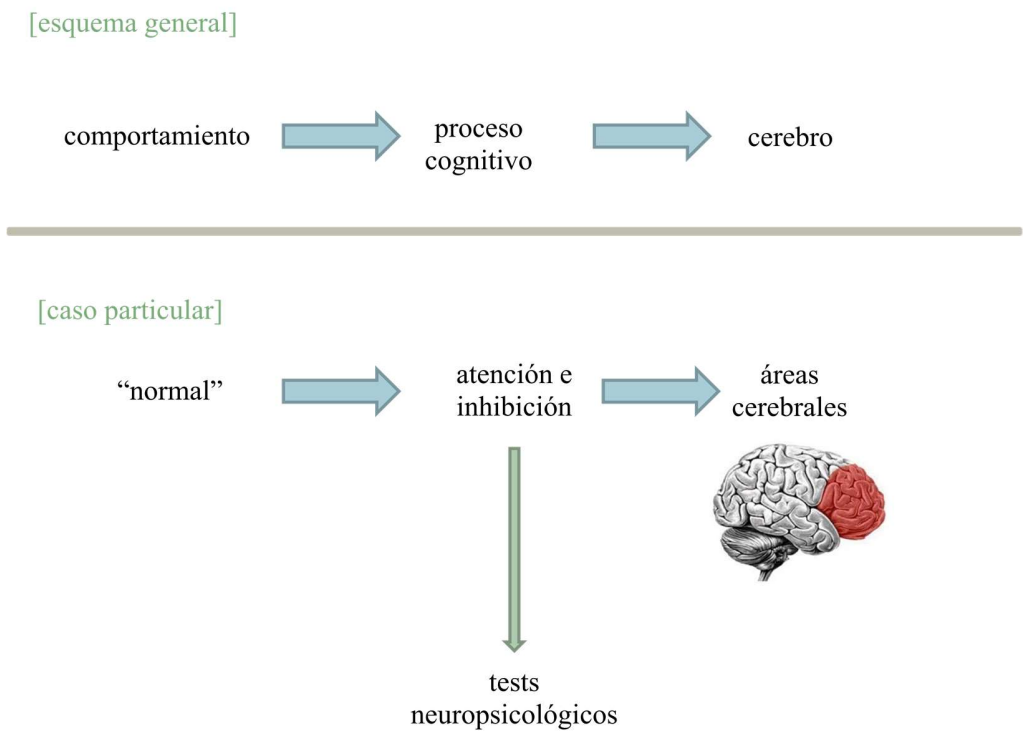

Figura 5.- Esquema de la relación entre comportamientos y cerebro, donde se muestra el detalle metodológico de que los comportamientos son cuantificados por tests neuropsicológicos a nivel de los procesos cognitivos.

II.iii Del cerebro a la dopamina

La segunda asociación es la que se establece entre el cerebro y la dopamina. Habiendo identificado a la corteza prefrontal como área cerebral de relevancia para los comportamientos en estudio, procederemos a detallar el vínculo entre ella y este neurotransmisor. Como hemos dicho en el Capítulo 2, la dopamina está presente en numerosas regiones cerebrales; sin embargo, entre ellas se destacan áreas singularmente ricas en dopamina, y, en particular, se encuentra la corteza prefrontal. Es por eso que la dopamina surge como un neurotransmisor que podría ser relevante para el funcionamiento de este área (ver al respecto Arnsten y Li, 2005, y Cheng *et al.*, 2014). Cabe recordar que la relación entre la dopamina y la corteza prefrontal se encuentra ampliamente aceptada en las investigaciones de neurobiología. En las palabras de Arnsten y Li (2005) "[e]l rol de la

dopamina en el funcionamiento de la corteza prefrontal (…) está muy valorado"[111] (p. 1379).

En un marco en que se destaca la importancia de la dopamina en el funcionamiento de la corteza prefrontal, en los estudios de neurobiología sobre el ADHD se estudia el metabolismo de dopamina desde diferentes niveles. En particular, en la bibliografía pueden identificarse los niveles de órgano, tejido, célula y molécula. El nivel de órgano se ve representado por el cerebro, del que se destaca, entre otras, la región de la corteza prefrontal. De los niveles tisular y celular se estudian principalmente la ubicación de diversas proteínas que funcionan como transportadores y receptores de dopamina, que determinan las áreas cerebrales en las que está presente este neurotransmisor, así como su sensibilidad a la acción del mismo. En cuanto al nivel molecular, se señala principalmente al ADN, en tanto que porta los genes que codifican para las proteínas antes mencionadas.

II.iv Esquema general de la relación entre la dopamina y un niño "normal"

Las asociaciones que hemos planteado por separado en los dos apartados anteriores usualmente se encuentran relacionadas. Así, al vincularse a la dopamina con el funcionamiento de la corteza prefrontal, indirectamente se la asocia a los procesos cognitivos que allí se localizan. Por ejemplo, Salgvolden *et al.* (2005) afirman que "[l]a dopamina (…) actúa para regular la función de la corteza prefrontal y así garantizar el comportamiento apropiado"[112] (p. 1242). Esto hace posible abordar el estudio de la atención y la inhibición desde una perspectiva fisiológica que se centra en el metabolismo de dopamina. Conectando las dos asociaciones que hemos descripto, entonces, puede plantearse un recorrido general de la relación entre la dopamina y el comportamiento en un niño "normal", que detallaremos a continuación atravesando todos los niveles mencionados.

Un niño "normal", en primer lugar, se comportaría mostrando atención, autocontrol y actividad de la manera esperada. Por ejemplo, no se levantaría de su asiento cuando se espera que permanezca sentado, parecería escuchar cuando se le habla directamente, etc. Este niño respondería de manera "normal" a los tests neuropsicológicos de los procesos

---

[111] *"The role of dopamine in prefrontal cortex function (...) is well appreciated"*

[112] *"Dopamine (...) act[s] to regulate prefrontal cortex function and thereby ensure appropriate behavior."*

cognitivos de atención e inhibición. Al analizar su cerebro, podría observarse que su corteza prefrontal es catalogada como "normal", analizando, por ejemplo, su grosor. Esto se debería a que la dopamina cumple su rol, lo que es posible porque las proteínas que regulan su metabolismo son "normales". De este modo, se espera que dichas proteínas estén codificadas en variantes "normales" de los genes.

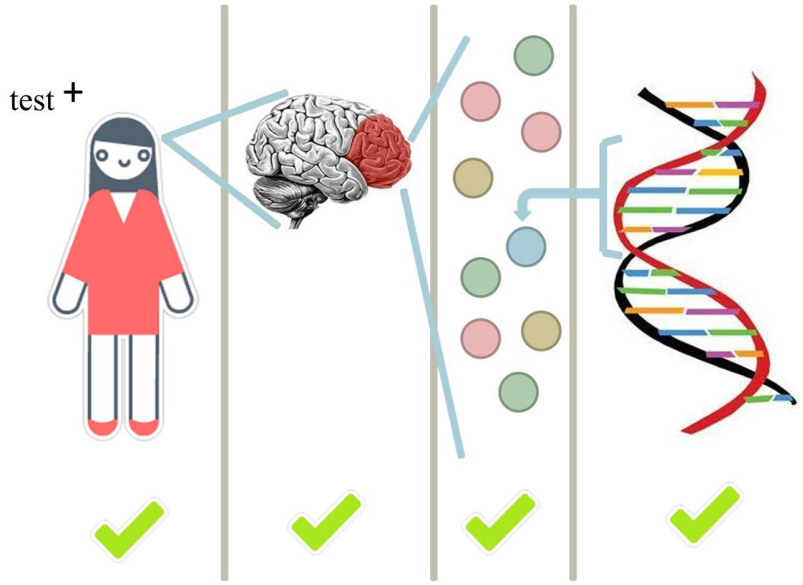

Figura 6.- Del comportamiento al ADN en el caso de una nena "normal".
Los círculos representan a distintas proteínas implicadas en el metabolismo de dopamina y la sección de ADN marcada representa al gen que codifica para la proteína celeste.

III. Dopamina y ADHD

III.i Modificación del esquema de la relación entre el niño y la dopamina

El recorrido antes mencionado se modifica para el caso del ADHD. La propuesta general es que los niños con este trastorno presentan algún problema en el metabolismo de dopamina que eventualmente desencadenaría su comportamiento característico. En ese sentido, Swanson *et al.* (2007) destacan que "[Los] estudios sugirieron que el déficit subyacente en los niños con ADHD podría estar relacionado fundamentalmente con la

dopamina"[113] (p. 44). En términos específicos, entonces, la propuesta es que los niños con ADHD tendrían un déficit dopaminérgico.

En particular, se presentan dos maneras alternativas de explicar ese déficit. En primer lugar, algunos autores proponen que los niveles de dopamina de los niños con ADHD serían inferiores a los de los niños "normales" (ver, por ejemplo, Gonon, 2008 y Swanson *et al.*, 2007). Al respecto, Gonon (2008) menciona que "[e]l hecho de que los psicoestimulantes aumentan los niveles extracelulares de dopamina se ha postulado repetidamente para indicar que este nivel podría estar anormalmente bajo en pacientes con ADHD"[114] (p. 2). Alternativamente, una propuesta que goza de mayor aceptación consiste en que habría problemas en diferentes proteínas involucradas en el metabolismo de este neurotransmisor, que desencadenarían una respuesta a dopamina disminuida, y que dichos problemas estarían fundados en la presencia de variantes genéticas específicas en los niños con ADHD (ver, por ejemplo, Bellgrove *et al.*, 2005; McGough, 2005; Faraone *et al.*, 2005 y Gonon, 2008). Entre las proteínas consideradas se destacan principalmente el transportador de dopamina y el receptor de dopamina D4. Por ejemplo, Gonon (2008) señala que "hace mucho tiempo se sospecha que el funcionamiento anormal del transportador activo de dopamina está involucrado en el ADHD"[115] (p. 2) y Faraone *et al.* (2005) explican que "[h]ay numerosas razones para que el gen del transportador de dopamina haya sido considerado como un candidato apropiado para el ADHD"[116], mientras que Bellgrove *et al.* (2005) relatan que "[s]e han reportado mucho asociaciones entre el ADHD y variantes genéticas en el gen del receptor de dopamina D4"[117] (p. 81).

Sobre la base de que los niños con ADHD presentarían algún tipo de déficit dopaminérgico se estructura una relación entre la dopamina y estos niños que difiere de la planteada para los niños "normales". Puede trazarse una modificación del recorrido antes mencionado, que proponía a los genes que codifican para proteínas implicadas en el

---

113 *"studies suggested that the underlying deficit in ADHD children might be primarily related to DA"*

114 *"The fact that psychostimulants enhance the extracelular dopamine level has repeatedly been put forward to indicate that this level might be abnormally low in ADHD patients"*

115 *"abnormal dopamine active transporter functioning has long been suspected to be involved in ADHD"*

116 *"There are several reasons that the dopamine transporter gene (DAT, SLC6A3) has been considered a suitable candidate for ADHD"*

117 *"Associations between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and genetic variants within the dopamine D4 receptor gene have been much reported."*

metabolismo de dopamina en una relación causal directa con los problemas comportamentales en los niños con este trastorno. En las palabras de Casey *et al*. (2007), "[l]a importancia de la dopamina en el ADHD está respaldada por numerosos estudios"[118] (p. 120). Es decir, pueden encontrarse menciones de problemas dopaminérgicos en todos los niveles intermedios entre el molecular y el organísmico. A continuación, presentaremos la manera en que se asocia a la dopamina con entidades de correspondientes a diferentes niveles desde los estudios de neurobiología sobre el ADHD. En primer lugar, nos referiremos a la asociación entre la dopamina y entidades correspondientes al nivel molecular (genes y las proteínas para las que codifican); luego, a su relación con el nivel de órgano (anatomía y actividad del cerebro); por último, mencionaremos el vínculo que se presenta desde dichos estudios entre la dopamina y entidades correspondientes al nivel organísmico (comportamientos).

Comenzando por la asociación entre la dopamina y los genes, tal como hemos detallado en el Capítulo 2, existen numerosos trabajos que buscan una base genética para el ADHD, de los cuales la mayor parte se centra en genes que codifican para proteínas involucradas en el metabolismo de dopamina (ver, por ejemplo, Heiser *et al.*, 2004, y Swanson *et al.*, 2007). En general, se plantea que los niños con ADHD poseerían determinadas variantes (alelos) de estos genes, que no serían las presentes en los niños "normales" y conllevarían un mayor riesgo de tener ADHD, por lo que son conocidas como alelos de riesgo (ver, por ejemplo, Gonon *et al.*, 2008 y Bellgrove *et al.*, 2005). Por ejemplo, Bellgrove *et al.* (2005) afirman respecto al gen del receptor de dopamina D4 que "en algunas poblaciones el [alelo de] 7 repeticiones (…) podría conferir un riesgo para el ADHD"[119] (pp. 81-82). Siguiendo en el nivel molecular, la propuesta general respecto a las proteínas es que aquellas codificadas por los alelos de riesgo no funcionarían de igual manera que las codificadas por los otros alelos, descompensando así el metabolismo de dopamina (ver, por ejemplo, Bellgrove *et al.*, 2005 y Faraone *et al.*, 2005).

Pasando al nivel de órgano, al analizar el cerebro de un niño con ADHD se observarían diferencias en la región de la corteza prefrontal. Swanson *et al.* (2007) relacionan directamente al nivel molecular con el de órgano al proponer que genes involucrados en el

---

[118] *"The importance of dopamine in ADHD is supported by numerous studies"*

[119] *"in some populations the 7-repeat (...) may confer risk for ADHD"*

metabolismo de dopamina afectan al estado del cerebro: "genes [implicados en el metabolismo] de dopamina (…) tuvieron efectos significativos en la anatomía cerebral"[120] (p. 51). El nivel de órgano en particular es destacado por Seidman *el al.* (2005), quienes afirman que "el ADHD es un trastorno cerebral que afecta a la corteza prefrontal"[121] (p. 1263). En cuanto a cómo afecta a la corteza prefrontal, se postula principalmente una diminución en su grosor (ver, por ejemplo, Seidman *et al.*, 2006 y Arnsten y Li, 2005). Al respecto, Arnsten y Li (2005) argumentan que "[n]umerosos estudios de imágenes estructurales han mostrado un tamaño reducido de la corteza prefrontal en pacientes con ADHD"[122] (p. 1738).

Por último, estos mismos autores relacionan al cerebro con los comportamientos, que situaremos en el nivel organísmico, al centrarse en los procesos cognitivos y explicar que "la corteza prefrontal desempeña un papel en muchas de las funciones ejecutivas [procesos cognitivos] que están alteradas en el ADHD"[123] (p. 1738). Estos autores plantean diferencias cognitivas entre los niños con ADHD y los niños "normales" al argumentar que "las funciones de la corteza prefrontal son más débiles en pacientes con ADHD y contribuyen sustancialmente a su sintomatología"[124] (p. 1737). Al decir esto, Arnsten y Li están afirmando que los niños con ADHD responderían a los tests neuropsicológicos de los procesos cognitivos de atención e inhibición de manera tal que se podría ver un problema en dichos procesos. Como consecuencia final, los niños con este trastorno se comportarían de la manera que lo caracteriza: levantándose de su asiento cuando se espera que permanezcan sentados, pareciendo no escuchar cuando se les habla directamente, etc.

---

120 *"dopamine genes (...) had significant effects on brain anatomy"*

121 *"ADHD is a brain disorder affecting the prefrontal cortex"*

122 *"Numerous structural imaging studies have shown reduced size of the prefrontal cortex in ADHD patients"*

123 *"the prefrontal cortex subserves many of the executive functions that are altered in ADHD"*

124 *"prefrontal cortex functions are weaker in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder and contribute substantially to attention-deficit/hyperactivity disorder symptomology"*

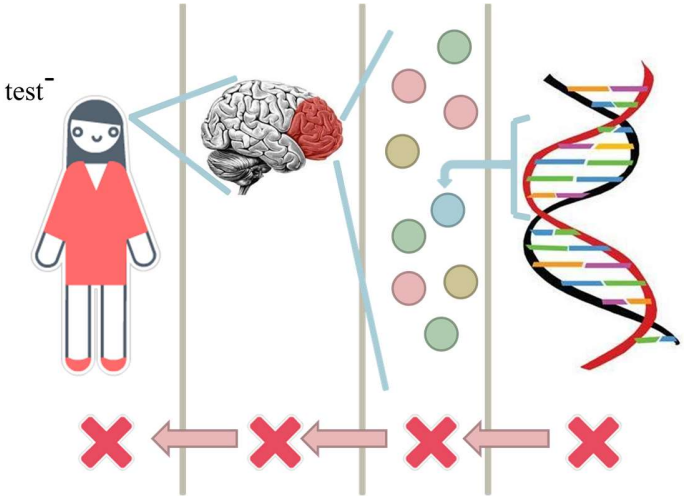

Figura 7.- Del comportamiento al ADN en el caso de una nena con ADHD.
Los círculos representan a distintas proteínas implicadas en el metabolismo de dopamina y la sección de ADN marcada representa al gen que codifica para la proteína celeste.

III.ii El ejemplo del gen del receptor D4

A continuación, presentaremos una versión detallada de la relación entre la dopamina y el ADHD. Tomaremos el esquema antes mencionado y lo ejemplificaremos con el caso del gen del receptor de dopamina D4, que presenta un alelo de riesgo al que llamaremos VNTR-7r[125]. Este caso es el más señalado en los estudios genéticos del ADHD y es uno de los ejemplos más trabajados, por lo que varios de sus pasos intermedios están caracterizados (ver, por ejemplo, Bellgrove *et al.*, 2005; Swanson *et al.*, 2007; Heiser *et al.*, 2004 y Kieling *et al.*, 2006). A continuación, haremos un repaso del recorrido explicado anteriormente centrándonos en los detalles postulados para los niños portadores del alelo VNTR-7r.

En este caso, un niño con ADHD se caracterizaría por portar el alelo VNTR-7r del gen del receptor de dopamina D4. Este alelo codificaría para una proteína que resultaría diferente en su estructura de la proteína presente en los niños "normales"[126]. Esa diferencia en la estructura de la proteína conllevaría una diferencia en su actividad. En particular, sería

---

[125] Nos referimos al alelo de 7 repeticiones del número variable de repeticiones en tándem (VNTR) ubicado en el tercer exón de este gen.

[126] Bellgrove *et al.* (2005) afirman que, por ubicarse esta variación en una región codificante del gen, es mayor la posibilidad de alterar su función. Más específicamente, Swanson *et al.* (2007) explican al respecto que las diferentes longitudes de este VNTR producen diferencias estructurales en el tercer *loop* intracelular del receptor, que lo acopla a las proteínas G efectoras pre y postsinápticas.

un receptor menos sensible a la dopamina que el "normal"[127]. Lo que sucede a partir de este punto no está tan caracterizado como los pasos que acabamos de mencionar, pero podemos interpretar que, a pesar de disponer de la misma cantidad de dopamina que los niños "normales", un niño portador del VNTR-7r parecería tener un déficit de dopamina. En cuanto al nivel de órgano, Shaw *et al*. (2007) reportan que los niños con este alelo de riesgo tendrían un menor grosor de ciertas regiones de la corteza cerebral. Por último, este alelo conllevaría un desempeño en tests neuropsicológicos de los procesos cognitivos de atención e inhibición diferente al de los niños "normales" (ver, por ejemplo, Kieling *et al.*, 2006 y Bellgrove *et al*., 2005). Como consecuencia final, el niño se comportaría de manera tal que obtendría un diagnóstico positivo para el ADHD.

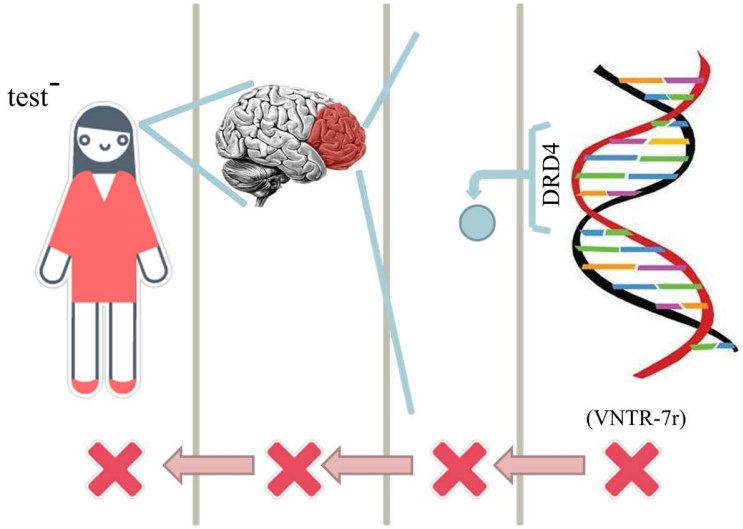

Figura 8.- Del comportamiento al ADN en el caso de una nena con ADHD. Ejemplo del alelo de riesgo VNTR-7r del gen DRD4. El círculo celeste representa al receptor de dopamina D4 y la región de ADN seleccionada al gen que lo codifica.

IV. Problemas y sesgos

A continuación señalaremos una serie de problemas y sesgos que pueden encontrarse en los estudios presentes en la bibliografía especializada. Hemos distinguido tres tipos diferentes de problemas y sesgos. En primer lugar, nos centraremos en los relativos a los

[127] Por ejemplo, Swanson *et al.*, 2000B afirman que "El alelo de 7 repeticiones del gen de DRD4 podría producir un receptor que es 'subsensitivo' a dopamina" (p. 24: *"The 7-R allele of the DRD4 gene may produce a receptor that is 'subsensitive' to dopamine."*)

métodos experimentales utilizados en estudios de neurobiología del ADHD en relación con una extralimitación de los alcances de los mismos. En segundo lugar, mostraremos los que se presentan en torno a los niveles de las jerarquías biológicas en el ADHD. Finalmente, presentaremos algunas inquietudes respecto a la relación entre las investigaciones en neurobiología y la medicación propuesta para este trastorno.

IV.i Correlación y causalidad

Es común encontrar en los trabajos de neurobiología sobre el ADHD la opinión de que es necesario enfocarse en la búsqueda de las causas y procesos biológicos que permitirían explicar al ADHD en términos de una base biológica. Por ejemplo, Castellanos *et al.* (2005) defienden que es "imperativo desarrollar modelos causales que conecten variaciones genéticas (y factores ambientales específicos) con diferencias funcionales en biología celular, fisiología y comportamiento"[128] (p. 1416). Sin embargo, pueden identificarse una serie de problemas y sesgos que tienen que ver con el abordaje de la causalidad en dichos estudios. Principalmente, se destaca como problema la extralimitación de los alcances que sería correcto considerar válidos en los estudios de neurobiología sobre el ADHD.

Antes de profundizar en este asunto resulta necesario introducir la temática de correlación y causalidad. Si bien tanto desde la filosofía general como desde la filosofía de la ciencia se ha analizado extensamente el tema de la causalidad, dicha profundidad no será recuperada en esta instancia por exceder a los límites de esta tesis. A continuación nos centraremos en el abordaje de la correlación y la causalidad que se hace exclusivamente desde la práctica de la biología. En este caso, la diferencia entre correlación y causalidad está ligada a las diferencias entre dos tipos de métodos experimentales: los mensurativos y los manipulativos. Siguiendo la distinción de di Pasquo (2014), un experimento mensurativo "implica un conjunto de operaciones vinculadas al registro y a la observación sistemática de un fenómeno." (p. 122), mientras que un experimento manipulativo "involucra un conjunto de operaciones tales como registrar, controlar, replicar y aplicar tratamientos a un conjunto de unidades experimentales tal que sea posible reproducir y desarmar un fenómeno, así como también, establecer relaciones entre ellos." (p. 122). En

[128] *"imperative to develop causal models that will link genetic variations (and specific environmental factors) to functional differences in cellular biology, physiology, and behavior"*

otras palabras, en un experimento mensurativo simplemente se mide sistemáticamente el estado de las variables observadas, mientras que en un experimento manipulativo se modifica el estado de esas variables aplicando tratamientos. Si bien desde la filosofía general de las ciencias se analiza este problema con más profundidad, desde la biología, en general se considera que los experimentos mensurativos pueden ofrecer correlaciones entre fenómenos (y no causalidad), mientras que los experimentos manipulativos sí posibilitan hablar de causalidad.

Para analizar el abordaje de la causalidad que se hace en los estudios de neurobiología sobre el ADHD nos centraremos inicialmente en el ejemplo del gen del receptor de dopamina D4 y su alelo de riesgo VNTR-7r. En primer lugar, hemos observado que en la mayor parte de los estudios referentes a este gen se realizan experimentos mensurativos. Por ejemplo, Shaw *et al*. (2007) midieron el grosor de su corteza cerebral en niños con diferentes alelos de este gen. A su vez, Kieling *et al.* (2006) y Bellgrove *et al*. (2005) compararon el desempeño en tests neuropsicológicos para niños con distintas variantes de este gen. En los tres estudios mencionados se reportó una correlación entre la presencia del alelo VNTR-7r y la otra variable en estudio. Los trabajos citados representan la aproximación más frecuente a la pregunta de si el alelo VNTR-7r del gen del receptor de dopamina D4 es causante del ADHD. Sin embargo, ninguno de ellos tuvo un diseño experimental manipulativo que efectivamente pusiera a prueba la causalidad. Varios autores defienden que un estudio manipulativo hecho por Asghari *et al.* en 1995 aportaría evidencia suficiente para asumir que el alelo en estudio es la causa del ADHD (ver, por ejemplo, McGough, 2005; Faraone *et al.*, 2005 y Bellgrove *et al.*, 2005). En dicho estudio, argumentan estos autores, se habría demostrado que la variante VNTR 7-r de este gen codifica para un receptor D4 con una respuesta reducida a la dopamina. Por ejemplo, Faraone *et al.* (2005) citan ese trabajo luego de sostener que "estudios *in vitro* han mostrado que una variante (el alelo VNTR-7r) produce una respuesta disminuida a la dopamina"[129] (p. 1314) y Bellgrove *et al.* (2005) relatan que "Asghari *et al*. (1995) (…) informaron que el alelo VNTR-7r mediaba una respuesta disminuida a la dopamina"[130] (p. 81). Sin embargo,

---

[129] *"in vitro studies have shown that one variant (the 7-repeat allele) produces a blunted response to dopamine"*

[130] *"Asghari et al. (1995) (...) reported that the 7-repeat allele mediated a blunted response to dopamine."*

en la fuente original de donde estos investigadores obtienen este argumento, Asghari *et al*. (1995) afirman que: "[l]os datos presentados indican que [el VNTR 7-r] sólo causa cambios pequeños en la habilidad del receptor D4"[131] (Asghari *et al.*, 1995, p.1157). Por lo tanto, la evidencia empírica sobre la relación de causalidad entre el alelo VNTR-7r del gen del receptor de dopamina D4 y el ADHD resulta inconcluyente.

Las observaciones hechas sobre el ejemplo del gen del receptor de dopamina D4 y su alelo de riesgo VNTR-7r coinciden con lo que se observa para la generalidad de los trabajos. En particular, la mayor parte de los estudios de neurobiología sobre el ADHD que hemos analizado también son mensurativos, ya que se registran características de los individuos sin controlarlos o intervenirlos manipulativamente. Sin embargo, con frecuencia se concluye causalidad a partir de estos estudios de correlación.

Además, podemos observar problemas metodológicos específicos en los estudios que se basan en métodos experimentales mensurativos. Como hemos detallado en el Capítulo 2, estos estudios no cumplen con estándares de buenos estudios de correlación, sobre todo en cuanto al tamaño de la muestra (ver al respecto Swanson *et al.*, 2007). Este problema implica que los resultados no son estadísticamente robustos y por ende son poco concluyentes. Aún más, en el caso de omitir la consideración de los problemas estadísticos, un análisis superficial de resultados permite concluir que las distinciones que señalan entre los niños con y sin ADHD son cuestionables. Por ejemplo, Swanson *et al.* (2000B) mencionan al respecto un estudio[132] acerca del alelo VNTR-7r del gen del receptor de dopamina D4, en el que cerca de la mitad de los niños diagnosticados con ADHD no llevaban el alelo de riesgo (VNTR-7r) y cerca del 20% del grupo control llevaba al menos una copia de ese alelo. Resulta problemático, entonces, que en este escenario se afirme causalidad entre alguna característica biológica particular (en la mayoría de los casos, una determinada variante de un gen) y el ADHD.

---

[131] *"The data presented indicate that the [VNTR-7r] causes only small changes in the abilityof the D4 receptor"*

[132] Este ejemplo ha sido mencionado más en profundidad en el Capítulo 2. El trabajo citado es: LaHoste, G. J.; Swanson J. M.; Wigal, S. B.; Glabe, C.; Wigal, T.; King, N. y Kennedy, J. L. - Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, Vol. 1, 1996.

Aunque la mayor parte de los estudios de neurobiología sobre el ADHD son propiamente mensurativos, existen también estudios que abordan la relación entre la dopamina y el ADHD desde diseños experimentales manipulativos. Sin embargo, deben tenerse en cuenta ciertas consideraciones al momento de analizar los resultados de dichos estudios. En primer lugar, los experimentos manipulativos se realizan sobre modelos animales no humanos, ya que en humanos existe una restricción ética respecto a este tipo de trabajos. Por lo tanto, considerar que sus resultados arrojan información sobre el ADHD en humanos requiere de una extrapolación que, como detallamos en el Capítulo 2, resulta al menos cuestionable en el caso de este trastorno. Además, estos son trabajos de poca relevancia para la comunidad de neurobiólogos que trabajan en el ADHD. Por las razones citadas, en esta tesis no hemos profundizado en un análisis exhaustivo de los estudios neurobiológicos manipulativos sobre el ADHD.

IV.ii Niveles y jerarquías

La segunda serie de problemas y sesgos que mencionaremos tiene que ver con la consideración de los niveles y jerarquías biológicos que se hace en los estudios de neurobiología de ADHD. Con este fin, repasaremos algunos conceptos relacionados con estos temas que hemos mencionado en el Capítulo 1. Hemos dicho que podemos entender a las jerarquías como sistemas compuestos por una multiplicidad de niveles vinculados a través de una relación de orden (Ahl y Allen, 1996). En otras palabras, dado un conjunto de ítems (sean entidades, propiedades, relaciones, eventos, procesos) de diferentes tipos, un conjunto se organiza jerárquicamente cuando los diferentes ítems del conjunto pertenecen a diferentes niveles de una jerarquía. En cuanto al caso particular de la biología, hemos mencionado que se ha incorporado durante la segunda mitad del siglo XX la idea de que la diversidad de lo viviente se estructura en diferentes niveles (Brandon, 1996; Rose, 2001). Como hemos visto en el apartado III.i, del presente capítulo, en las investigaciones sobre la neurobiología del ADHD se reconoce una organización jerárquica de niveles. Los niveles mencionados en estos estudios son el molecular (ADN y proteínas), el celular (neuronas), el tisular (tejido nervioso), el de órgano (cerebro), el organísmico (comportamientos y psicología del niño) y el poblacional (interacción del niño con su entorno próximo y

pertenencia a una cultura). Si bien la relación entre estos niveles se establece desde un abordaje jerárquico, éste presenta una serie de problemas.

El primer problema que presentaremos tiene que ver con la importancia que se le da a cada nivel. Como hemos mencionado en el Capítulo 1, en principio, la idea de jerarquía no implica relaciones de prioridad y/o dependencia entre los niveles que la conforman. Por lo tanto, los abordajes jerárquicos no necesariamente se comprometen con la prioridad de algún nivel respecto de los restantes, sea esta una prioridad de sus teorías (plano epistemológico), de sus entidades (plano ontológico) o ambas (ver, por ejemplo, Bunge, 1973). No obstante, en muchos casos la propuesta de una jerarquía viene acompañada del supuesto de prioridad. Esta posición es definida por Wilson (2003) como "fundamentalismo"[133] (p. 533). Lo que indica es que uno de los niveles es el fundamental en la jerarquía, en la medida en que cuenta con una cierta prioridad sobre los demás niveles, los cuales dependen en algún sentido de aquél. En el caso de la caracterización del ADHD, entendemos que los niveles por debajo del organísmico tienen prioridad sobre los niveles superiores. Dadas esas condiciones, habría algún tipo de fundamentalismo de los niveles que van del molecular al organísmico y, dentro de estos, se destacarían los más inferiores. Esta prioridad es tanto epistemológica como ontológica. En cuanto al plano epistemológico, lo que sucede es que para estudiar el trastorno se tienen en cuenta las teorías propias de los niveles inferiores y no las de los niveles superiores. Se toman principalmente las teorías provenientes de la genética molecular y, en menor medida, las provenientes de la neurofisiología. En particular, la teoría de dopamina del ADHD resulta la teoría más importante en los estudios de neurobiología sobre el ADHD. Paralelamente, también se observa una prioridad ontológica, es decir, las entidades de los niveles inferiores son consideradas las más relevantes en los estudios de neurobiología sobre el ADHD. En particular, la mayor parte de los estudios se centran en el nivel molecular e incluyen al nivel de órgano y/o al organísmico.

En esta situación de fundamentalismo de los niveles inferiores, los niveles superiores al organísmico o bien dependen de éstos o bien son omitidos. En la mayoría de los casos, se omite incluso su mención (ver por ejemplo Faraone *et al.*, 2005 y Seidman *et al.*, 2005). Si

---

[133] *"fundamentalism"*

bien podría argumentarse que desde la neurobiología no resulta necesario considerar los niveles superiores para estudiar las bases biológicas de este trastorno, consideramos que la naturaleza del ADHD vuelve a esa omisión un sesgo. Como hemos profundizado en el Capítulo 2, la concepción de este trastorno está fuertemente ligada a los humanos en su desarrollo como seres sociales, por lo que los niveles que dan cuenta de la interacción del niño con otras personas no deberían ser dejados de lado. Sin embargo, en las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD se pone un fuerte acento en el nivel molecular y, en particular, en la genética. En ese sentido, podemos afirmar que dichos estudios presentan un fundamentalismo genético.

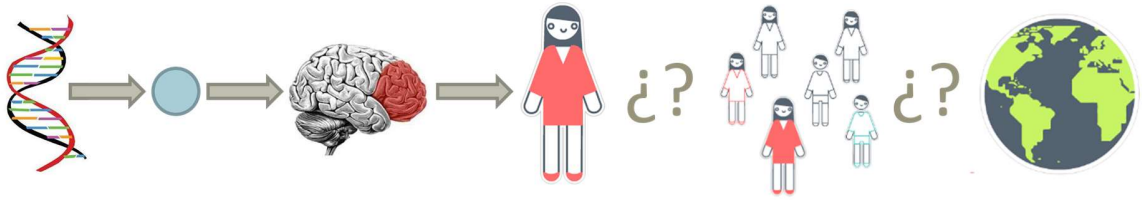

Figura 9.- Fundamentalismo genético.

Aclaramos en esta instancia que no hemos encontrado propiamente una reducción epistemológica en los estudios de neurobiología sobre el ADHD, en la medida en que no es presentada una teoría reducida que sea un caso particular de otra teoría reductora, pudiendo ser eventualmente eliminada. Por el contrario, en los estudios analizados no hemos encontrado que las teorías de los niveles como el organísmico o superiores (potenciales teorías reducidas) sean consideradas como casos particulares de las teorías genéticas o neurofisiológicas (potenciales teorías reductoras). Únicamente hemos observado que las teorías de los niveles inferiores son prioritarias, mientras que las de los niveles superiores, cuando no son omitidas, dependen de las de los niveles inferiores, pero sin ser casos particulares de esas teorías.

Por otro lado, también hemos analizado si existe algún tipo de determinismo en los estudios de neurobiología sobre el ADHD. En este caso con determinismo entendemos que a partir del estado de un sistema en un tiempo t se pueda determinar el estado de ese u otro sistema en un tiempo t'. Desde dicha conceptualización, el determinismo es algo diferente al fundamentalismo o el reduccionismo, porque no necesariamente se refiere a un escenario donde hay una jerarquía de niveles. Sin embargo, en el este caso analizado, los diferentes

sistemas implicados en el determinismo sí coinciden con niveles biológicos. Para la caracterización del ADHD que se hace desde los estudios de neurobiología, entendemos que existe un determinismo de tipo genético, ya que un estado genético determina un estado organísmico. En particular, un alelo de riesgo determina la presencia del ADHD en el niño, obviándose todos los demás factores que podrían determinar dicho trastorno.

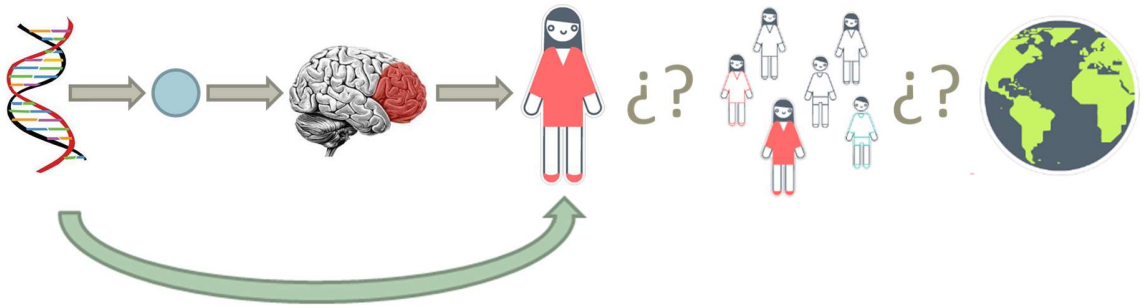

Figura 10.- Determinismo genético.

IV.iii Medicación

Por último, presentaremos algunas inquietudes referentes a la relación entre las investigaciones en neurobiología y la práctica médica. Al respecto, señalaremos el vínculo que tienen dichas investigaciones con la medicación más frecuentemente propuesta para el ADHD. Como profundizaremos en el Capítulo 4, la medicación que con más frecuencia se prescribe para tratar el ADHD es el metilfenidato (que se encuentra en el mercado bajo el nombre de Ritalina ®), un psicoestimulante que actúa sobre la vía dopaminérgica. En general, se considera que este psicofármaco actúa compensando un problema en el metabolismo de dopamina, que sería característico de los niños con ADHD. En las palabras de Swanson *et al.* (2007) "las dosis clínicas de metilfenidato producen sus efectos terapéuticos incrementando la dopamina y corrigiendo déficits de dopamina subyacentes"[134] (p.44). En ese sentido, puede afirmarse que la base biológica propuesta justifica la prescripción de psicofármacos para tratar este trastorno. Hasta este punto, parece que el vínculo entre la práctica médica y las investigaciones en neurobiología es una relación lineal en la que la primera toma teorías de la segunda.

[134] *"clinical methylphenidate doses produce their therapeutic effects (symptom reduction) by increasing dopamine and correcting an underlying dopamine deficit"*

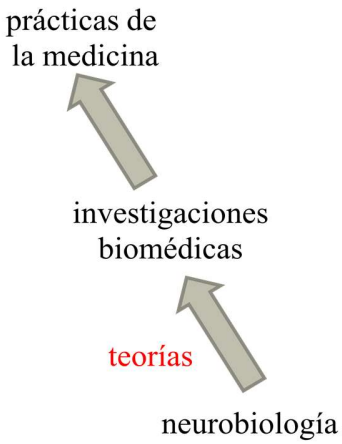

Figura 11.- Relación entre la neurobiología, las investigaciones biomédicas y las prácticas de la medicina observada en una primera aproximación a los estudios neurobiológicos del ADHD.

Sin embargo, una lectura más profunda de las fuentes revela que el origen de la teoría de dopamina no está tan claramente asentado en la neurobiología. Al parecer, décadas antes de que Levy formulara la teoría de dopamina del ADHD se estaban realizando desde la práctica médica estudios clínicos que apuntaban en esa dirección. Más específicamente, se observaba que los tratamientos con medicamentos que actuaban sobre el metabolismo de dopamina parecían corregir los síntomas del ADHD (ver al respecto Gonon, 2011; Nestler y Hymann, 2010; Swanson *et al.*, 2000A). En ese sentido, Nestler y Hyman (2010) señalan que "[t]odos los blancos moleculares de las principales clases de psicofármacos fueron definidos a partir de observaciones clínicas hechas sobre medicamentos descubiertos antes de 1960."[135] (p. 1161) y, respecto al caso puntual del ADHD, Swanson *et al.* (2000A) explican que

> "las propiedades farmacológicas de los estimulantes influyeron en el desarrollo de teorías del ADHD que se enfocan en posibles anormalidades en las vías de dopamina en el cerebro y sugieren que los estimulantes podrían corregir o compensar los déficits centrales de este trastorno"[136] (p. 4755).

---

[135] *"The molecular targets of current major classes of psychotherapeutic drugs were all reverse engineered from drugs discovered before 1960 by clinical observation."*

[136] *"pharmacological properties of the stimulants were influential in the development of (...) theories of ADHD (...) which focus on possible abnormalities in dopamine pathways of the brain and suggest that the stimulants may correct or compensate for the core deficits of the disorder"*

Entonces, las teorías sobre el ADHD, o, al menos, la teoría de dopamina, parecen originarse en la medicina para ser luego adoptadas por la neurobiología.[137]

V. Apuntes finales

A partir del análisis realizado podemos esbozar dos conclusiones principales. En primer lugar, gran parte de los estudios de neurobiología sobre el ADHD son estudios de tipo mensurativo, por lo que no parecen cumplir con estándares de buenos estudios de correlación, sobre todo en cuanto al tamaño de la muestra. Este problema implica que los resultados estadísticos no son robustos y por ende son poco concluyentes. Aún más, incluso omitiendo los problemas estadísticos, un análisis superficial de resultados permite concluir que las distinciones que señalan entre los niños con y sin ADHD son cuestionables. Los estudios mensurativos a los que dichos estudios se refieren como respaldo de sus correlaciones también presentan resultados inconcluyentes. En cuanto a la relación entre las entidades de diferentes niveles biológicos que se postulan como sustrato del ADHD, hemos observado un fundamentalismo del nivel molecular y un determinismo genético. Por lo tanto, podemos afirmar que los estudios realizados sobre la neurobiología del ADHD presentan numerosos problemas y sesgos y, en consecuencia, la teoría de dopamina no ha sido corroborada en su relación con este trastorno.

En segundo lugar, en cuanto al vínculo entre la teoría de dopamina y la práctica médica, hemos visto que esta relación difiere de lo que esperábamos. Si bien los estudios enmarcados en la teoría de dopamina resultan en una justificación a la prescripción de psicofármacos para tratar el ADHD, podemos afirmar que, al menos en este caso, la teoría no se originó en la neurobiología para luego ser adoptada por la práctica médica. En consecuencia, la relación entre la neurobiología y la práctica médica resulta más compleja que lo planteado inicialmente. En el Capítulo 4 profundizaremos en esta relación.

---

[137] Recomendamos fuertemente la lectura de los trabajos de François Gonon sobre la base biológica del ADHD y la propuesta de la teoría de dopamina en particular: Gonon, F. – La psychiatrie biologique: une bulle speculative? *Espirit*, Lyon, Francia, Noviembre 2011 y Gonon, F. - The dopaminergic hypothesis of attention-deficit hyperactivity disorder needs re-examining. *Trends in Neuroscience*, Vol. 32, 2008.

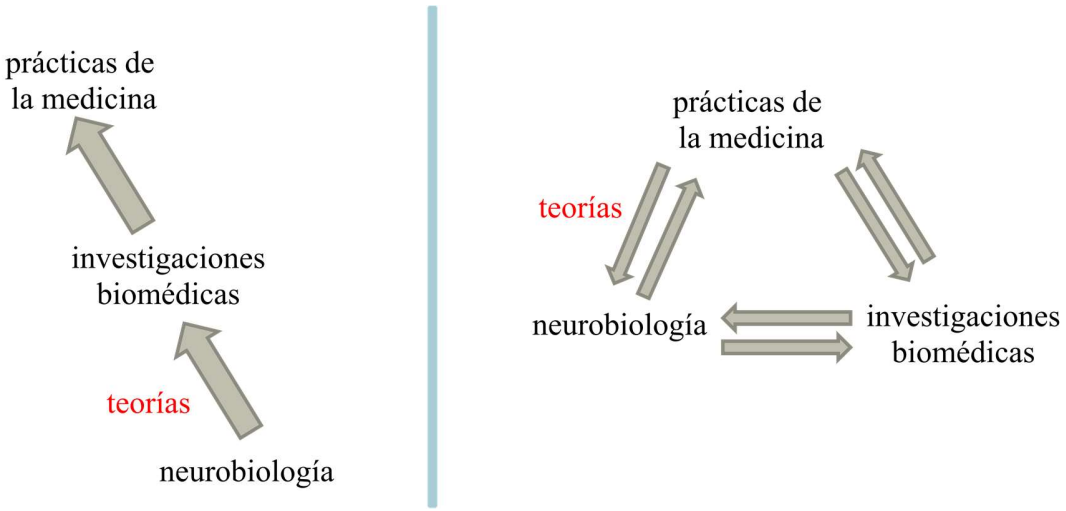

Figura 12.- Comparación entre la relación entre la neurobiología, las investigaciones biomédicas y las prácticas de la medicina esperada a partir de la primera aproximación al tema (izquierda) y la resultante del análisis hecho en este capítulo (derecha).

Capítulo 4

Desde las entidades y procesos biológicos a la medicación

Resumen general del capítulo

Objetivo

Indagar el tipo de vínculo que se presenta desde los estudios de neurobiología sobre el ADHD entre la medicación y los marcos teóricos reconocidos, tratando de identificar las entidades involucradas, los procesos implicados y el mecanismo de acción.

Hipótesis

El mecanismo de acción postulado para la medicación está relacionado directamente con la teoría de dopamina. Desde dichos estudios se propone que la medicación más frecuentemente prescripta para tratar este trastorno (los psicoestimulantes) actúa sobre entidades correspondientes a niveles inferiores y que modifica así los procesos que de otra manera, según se propone, causarían los comportamientos característicos del ADHD. Sin embargo, dicha propuesta presenta algunos inconvenientes importantes, en particular en cuanto a la consideración de niveles superiores y a la clarificación suficiente de su efecto sobre los procesos.

Metodología

Al igual que en los capítulos anteriores, el análisis realizado en este capítulo se sustenta en la lectura crítica de fuentes de neurobiología y biomedicina sobre el ADHD de los últimos catorce años, a la vez que publicaciones fundacionales referidas en ellas. En este caso, dentro de las fuentes consultadas se profundizó principalmente de aquellas que tratan sobre la medicación, más específicamente, sobre los psicoestimulantes. A su vez, este capítulo analiza algunos trabajos generales sobre el ADHD, centrándose en los apartados o comentarios relativos a los efectos de la medicación.

"las dosis clínicas de metilfenidato producen sus efectos terapéuticos incrementando la dopamina y corrigiendo déficits de dopamina subyacentes"[138]

Swanson *et al.*, 2007

I. Introducción, objetivos e hipótesis

Antes de comenzar este capítulo haremos un breve repaso de lo planteado hasta aquí. En términos generales, en los capítulos anteriores hemos logrado reconocer las principales bases biológicas que desde los estudios de neurobiología se proponen para el análisis del ADHD. En el Capítulo 2 nos hemos centrado en las entidades que se plantean como sustratos de este trastorno, y hemos visto que la señalada más frecuentemente es el ámbito genético, principalmente en tanto que se destacan los genes que codifican para proteínas implicadas en el metabolismo de dopamina, que sería de relevancia para el funcionamiento del cerebro y consecuentemente para el comportamiento de los niños con ADHD. A su vez, bajo la propuesta de que la causa del ADHD sería genética, en el Capítulo 3 hemos intentado identificar los pasos intermedios entre esa causa y los comportamientos que caracterizan al trastorno, desentrañando los procesos supuestamente involucrados. A su vez, hemos reconocido a la teoría de dopamina del ADHD como la teoría neurobiológica que enmarca a las entidades y procesos propuestos como base biológica de este trastorno. De ese modo, hemos visto que dicha teoría tiene un vínculo estrecho con la medicación que más frecuentemente se prescribe para tratar al ADHD. Ahora bien, en el presente capítulo intentaremos profundizar en ese último punto, el referido al vínculo entre los marcos teóricos y la medicación.

Como hemos mencionado en el Capítulo 1, el ADHD es el trastorno psiquiátrico infantil más comúnmente tratado (Spencer *et al.*, 2007), siendo su tratamiento más frecuente la administración diaria de psicofármacos. En las palabras de Weyandt *et al.* (2014): "[l]a farmacoterapia es la principal opción de tratamiento para niños (…) con ADHD"[139] (p. 224). En el mismo sentido, Prince (2006) afirma que "[l]a farmacoterapia sigue siendo la

---

[138] *"clinical methylphenidate doses produce their therapeutic effects (symptom reduction) by increasing dopamine and correcting an underlying dopamine deficit"*

[139] *"Pharmacotherapy is the primary treatment option for children (...) with ADHD"*

piedra fundamental del tratamiento."[140] (p. 13). En los tratamientos farmacológicos, la medicación más comúnmente administrada son los psicoestimulantes, entre los que se destaca principalmente el metilfenidato (Carey, 200; van der Kooij y Glennon, 2007; Weyandt *et al.*, 2014; Wilens *et al.*, 2000; Prince, 2006; Smoot *et al.*, 2007). En nuestro país, la presentación comercial más conocida del metilfenidato es la Ritalina ®. Este tratamiento puede administrarse a los niños desde la temprana edad de 4 años (Rowles y Findling, 2010; Levin, 2011).

El objetivo principal de este capítulo es indagar en la relación que se presenta entre la medicación y los marcos teóricos identificados en las investigaciones neurobiológicas sobre el ADHD, tratando de reconocer las entidades involucradas, así como los procesos implicados y el mecanismo de acción propuesto para la medicación.

Con ese fin, la hipótesis principal aquí propuesta es que el mecanismo de acción que se postula desde los estudios de neurobiología sobre el ADHD para la medicación con que se trata este trastorno está enmarcado en la teoría de dopamina. En particular, para la medicación más frecuentemente prescripta para tratar este trastorno (los psicoestimulantes), se propone una acción sobre entidades correspondientes a los niveles inferiores y una consecuente modificación en los procesos que en un niño no medicado causarían los comportamientos característicos del ADHD. Dicha propuesta presenta algunos problemas y sesgos, entre los que se destacan una clarificación insuficiente del efecto de la medicación sobre los procesos y, en relación con la estructura jerárquica, una omisión general de los niveles superiores y un fuerte determinismo de los inferiores.

De igual manera que en los capítulos anteriores, el análisis realizado en este capítulo se realizó a partir de la lectura crítica de fuentes de neurobiología y biomedicina sobre el ADHD publicadas entre los años 2000 y 2014, a la vez que fueron consultadas publicaciones fundacionales referidas en las dichas fuentes. Se profundizó principalmente en la lectura de aquellas fuentes que trataban sobre la medicación, focalizándonos especialmente en la bibliografía sobre psicoestimulantes. Sin embargo, se incluyó también en el análisis de este capítulo a trabajos generales sobre el ADHD, recuperando los apartados o comentarios que se centraban en los efectos de la medicación. A fin de

---

[140] *"Pharmacotherapy remains the cornerstone of ADHD treatment"*

desarrollar el objetivo, el presente capítulo se estructurará de la siguiente manera: en la Sección II, daremos algunos detalles sobre la medicación que se prescribe para tratar al ADHD; a continuación, en la III analizaremos la relación que se plantea entre los psicoestimulantes y el ADHD; luego, en la Sección IV, detallaremos el mecanismo de acción propuesto para este tipo de medicación; en la V expondremos críticas que se han presentado sobre los puntos anteriores y finalmente, en la última sección, concluiremos con unos apuntes finales.

II. Psicoestimulantes, metilfenidato y otros tipos de medicación

Existen diferentes tratamientos farmacológicos para el ADHD. Como describen Gajria *et al*. (2014), actualmente hay dos tipos de medicamentos para tratar este trastorno: los estimulantes (también conocidos como psicoestimulantes) y los no estimulantes. En términos generales, los fármacos estimulantes apuntan a compensar un déficit dopaminérgico (ver, por ejemplo, Winstanley *et al.*, 2006 y Swanson *et al.*, 2007). A este grupo pertenecen el metilfenidato y, además, un tratamiento menos conocido, que son las anfetaminas[141]. Por otro lado, los no estimulantes tienen blancos diferentes del metabolismo de dopamina. Estos últimos medicamentos suelen proponerse como alternativa a los estimulantes en pacientes que no responden a ellos o bien tienen contraindicaciones o efectos adversos severos (Gajria *et al*, 2014). Entre los no estimulantes se encuentra la atomoxetina, que apunta al metabolismo de noradrenalina[142], y también los antidepresivos[143] (ver al respecto King *et al.*, 2006; Prince, 2006; Gajria *et al*., 2014; Weyandt *et al.*, 2014, y Benasayag, 2011). Tanto los estimulantes como los no estimulantes suelen estar disponibles en diferentes presentaciones, con el fin de minimizar la cantidad de dosis a la vez que se maximizan los efectos (Prince, 2006). Por ser la medicación más comúnmente administrada a los niños con ADHD, en este trabajo nos centramos en el

---

141 Entre las anfetaminas se distinguen la mezcla de sales de anfetamina y la dextroanfetamina.

142 Hemos mencionado en el Capítulo 2 que, en menor medida que un déficit de dopamina, el metabolismo de noradrenalina se ha propuesto como una posible causa del ADHD. Así como el metilfenidato intenta compensar un déficit de dopamina, la atomoxetina actúa aumentando la cantidad de noradrenalina disponible (Prince, 2006).

143 Los antidepresivos más comúnmente prescriptos para tratar al ADHD son los tricíclicos, pero pueden recetarse otros.

metilfenidato; en los casos que no dispongamos información específica para este medicamento, nos referiremos a los psicoestimulantes en general.

En concordancia con Winstanley *et al.*, 2006 y Swanson *et al.*, 2007, entre otros, la prescripción de metilfenidato está enmarcada en la teoría de dopamina del ADHD. Esta teoría propone que los niños con ADHD sufren de un déficit dopaminérgico, y la medicación se presenta como capaz de compensar ese déficit. Por ejemplo, Winstanley *et al.* (2006) explican que "[e]l tratamiento farmacológico más comúnmente prescripto para el ADHD es la administración de (…) metilfenidato, implicando una desregulación de (…) dopamina (…) en este trastorno"[144] (p. 387). En el mismo sentido, ya hemos mencionado que Swanson *et al.* (2007) afirman que "las dosis clínicas de metilfenidato producen sus efectos terapéuticos incrementando la dopamina y corrigiendo déficits de dopamina subyacentes"[145] (p.44). La relación entre el metilfenidato y la teoría de dopamina es recíproca: no sólo se recurre a la teoría como apoyo para la prescripción de psicoestimulantes, sino que la eficacia de esta medicación es citada como evidencia a favor de la teoría de dopamina (ver, por ejemplo, Seidman *et al.*, 2005). Además, se busca profundizarla para conocer más en detalle los efectos del metilfenidato. Al respecto, Swanson *et al.* (2007) relatan que "[l]a teoría de déficit de dopamina no es la única teoría del ADHD disponible, pero ha dirigido importantes investigaciones sobre el mecanismo de acción del metilfenidato."[146] (p. 42).

El efecto principal esperado del metilfenidato a nivel organísmico, al igual que para el resto de los tratamientos para este trastorno, es la reducción de los síntomas que caracterizan al ADHD. En otras palabras, el aumento de la atención y la disminución de la hiperactividad e impulsividad. En este sentido, el metilfenidato parece cumplir con ese propósito. Al respecto, Rowles y Findling (2010) afirman que "[l]os estimulantes no solo ayudan a reducir la sintomatología del ADHD, sino que también son usualmente tolerables

---

144 *"The most common pharmacological treatment prescribed for ADHD is the administration of (...) methylphenidate, implicating dysregulation of (...) dopamine (...) in this disorder."*

145 *"...clinical methylphenidate doses produce their therapeutic effects (symptom reduction) by increasing dopamine and correcting an underlying dopamine deficit"*

146 *"The dopamine deficit theory is not the only viable biological theory of ADHD, but it has directed important investigations of the mechanism of action of methylphenidate."*

y los efectos adversos frecuentemente carecen de secuelas médicas serias."[147] (p. 273). La reducción de los síntomas del trastorno, entonces, hace posible un mejor desempeño de los niños en la escuela, que suele ser el objetivo principal de los tratamientos. Por ejemplo, Prince (2006) menciona que "[l]os pacientes que recibieron metilfenidato mostraron mejoras significativas en la productividad académica, los comportamientos en el aula y las relaciones con pares"[148] (p. 17). Por esa razón, la administración de medicación con frecuencia es incitada por los maestros de niños con ADHD y aceptada por sus padres. Por ejemplo, Levin (2011) relata el caso de Mariela, una niña de cuatro años que llega a su consulta psicológica diagnosticada con ADHD y medicada con metilfenidato, con examen neurológico normal: "[l]a madre (…) afirma: '(…) por ahora le suspendí la medicación, aunque en la escuela insisten para que la medique, así puede estar en la escuela más tranquila y trabajar mejor con la maestra'." (p. 158). En ese mismo sentido, Janin (2013) menciona que "los padres suponen que la medicación mejorará el rendimiento escolar de sus hijos y por eso se la administran" (p. 42).

Si bien la medicación satisface la expectativa de mejorar el desempeño escolar, se han reportado numerosos efectos adversos para la administración de metilfenidato. Prince (2006) enumera entre ellos dolor de cabeza, disminución del apetito y del crecimiento. Aún más, Benasayag (2011) cita un estudio hecho por prestigiosos organismos de los Estados Unidos[149], que habría demostrado que: "el Metilfenidato (Ritalina ®) aumenta en niños y adolescentes 6-7 veces la incidencia de Muerte Súbita", entendiendo por muerte súbita

> "[m]uerte inesperada, sin causa traumática que la explique, sin síntomas precedentes, en la mayor parte de los casos. Si hay síntomas precedentes, aparecen pocos segundos antes de que sobrevenga la muerte. En el 60/70% de los casos, la Muerte Súbita sobreviene como consecuencia de un evento cardiovascular" (p. 114).

Además de los puramente fisiológicos, Prince (2006) menciona también efectos comportamentales como irritabilidad, depresión, aparición de tics y perturbación del sueño.

---

147 *"Stimulants are not only helpful in reducing ADHD symptomatology, but also are usually tolerable and the adverse effects are frequently without serious medical sequelae."*

148 *"Patients receiving methylphenidate (…) displayed significant improvements in academic productivity, classroom behaviors, and peer relations"*

149 Dichos institutos son la *Food and Drug Administration* (FDA) y el *National Institute of Mental Health* (NIMH).

Otros efectos de este tipo incluyen aislamiento severo, aumento del llanto y somnolencia (Rowles y Findling, 2010). Los efectos adversos se dan en aproximadamente la mitad de los niños tratados, y afectan en mayor medida a los más pequeños (Rowles y Findling, 2010). Para compensar los efectos adversos con frecuencia se prescribe la administración de otros medicamentos (ver al respecto Prince, 2006).

III. Psicoestimulantes y ADHD

La relación entre la medicación prescripta para tratar al ADHD y las bases biológicas que se proponen desde los estudios de neurobiología es muy estrecha. En las palabras de Prince (2006): "[l]a farmacología del ADHD está directamente relacionada con la patogénesis del ADHD."[150] (p. 44). Es decir, la manera en la que se conceptualiza al ADHD como trastorno tiene consecuencias sobre cómo es entendida la medicación.

Como hemos mencionado en la introducción de este capítulo, la medicación con metilfenidato implica conceptualizar al ADHD como un trastorno causado por un déficit dopaminérgico (Winstanley *et al*., 2006). La teoría de dopamina, entonces, es asumida en la principal propuesta de medicación para este trastorno. En consecuencia, la medicación apunta a compensar el déficit de dopamina que caracterizaría a los niños con ADHD. Al respecto, Gonon (2008) plantea que "la hipótesis dopaminérgica del ADHD[151] se considera como un hecho establecido y esto le da una credibilidad científica (…) a la (…) opinión de que (…) la medicación psicoestimulante representa la opción más efectiva de tratamiento del ADHD"[152]. Gonon (2008) explica, entonces, que la medicación más frecuentemente prescripta para tratar al ADHD encuentra un fuerte apoyo en la teoría de dopamina.

En ese sentido, las investigaciones sobre el mecanismo de acción de la medicación se centran principalmente en las bases biológicas propuestas para este trastorno desde los estudios enmarcados en la teoría de dopamina. La base genética, que es la más señalada en los estudios neurobiológicos del ADHD en general, también es destacada en las investigaciones sobre el efecto de la medicación. Por ejemplo, Froehlich *et al.* (2010)

---

150 *"The pharmacology of ADHD is directly related to the pathogenesis of ADHD."*

151 El autor se refiere a la teoría de dopamina del ADHD.

152 *"the dopaminergic hypothesis of ADHD is considered as an established fact and this gives (...) scientific credence to the (...) opinion that (...) psychostimulant medication represents the most effective option in the treatment of ADHD"*

explican que "[u]na estrategia para entender (…) la respuesta a la medicación del ADHD (…) es identificar moderadores genéticos del tratamiento."[153] (p. 99) y luego mencionan al gen del receptor de dopamina D4, una de las bases genéticas más aceptadas. De esa manera, las propuestas sobre el mecanismo de acción del metilfenidato parecen depender en gran medida de la conceptualización del ADHD como un déficit dopaminérgico, y de las bases y los procesos biológicos postulados en los estudios neurobiológicos enmarcados en la teoría de dopamina.

IV. Mecanismo de acción del metilfenidato

A continuación, intentaremos describir el mecanismo de acción propuesto para el metilfenidato desde los estudios de neurobiología sobre el ADHD. Actualmente se acepta que este medicamento, al ser un psicoestimulante, es un inhibidor de la recaptación de dopamina. Por ejemplo, Smoot *et al*. (2007) dicen que "[s]e cree que los estimulantes inhiben la recaptación de dopamina"[154] (p. 1732). Para aclarar qué significa que el metilfenidato inhibe la recaptación de dopamina necesitaremos introducir algunos conceptos de neurofisiología. Como hemos dicho, la dopamina es un neurotransmisor. En otras palabras, la dopamina es una molécula que transmite una señal de una neurona a otra. La neurona que emite la señal es llamada presináptica y la neurona que la recibe es llamada postsináptica. Dicha señal, entonces, puede transmitirse porque la neurona presináptica libera dopamina y la neurona postsináptica tiene receptores de dopamina, que responden activándose y desencadenando cambios en esta neurona cuando se les une ese neurotransmisor. Para que el mensaje no siga transmitiéndose indefinidamente, al poco tiempo la dopamina debe desaparecer del espacio sináptico, el espacio que comunica a las dos neuronas (de otro modo, seguirían activándose los receptores). La dopamina desaparece del espacio sináptico por un proceso que se llama recaptación. En este caso, la recaptación es el proceso por el cual un neurotransmisor vuelve a ingresar a la neurona de la que previamente había sido liberado. Este proceso se da a través de proteínas transportadoras[155].

---

153 *"One strategy for understanding (…) ADHD medication response (…) is to identify genetic moderators of treatment."*

154 *"Stimulants are believed to inhibit the reuptake of dopamine"*

155 Para la recaptación de dopamina se ha identificado la proteína transportadora, conocida comúnmente como DAT (del inglés *"Dopamine Active Transporter"*).

Resumiendo, la dopamina parece actuar como neurotransmisor al ser liberada por la neurona presináptica, activando los receptores de la neurona postsináptica para luego ser recaptada por la neurona presináptica. Habiendo aclarado estos conceptos, podemos explicar la función del metilfenidato como inhibidor de la recaptación de dopamina. Este medicamento actúa interactuando con la proteína transportadora de dopamina que realiza la recaptación y bloqueándola (ver, por ejemplo, Bellgrove *et al.*, 2005; Pliszka, 2005; Biederman, 2005, y Cheng *et al*., 2014). En otras palabras, el metilfenidato interfiere con el pasaje de dopamina al interior de la neurona presináptica al disminuir la disponibilidad de los transportadores (van der Kooij y Glennon, 2007). De esa manera, la dopamina permanece en el espacio entre las neuronas y continúa activando a los receptores de la neurona postsináptica durante un tiempo mayor que el que se da sin el inhibidor del receptor. Es importante aclarar que si bien inhibe la recaptación, no la anula completamente, porque no bloquea al total de los transportadores, sino sólo a un cierto porcentaje de ellos[156]. En otras palabras, "atenúa" la función de los transportadores (Fischman y Madras, 2005, p. 1374) [157], con lo que la dopamina es recaptada más lentamente que en condiciones naturales, pero eventualmente desaparece del espacio sináptico.

En esta instancia, incluiremos la explicación dada en el Capítulo 3 acerca del recorrido del niño con ADHD (ver Figuras 7 y 8). La acción de los estimulantes se plantea sobre un niño con ADHD del que se supone que tiene un déficit dopaminérgico. Si aceptamos la hipótesis más difundida en la bibliografía especializada, podemos afirmar que este niño tiene un problema genético que causa que sus receptores de dopamina D4 tengan una respuesta disminuida. Al medicar al niño, los psicofármacos actúan sobre proteínas implicadas en el metabolismo de dopamina. Como hemos dicho, el metilfenidato actúa bloqueando una proteína transportadora que recapta la dopamina. Dado que está bloqueado el transportador, queda mayor cantidad de dopamina disponible para unirse a los receptores.

---

[156] Por ejemplo, van der Kooij y Glennon (2007) mencionan que en un estudio en ratas se observó que luego del tratamiento con metilfenidato estaban bloqueados un 78% de los transportadores del cuerpo estriado.

[157] "el metilfenidato, las anfetaminas y la atomoxetina atenúan la función del transportador de catecolaminas e incrementan la dopamina extracelular" (*"methylphenidate, amphetamine, and atomoxetine attenuate catecholamine transporter function and raise extracellular dopamine"*)

De esa manera, aún si los receptores tienen una respuesta disminuida, a nivel celular y/o tisular esto resultaría en una respuesta normal. Es decir, al haber mayor cantidad de dopamina se compensaría la menor respuesta de los receptores. Al compensarse el problema en este nivel, se evitarían las consecuencias sobre el cerebro como un órgano. Es decir, a pesar de sufrir originalmente un déficit dopaminérgico, este niño no tendría un cerebro con anatomía y actividad "anormales". A nivel cerebral, no podrá distinguírselo de un niño sin ADHD. Los problemas en el cerebro se postulaban como el último paso antes del comportamiento característico del ADHD (ver, por ejemplo, Faraone *et al.*, 2005). Entonces, al tener un cerebro "normal", los procesos cognitivos de atención e inhibición resultarían "normales" en el niño medicado, y así su comportamiento no debería ser diferente del de un niño sin ADHD.

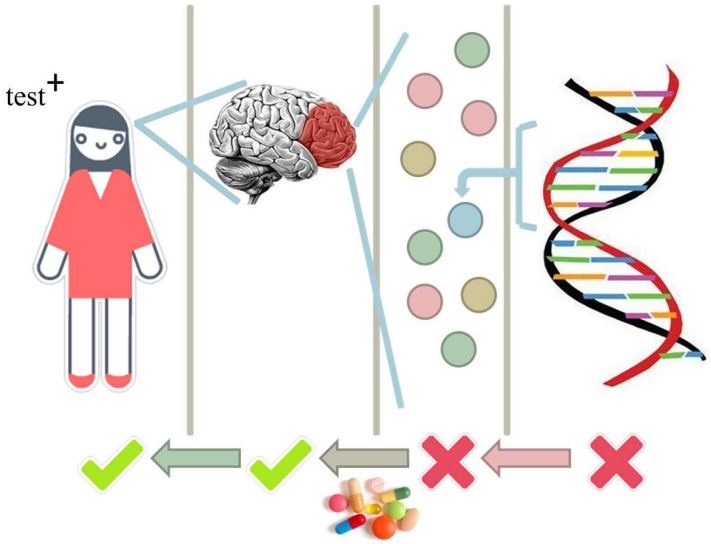

Figura 13.- Del ADN al comportamiento en el caso de una nena con ADHD tratada con psicofármacos. Los círculos representan a distintas proteínas implicadas en el metabolismo de dopamina y la sección de ADN marcada representa al gen que codifica para la proteína celeste.

V. Críticas

A pesar de que el esquema planteado anteriormente está ampliamente difundido en la bibliografía especializada, en algunos trabajos realizados en los últimos años puede encontrarse cierta postura crítica respecto a la relación entre las bases biológicas propuestas para el ADHD y los psicoestimulantes. Hemos distinguido al menos tres tipos de críticas. Por un lado, algunos autores argumentan que los psicoestimulantes no se han investigado lo suficiente para justificar su prescripción (ver, por ejemplo, Froehlich *et al.*, 2010, y Retz y

Retz-Junginger, 2014); por otro lado, Gonon (2008) sostiene que la relación entre el metilfenidato y la base biológica del ADHD no está suficientemente fundamentada; por último, Gonon (2008) y Pliszka (2005) defienden que las observaciones sobre el mecanismo de acción del los psicoestimulantes no otorgan evidencia a favor de la teoría de dopamina del ADHD, sino que la contradicen. Profundizaremos en estas críticas a continuación.

Entre las críticas sobre la relación entre los psicoestimulantes y las bases biológicas propuestas para el ADHD, entonces, se encuentra en primer lugar el argumento de que las investigaciones sobre los psicoestimulantes son limitadas y presentan resultados inconsistentes (ver al respecto Froehlich *et al.*, 2010, y Retz y Retz-Junginger, 2014). Por ejemplo, Froehlich *et al.* (2010) afirman que "los resultados de los estudios actuales sobre la farmacogenética del ADHD no han sido enteramente consistentes"[158] (p. 99). En particular, estos autores señalan que las investigaciones son limitadas respecto a los resultados de tratamiento, especialmente a largo plazo. En ese sentido, Retz y Retz-Junginger (2014) dicen que "la investigación sobre la predicción del resultado del tratamiento [con metilfenidato] es todavía limitada y ha resultado en descubrimientos inconsistentes"[159] (p. 1). Al señalar los límites y las inconsistencias de los estudios sobre el tratamiento con metilfenidato para los niños con ADHD, estos autores dan pie para argumentar que debería manejarse con precaución la prescripción del tratamiento farmacológico hasta que los resultados de dichos estudios fueran satisfactorios.

Por otro lado, Gonon (2008) plantea una crítica más profunda. Argumenta que el hecho de que el metilfenidato aumente la atención al incrementar la cantidad de dopamina no implica necesariamente que el problema del ADHD sea un déficit de dopamina. La base del trastorno podría ser otra, la cual se vería enmascarada al aumentar la atención por medio de un tratamiento con metilfenidato. Esta postura se fundamenta en el hecho reconocido por muchos autores de que "prácticamente todos los niños, incluyendo aquellos que no tienen

---

158 *"results of current ADHD pharmacogenetic studies have not been entirely consistent"*

159 *"research regarding the prediction of [methylphenidate] treatment outcome is still limited and has resulted in inconsistent findings"*

problemas comportamentales, funcionan mejor cuando toman estimulantes cerebrales"[160] (Carey, 2000, p. 863). En las palabras de Gonon:

> "los medicamentos psicoestimulantes inducen los mismos efectos comportamentales, incluyendo una mejora en la atención, en niños con ADHD y niños normales. De hecho, adolescentes y jóvenes adultos saludables a menudo usan inapropiadamente medicación para el ADHD para aumentar su productividad. Por lo tanto, el hecho de que los psicoestimulantes aumenten el nivel extracelular de dopamina y aumenten la atención (…) en pacientes con ADHD no puede ser usado para argumentar que el ADHD es causado por un déficit de dopamina."[161] (Gonon, 2008, p. 3).

Gonon destaca que el metilfenidato es capaz de aumentar la cantidad de dopamina incluso en adultos saludables. Este hecho es señalado por varios otros autores (ver, por ejemplo, van der Kooij y Glennon, 2007; Weyandt *et al.*, 2014, y Pliszka, 2005). Por ejemplo, Cheng *et al*. (2014) relatan que "[l]a dosis terapéutica de metilfenidato mejora efectivamente las funciones cognitivas y reduce la hiperactividad en individuos con ADHD así como en humanos y animales normales."[162] (p. 1). Además, Weyandt *et al.* (2014) hablan del uso indebido de psicoestimulantes por alumnos de la universidad: "[n]umerosos estudios han documentado (…) el uso no medico de estimulantes"[163] (p.225), señalando que "[l]a razón más comúnmente reportada y más fuertemente respaldada para tomar estimulantes no médicamente es para mejorar la atención y el estado de alerta al estudiar, rendir exámenes y escribir *papers*: en otras palabras, mejora cognitiva y académica"[164] (p. 225).[165]

---

[160] *"practically all children, including those with no behavior problems, function better when they take cerebral stimulants"*

[161] *"psicostimulant medication induces the same behavioral effects, including improved attention, in ADHD and normal children. Indeed, healthy teenagers and young adults often use misappropriated ADHD medication to increase their productivity. Therefore, the fact that psychostimulant drugs increase the extracellular dopamine level and improve attention (...) of ADHD patients cannot be used to argue that ADHD is caused by a dopamine deficit."*

[162] *"Therapeutic dose of methylphenidate effectively improves cognitive function and reduces hyperactivity in individuals with ADHD as well as normal human subjects and animals."*

[163] *"Numerous studies have documented (...) the nonmedical use of stimulants"*

[164] *"The most commonly reported and the most strongly endorsed reason for taking (...) stimulants nonmedically is to improve attention and alertness while studying, taking exams, and writing papers: ie, cognitive and academic enhancement."*

[165] El problema del abuso de estimulantes en la población sana ha permitido vislumbrar que el uso a largo

Por último, algunos autores afirman que el mecanismo de acción de los psicoestimulantes no parece estar en concordancia con la conceptualización del ADHD como un déficit de dopamina, sino que apunta en otro sentido (ver, por ejemplo, Gonon, 2008, y Pliszka, 2005). En particular, Gonon y Pliszka destacan que los psicoestimulantes bloquean tanto al transportador de dopamina como al transportador de noradrenalina, por lo que al menos debería rescatarse el rol de ese otro neurotransmisor (Gonon, 2008). Al respecto, Gonon (2008) plantea que "[l]os psicoestimulantes usados para tratar al ADHD inhiben de igual forma al transportador de dopamina y al transportador de noradrenalina"[166] (p. 3) y que

> "la mayoría de los estudios que destacan el rol de la dopamina cortical en el ADHD no consideran el hecho de que la inervación noradrenérgica es más densa que las inervaciones dopaminérgicas (…) Por lo tanto, los estudios sobre el tratamiento no son consistentes con la hipótesis de que el ADHD es causado por un déficit simple de dopamina" [167] (p. 3).

Aún más, algunas drogas que en principio afectarían específicamente el metabolismo de dopamina no habrían sido efectivas en el tratamiento del ADHD (Pliszka, 2005). En ese sentido, Pliszka (2005) señala que "[l]as drogas con efectos fundamentalmente dopaminérgicos no fueron efectivas en estudios de tratamiento del ADHD. Por ejemplo, los agonistas de dopamina piribidel y amantadina fueron inefectivos en pequeñas pruebas piloto."[168] (p. 1387). Pliszka (2005), entonces, presenta evidencia empírica que contradice la teoría de que el ADHD es causado por un deficit dopaminérgico, ya que fármacos que

---

plazo de la medicación del ADHD puede tener contraindicaciones. En ese sentido, van der Kooij y Glennon (2007) señalan que la administración crónica de metilfenidato en ratas en desarrollo ha resultado en una serie de problemas que incluyen una respuesta disminuida a las recompensas naturales, una sensibilidad aumentada al stress y un aumento de comportamientos de ansiedad, por lo que pueden anticiparse problemas similares en pacientes con ADHD. A su vez, Fischman y Madra (2005) reportan que la exposición temprana a metilfenidato aumenta los síntomas depresivos.

166 *"Psychostimulants used to treat ADHD equally inhibit the DAT [dopamine active transporter] and the noradrenaline transporter."*

167 *"most studies that put forward the role of cortical dopamine in ADHD do not consider the fact that the noradrenergic innervation of the cortex is denser than the dopaminergic innervations (...) Thus, treatment studies are not consistent with the hypothesis that ADHD is caused by a simple dopamine deficiency"*

168 *"Drugs with primarily dopaminergic effects were not effective in studies of ADHD treatment. For instance, the dopamine agonists piribidel and amantadine were ineffective in small pilot trials."*

afectan específicamente al metabolismo de dopamina (sin afectar también al de noradrenalina) no generaron una modificación de los comportamientos característicos del ADHD.

VI. Apuntes finales

Los problemas y sesgos asociados a las entidades y procesos propuestos como sustrato biológico del ADHD se mantienen en el caso de la medicación. En particular, se destaca el determinismo de los niveles inferiores. Además, se presentan una serie de críticas respecto al respaldo biológico de los psicoestimulantes, las cuales plantean que las investigaciones sobre los mismos son limitadas, con resultados inconsistentes, y que, incluso, dudan de la conceptualización del ADHD como un déficit dopaminérgico. Sin embargo, la relación entre la teoría de dopamina y los fármacos prescriptos para tratar a este trastorno es reconocida en gran parte de las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD. Por lo tanto, la prescripción de psicofármacos encuentra un apoyo teórico en las investigaciones que hace la neurobiología de ADHD, cuando estas investigaciones no parecen presentar evidencia suficiente para poder sustentarla.

Capítulo 5
Conclusiones y discusión

I. Principales resultados obtenidos

Luego del recorrido realizado, hemos reconocido que los estudios de neurobiología sobre el ADHD analizan el rol de diferentes entidades biológicas en este trastorno. Fundamentalmente, dichos estudios destacan entidades correspondientes al nivel molecular, enfatizando la importancia de los genes que codifican para proteínas involucradas en el metabolismo de dopamina, que se proponen como la principal causa del ADHD. En menor medida, rescatan a entidades correspondientes a niveles intermedios entre el molecular y el organísmico. En particular, desde dichos estudios se señala a los patrones de morfología y actividad cerebral como relevantes al momento de comprender la neurobiología de este trastorno. A su vez, logramos caracterizar que, en términos de procesos neurobiológicos, la mayor parte de las investigaciones se enmarca en la teoría de dopamina del ADHD.

Sin embargo, tal como hemos analizado, estos estudios presentan numerosos problemas y sesgos, que detallaremos a continuación. Dichos problemas y sesgos tienen que ver con la forma en que se recupera la variabilidad en los estudios, el análisis de los diferentes niveles biológicos, la profundidad con que se aborda la complejidad genética que se propone como base del trastorno y la manera en que se trata el problema de la causalidad.

Nos referiremos en primer lugar a la forma en que se recupera la variabilidad en los estudios de neurobiología sobre el ADHD. Como hemos detallado en el Capítulo 2, los grupos de niños sobre los que se realizan dichos estudios varían ampliamente en varios sentidos. Dentro de cada estudio, por ejemplo, se trabaja con niños de ambos sexos y con un rango de edades amplio, una gran proporción de los cuales está bajo tratamiento farmacológico y/o ha sido diagnosticada con algún otro trastorno psiquiátrico. Si bien en los casos en los que ha sido sujeto de análisis, dichas variables han demostrado afectar los comportamientos característicos del ADHD, en la mayor parte de los estudios su consideración es desestimada. Además, dichos estudios han sido criticados por tener un tamaño muestral pequeño. Como respuesta a esta crítica, con frecuencia los resultados de diferentes estudios son analizados en forma conjunta. A la variabilidad que hemos descripto dentro de cada estudio se le suman otros factores que varían entre estudios, como ser el lugar de origen de los niños y el criterio de inclusión. A pesar de que se ha documentado que las variables mencionadas son de relevancia para el diagnóstico y las características del ADHD, éstas no son tenidas en cuenta en los análisis de los estudios de neurobiología sobre

este trastorno. Por lo tanto, la variabilidad de los niños con ADHD en gran medida no es considerada ni analizada.

En segundo lugar, nos centraremos en los problemas relativos a la consideración de los diferentes niveles biológicos. Como hemos mencionado al principio de este capítulo, en los estudios de neurobiología sobre el ADHD se destaca principalmente el rol de los genes en este trastorno. En ese sentido, se enfatiza la importancia de las entidades correspondientes a niveles inferiores al organísmico, en especial del molecular. A su vez, se recupera la importancia de entidades correspondientes a niveles intermedios entre el molecular y el organísmico, en particular, del de órgano, en tanto a la anatomía y actividad del cerebro. Pero si bien en los estudios de neurobiología sobre el ADHD se profundiza en el análisis de las entidades correspondientes a niveles inferiores al organísmico, no ocurre lo mismo con el nivel organísmico ni con los superiores a éste. Como hemos profundizado a lo largo de esta tesis, el nivel organísmico es recuperado en general en forma fragmentada y omitiendo consideraciones fundamentales acerca de sus características propias. Hemos mencionado en el Capítulo 2 que en las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD se descarta el análisis de características relevantes a los niños en tanto organismos, como el sexo, la edad, el tratamiento farmacológico, el lugar de crecimiento y la presencia de otros trastornos psiquiátricos. De esta manera, los niños resultan recuperados como organismos únicamente respecto a sus comportamientos, que, además, son conceptualizados como manifestación de procesos mentales básicos (por lo que podría discutirse que desde esta conceptualización correspondan al nivel organísmico). Además, en las mediciones de comportamiento realizadas en el laboratorio se excluye la consideración de características que tienen que ver con la interacción del niño con su entorno, que resulta fundamental en la definición inicial del trastorno, a la vez que se ignora su historia individual. El nivel organísmico, entonces, es recuperado en sólo parcialmente abordado, así como es directamente omitida la consideración de los niveles superiores.

En tercer lugar, nos referiremos a la consideración del ámbito genético. La genética se propone como la principal base biológica de este trastorno: en la mayor parte de los trabajos se postula que el ADHD tiene un fundamento genético y que su estudio debe intentar abordar la complejidad genética que se espera para el mismo. Sin embargo, la complejidad genética reconocida para este trastorno no se rescata en el diseño de los

estudios. En particular, si bien se han propuesto numerosos genes que podrían estar relacionados con el ADHD, la mayor parte de las investigaciones se enfoca únicamente en uno o dos de ellos. Además, las interacciones gen-gen rara vez son estudiadas y la contribución del ambiente es ignorada. Podemos concluir, entonces, que la genética del ADHD es estudiada desde una aproximación cuestionable.

Además, si bien algunos autores argumentan que es "imperativo desarrollar modelos causales que conecten variaciones genéticas (y factores ambientales específicos) con diferencias funcionales en biología celular, fisiología y comportamiento"[169] (Castellanos et al., 2005, p. 1416), hemos identificado una serie de problemas en la manera en que se trata a la causalidad en los estudios de neurobiología sobre el ADHD. En primer lugar, gran parte de los estudios de neurobiología sobre este trastorno son estudios mensurativos que no cumplen con estándares de buenos estudios de correlación, sobre todo en cuanto al tamaño de la muestra. Este problema implica que los resultados estadísticos no son robustos y por ende son poco concluyentes. Aún más, incluso omitiendo los problemas estadísticos, un análisis superficial de resultados permite concluir que las distinciones que señalan entre los niños con y sin ADHD son cuestionables. Los estudios mensurativos a los que dichos estudios se refieren como respaldo de sus correlaciones también presentan resultados inconcluyentes. En cuanto a la relación entre las entidades de diferentes niveles biológicos que se postulan como sustrato del ADHD, hemos observado un fundamentalismo del nivel molecular y un determinismo genético. Por lo tanto, podemos afirmar que los estudios realizados sobre la neurobiología del ADHD presentan numerosos problemas y sesgos y, en consecuencia, la teoría de dopamina no ha sido corroborada en su relación con este trastorno.

Los problemas y sesgos asociados a las entidades y procesos propuestos como sustrato biológico del ADHD se mantienen en el caso de la medicación. En particular, se destaca el determinismo de los niveles inferiores. Además, se presentan una serie de críticas respecto al respaldo biológico de los psicoestimulantes, que plantean que las investigaciones sobre los mismos son limitadas, con resultados inconsistentes, y que podrían no apuntar hacia la conceptualización del ADHD como un déficit dopaminérgico. Sin embargo, la relación

---

[169] *"imperative to develop causal models that will link genetic variations (and specific environmental factors) to functional differences in cellular biology, physiology, and behavior"*

entre la teoría de dopamina y los fármacos prescriptos para tratar a este trastorno es reconocida en gran parte de las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD. Por lo tanto, la prescripción de psicofármacos encuentra un apoyo teórico en las investigaciones que hace la neurobiología de ADHD, cuando estas investigaciones no parecen presentar evidencia suficiente para sustentarla.

En cuanto al vínculo entre la teoría de dopamina y la práctica médica, en un principio pensábamos que la neurobiología aportaba teorías que eran recuperadas por la práctica médica; sin embargo, hemos visto que esta relación difiere de lo que esperábamos. Por un lado, los estudios enmarcados en la teoría de dopamina resultan en una justificación a la prescripción de psicofármacos para tratar el ADHD, en tanto que se propone que la medicación más frecuentemente prescripta actúa compensando un déficit de dopamina en los niños con ADHD. Sin embargo, podemos afirmar que, al menos en este caso, la teoría no se originó en la neurobiología para luego ser adoptada por la práctica médica. Como hemos desarrollado en el Capítulo 3, la teoría de dopamina del ADHD fue postulada por Levy en 1991, mientras que la medicación que actúa modificando el metabolismo de dopamina fue parte de la práctica médica desde la década de 1960. En consecuencia, la relación entre la neurobiología y la práctica médica resulta más compleja que lo planteado inicialmente.

II. Repensando las bases biológicas del ADHD

II.i Niveles

En el Capítulo 1 planteamos la pregunta de qué tipo de relaciones se establecen entre los niveles en los estudios de neurobiología sobre el ADHD. Luego del recorrido hecho en esta tesis, estamos en condiciones de responderla. Hemos mencionado que la forma que edificaron las ciencias biológicas desde principios del siglo XX la relación planteada entre niveles biológicos fue de reducción, al menos pretendida. Esta reducción involucraba tanto aspectos epistemológicos como ontológicos, dado lugar así a un programa reduccionista dentro de la propia biología. En ese contexto, nos preguntamos, entonces, si es un reduccionismo la relación planteada entre los niveles en el caso del ADHD. Como hemos detallado en el Capítulo 3, podemos afirmar que dicha relación no es un propiamente de reducción, aunque esto no significa que se trate de un escenario en el que todos los niveles

tengan una autonomía, en un sentido fuerte. Por el contrario, hemos identificado un fundamentalismo del nivel molecular; en particular, se trata de un fundamentalismo genético. A su vez, los estados genéticos son propuestos como determinantes de los estados del nivel organísmico y de los niveles intermedios entre éste y el molecular, a la vez que se omiten los niveles superiores. En ese sentido, si bien en los estudios de neurobiología sobre el ADHD no se sostiene, por ejemplo, que las teorías sobre el organismo pueden deducirse propiamente de las teorías sobre los genes ni que un niño no tiene existencia más allá de sus neuronas, de alguna manera el comportamiento del niño se supone determinado por sus genes, a la vez que se supone que en ellos son fundamentales a la hora de entender el ADHD.

II.ii Las promesas de las investigaciones en neurobiología y biomedicina

Siguiendo a Gonon (2011), nos preguntamos en qué medida los resultados obtenidos en las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD han contribuido a mejorar las prácticas médicas sobre este trastorno. Este autor relata que la esperanza de mejorar de alguna manera la práctica médica sobre los trastornos psiquiátricos, ya sea perfeccionando su diagnóstico o proponiendo mejores alternativas de medicación, está detrás de los estudios de neurobiología desde hace por lo menos cuarenta años. Como hemos detallado en el Capítulo 2, en los estudios de neurobiología consultados hemos encontrado la intención de contribuir con nuevas y mejores herramientas de diagnóstico para el ADHD. Aún más, dicha intención estuvo compartida por los autores de la última edición del DSM, como relatan Miller y Holden (2010):

> "Cuando se tuvo la primera conferencia de preparación del DSM-V en 1999, los participantes tenían altas expectativas de afianzar muchos diagnósticos con marcadores biológicos específicos como escaneos cerebrales o tests genéticos. Al final, [en] el proceso de revisión (…) no [se] encontraron tales marcadores que pudieran servir como guías de diagnóstico confiables"[170] (p. 170)

[170] *"When the first planning conference for DSM-V was held in 1999, participants had high hopes for undergirding many diagnoses with specific biological indicators such as brain scans or genetic tests. In the end, the revision process (...) found no such markers that could serve as reliable diagnostic guides."*

Es decir, en una gran parte de los estudios sobre la neurobiología del ADHD de los últimos años, a pesar de su intención de colaborar con nuevas herramientas para diagnosticar a los niños con ADHD, no han trascendido al plano de la práctica médica, ya que en la última edición del DSM (American Psychiatric Association, 2013) no se reconoce ningún carácter biológico como predictor del diagnóstico. Por lo tanto, no parecen haberse cumplido las promesas que ha hecho la neurobiología sobre el ADHD, al menos en la última década. Creemos que el problema de las promesas incumplidas no sólo es de la neurobiología sino también de la biología en general, y que resulta imperioso repensar nuestras prácticas y su alcance, más aún en prácticas de gran importancia social.

II.iii Otras aproximaciones al ADHD

En esta tesis hemos trabajado sobre el ADHD como problema neurobiológico. Nos interesa reconocer que la conceptualización biológica no es la única posible para abordar este trastorno. Por ejemplo, Gonon (2011) menciona que "[m]uchos acercamientos, que no son mutualmente excluyentes, permiten conocer la causa de los problemas mentales: neurobiología, psicología y sociología."[171] (p. 54). Nos preguntamos, entonces, en qué medida resulta necesario para comprender al ADHD el trabajo conjunto desde diferentes disciplinas. A continuación repasaremos brevemente la caracterización del ADHD hecha desde los estudios de neurobiología; luego, presentaremos algunos abordajes que han llamado nuestra atención desde otras ciencias, relacionándolos con lo analizado en esta tesis; finalmente, expondremos nuestra postura respecto a una posible relación entre la biología y otras ciencias que se ocupan de este trastorno.

En cuanto al análisis del ADHD como problema neurobiológico, hemos identificado que desde los estudios de neurobiología, en términos generales, se considera como principal causa de este trastorno al estado de entidades correspondientes a niveles inferiores. A su vez, hemos encontrado a lo largo de esta tesis una serie de problemas y sesgos, gran parte de los cuales son relativos a la consideración desigual de los niveles en este trastorno, y al énfasis en la importancia de los niveles inferiores. En particular, hemos mencionado que el nivel organísmico es recuperado en dichos estudios de manera fragmentada, mientras que

[171] *"Plusieurs approches, qui ne sont pas mutuellement exclusives, permettent d'appréhender les causes des troubles mentaux: neurobiologie, psychologie et sociologie."*

los niveles superiores a éste son omitidos. Al consultar brevemente a las otras ciencias que se ocupan del estudio del ADHD, hemos identificado un mayor énfasis en los niveles organísmico y superiores, que consideramos que podrían aportar a salvar algunos de los problemas y sesgos mencionados.

Presentaremos ahora de manera breve algunas caracterizaciones del ADHD que se realizan desde otras ciencias. En primer lugar, nos interesa destacar el trabajo de la antropóloga de la niñez Pía Leavy (2013), quien señala que los comportamientos enunciados por el DSM como síntomas del ADHD se solapan con las características de la niñez. En sus palabras: "[s]i bien se alude a una razón orgánica para su justificación, el diagnóstico es construido con base en comportamientos infantiles que remiten a un modelo de niñez 'normal'." (p. 675). La reflexión de Leavy es consistente con observaciones documentadas en estudios neurobiológicos, que muestran que los síntomas del ADHD disminuyen a medida que los niños crecen (ver, por ejemplo, Scheres *et al.*, 2006). En ese sentido, pensamos que el diálogo con la antropología podría resultar provechoso para los neurobiólogos interesados en desentrañar las bases biológicas del ADHD. En particular, la antropología de la niñez podría ser de ayuda al momento de profundizar en el conocimiento de la variabilidad observada entre los niños de cada estudio neurobiológico.

Otra observación que nos parece destacable es la hecha por la fonoaudióloga Irene Sobol (2011) en relación con el uso de evaluaciones confeccionadas en otros países, principalmente en Estados Unidos, para el diagnóstico de niños en nuestro país. Esta autora relata el caso de una niña que llegó a su consulta porque no hablaba en la escuela:

> "A la niña a la cual me referí anteriormente se le hace toda una serie de evaluaciones durante las cuales no habla, no responde a las verbalizaciones de la examinadora. Entonces, al investigar más profundamente cuáles eran las características de la dinámica dialógica del grupo cultural al cual ella pertenecía [la niña había nacido en un pequeño pueblo de Bolivia], se pudo comprender que, por ser niña y mujer, para poder hablar necesitaba algún gesto o contraseña de autorización de parte del potencial interlocutor." (p. 207)

El ejemplo relatado por Sobol, si bien no se refiere específicamente al caso del ADHD, nos impulsa a reflexionar acerca del uso universal de herramientas de diagnóstico como el DSM, que ha sido cuestionado por numerosos autores (ver, por ejemplo, Montserrat, 2011

y Vasen, 2011). No escapa a nuestro conocimiento que tanto el uso de manuales como la consulta de investigaciones caracterizadas como internacionales implica comparar a los niños con un ideal de niño "normal", que, además de omitir la consideración de la variabilidad que existe dentro de una población, no necesariamente representa a los niños de nuestro país en este momento. A continuación intentaremos comprender las implicancias que el cuestionamiento de Sobol tiene sobre las investigaciones de neurobiología sobre el ADHD. Creemos que el principal aporte del cuestionamiento de esta autora es llevarnos a reflexionar sobre la contribución de los niveles superiores al comportamiento de los niños, tengan o no ADHD. En los trabajos de neurobiología sobre el ADHD, se asume que los niveles superiores no están siendo determinantes de la conducta del niño. El caso presentado por Sobol nos brinda un ejemplo de cuánto pueden determinar el comportamiento de un niño dichos niveles. Creemos, entonces, que podría contribuir a mejorar a los estudios de neurobiología sobre el ADHD la consideración de los niveles superiores y de su efecto sobre el nivel organísmico.

Habiendo mencionado solamente dos de los numerosos aportes que consideramos que las otras ciencias pueden hacer a los estudios de neurobiología sobre el ADHD, concluiremos con nuestra postura respecto al diálogo de saberes. Desde nuestro análisis de los estudios de neurobiología, hemos observado que las caracterizaciones de los niños con ADHD hechas desde otras ciencias son sistemáticamente omitidas. Consideramos que dicha omisión no se debe a que, por ejemplo, el abordaje antropológico al ADHD se suponga desestimable por no afectar a las variables biológicas, sino que además sostenemos que los biólogos que estudian al ADHD posiblemente no hayan indagado en la manera en que se conceptualiza a este trastorno desde otras ciencias. Pensamos que dicha indagación podría resultar enriquecedora para los estudios de neurobiología sobre el ADHD, tanto respecto a su diseño como a sus análisis. Además de destacar la importancia del diálogo de los diferentes saberes que se ocupan del ADHD, creemos que debe evitarse el determinismo biológico al momento de conceptualizarlo. Es decir, creemos que la neurobiología de este trastorno no debe ser vista como la única manera posible de comprenderlo, ni debe considerarse como un determinante del estado de la psicología de un niño ni de su inserción en la sociedad.

III. Palabras finales

Por último, queremos aclarar nuestra posición respecto al tratamiento farmacológico del ADHD. Esta tesis no expresa una crítica al tratamiento con medicación en todos los casos por igual, sino a una lógica general que asume a la medicación como primera respuesta. Entendiendo que medicar a un niño tiene costos, tanto económicos como para su salud, nos preguntamos si el tratamiento farmacológico no puede evitarse a través de otro tipo de prácticas, que consigan también efectos sobre su comportamiento. Sin embargo, no es nuestra intención desconocer que pueden existir casos que necesiten de la medicación.

Hecha esta aclaración, nos interesa insistir en lo que consideramos uno de los problemas originales de esta tesis: en qué medida el ADHD puede explicarse como un problema biológico. En principio, entendemos que existe evidencia a favor de considerarlo como tal, es decir, el ADHD puede llegar a ser un problema biológico. Sin embargo, creemos que es claro que no es sólo un problema biológico y que podría ser más importante el énfasis en otro de sus aspectos en algunos de los casos. Teniendo en cuenta los costos mencionados para su medicación y la relación que ella tiene con las propuestas que se hacen al abordar a este trastorno como un problema biológico, consideramos que el carácter biológico del ADHD no debe ser considerado un punto de partida sino un punto de llegada.

Bibliografía

Ahl, V. y Allen, T. F. H. - *Hierarchy theory: A vision, vocabulary, and epistemology*. Columbia University Press, Nueva York, Estados Unidos, 1996.

Alcaraz Romero, V. M. – Las razones de Alicia en el país de las maravillas o por qué el gato de Cheshire aún mantiene su sonrisa. Opus II. En Feld, V. y Eslava-Cobo, J. (Comp.) - *¿Hacia dónde va la neuropsicología? La perspectiva histórico cultural de Vigotsky y la neurofisiología*. Ed. Noveduc, Buenos Aires, 2009.

American Psychiatric Association - *DSM-II - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, second edition*. American Psychiatric Publishing, Washington, Estados Unidos, 1968.

American Psychiatric Association - *DSM-III - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition*. American Psychiatric Publishing, Washington, Estados Unidos, 1980.

American Psychiatric Association - *DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*. American Psychiatric Publishing, Washington, Estados Unidos, 1994.

American Psychiatric Association - *DSM-V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*. American Psychiatric Publishing, Washington, Estados Unidos, 2013.

Andersen, P. B.; Emmeche, C.; Finnemann, N. O. y Christiansen, P. V. - *Downward Causation. Minds, Bodies and Matter.* Aarhus University Press, Aarhus, Dinamarca, 2000.

Angold, A.; Cox, A.; Prendergast, M.; Rutter, M. y Simonoff, E. – *The Child and Adolescent Psyquiatric Assessment (CAPA), Child Interview Version 5.0*. MRC Child Psychiatry Unit, Institute of Psychiatry, Londres, Inglaterra, 2008.

Ardila, A. y Ostrosky-Solís, F. - Desarrollo Histórico de las Funciones Ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, Vol. 8, 2008.

Arnsten, A. F.T. y Li, B.-M. - Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Functions. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Asghari, V.; Sanyal, S.; Buchwaldt, S.; Paterson, A.; Jovanovic, V. y Van Tol H. H. M. – Modulation of Intracellular Cyclic AMP Levels by Different Human Dopamine D4 Receptor Variants. *Journal of Neurochemistry*, Vol. 65, 1995.

Azcoaga, J. – Vigotsky y la Neurofisiología contemporánea. En Feld, V. y Eslava-Cobo, J. (Comp.) - *¿Hacia dónde va la neuropsicología? La perspectiva histórico cultural de Vigotsky y la neurofisiología*. Ed. Noveduc, Buenos Aires, 2009.

Ayala, F. J. – Introduction. En Ayala F. J. y Dobzhansky (Eds.) – *Studies in the Philosophy of Biology. Reduction and Related Problems.* University of California Press, Los Angeles, Estados Unidos, 1974.

Barkley, R. A. - Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, Vol 121, 1997.

Bellgrove, M. A.; Hawi, Z.; Lowe, N.; Kirley, A.; Robertson, I. H. y Gill, M. – DRD4 Gene Variants and Sustained Attention in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Effects of Associated Alleles at the VNTR and -521 SNP. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, Vol. 136B, 2005.

Beltrán Guzmán, F.J.; Beltrán Guerra, L.F.; Vázquez Nava, F. y Beltrán Torres, A.A. - Tratamiento farmacológico y trastorno déficit de atención con hiperactividad. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, Vol. 7, 2007.

Benasayag, L. - Ideología versus ciencia. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Biederman, J. - Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Brandon, R. N. - *Concepts and methods in evolutionary biology*. Cambridge University Press, Cambridge, Nueva York, Estados Unidos, 1996

Bunge, M. - La metafísica, epistemología y metodología de los niveles. En Whyte, L. L.; Wilson, A. G. y Wilson, D. – *Las estructuras jerárquicas*. Alianza Editorial, Madrid, España, 1973.

Caponi, G. – El reduccionismo en la biología contemporánea. *Signos Filosóficos*, Vol. VI, 2004.

Carey, W. B. - What the Multimodal Treatment Study of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Did and Did Not Say About the Use of Methylphenidate for Attention Deficits. *Pediatrics*, Vol. 105, 2000.

Casey, B.J; Nigg, J. T. y Durston, S. - New potential leads in the biology and treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *Current Opinion in Neurology*, Vol. 20, 2007.

Castellanos, F. X.; Sonuga-Barke, E. J. S.; Scheres, A.; Di Martino, A.; Hyde, C. y Walters, J. - Varieties of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Related Intra-Individual Variability. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Chandler, D. J.; Waterhouse, B. D. y Gao W.-J. - New perspectives on catecholaminergic regulation of executive circuits: evidence for independent modulation of prefrontal functions by midbrain dopaminergic and noradrenergic neurons. *Frontiers in Neural Circuits*, Vol. 8, 2014.

Cheng, J.; Xiong, Z; Duffney, L.J.; Wei, J.; Liu, A.; Liu, S.; Chen, G.-J. y Yan, Z. - Methylphenidate Exerts Dose-Dependent Effects on Glutamate Receptors and Behaviors. *Biological Psychiatry*, en prensa, 2014.

Córdoba, M. – Realismo, referencia y relaciones interdisciplinares. *Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área de Filosofía*, Facultad de Filosofía y Letras, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2011.

di Pasquo, F. M. - La norma global y la fractura ecológica. Una tesis de historia sincrónica. *Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área de Ciencias Biológicas*, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2014.

Dueñas, G. – Los derechos de los niñ@s en juego. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Eslava-Cobo, J. – Introducción. En Feld, V. y Eslava-Cobo, J. (Comp.) - *¿Hacia dónde va la neuropsicología? La perspectiva histórico cultural de Vigotsky y la neurofisiología*. Ed. Noveduc, Buenos Aires, 2009.

Faraone, S. V.; Perlis, R. H.; Doyle, A. E.; Smoller, J. W.; Goralnick, J. J.; Holmgren, M. A. y Sklar, P. - Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Feld, V. – Hacia dónde va la Neuropsicología. En Feld, V. y Eslava-Cobo, J. (Comp.) - *¿Hacia dónde va la neuropsicología? La perspectiva histórico cultural de Vigotsky y la neurofisiología*. Ed. Noveduc, Buenos Aires, 2009.

Filidoro, N. - Aportes de la psicopedagogía. Cuando las etiquetas se tornan invisibles. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Fischman, A. J. y Madras, B. K. - The Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Folguera, G. – *Filosofía de la Biología. Análisis crítico de las jerarquías en la teoría de la evolución*. Editorial Académica Española, España, 2011.

Frizzera, O. – Los nuevos niños 'anormales'. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Froehlich, T. E.; McGough, J. J. y Stein, M. A. - Progress and Promise of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pharmacogenetics. *CNS Drugs*, Vol. 24, 2010.

Gainetdinov, R. R.; Wetsel, W. C.; Jones, S. R.; Levin, E. D.; Jaber, M y Caron, M. G. - Role of Serotonin in the Paradoxical Calming Effect of Psychostimulants on Hyperactivity. *Science*, Vol. 283, 1999.

Gajria, K.; Lu, M.; Sikirica, V.; Greven, P.; Zhong, Y.; Qin, P. y Xie, J. - Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder – a systematic literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol. 10, 2014.

Gonon, F. – La psychiatrie biologique: une bulle speculative? *Espirit*, Lyon, Francia, Noviembre 2011.

Gonon, F. - The dopaminergic hypothesis of attention-deficit hyperactivity disorder needs re-examining. *Trends in Neuroscience*, Vol. 32, 2008.

Griffiths, P. - Philosophy of biology, en E. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (*Fall 2008 Edition*), 2008. URL = <http://plato.stanford.edu/archives/fall2008/entries/biology-philosophy/>.

Grobstein, C. - Organizational Levels and Explanation. *Journal of the History of Biology*, Vol. 2, 1969.

Heiser, P.; Friedel, S.; Dempfle, A.; Konrad, K.; Smidt, J.; Grabarkiewicz, J.; Herpertz-Dahlmann, B.; Remschmidt, H. y Hebebrand, J. - Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 28, 2004.

Hill, D. E.; Yeo, R. A.; Campbell, R. A.; Hart, B.; Vigil, J. y Brooks, W. - Magnetic Resonance Imaging Correlates of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Neuropsychology*, Vol. 17, 2003.

Hull, D. L. - *Philosophy of Biological Science*. Prentice-Hall, Nueva Jersey, Estados Unidos, 1974.

Jacobson, S. W.; Carr, L. G.; Croxford, J.; Sokol, R. J.; Li, T.-K. y Jacobson, J. L. - Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *Journal of Pediatrics*, Vol. 148, 2006.

Janin, B. – Cuando la pastilla reemplaza a la palabra. *Novedades Educativas*, Vol. 223, 2009.

Janin, B. – La construcción de la subjetividad: Entre la violencia y la esperanza. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Jones, R. H. - *Reductionism: Analysis and the Fullness of Reality*. Bucknell University Press, Lewisburg, Estados Unidos, 2000.

Kaplan, J. M. – Phenotypic Plasticity and Reaction Norms. En Sarkar, S. y Plutynski, A. (Ed.) - *A Companion to the Philosophy of Biology*. Ed. Blackwell, Estados Unidos, 2008.

Kieling, C.; Roman, T.; Doyle, A. E.; Hutz, M. E. y Rohde, L. A. - Association between DRD4 Gene and Performance of Children with ADHD in a Test of Sustained Attention. *Biological Psychiatry*, Vol. 60, 2006.

King, S.; Griffin, S.; Hodges, Z.,; Weatherly, H.; Asseburg, C.; Richardson, G.; Golder, S. y Taylor, E. - A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technology Assessment*, Vol. 10, 2006.

Kipp, K. – A Developmental Perspective on the Measurement of Cognitive Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Korn, R. W. - Biological Hierarchies, Their Birth, Death and Evolution by Natural Selection. *Biology and Philosophy*, Vol. 17, 2002.

Korn, R. W. - The Emergence Principle in Biological Hierarchies. *Biology and Philosophy*, Vol. 20, 2005.

Lange, K. W.; Reichl, S.; Lange, K. M.; Tucha, L. y Tucha, O. - The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, Vol. 2, 2010.

Leavy, P. - ¿Trastorno o mala educación? Reflexiones desde la antropología de la niñez sobre un caso de TDAH en el ámbito escolar. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud*, Vol. 11, 2013.

Levin, E. – Atención, angustia e infancia. ¿Dónde está el sujeto? En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Levy, F. - The Dopamine Theory of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, Vol. 25, 1991.

Logan, G. D. y Burkell, J. - Dependence and Independence in Responding to Double Stimulation: A Comparison of Stop, Change, and Dual-Task Paradigms. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, Vol. 12, 1986.

Lombardi, O. I. – Pluralismo ontológico sincrónico. En Lombardi, O. I. y Pérez Ransanz, A. R. - Los múltiples mundos de la ciencia. Un realismo pluralista y su aplicación a la filosofía de la física. UNAM-Siglo Veinituno Editores, México, 2012.

López, J.; López, V.; Rojas, D.; Carrasco, X.; Rothhammer, P.; García, R.; Rothammer, F. y Aboitiz, F. - Effect of Psychostimulants on Distinct Attentional Parameters in Attentional Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Research*, Vol. 37, 2004.

Maley, C. J. – Introduction. *Philosophy of Neuroscience Resources*, 2014. URL = < http://artsci.wustl.edu/~neuro/index.html >

Mangosta, M. P. y Visalakaya Cinti, R. N. – Animal models and ADHD. *Journal of Life Sciences*, Vol. 5, 2007.

Mayes, R. y Horowitz, A. V. - DSM-III & the revolution in the classification of mental illness. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, Vol. 41(3), 2005.

Mayes, R. y Rafalovich, A. - Suffer the restless children: the evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900–80. *History of Psychiatry*, Vol. 18, 2007.

Mayr, E. - *Toward a New Philosophy of Biology*. Harvard University Press, Cambridge, Estados Unidos, 1988.

McGough, J. J. -Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Pharmacogenomics. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Mick, E.; Biederman, J.; Faraone, S. V.; Sayer, J. y Kleinman, S. - Case-Control Study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Maternal Smoking, Alcohol Use, and Drug Use During Pregnancy. *Journal of American Academic and Child Adolescent Psychiatry*, Vol. 41, 2002.

Miller, G. y Holden, C. - Proposed Revisions to Psychiatry's Canon Unveiled. *Science*, Vol. 327, 2010.

Mitchell, Sandra – *Unsimple Truths*. The University of Chicago Press, Chicago, Estados Unidos, 2009.

Moffit, T. E. y Melchior, M. – Why Does the Worldwide Prevalence of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder Matter? *American Journal of Psychiatry*, Vol. 164, 2007.

Montserrat, A. – La ética psicoanalítica frente al DSM-IV. ¿Por qué no imaginar que las cosas podrían ser de otro modo? En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Nagel, E. – La reducción de teorías. En Nagel, E. – *La estructura de la ciencia*. Ed. Paidós, Buenos Aires, 2006.

Nestler, E. J. y Hyman, S. E. - Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*. Vol. 13, 2010.

Pauls, D. L. – The Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Pennington, B. F. – Toward a New Neuropsychological Model of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Subtypes and Multiple Deficits. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Pennington, B. F.; Snyder, K. A. y Roberts, R. J. Jr. – Developmental cognitive neurosciences: Origins, issues, and prospects. *Developmental Review*, Vol. 27, 2007.

Petersen S. E. y Posner M. I. - The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 35, 2012.

Pigliucci, M. - The borderland between science and philosophy: an introduction. *The Quarterly Review of Biology*, Vol. 83, 2008.

Pliszka, S. R. - The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Posner M. I. y Petersen S. E. - The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 13, 1990.

Prince, J. B. - Pharmacotherapy of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: Update on New Stimulant Preparations, Atomoxetine, and Novel Treatments. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, Vol. 15, 2006.

Reiff, M. I. (Ed.) - *ADHD: What Every Parent Needs to Know*. American Academy of Pediatrics, Segunda Edición, Estados Unidos, 2011.

Retz, W. y Retz-Junginger, P. - Prediction of methylphenidate treatment outcome in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, en prensa, 2014.

Rodríguez Ponte, M. – *Matías ¿un extraño? Relato de un caso*. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Rose, S. - *Trayectorias de vida*. Granica, Barcelona, España, 2001.

Rosenberg, A – Reductionism (and Antireductionism) in Biology. En Hull, D. L. y Ruse, M. (Ed.) - *The Cambridge Companion to The Philosophy Of Biology*, Cambridge University Press, Nueva York, Estados Unidos, 2007.

Rosenberg, A. - Reductionism in Biology. En Matthen, M. y Stephens, C. (Ed.) - *Philosophy of Biology*. Ed. North-Holland, Países Bajos, 2007.

Rosenberg, A - Reductionism in Biology. En Sarkar, S. y Plutynski, A. (Ed.) - *A Companion to the Philosophy of Biology*. Ed. Blackwell, Estados Unidos, 2008.

Rowles, B. M. y Findling, R. L. - Review of pharmacotherapy options for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD-like symptoms in children and adolescents with developmental disorders. *Development Disabilities Research Reviews*, Vol. 16, 2010.

Rubia, K.; Overmeyer, S.; Taylor, E.; Brammer, M.; Williams, S. C. R.; Simmons, A. y Bullmore, E. T. - Hypofrontality in Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Higher-Order Motor Control: A Study With Functional MRI. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 156, 1999.

Ruse, M. – *La filosofía de la biología*. Alianza Editorial, Madrid, Espeña, 1979.

Salthe, S.N. - Summary of the Principles of Hierarchy Theory, 2008; Updated from *General Systems Bulletin,* Vol. 31, 2002. Comunicación personal.

Saunders, T. R. - A Critical Analysis of the Minimal Brain Dysfunction Syndrome. *Professional Psychology*, Vol. 10, 1979.

Scheres, A.; Dijkstra, M.; Ainslie, E.; Balkan, J.; Reynolds, B.; Sonuga-Barke, E. y Castellanos, F. X. - Temporal and probabilistic discounting of rewards in children and adolescents: Effects of age and ADHD symptoms; *Neuropsychologia*, Vol. 44, 2006.

Seidman, L. J.; Valera, E. M. y Makris, N. - Structural Brain Imaging of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry,* Vol. 57, 2005.

Shaw, P.; Gornick, M.; Lerch, J.; Addington, A.; Seal, J.; Greenstein, D.; Sharp, W.; Evans, A.; Giedd, J. N.; Castellanos, F. X. y Rapoport, J. R. – Polymorphisms of the Dopamine D4 Receptor, Clinical Outcome, and Cortical Structure in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 64 No8, 2007.

Silver, R. – La desatención y la hiperactividad en los niños como efecto de múltiples determinaciones psíquicas. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Smoot, L. C.; Boothby, L. A. y Gillett, R. C. – Clinical assessment and treatment of ADHD in children. *International Journal of Clinical Practice*, Vol. 61, 2007.

Sobol, I. - Experiencias de trabajo interdisciplinario que ofrece la fonoaudiología. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Sonuga-Barke, E. J. S. - Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biological Psychiatry*, Vol. 57, 2005.

Soutullo, C. y Álvarez-Gómez, M. J. - Bases para la elección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, Vol. 56, 2013.

Spencer, T. J.; Biederman, J. y Mick, E. - Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology*, Vol. 32, 2007.

Spivak, B.; Vered, Y.; Yoran-Hegesh, R.; Averbuch, E.; Mester, R.; Graf, E. y Weizman, A. - Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 99, 1999.

Stein, D. J.; Phillips, K. A.; Bolton, D.; Fulford, K. W. M.; Sadler, J. S. y Kendler, K. S. - What is a Mental/Psychiatric Disorder? From DSM-IV to DSM-V. *Psychological Medicine*, Vol. 40, 2010.

Stroop, J. R. – Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology*, Vol 18, 1935.

Swanson, J.; Posner, M.; Potkin, S.; Bonforte, S.; Youpa, D.; Fiore, C.; Cantwell, D. y Crinella, F. - Activating Tasks for the Study of Visual-Spatial Attention in ADHD Children: A Cognitive Anatomic Approach. *Journal of Child Neurology*, Vol. 6, 1991.

Swanson, J.; Oosterlaan, J.; Murias, M.; Schuck, S.; Flodman, P.; Spence, M. A.; Wasdell, M.; Ding, Y.; Chi, H.-C.; Smith, M.; Mann, M.; Carlson, C.; Kennedy, J. L.; Sergeant, J. A.; Leung, P.; Zhang, Y.-P.; Sadeh, A.; Chen, C.; Whalen, C. K.; Babb, K. A.; Moyzis, R. y Posner, M. L. – Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 97, 2000A.

Swanson, J. M.; Flodman, P.; Kennedy, J.; Spence, M. A.; Moyzis, R.; Schuck, S.; Murias, M.; Moriarity, J.; Barr, C.; Smith, M. y Posner, M. – Dopamine genes and ADHD; *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 24, 2000B.

Swanson, J. M; Kinsbourne, M.; Nigg, J.; Lanphear, B.; Stefanatos, G. A.; Volkow, N.; Taylor, E.; Casey, B. J.; Castellanos, F. X. y Wadhwa, P. D. – Etiologic Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis. *Neuropsychology Review*, Vol. 17, 2007.

Taborda, A.; Toranzo, E., Ross, T.; Mergenthaler, E. y Fontao, M.I. - Psicoterapia de grupo paralelo de padres e hijos. Estudio piloto de proceso terapéutico del grupo de padres. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Terzaghi, M. – Los niños, los médicos, la medicalización. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Tornese, E. B. – Neurobiología de la atención. En Tornese, E. B. (Dir.) – *Neurociencia aplicada a los Trastornos Atencionales*. Ed. Salerno, Buenos Aires, 2013.

Tornese, E. B., Dogliotti, C. G. y Mazzolglio y Nabar, M. J. - Visión neurocientífica del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. En Tornese, E. B. (Dir.) – *Neurociencia aplicada a los Trastornos Atencionales*. Ed. Salerno, Buenos Aires, 2013.

Tripathi, A. K. y Singh, R. H. - Experimental evaluation of antidepressant effect of Vacha (Acorus calamus) in animal models of depression. *Ayu*, Vol. 31, 2010.

Trujillo-Orrego, N.; Pineda, D. A.; Uribe, L. H. - Validez del diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad: de lo fenomenológico a lo neurobiológico (I). *Revista de Neurología*, Vol. 54, 2012.

van der Kooij, M. A. y Glennon, J. C. - Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 31, 2007.

van Riel, R. y van Gulick, R. Scientific reduction. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (*Fall 2008 Edition*), 2014. URL = < http://plato.stanford.edu/entries/ scientific-reduction/#ModSciRedSci>.

Vasen, J. – La biblia y el calefón. En Dueñas, G. (comp.) – *La patologización de la infancia. ¿Niños o síndromes?* Noveduc, Buenos Aires, 2011.

Vendruscolo, L. F.; Terenina-Rigaldie, E.; Raba, F.; Ramos, A. Takahashi, R. N. y Mormède, P. - A QTL on rat chromosome 7 modulates prepulse inhibition, a neuro-behavioral trait of ADHD, in a Lewis x SHR intercross. *Behavioral and Brain Functions*, Vol. 2, 2006.

Volkow, N. D.; Wang, G.-J.; Fowler, J. S. y Ding, Y.-S. - Imaging the Effects of Methylphenidate on Brain Dopamine: New Model on Its Therapeutic Actions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* , Vol. 27 , 2005.

Weyandt, L. L.; Oster, D. R.; Marraccini, M. E.; B. G. Gudmundsdottir; Munro, B. A.; Martinez Zavras, B. y Kuhar, B. - Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. *Psychology Research and Behavior Management*, Vol. 7, 2014.

Wilens, T. E. y Spencer, T. J. - The stimulants revisited. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, Vol. 9, 2000.

Wilson, D. S. - Pluralism, Entwinement, and the Levels of Selection. *Philosophy of Science*. Vol. 70, 2003.

Winstanley, C. A.; Dawn, M. E. y Robbins, T. W. - Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review*, Vol. 26, 2006.

Zillies, K. y Amunts, K. – Individual variability is not noise. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 17, 2013.