

Características clínicas y neurobiológicas del trastorno por déficit de la atención e hiperactividad

ALEJANDRO VERA, M.D.¹, MARIO IVÁN RUANO, M.D.², LILIANA PATRICIA RAMÍREZ, M.D.³

RESUMEN

Objetivo: Ofrecer un panorama actual del estado del arte en cuanto a la caracterización clínica y neurobiológica del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Desarrollo: Se revisan los conceptos generales de este trastorno relacionados con su definición, comorbilidades, epidemiología mundial y colombiana, tratamiento e implicaciones psicosociales. Mediante el análisis de las evidencias aportadas por las neuroimágenes que se usan en el diagnóstico de este trastorno, y de las pruebas surgidas a partir de los estudios de su ligamiento familiar, se infiere como posible etiología un compromiso del sistema catecolaminérgico cerebral, específicamente del receptor 4 de la dopamina y su transportador. Se explora la hipótesis de las consecuencias de este defecto en la sintomatología del trastorno.

Conclusión: La investigación de las bases genéticas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad ayudará a vislumbrar claramente su fisiopatología, lo que permitirá su mejor definición.

Palabras clave: Trastorno; Déficit; Atención; Hiperactividad; Neuroimágenes; Etiología; Genes; Neurotransmisores.

Clinical and neurobiological features of the attention deficit hyperactivity disorder

SUMMARY

Objective: To present the state-of-the-art regarding the clinical and neurobiological features of the attention deficit and hyperactivity disorder.

Development: The general concepts of this disorder including its definition, its comorbidities, its epidemiology, its psychosocial treatment as well as its implications are reviewed. An analysis of the neuroimaging evidences used in diagnosis of this disorder, and the data obtained from the genetic linkage studies, provide a possible etiology in a deficit of the cerebral catecholaminergic system, specifically the D4 dopamine receptor and its transporter. The hypothesis of the consequences of this defect in the symptomatology of the disorder is examined.

Conclusions: Research on genetic bases of the attention deficit and hyperactivity disorder will help clarify its pathophysiology and its definition too.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder; Neuroimages; Etiology; Genes; Neurotransmitters.

El trastorno por déficit de la atención con hiperactividad (TDAH) se considera uno de los desórdenes del comportamiento más comunes de la infancia¹⁻⁴. Se calcula que más de 80% de los niños que lo presentan, también lo expresarán en la adolescencia; en esta etapa quienes lo padecen están mucho más propensos a retirarse de la escuela (32%-40%); los que la continúan raramente completan el colegio (5%-10%), tienen pocos amigos o no los

tienen en absoluto (50%-70%), se comprometen en actividades antisociales (40%-50%), hacen uso de drogas ilícitas más de lo normal, tienen más propensión a embarazarse a una edad más temprana (40%), y presentan mayor riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual (16%); quienes conducen vehículos (autos, motocicletas) tienden a correr excesivamente o a tener múltiples accidentes de tránsito⁵; y, por último, entre 30%⁶ y

1. Profesor, Departamento de Ciencias Básicas Biológicas. Investigador, Laboratorio de Neurofisiología, Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Colombia. e-mail: alejandroveragonzalez@yahoo.es

2. Profesor Asistente, Departamento Clínico-Quirúrgico, Facultad de Ciencias para la Salud Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. e-mail: mario.ruano@ucaldas.edu.co

3. Médica Consulta Externa, Salud Total, Manizales, Colombia. e-mail: ramirezzuluagalilianapatricia@hotmail.com

Recibido para publicación noviembre 14, 2006 Aceptado para publicación octubre 8, 2007

65% de aquellos a los que se les diagnosticó esta enfermedad en la infancia, la sufrirán también en la edad adulta⁷, etapa que se caracteriza por dificultades en las relaciones interpersonales, laborales, sociales y por su alta comorbilidad con trastorno de personalidad disocial, farmacodependencia y alcoholismo, entre otros trastornos de la conducta.

El TDAH es una entidad psicopatológica que se caracteriza por un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad que se consideran inapropiadas para la edad de desarrollo. Este patrón de comportamiento debe estar presente antes de los siete años de edad, manifestarse por un espacio de tiempo no inferior a 6 meses, y presentarse por lo menos en dos ámbitos distintos^{8,9}. En él hay trastornos perceptuales, dificultades en el aprendizaje, trastornos del lenguaje, la comunicación, y alteraciones del sueño; esta sintomatología se hace más notoria cuando comienza la educación primaria, aunque la mayoría tiene inteligencia normal, un alto porcentaje manifiesta problemas con la lectoescritura, las matemáticas, el dibujo, la lateralidad, la ubicación espacial, la coordinación motora, y discriminar el tamaño de los objetos. Deben aportarse pruebas del deterioro social, académico, ocupacional o recreativo secundarios al trastorno¹⁰ y no existir otras entidades patológicas que expliquen mejor los síntomas. Este trastorno tiene una alta comorbilidad con entidades psiquiátricas como los trastornos de conducta disocial y negativista desafiante (40%-50%), problemas de ansiedad (25%), depresión (30%-33%), fallas en el aprendizaje (20%-25%) y síndrome de Gilles de la Tourette (2%)⁸.

En cuanto a su epidemiología, este desorden se presenta con más frecuencia en hombres que en mujeres en una proporción de 2:1, hasta 5:1. Se estima que a los 19 años de edad el TDAH tiene una incidencia acumulada de 16% en la población estadounidense¹¹; y en la población colombiana una prevalencia de 16.4% a 17.1% para las edades entre los 4 y los 17 años^{12,13}. La razón de presentación por género masculino:femenino en estas dos poblaciones es de 2:3 y 2:1, respectivamente, sin diferencias de estrato en la última¹⁴.

El diagnóstico del trastorno es clínico¹⁵ y se basa en 18 síntomas presentados como criterios del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition) (Cuadro 1) y del CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima revisión) en forma similar, aunque se viene hablando de este síndrome desde 1902 cuando el médico inglés Still describió niños con dificultad para interiorizar reglas como que padecían

de «fallos en el control moral» sin déficit intelectual. En la década de 1960 se consideró como un trastorno del comportamiento asociado con disfunción cerebral mínima, y en 1970 se aclaró que el exceso de actividad en estos niños se debía más a la incapacidad para mantener la atención¹⁶. Sólo hasta 1968 el DSM-II introdujo el término hiperactividad, y en 1980 el DSM-III el de déficit de atención¹⁷.

En la actualidad, a partir de los criterios del DSM-IV, se aceptan tres formas principales: predominio en la falta de atención, predominio hiperactivo y forma mixta. La primera se suele asociar con trastornos del aprendizaje, del lenguaje y/o de la coordinación motora, mientras que las dos últimas constituyen terreno propicio para trastornos de la conducta¹⁷. En la población colombiana la forma más frecuente es el tipo mixto con 9.2%, le sigue el predominio en desatención con 6.2% y el hiperactivo con 1%¹⁸.

Hacer un buen diagnóstico es el punto inicial del tratamiento. El manejo del TDAH es multidisciplinario y de componentes múltiples¹⁹, pues compromete a profesionales en psiquiatría, psicología, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiología, padres, maestros y familiares.

El tratamiento farmacológico es muy importante, porque mejora la atención en forma selectiva y permite que las terapias y la nivelación pedagógica tengan su máximo rendimiento. Como fármacos de primera línea se encuentran los psicoestimulantes (metilfenidato, dextroan, fetomina, pemolina) y emplea un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, la atomoxetina^{20,21} para el tratamiento de este trastorno; como terapia alternativa se consideran los antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina, nortriptalina, amitriptilina, clorimipramina, trimeprimina) al igual que la tioridazina; mientras que la clonidina, el haloperidol y los nuevos anti-depresivos (concentradores de serotonina, como la venlafaxina) se pueden emplear alternativamente con indicaciones precisas; la cafeína en dosis altas ha demostrado ser útil.

Luego de esta descripción general del TDAH, se verá cómo se ha llegado a plantear y cuál es la etiología genética del TDAH a la luz de los estudios más recientes que versan sobre el tema; en un intento por dilucidar la neurobiología de las manifestaciones de este trastorno tan común en los niños de Colombia.

UNA APROXIMACIÓN NEUROBIOLÓGICA

Se podría definir la atención como la capacidad de

Cuadro 1
Criterios diagnósticos del TDAH, según DSM-IV⁴⁸

A. Cualquiera (1) o (2):

1. Seis (o más) de los siguientes síntomas de inatención han estado presentes por al menos 6 meses, llegando a ser mal adaptativos e inconsistentes con el nivel de desarrollo:

Inatención

- a. A menudo fracasa poniendo atención a los detalles o comete errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo, o en otras actividades.
- b. Frecuentemente tiene dificultad para sostener la atención en tareas o en juegos.
- c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- d. A menudo no sigue las instrucciones y no termina sus tareas, oficios o responsabilidades en el lugar de trabajo (no explicable por presencia de comportamiento desafiante o por dificultades para comprender las instrucciones).
- e. Frecuentemente tiene dificultades para organizar tareas y otras actividades.
- f. A menudo evita, le disgusta, o rechaza el comprometerse en tareas que requieran concentración o esfuerzo mental sostenido (como actividades académicas en la escuela o en casa).
- g. Con frecuencia pierde los materiales necesarios para realizar una tarea o actividad (Ej., juguetes, tareas escolares, lápices, libros o herramientas).
- h. Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes.
- i. Es frecuentemente olvidadizo en las actividades de la vida diaria.

2. Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses, hasta el punto de ser mal adaptativos o inconsistentes con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad

- a. Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado.
- b. Se levanta del puesto en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado.
- c. Corretea y trepa en situaciones inadecuadas (en adolescentes o adultos, podría ser sensación subjetiva de inquietud).
- d. Dificultades para relajarse o practicar juegos donde deba permanecer quieto.
- e. Está permanentemente en marcha, como si tuviera un motor por dentro.
- f. Habla demasiado.

Impulsividad

- g. Contesta o actúa antes que se le terminen de hacer las preguntas.
- h. Tiene dificultades para hacer filas o esperar turnos en los juegos.
- i. Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás.

- B. Algunos de los síntomas de hiperactividad-impulsividad o de inatención causantes de deterioro estuvieron presentes antes de los 7 años de edad.
- C. Los problemas causados por los síntomas están presentes en dos o más ambientes (Ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).
- D. Existe evidencia clara de alteración clínica significativa en el funcionamiento social, académico u ocupacional.
- E. Los síntomas no ocurren exclusivamente en el curso de un trastorno pervasivo del desarrollo, esquizofrenia u otro desorden psicótico, y no pueden ser explicados por la presencia de otro desorden mental (Ej., desorden del estado de ánimo, trastorno por ansiedad, trastorno disociativo de la conducta, o un desorden de la personalidad).

escoger entre un conjunto de estímulos, el que sea de verdadero interés. En los seres humanos las funciones de la atención se distribuyen en un sistema posterior que se orienta a estímulos novedosos y un sistema anterior que se encarga de las funciones ejecutivas. El sistema posterior, que incluye la corteza parietal, los colículos superiores y el núcleo pulvinar, recibe inervación noradrenérgica proce-

dente del locus coeruleus. La noradrenalina (NA) inhibe la descarga espontánea de las neuronas que incrementa la tasa de estímulo relevante/ruido de las células blanco y logra que el sistema posterior se oriente e involucre en un estímulo novedoso. En ese momento la función de atención pasa al sistema anterior ejecutivo, integrado por la corteza pre-frontal (CPF) y la circunvolución anterior del

cíngulo. La reactividad de la CPF y el cíngulo anterior a las señales que ingresan está modulada primariamente por las aferencias dopaminérgicas procedentes del área ventral del tegmento mesencefálico. La fibras ascendentes estimulan los receptores D1 post-sinápticos en las neuronas piramidales en la CPF y el cíngulo anterior las cuales a su vez, facilitan la llegada a los receptores excitatorios N-metil-D-aspartato (NMDA) de las aferencias provenientes del sistema posterior de atención. De este modo, la dopamina (DA) permite la entrada selectiva a la CPF y al cíngulo de las aferencias excitatorias reduciendo la actividad neuronal irrelevante de las neuronas durante el desempeño de una función ejecutiva. En condiciones normales, los transportadores dopaminérgicos la absorben para que luego se pueda reutilizar¹⁰.

EN BUSCA DE LOS GENES A TRAVÉS DE LA NEUROIMAGEN

Aun cuando la etiología del TDAH no está clara²²⁻²⁴, se han podido delimitar algunas áreas cerebrales críticas en las cuales posiblemente asienta el trastorno; gracias a los avances en neuroimágenes se ha encontrado que la corteza prefrontal derecha, el núcleo caudado, el globo pálido y algunas zonas del cuerpo calloso que vinculan las regiones cerebrales frontales y parietales, tienen un tamaño más reducido en los niños hiperactivos respecto a los niños normales²⁵. Diversos investigadores han encontrado que la cabeza del núcleo caudado izquierdo es significativamente menor que la del derecho en los pacientes afectados. En niñas con TDAH se ha visto disminución bilateral del volumen prefrontal posterior, así como de ambos núcleos caudados y del globo pálido izquierdo. También se observó disminución del volumen del vermis cerebeloso, especialmente en el lóbulo posteroinferior²⁶. Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET de sus iniciales en inglés) muestran una disminución en el metabolismo cerebral de la glucosa a nivel frontal, en otros, una disminución del flujo sanguíneo regional en estructuras neocorticales y frontales, más marcado en el hemisferio derecho.

Si se toman en conjunto, los hallazgos presentados, orientan hacia una disfunción de las vías neurales prefronto-estriatales sobre todo, pero no exclusivamente, derechas, en los individuos con el TDAH si se comparan con sujetos normales²⁷.

Por el momento sigue la incógnita de por qué estas

Cuadro 2
Genes implicados en la etiología del TDAH

Gen	Cromosoma	Ref.
Receptor D4 de la dopamina	11p15.5	32
Transportador de la dopamina	5p15.3	33
Dopamina beta hidroxilasa	9q34	35
Receptor D1 de la dopamina		36
Receptor D2 de la dopamina	11q23	37
Receptor D3 de la dopamina	3q13.3	38
Receptor D5 de la dopamina	4p16.1	39
Catecol-orto-metil transferasa	22q11.1	40
Tirosina hidroxilasa	11p15.5	41
Transportador de serotonina	17q11.1	42
Receptor de la serotonina	13q14	43
Receptor alfa-2 adrenérgico	10q24	44
Transportador de norepinefrina		45

estructuras cerebrales son más pequeñas en quienes sufren el trastorno, aunque se sospecha que la presencia de mutaciones de algunos genes muy activos en estas áreas cerebrales desempeña un importante papel en este sentido²⁸.

Con base en los datos anteriores, y en los generados en estudios clínicos que muestran que cualquier medicamento efectivo en el TDAH afecta la transmisión de catecolaminas, DA y NA, mientras que los que no la afectan no ejercen ningún efecto sobre ellas^{29,30,31}, las investigaciones encaminadas a delinear el componente genético del TDAH se enfocaron sobre estos neurotransmisores, especialmente en la DA. Los datos resultan de múltiples estudios en genética molecular de asociación/ligadura en familias con el trastorno, de modelos animales, y de meta análisis, y comprueban que los genes para el receptor D4 de la dopamina (DARD4) situado en el cromosoma 11p15.5³², y para el transportador de dopamina (DAT1-SLC3A6)³³ en el cromosoma 5p15.3, tienen papel directo en la etiología del TDAH. Sin embargo, se requiere de más trabajo para correlacionar e identificar de un modo cierto las mutaciones o variantes alélicas funcionales responsables de esta asociación³⁴.

Otros genes comprometidos en la etiología del TDAH son los relacionados con las catecolaminas cerebrales como el de la dopamina beta hidroxilasa localizado en el cromosoma 9q34³⁵; el receptor D1 de la dopamina (DRD1)³⁶; el receptor D2 de la dopamina (DRD2) localizado en el cromosoma 11q23³⁷; el receptor D3 de la dopamina (DRD3) localizado en el cromosoma 3q13.3³⁸;

el receptor D5 de la dopamina (DRD5) localizado en el cromosoma 4p16.1-p15.3³⁹; el de la catecol-orto-metiltransferasa (COMT) localizado en la región cromosomal 22q11.1-q11.2⁴⁰; el de la tirosina hidroxilasa localizado en el cromosoma 11p15.5⁴¹; el transportador de serotonina localizado en el cromosoma 17q11.1-12⁴²; el receptor de serotonina postsináptico 5-HT2 (5HTR2A) localizado en el cromosoma 13q14-q20⁴³; el receptor alfa2-adrenérgico localizado en el cromosoma 10q24-q26⁴⁴ y más recientemente se ha involucrado a uno de los alelos del gen del transportador de norepinefrina⁴⁵ a los cuales falta aún por demostrárseles efectivamente su participación específica en el trastorno (Cuadro 2).

ALGUNOS ASPECTOS NEUROBIOQUÍMICOS DEL TDAH

Desde hace más de treinta años se postuló que un desequilibrio en las catecolaminas sería el responsable de las manifestaciones del TDAH. Castellanos⁴⁶ propuso que una hipoactivación dopaminérgica en la región del cíngulo anterior produce déficit cognitivo, mientras que la hiperactivación de este neurotransmisor a nivel del núcleo caudado, conduce a un exceso de actividad motora. Por otra parte, Arnsten *et al.*⁴⁷ plantearon que una hipoactivación noradrenérgica en la región prefrontal llevaría a un déficit primario de atención, y su hiperactivación a nivel del *locus coeruleus*, a un estado de sobrealertamiento.

La hipótesis que surge para tratar de explicar el papel que tienen estos genes en la alteración de la fisiología normal de la atención plantea que alelos específicos de los genes de dopamina DRD4 y DAT1 pueden alterar la transmisión dopaminérgica en las redes neuronales implicadas en el TDAH, específicamente se propone que el alelo 10-repetido del gen DAT1 puede estar asociado con una recaptación hiperactiva de dopamina, mientras que el alelo 7-repetido del gen DRD4 puede estarlo con un receptor postsináptico subsensitivo, y tanto el uno como el otro no permitirían al neurotransmisor tener el tiempo suficiente para adherirse a los receptores dopaminérgicos de la neurona postsináptica. El resultado es un proceso de transmisión defectuoso de la dopamina.

La expresión defectuosa de los genes de las catecolaminas se manifiesta en un déficit en la inhibición conductual y el autocontrol, que impide a los sujetos hiperactivos interiorizar y aplicar adecuadamente las cuatro funciones ejecutivas consideradas necesarias para comprometerse

con éxito en actividades mentales, es decir, en a) memoria de trabajo, b) autorregulación del afecto/motivación/alertamiento, c) internalización del lenguaje (comportamiento gobernado por reglas, reflexión), y d) reconstitución (síntesis del comportamiento, fluidez verbal). Así pues, los niños con TDAH manifiestan una gran dificultad para guiar sus conductas mediante auto-instrucciones y para frenar sus propias conductas inapropiadas¹⁶.

CONCLUSIONES

Son claras tanto la agregación familiar, como las anomalías cerebrales estructurales y funcionales que el TDAH presenta. A partir de ellas, sólo se han implicado fuertemente hasta el momento en su etiología los genes del receptor 4 de la dopamina y el de su transportador; pero la búsqueda de las conexiones entre los otros genes que regulan el proceso de transmisión de las catecolaminas y el TDAH continuará, pues estos genes constituyen el factor heredado más importante que determina las manifestaciones de esta entidad.

REFERENCIAS

1. Biaggi HR. Trastorno por déficit de la atención. Un resumen actualizado. *ALCMEON* [en línea] 1996 [fecha de acceso 09 de septiembre de 2005]; 18, 3. URL disponible en: http://alcmeon.com.ar/5/18/a18_05.htm
2. Lopera F, Palacio LG, Jiménez I, Villegas P, Puerta IC, Pineda D, *et al.* Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención (DDA). *Rev Neurol* 1999; 28: 660-664.
3. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, *et al.* Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 959-963.
4. Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatt S, Faraone SV. Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am J Med Genet* 2003; 118: 103-109.
5. International Consensus Statement on ADHD, January 2002. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2002; 5: 89-111.
6. De Luca V, Muglia P, Jain U, Basile VS, Sokolowski MB, Kennedy JL. A *Drosophila* model for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): No evidence of association with PRKG1 gene. *Neuromolecular Med* 2002; 2: 281-288.
7. Menéndez-Benavente, I. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad: clínica y diagnóstico. *Rev Psiquiatr Psicol Niño y Adolesc* 2001; 4: 92-102.
8. Calderón JH, Amézquita ME. *Elementos básicos para el abordaje de los trastornos mentales*. Manizales: Centro Editorial Universidad de Caldas; 2001.

9. Arriada-Mendicoa N, Otero-Siliceo E. Síndrome de atención deficitaria. Aspectos básicos del diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2000; 31: 845-851.
10. Beltrán Q, Reyna A. *Neurobiología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad*. I Congreso de Autismo y Trastornos de la Atención. Guadalajara, marzo 21-23, 2003.
11. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Pankratz VS, Weaver AL, Weber KJ, *et al*. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 217-224.
12. Pineda DA, Lopera F, Henao GC, Palacio JD, Castellanos FX. Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de la atención en una comunidad colombiana. *Rev Neurol* 2001; 32: 217-222.
13. Pineda DA, Lopera F, Palacio JD, Ramírez D, Henao GC. Estimaciones de la prevalencia del trastorno por déficit de la atención/hiperactividad: diagnósticos diferenciales y comorbilidades en una muestra colombiana. *Int J Neurosci* 2003; 113: 49-71.
14. Pliszka SR. Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9: 525-540.
15. Casado SE. ADHD: Déficit de atención con hiperactividad. aspectos generales. *Rev Psiquiatr Psicol Niño y Adolesc* 2001; 4: 61-64.
16. Jarque MA, Soriano SM. Trastorno de hiperactividad con déficit de atención: polémicas actuales acerca de su definición, epidemiología, bases etiológicas y aproximaciones a la intervención. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): 182-188.
17. Narbona-García J, Sánchez-Carpintero R. Neurobiología del trastorno de la atención e hipercinesia en el niño. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): 160-164.
18. Pineda D. Avances en la investigación del trastorno de atención con y sin hiperactividad. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatr Neurocienc* 2003; 5: 20-21.
19. Villar LF. Déficit de atención con/sin hiperactividad (ADHD): Tratamiento farmacológico. *Rev Psiquiatr Psicol Niño y Adolesc* 2001; 4: 103-110.
20. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Overview and neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 12): 3-9.
21. Pliszka SR. Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2003; 8: 253-258.
22. Jiang S, Xin R, Wu X, Lin S, Qian Y, Ren D, *et al*. Association between attention deficit hyperactivity disorder and the DXS7 locus. *Am J Med Genet* 2000; 96: 289-292.
23. Hawi Z, McCarron M, Kirley A, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association of the dopamine DRD4 receptor (DRD4) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet* 2000; 96: 268-272.
24. Jiang S, Xin R, Lin S, Qian Y, Tang G, Wang D, *et al*. Linkage studies between attention-deficit hyperactivity disorder and the monoamine oxidase genes. *Am J Med Genet* 2001; 105: 783-788.
25. Michanie C. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDA/H). *ALCMEON* [en línea] 1996 [fecha de acceso 05 de septiembre de 2005]; 17. URL disponible en: http://www.alcmeon.com.ar/5/17/a17_06.htm
26. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vartuzis AC, Dickenstein DP, *et al*. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-616.
27. Malone MA, Kershner JR, Swanson JM. Hemispheric processing and methylphenidate effects in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1994; 9: 181-189.
28. Barkley R. Attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Am* 1998; 3: 66-71.
29. Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. Special Article. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 978-987.
30. Biederman J, Faraone SV. Current concepts on the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 2002; 6 (Suppl): 7-16.
31. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, *et al*. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 21-25.
32. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, *et al*. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 121-124.
33. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 993-998.
34. DiMaio S, Grizenko N, Joobor R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 27-38.
35. Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Gruenhage F, Nothen M, Greenwood T, *et al*. Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 299-308.
36. Xu M, Moratalla R, Gold LH, Hiroi N, Koob GF, Graybiel AM, *et al*. Dopamine D1 receptor mutant mice are deficient in striatal expression of dynorphin and in dopamine-mediated behavioral responses. *Cell* 1994; 79: 729-742.
37. Balk JH, Picetti R, Saiardi A, Thiriet G, Dierich A, Depaulis A, *et al*. Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1995; 377: 424-428.
38. Accili D, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, Lachowicz JE, Park BH, *et al*. A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1945-1949.
39. Cravchik A, Gejman PV. Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 199-206.
40. Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, *et al*. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9991-9996.
41. Herault J, Perrot A, Barthelemy C, Buchler M, Cherpi C, Leboyer M, *et al*. Possible association of C-Harvey-Ras-1 (HRAS-1) marker with autism. *Psychiatry Res* 1993; 46: 261-267.
42. Esterling LE, Yoshikawa T, Turner G, Badner JA, Bengel D, Gershon ES, *et al*. Serotonin transporter (5-Htt) gene and bipolar

- affective disorder. *Am J Med Genet* 1998; 81: 37-40.
43. Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 348-354.
 44. Halperin JM, Newcorn JH, Kopstein I, McKay KE, Schwartz ST, Siever LJ, *et al.* Serotonin, aggression, and parental psychopathology in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1391-1398.
 45. Kim CH, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, *et al.* A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 19164-19169.
 46. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivating disorder. *Clin Pediatr* 1997; 36: 381-393.
 47. Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanism of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 448-455.
 48. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.

Christiaan Barnard: 40 años del primer trasplante de corazón humano

JORGE REYNOLDS, ING. ELECTR., PH.D.¹, JUAN FERNANDO CEDIEL, M.D.², CÉSAR PAYÁN, M.D., M.Sc.³

«El sábado, yo era un cirujano en Sudáfrica, poco conocido.
El lunes, yo era una celebridad mundial»

Fueron éstas las palabras pronunciadas por Christiaan Neethling Barnard para referirse al domingo 3 de diciembre de 1967 cuando, en el Hospital Groote Schuur de Cape Town, Sudáfrica, dirigió al equipo que realizó el primer trasplante cardíaco efectuado en un ser humano¹.

Después de 40 años, se recuerda al doctor Barnard, no sólo como cirujano excepcional, sino como un luchador incansable que revolucionó conceptos tan trascendentales en la ciencia médica como el de la muerte cerebral^{1,2}.

Christiaan N. Barnard nació el 8 de noviembre de 1922 en Beaufort West, Sudáfrica, hijo de Adam Barnard y Elizabeth de Sewart. Hizo sus estudios en la Universidad de Cape Town, donde se graduó como médico en 1948. Después de un corto período como médico familiar en Ceres, culminó en 1953 su doctorado en medicina en la misma universidad. En 1956 inició su entrenamiento como cirujano cardiorácico en la Universidad de Minnesota, Estados Unidos. De regreso a su país natal, al terminar la década, Barnard se desempeñó como jefe del departamento de cirugía cardiorácica en el hospital Groote Schuur¹⁻³. Mientras ocupaba el cargo de profesor asociado en la Universidad de Cape Town, realizó labores asistenciales, docentes e investigativas. Allí conformó una de las unidades de cirugía cardíaca más sobresalientes en su momento a nivel mundial, lo que le permitió hacer gala de sus extraordinarias destrezas como cirujano. Para completar su formación visitó los laboratorios de trasplantes más reconocidos alrededor del mundo. Esto le ayudó a perfilar un nuevo objetivo: efectuar el primer trasplante exitoso de un corazón humano. Para alcanzar tan fantástico logro, trabajó con intensidad y en estrecha colaboración con un grupo de médicos investigadores, también pioneros en este campo^{1,3}.

El comienzo de la historia de la cirugía cardíaca se remonta a 100 años atrás, cuando el médico Alexis Carrel realizó los primeros experimentos exitosos con anastomosis vasculares. Su objetivo consistió en superar el problema de los indeseables eventos trombóticos, que de modo recurrente hacían su aparición en este tipo de procedimientos. Los alentadores resultados obtenidos lo animaron, tanto a continuar con el perfeccionamiento de sus técnicas, como a trasladar órganos completos a posiciones heterotópicas⁴, algo novedoso por completo. En 1905 en un trabajo publicado con Charles Guthrie, Carrel describió múltiples operaciones experimentales que incluían el primer trasplante heterotópico de corazón⁵, investigaciones que lo hicieron acreedor en 1912 a recibir el premio Nobel en medicina y fisiología. A Alexis Carrel se le identifica como el padre de la cirugía vascular y de trasplante.

En 1933, Mann *et al.*⁶ publicaron un informe sobre dos innovadoras técnicas que desarrollaron con la finalidad de transplantar el corazón en forma heterotópica. De modo interesante, hacían referencia a la aparición de rechazo del órgano trasplantado: «...*el autotrasplante, que es la reimplantación de un tejido o de un órgano en el mismo organismo donante es frecuentemente exitoso, mientras la homotransplatación, que es la implantación en otro organismo de la misma especie es pocas veces exitosa, sin importar qué órgano o tejido sea trasplantado...*»

Después de casi dos décadas sin nuevos informes sobre el tema de trasplantes de corazón, en 1951 Marcus *et al.*⁷ publicaron su trabajo, donde utilizaron como sujetos experimentales tres perros: un donante, un receptor y un tercer sujeto encargado de soportar el corazón del donante mientras éste permanecía desconectado de la circulación.

1. Whales Heart Satellite Tracking, Bogotá, Colombia. e-mail: jorgereynolds@hotmail.com

2. Profesor Auxiliar, Unidad de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. e-mail: juan.cedielb@urosario.edu.co

3. Profesor Asistente, Unidad de Biología Celular y Molecular, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. e-mail: cesar.payan33@urosario.edu.co

Recibido para publicación septiembre 7, 2007 Aceptado para publicación octubre 8, 2007