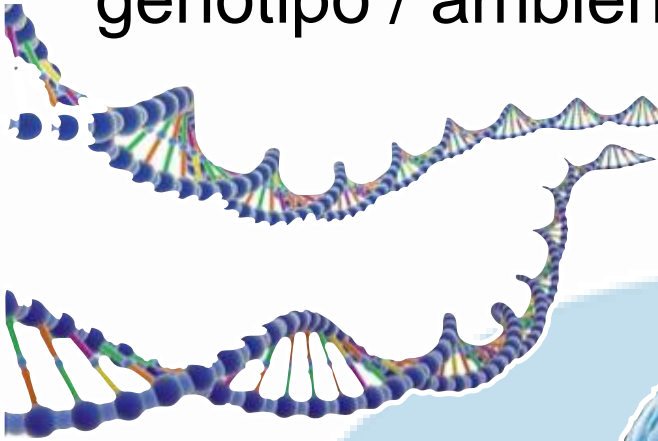


Índice

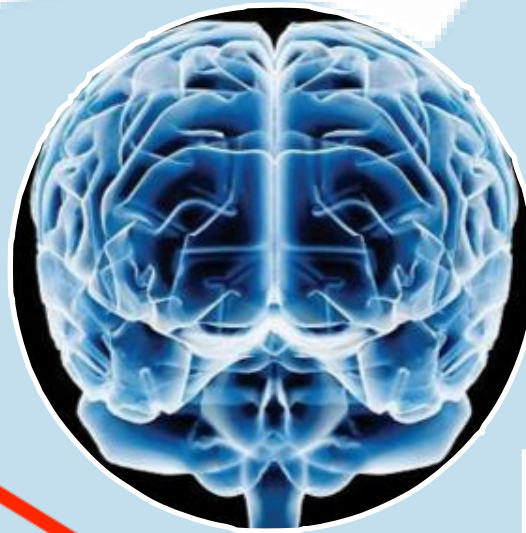
Fundamentos y bases del funcionamiento cerebral en el TDAH

- Introducción. Etiopatogenia
- Estudios de neuroimagen
- Genética del TDAH
- Influencia del ambiente

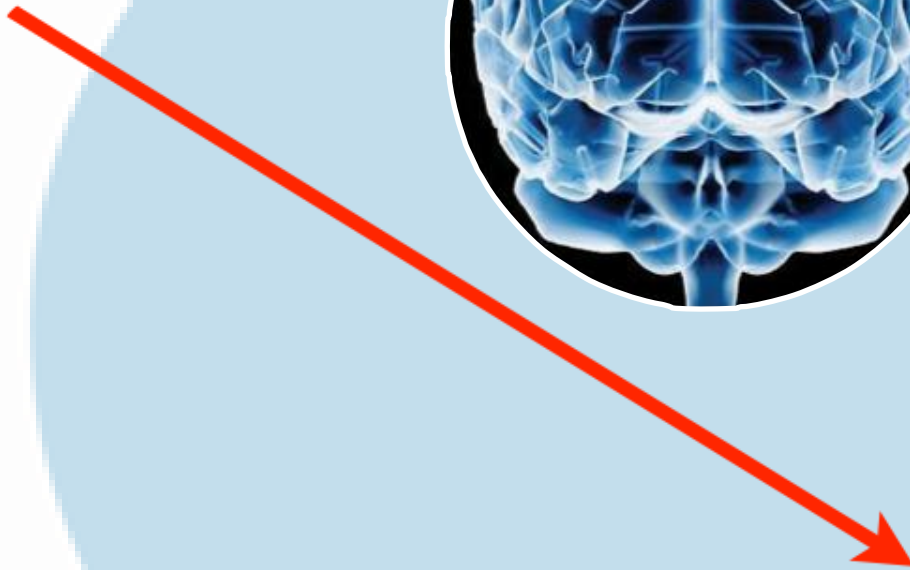
genotipo / ambiente



“fenotipo sináptico”



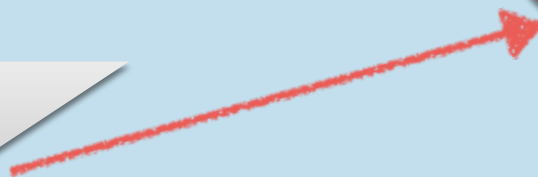
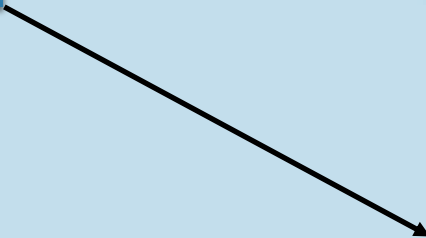
fenotipo conductual



Enfermedad

Síntomas

F



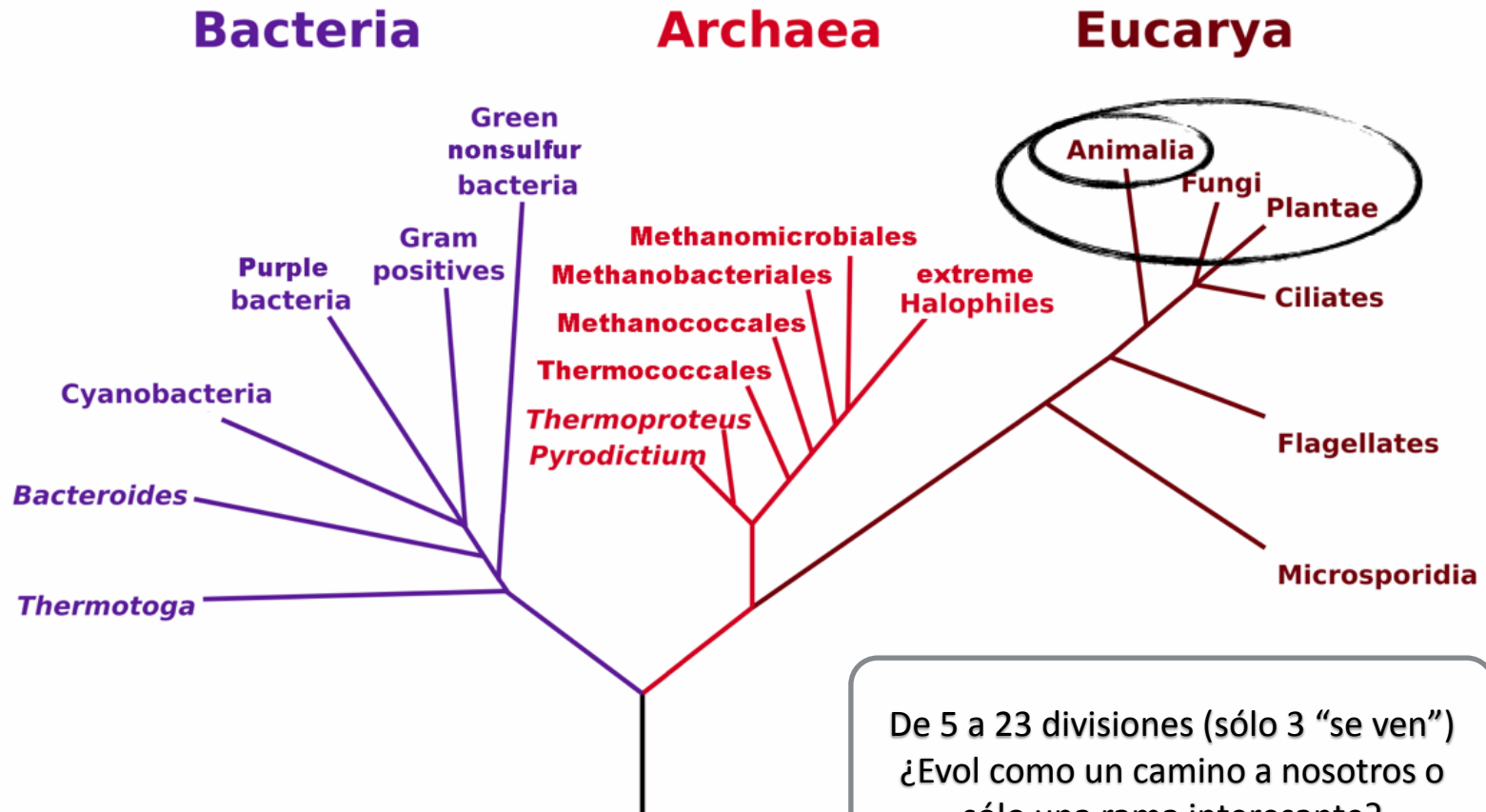
¿Curar?





1976: Woese

Phylogenetic Tree of Life



De 5 a 23 divisiones (sólo 3 “se ven”)
¿Evol como un camino a nosotros o
sólo una rama interesante?
80% de la biomasa “no se ve”



Si son tan importantes... ¿por qué nos quieren hacer daño?
Porque tiene cierto beneficio para ellos...



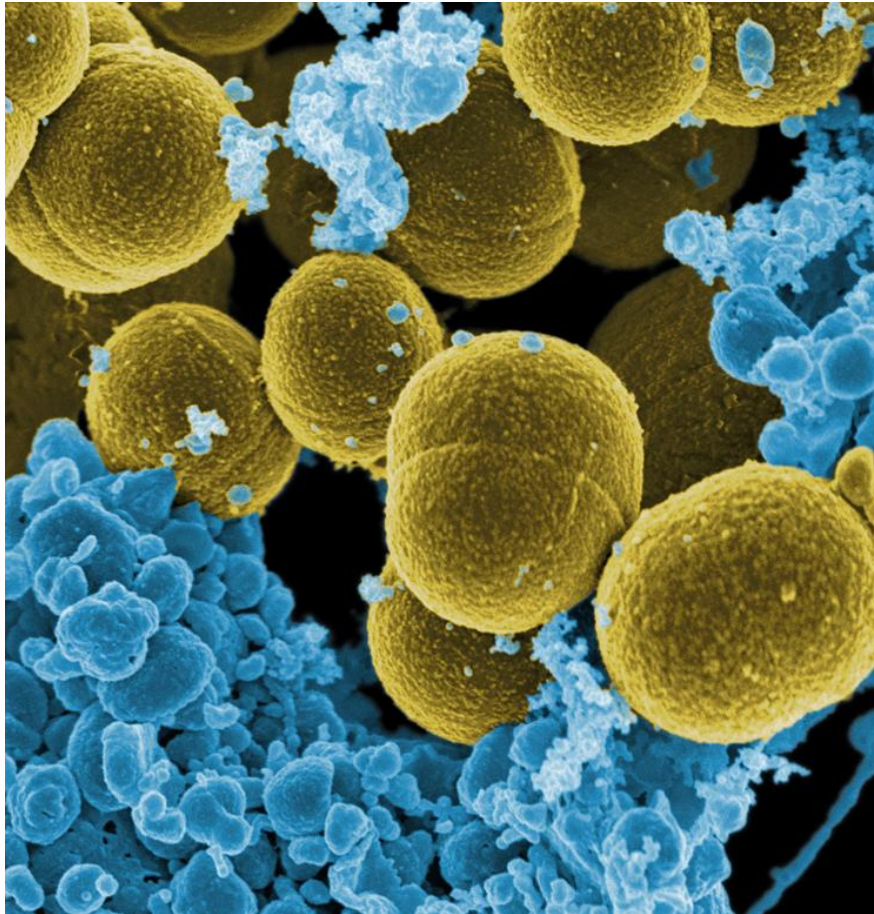
Los síntomas ayudan a propagarla
Muchas enf surgen no por lo que agente
infeccioso te hace, sino por lo que tu
cuerpo te hace al defenderse



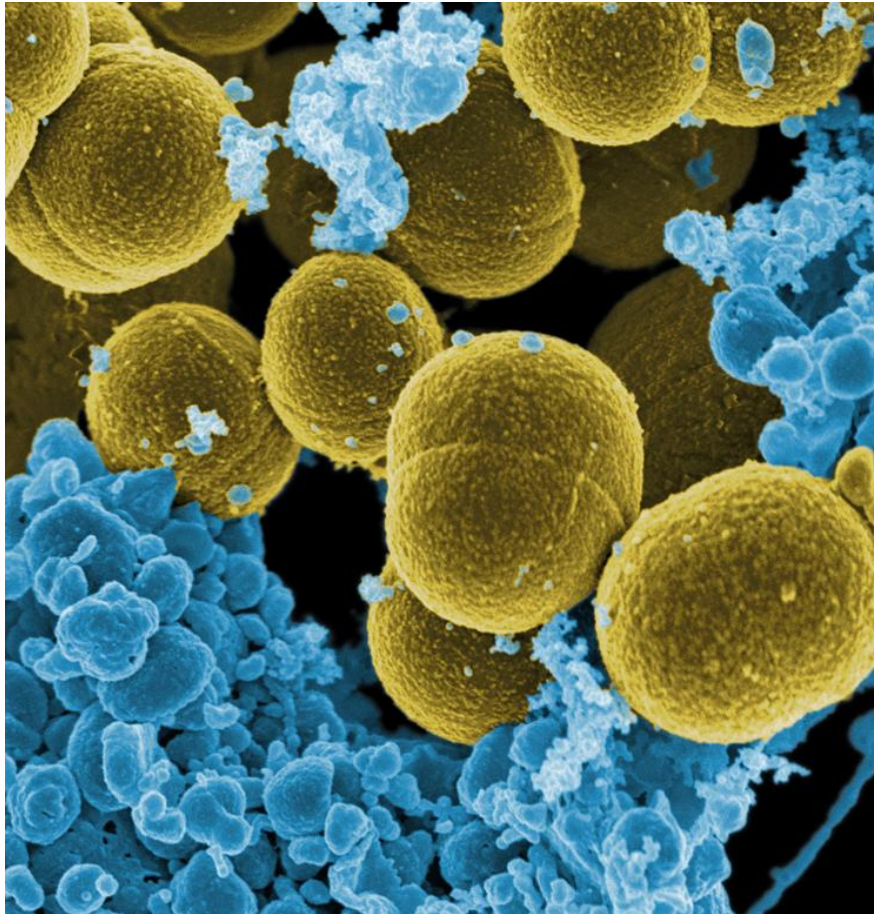
No es bueno para ellos que sean demasiado eficaces (evitaría su propagación)...



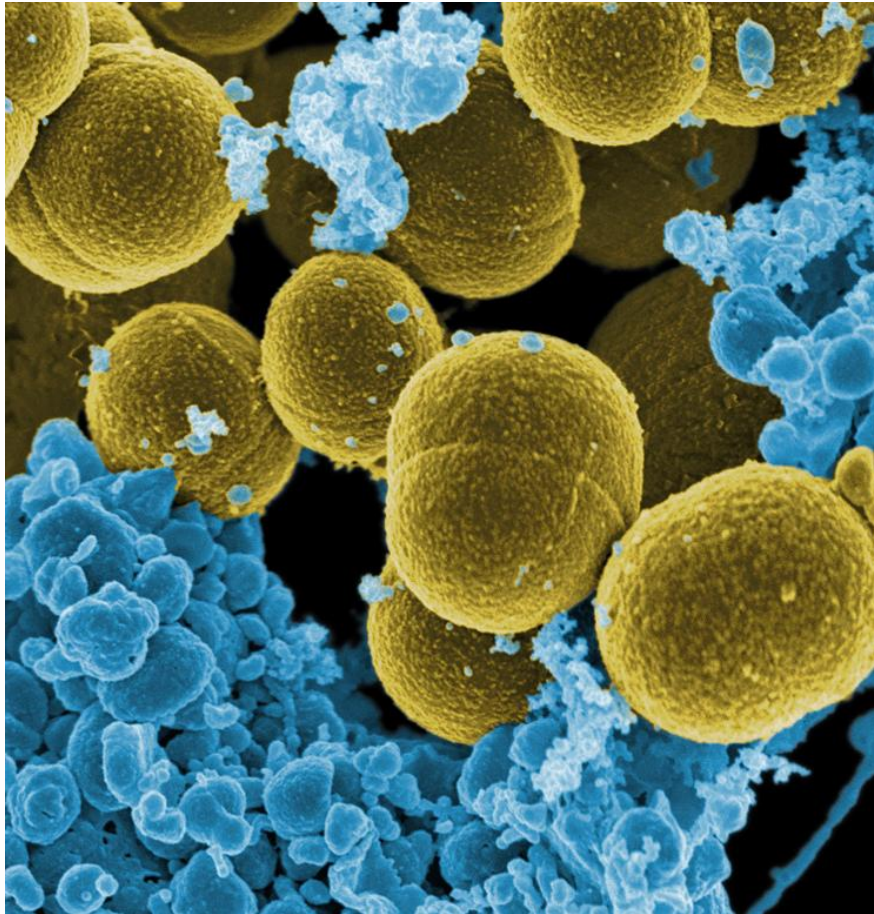
Solución:
ANTIBIÓTICOS



1952: Penicilina era eficaz frente a
TODAS las cepas de Staf Aureus



60`s: “Ha llegado la hora de cerrar el
libro de las enfermedades infecciosas”
William Stewart



Progresivamente: aparición de SAMR
1997: cepas resistentes a Vancomicina



*¿Por qué no tenemas más y mejores
ATB? Por dinero*
James Surowiecki (The New Yorker)



“13”



“13”



Influencia de los genes

Temblor mentoniano de Herencia Autosómica Dominante” 9q13-q21

NCBI

Human genome overview page (Annotation Release 104)
 Human genome overview page (Build 36.3)
[Map Viewer Home](#)

Map Viewer Help
 Human Maps Help
 FTP
 Data As Table View

Maps & Options

Region Shown:

out
 zoom
 in

You are here:

Ideogram

default
 master



PubMed Entrez BLAST OMIM Taxonomy

Search

Homo sapiens (human) Annotation Release 104 (Current)

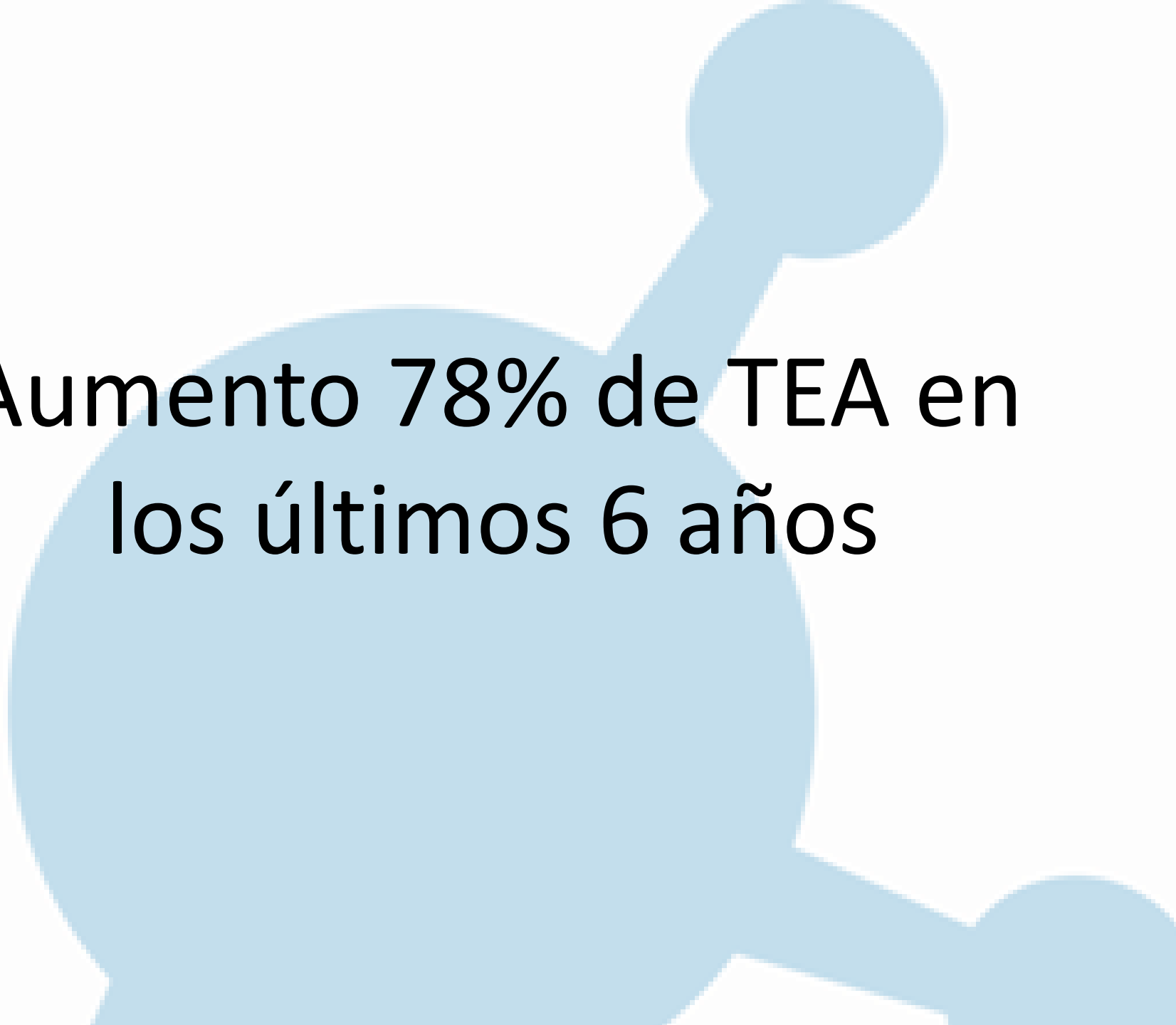
Chromosome: 1 2 3 4 5 6 7 8 [9] 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y MT

Query: GSM1

Master Map: OMIM Morbid [Summary of Maps](#)

Region Displayed: **9q21.32-9qter**

	MIM Number	GeneID	Disease
Morbid	190100	2933	Geniospasm
	605712	10558	Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type IA, 162400
	611570	2203	Fructose-1,6-bidphosphatase deficiency, 229700
	613899	2176	Fanconi anemia, complementation group C, 227645
	190181	7046	Loeys-Dietz syndrome, type 1A, 609192 ; Loeys-Dietz syndrome, type 2A, 608967 ; Multiple self-healing squa
	607340	9568	Nicotine dependence, susceptibility to, 188890 ; Nicotine dependence, protection against, 188890
	602617	2304	Bamforth-Lazarus syndrome, 241850
	602938	570	Hypercholanemia, familial, 607748
	612724	229	Fructose intolerance, 229600
	607440	2218	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 4, 253800 ; Muscu
	603722	8518	Dysautonomia, familial, 223900
	125270	210	Porphyria, acute hepatic, 612740 ; Lead poisoning, susceptibility to, 612740
	604767	50514	Esophageal squamous cell carcinoma, 133239
	120900	727	C5 deficiency, 609536
	137350	2934	Amyloidosis, Finnish type, 105120
	602575	4010	Nail-patella syndrome, 161200
	603371	2733	Lethal congenital contracture syndrome 1, 253310 ; Arthrogryposis, lethal, with anterior horn cell disease, 6118
	610746	22845	Congenital disorder of glycosylation, type Im, 610768
	602926	6812	Epileptic encephalopathy, early infantile, 4, 612164
	121105	2002	Telangiectatic hereditary hemorrhagic telangiectasia, type 1, 187300

A stylized, light blue graphic of a person's head and shoulders, composed of simple geometric shapes like circles and lines. The figure is positioned in the background, with its head tilted slightly to the right.

**Aumento 78% de TEA en
los últimos 6 años**

"Mothers of children with autism spectrum disorders were twice as likely to report that they had shampooed their pets with pyrethrin-containing antiflea/antitick shampoos around the time of their pregnancy"

Irva Hertz-Picciotto, PhD. University of California (7th Annual International Meeting for Autism Research, 2008)

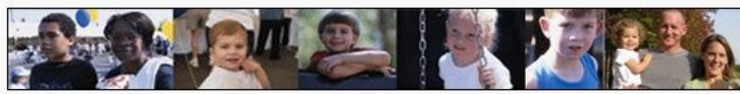


be in CHARGE

Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment



- HOME
- NEWS & UPDATES
- ELIGIBILITY & PARTICIPATION
- RESEARCHERS & ADVISORY
- PUBLICATIONS & PRESENTATIONS
- AUDIO & VIDEO PRESENTATIONS
- RESOURCES & LINKS
- STAFF
- COMMUNITY & OUTREACH



Welcome to the CHARGE study homepage



Uncovering environmental causes of autism

CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment) was launched in 2003 as the first comprehensive study of environmental causes and risk factors for autism and developmental delay. The CHARGE study recognizes that no single factor accounts for all autism cases, nor is there one event or exposure that can be responsible for the rapid increase in diagnoses over the last few decades. Instead, each child's path to altered brain development may be different.

Refining our understanding of environment-gene interactions

Both genes and non-inherited factors contribute to autism, developmental delays, and children's behaviors. The CHARGE study has been the first to identify an interaction between genes and environment: specifically we showed that the combination of certain unfavorable genes and a lack of prenatal vitamin supplementation in the preconception period led to exceptionally high risk for autism—as much as 7-fold! We also found that both the mother's and the child's genes could have this impact.

The participants

Children enrolled in the study must:

- Be between 24 and 60 months of age

Contact Us

MIND Institute
Attention CHARGE Study
2825 50th Street
Sacramento, CA 95817

1-866-550-5027
beincharge@ucdavis.edu

Our Sponsors

National Institute of Environmental Health Sciences (2P01ES011269 and R01ES015359)

U.S. Environmental Protection Agency (R833292 and R829388)

MIND Institute

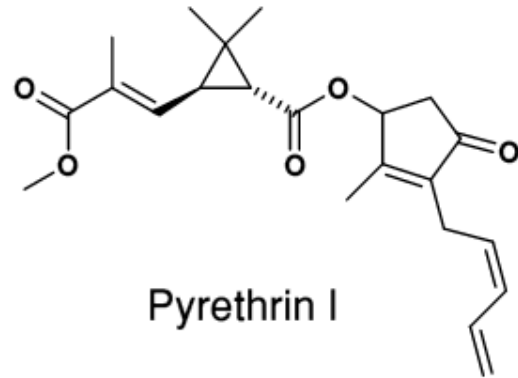
Autism Speaks

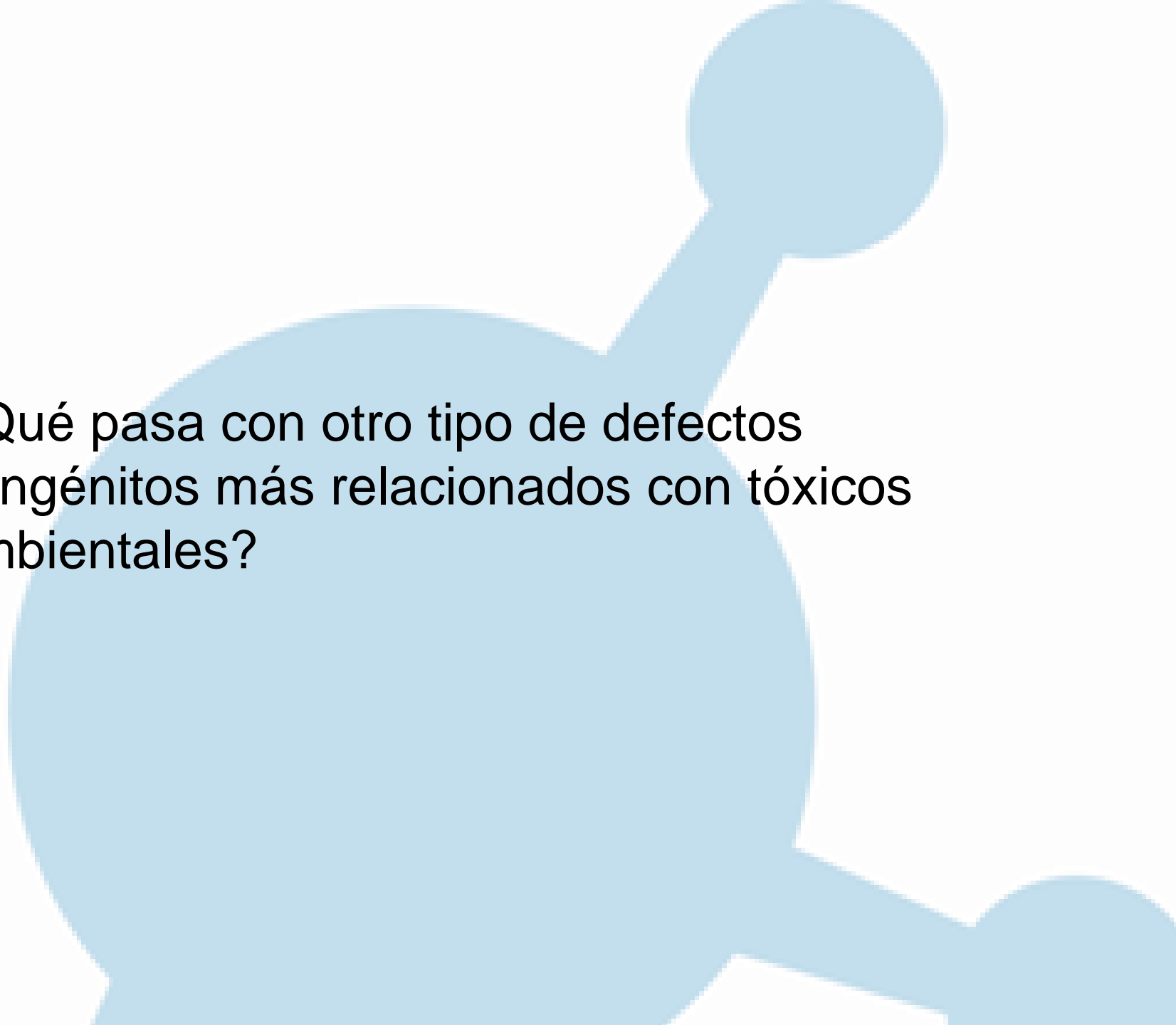
The Allen Foundation

Cure Autism Now

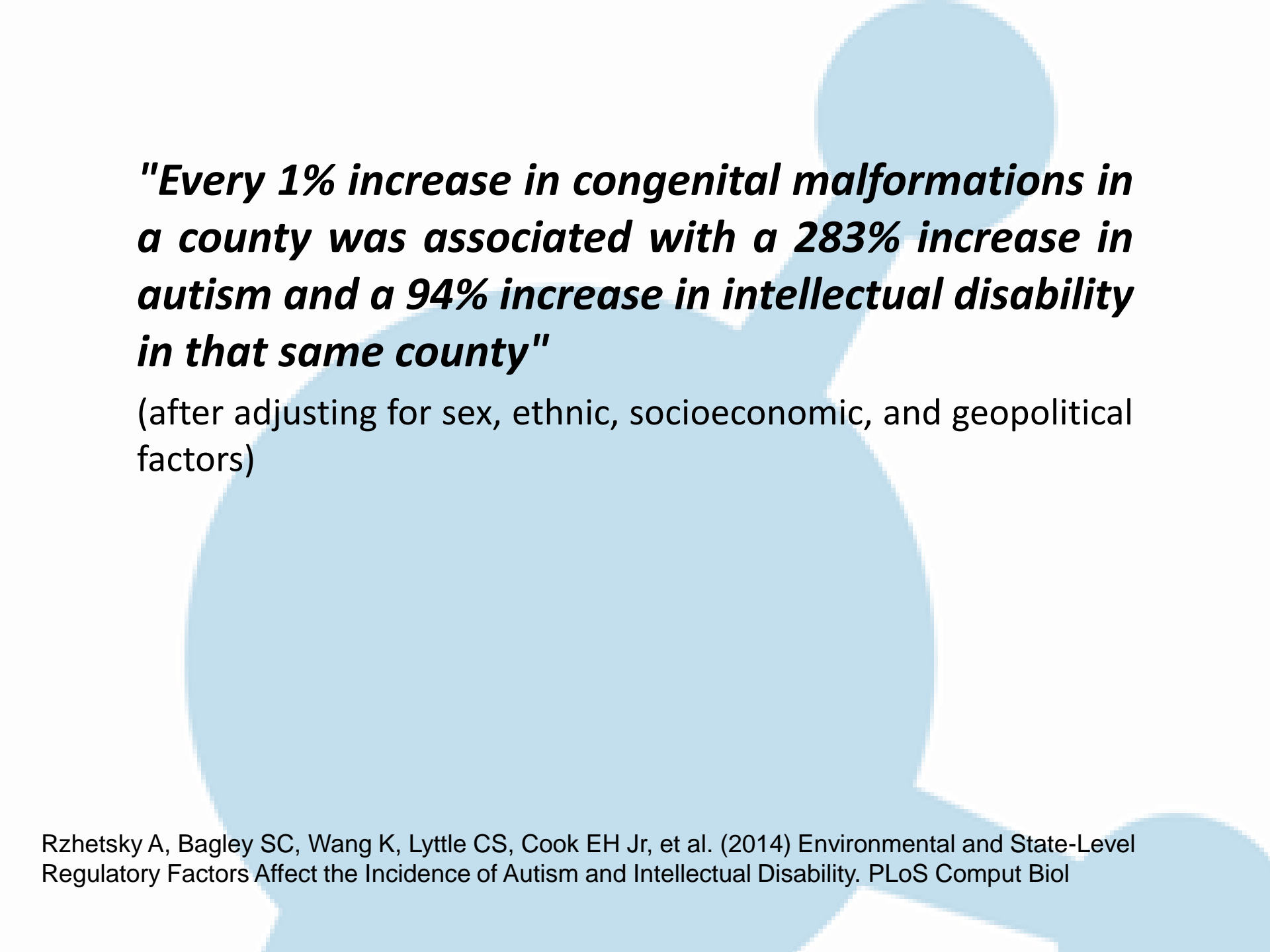
National Institute for Occupational Safety and Health

Pyrethrin



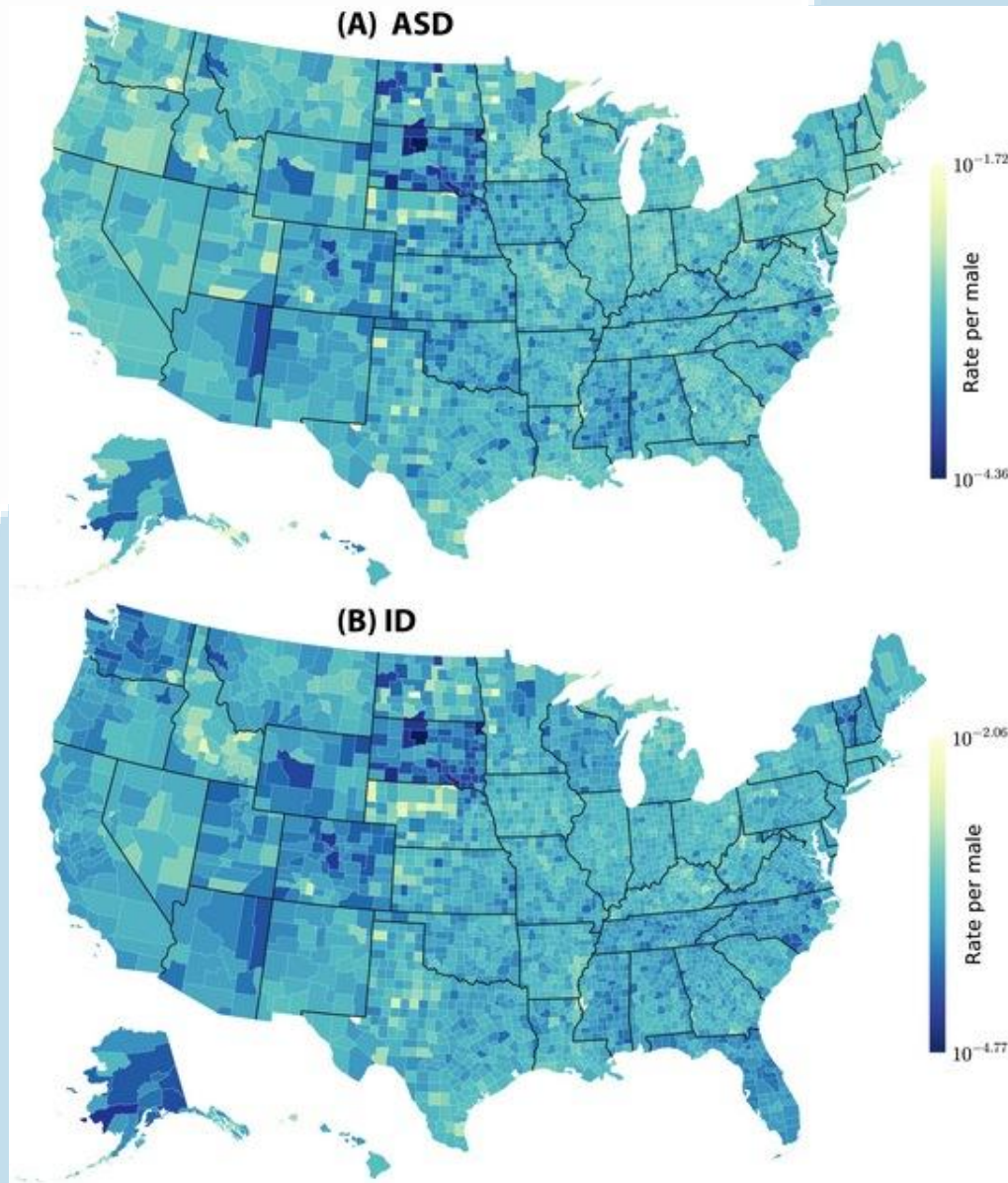


¿Qué pasa con otro tipo de defectos
congénitos más relacionados con tóxicos
ambientales?

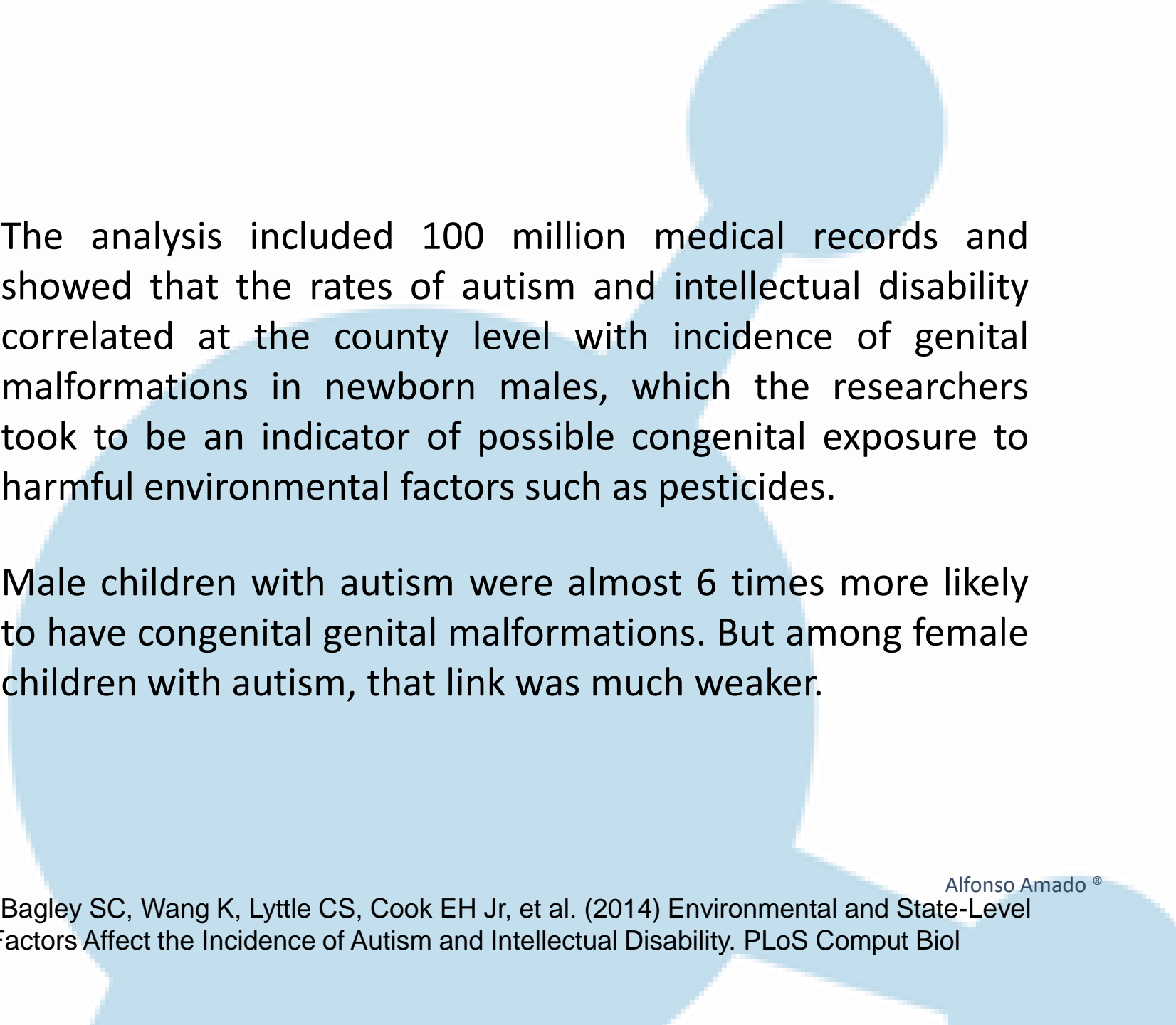


"Every 1% increase in congenital malformations in a county was associated with a 283% increase in autism and a 94% increase in intellectual disability in that same county"

(after adjusting for sex, ethnic, socioeconomic, and geopolitical factors)



Rzhetsky A, Bagley SC, Wang K, Lyttle CS, Cook EH Jr, et al. (2014) Environmental and State-Level Regulatory Factors Affect the Incidence of Autism and Intellectual Disability. PLoS Comput Biol

- 
- The analysis included 100 million medical records and showed that the rates of autism and intellectual disability correlated at the county level with incidence of genital malformations in newborn males, which the researchers took to be an indicator of possible congenital exposure to harmful environmental factors such as pesticides.
 - Male children with autism were almost 6 times more likely to have congenital genital malformations. But among female children with autism, that link was much weaker.

"Nature vs Nurture"

"Nature vs Nurture"

(Genética vs Crianza, educación y nutrición)

Resistencia al autismo

- 3 estudios recientes vinculan organofosfatos pyretroides (dos de los pesticidas más comunes) y riesgo de autismo.
- En el período de desarrollo fetal durante la gestación, el cerebro desarrolla sinapsis, y puede que los pesticidas afecten esta neurotransmisión.

ehp ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES

Home Browse Articles About EHP Authors Podcasts International Program Career Opportunities

CHILDREN'S HEALTH

Environ Health Perspect; DOI:10.1289/ehp.1307044

Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study

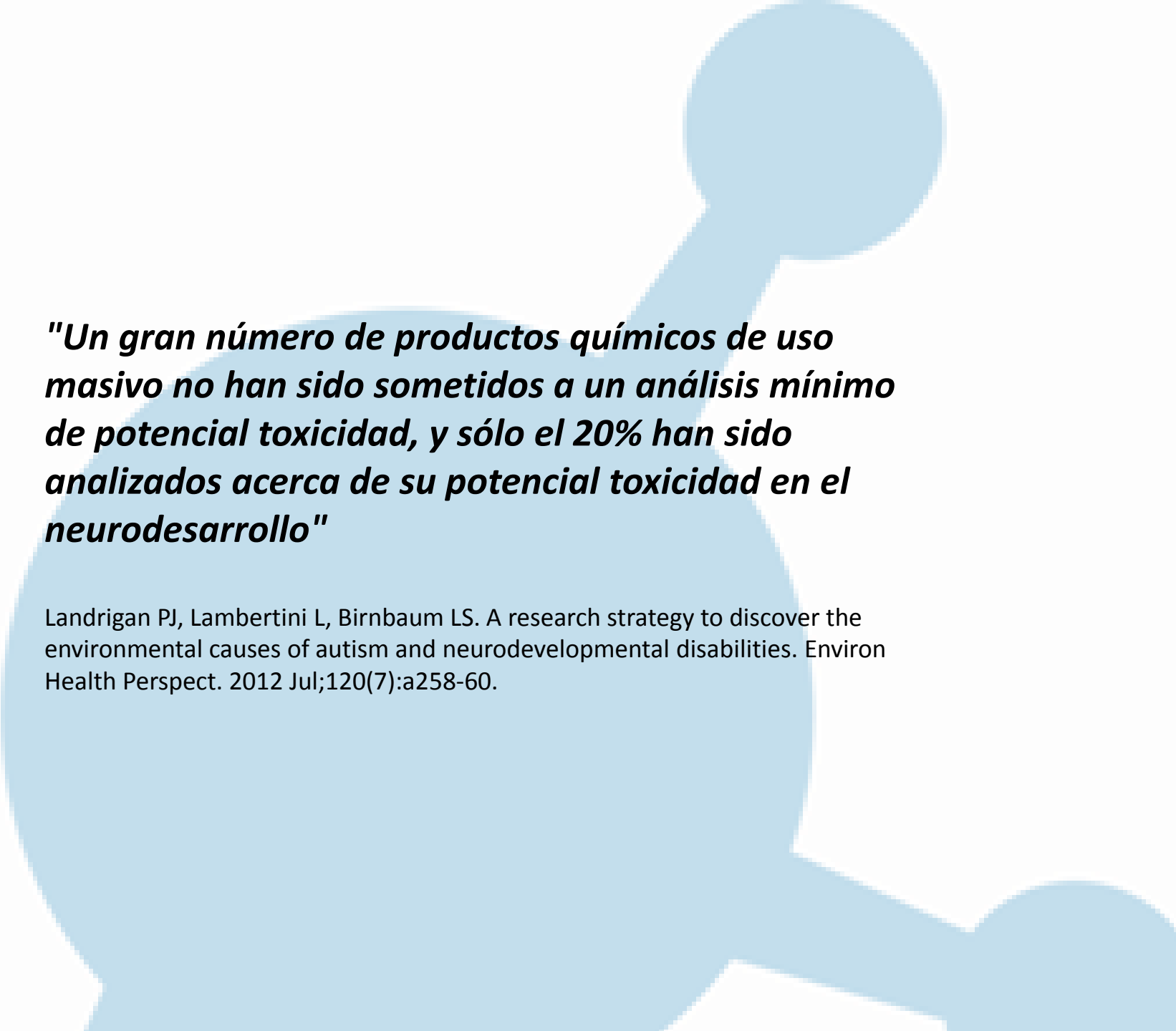
Janie F. Shelton,¹ Estella M. Geraghty,² Daniel J. Tancredi,^{3,4} Lora D. Delwiche,¹ Rebecca J. Schmidt,¹ Beate Ritz,⁵ Robin L. Hansen,^{3,6} and Irva Hertz-Picciotto^{1,6}

Contaminación y autismo

- Exposición a niveles elevados de Dióxido de Nitrógeno durante la gestación y los 3 primeros años: x3 riesgo TEA.

Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):71-77.





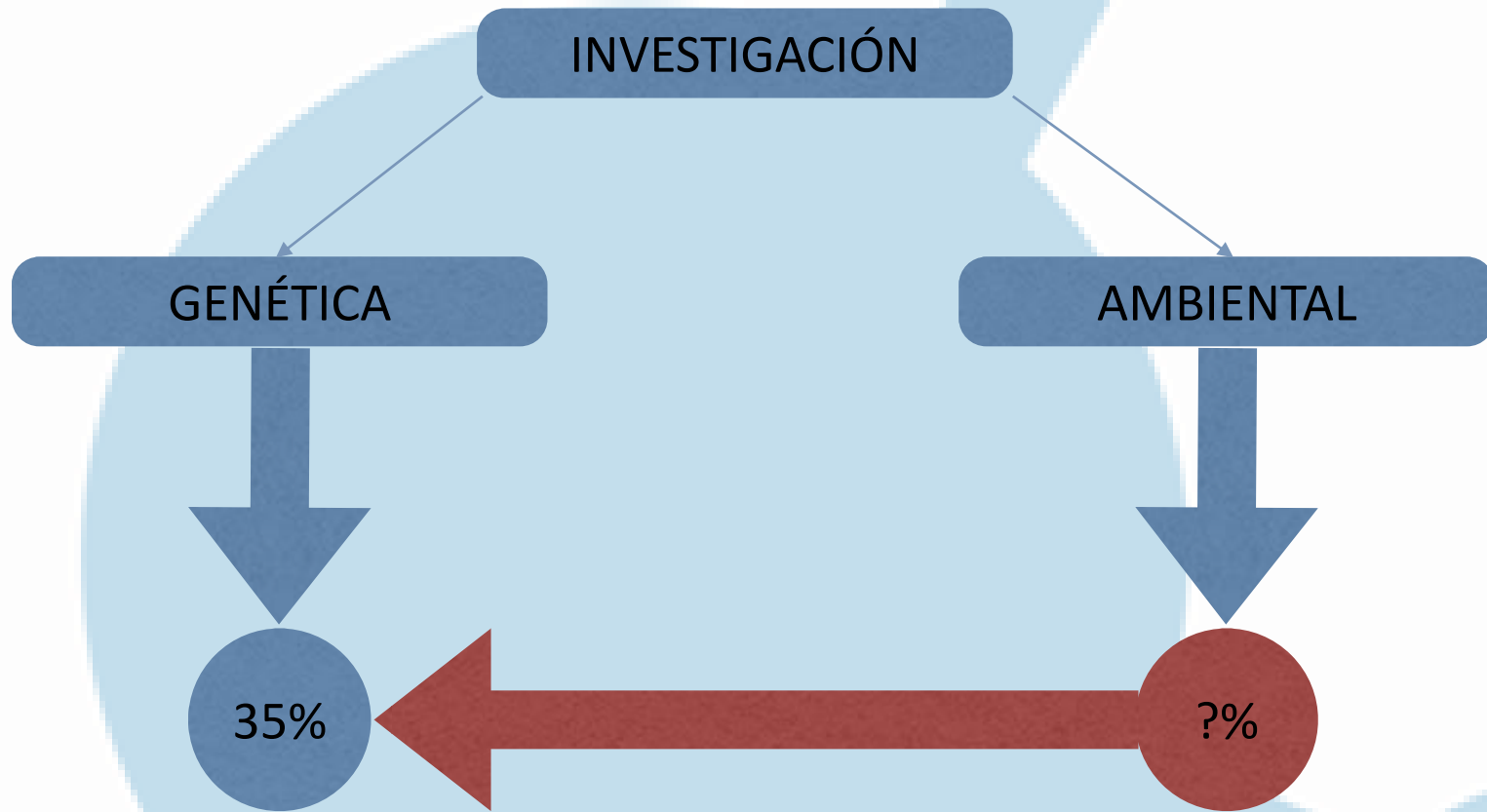
"Un gran número de productos químicos de uso masivo no han sido sometidos a un análisis mínimo de potencial toxicidad, y sólo el 20% han sido analizados acerca de su potencial toxicidad en el neurodesarrollo"

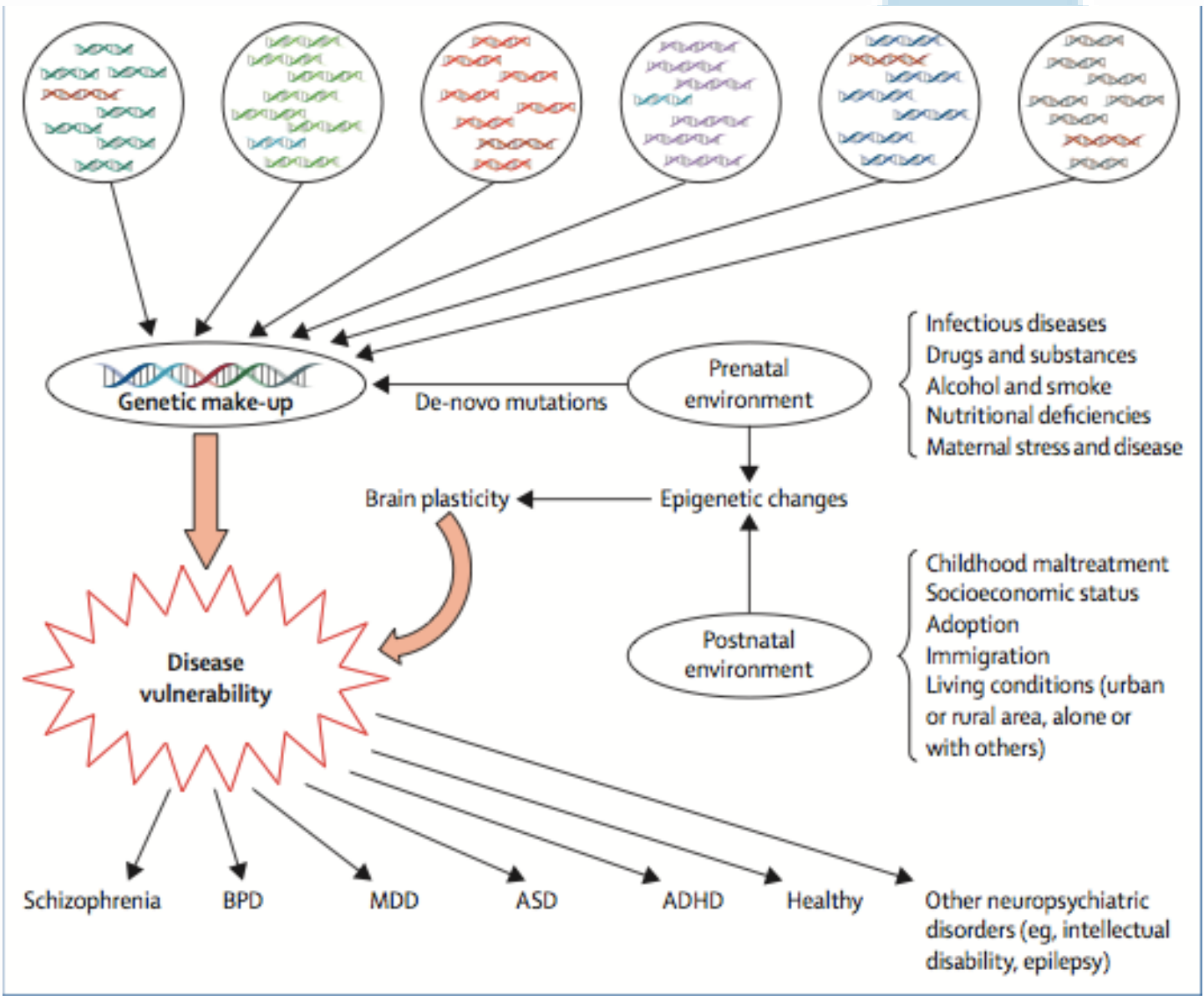
Landrigan PJ, Lambertini L, Birnbaum LS. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. Environ Health Perspect. 2012 Jul;120(7):a258-60.

Take Home Message

- Aumento de la incidencia de TND (TDAH, DI, Dislexia, TEA...) *
- Según CDC: TEA 1/88, TDAH 14%.

* comprobado empíricamente en el día a día *

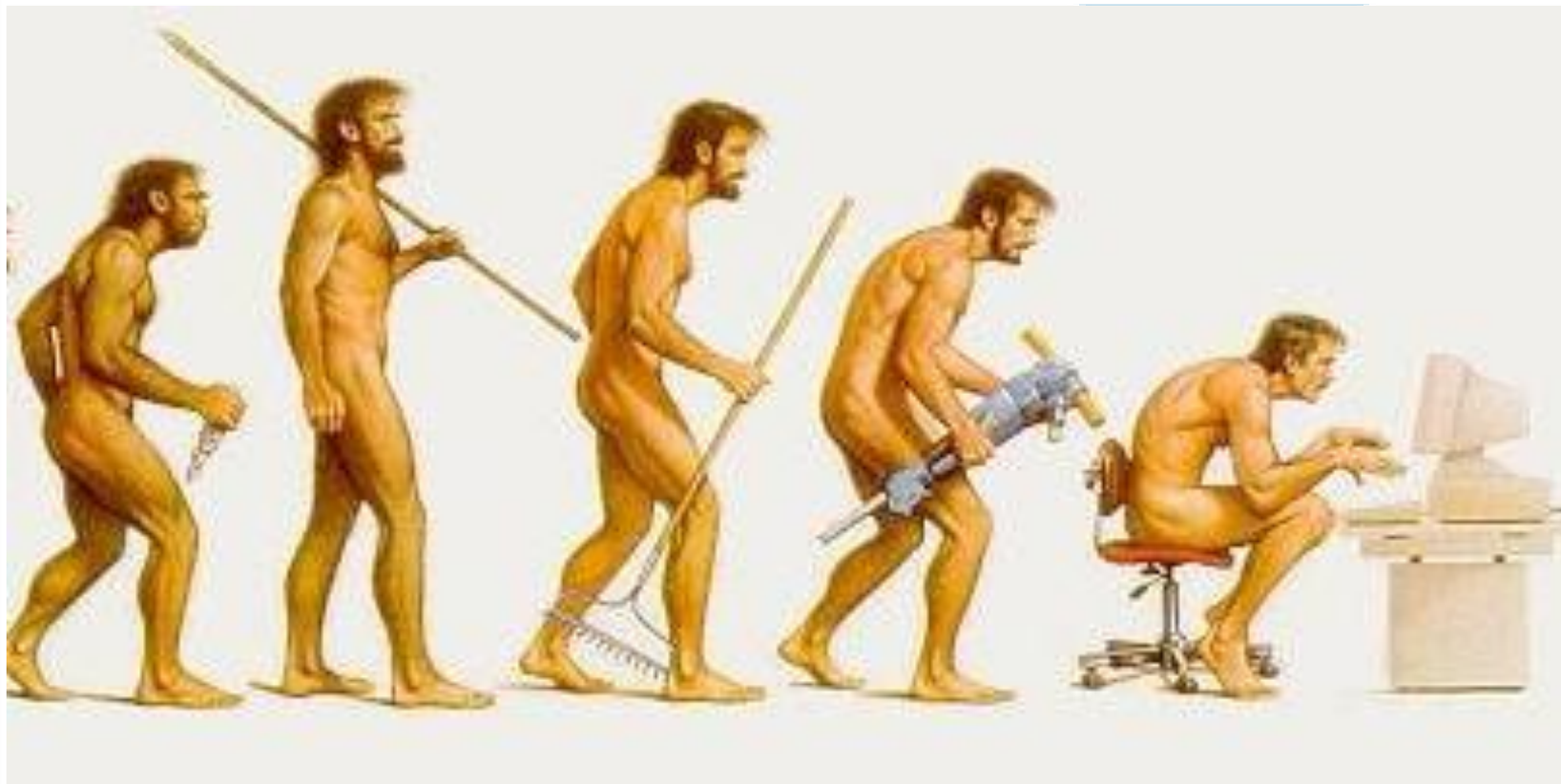




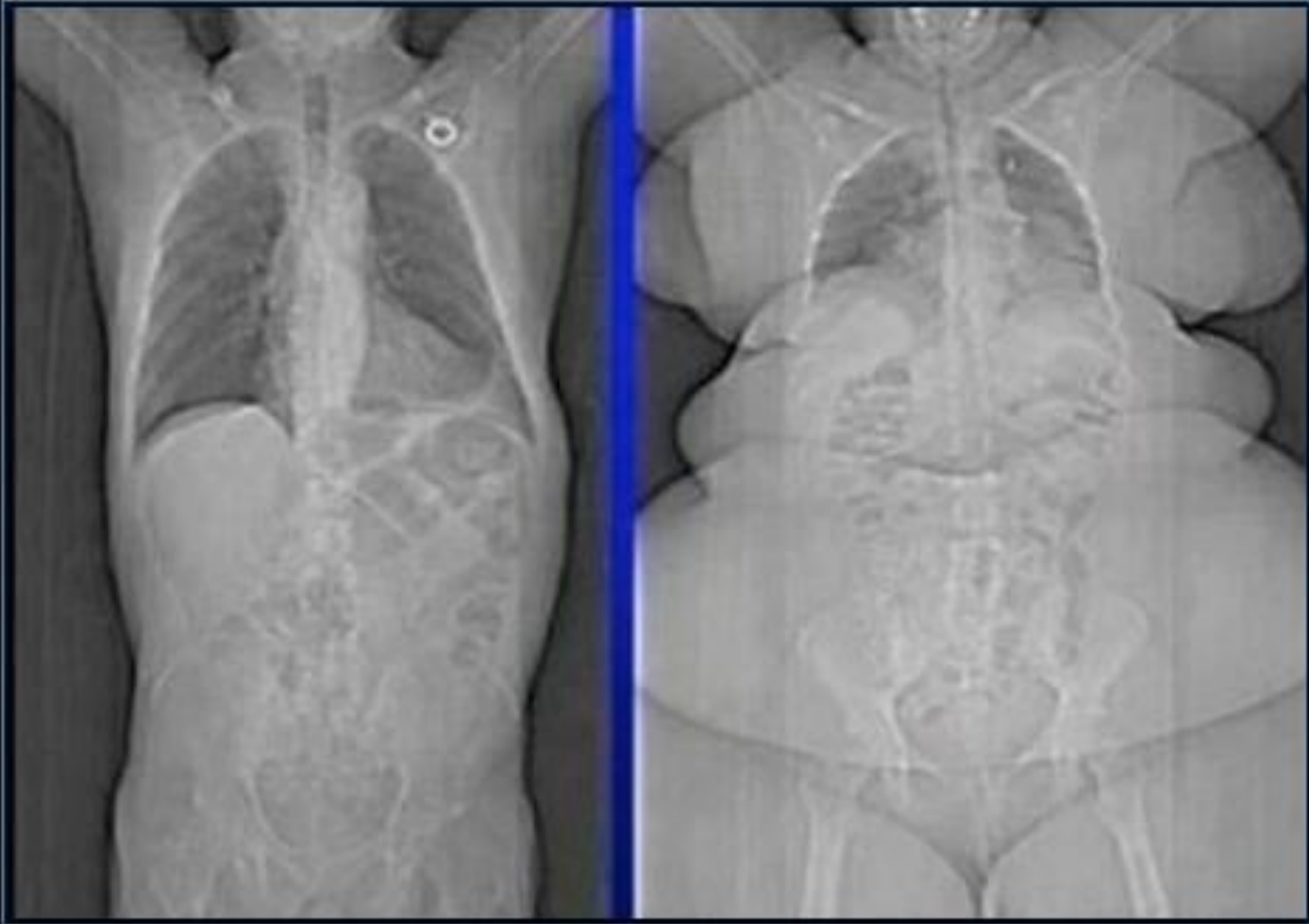
Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants.
 N Engl J Med. 2012 Oct 4;367(14):1321-31

Trastornos del Neurodesarrollo

- Las mismas manifestaciones pueden aparecer en cualquier individuo normal.
- Los límites entre el trastorno y la normalidad son muy imprecisos.
- No existen marcadores biológicos.
- Alta tasa de comorbilidad
- No existen unos límites definidos entre unos y otros trastornos.









¿Cómo clasificamos
“conductas”?

Clasificaciones de conductas en el niño y adolescente: DSM

- Las clasificaciones diagnósticas son herramientas necesarias para definir un marco común de entendimiento entre los profesionales en el mundo.
 - La actual clasificación utiliza un modelo categorial, que supone una limitación al no contemplar aspectos dimensionales de los trastornos (ahora es o blanco o negro).
 - Es previsible que se amplie el uso del concepto espectro, como en el caso del autismo, aportando este sentido dimesional, de intesidad gradual de los síntomas, como un continuo partiendo de lo normal para la edad y desarrollo, hacia lo patológico.

Clasificaciones de conductas en el niño y adolescente: DSM

- Las clasificaciones diagnósticas son herramientas necesarias para definir un marco común de entendimiento entre los profesionales en el mundo.
 - La actual clasificación utiliza un modelo categorial, que supone una limitación al no contemplar aspectos dimensionales de los trastornos (ahora es o blanco o negro).
 - Es previsible que se amplie el uso del concepto espectro, como en el caso del autismo, aportando este sentido dimesional, de intesidad gradual de los síntomas, como un continuo partiendo de lo normal para la edad y desarrollo, hacia lo patológico.

Retos del DSM (I)

- Jerarquización de los diagnósticos: en teoría, según esta clasificación, un trastorno de jerarquía superior podía causar síntomas de categoría inferior (ej: TEA, tdah).
- Proliferación de la comorbilidad o *comorbiditis*: ej TAD, TDAH / TOD.
- Síntomas subsindrómicos: muy frecuentes, pero que con la clasificación en mano quedan sin acceso al tratamiento, y por tanto son poblaciones de riesgo de desarrollar problemas. (ej neumonía que no tratas hasta que sea neumonía).
 - Baja sensibilidad a variaciones según desarrollo, cultura o género, que deberían ser tenidas en cuenta.
 - Evaluación del impacto de la enfermedad: crucial pero recogido de manera poco específica.

Retos del DSM (II)

- En general debería integrar los avances en neurociencia y en genética, que han chocado una y otra vez con las categorías de base fenomenológicas.
 - Es necesario entender asimismo que muchos problemas mentales parten de una emoción normal o de un signo que evoluciona en intensidades variables, pero que el mundo categorial termina reduciendo a un mundo dicotómico, generando un punto de corte en un continuo, a partir del cual existe el diagnóstico y por debajo del cual no está presente.
 - Esto contrasta con la petición del paciente, que lo que quiere es que le contesten a la pregunta de si le pasa algo o no.

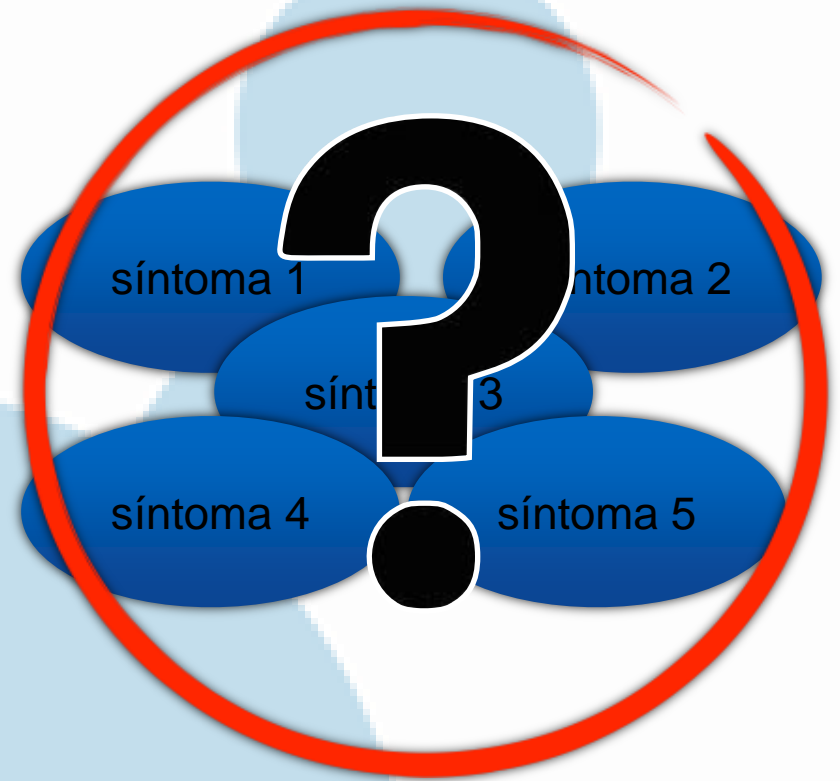
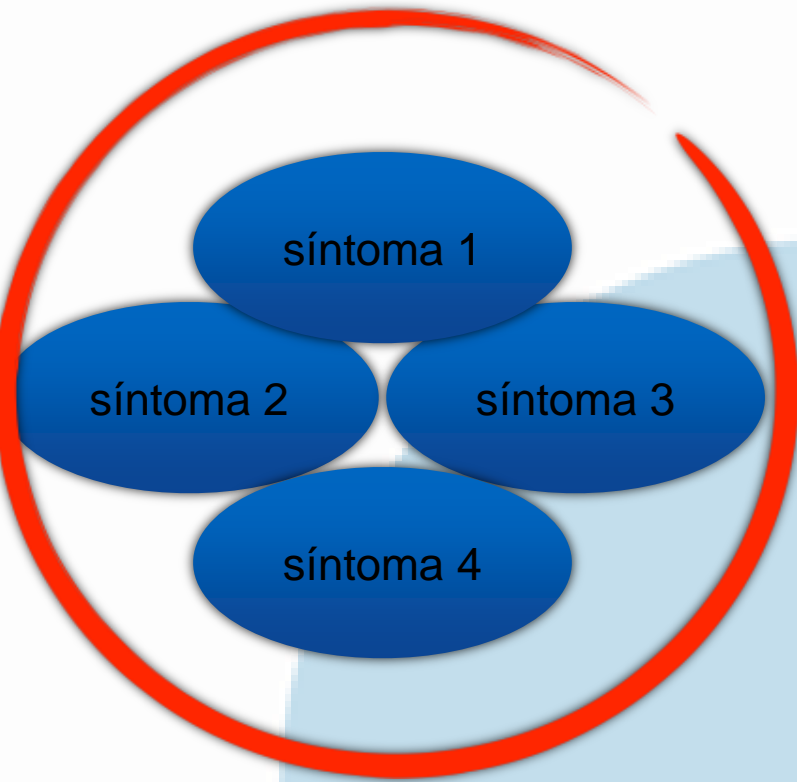
“Clasificaciones de conductas”

“El DSM está entorpeciendo el progreso de la investigación”

Darrel A. Regler

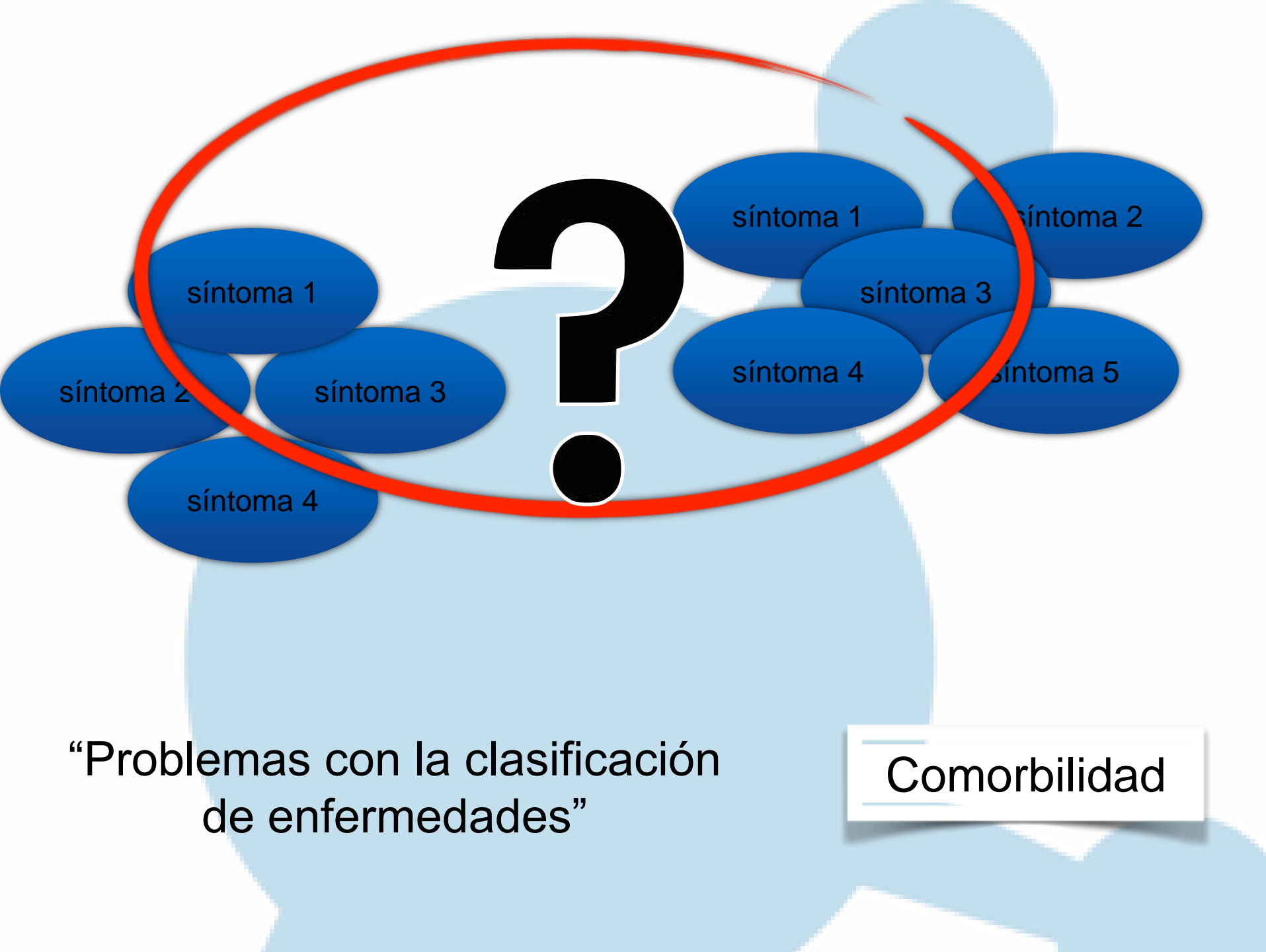
Subdirector del comité ejecutivo del DSM V





“Problemas con la clasificación de enfermedades”

Casos
“subumbral”



síntoma 1

síntoma 1

síntoma 2

síntoma 2

síntoma 3

síntoma 3

síntoma 4

síntoma 5

síntoma 4

“Problemas con la clasificación de enfermedades”

Comorbilidad

Introducción al TDAH

- TND más frecuente de la infancia (prev 5-8%).
- Engloba un conjunto de alteraciones cognitivo-conductuales, con patrón clínico heterogéneo pero identificable, con una serie de síntomas nucleares bien definidos: INATENCIÓN / HIPERACTIVIDAD / IMPULSIVIDAD

Introducción al TDAH

- Estos síntomas nucleares bien definidos NO SON CATEGÓRICOS: son rasgos conductuales que pueden estar presentes en todos los individuos.
- La diferencia entre trastorno y normalidad la marca la intensidad de los mismos o sus repercusiones a nivel académico, social o familiar.

Introducción al TDAH

- Se ha convertido en una explicación neurocognitiva para determinados fracasos en la eficiencia para realizar y alcanzar las distintas exigencias académicas, sociales y laborales.
- Base genética conocida influenciada por factores ambientales y biológicos (investigaciones genéticas, neuroquímicas, neuropsicológicas y de neuroimagen funcional).
- Tratamiento INDIVIDUALIZADO (multimodal ha demostrado ser el más eficaz).

Puntos clave

- Plan multidisciplinar:
 1. Psicoeducación y entrenamiento en manejo conductual.
 2. Apoyo académico.
 3. Tratamiento farmacológico.
- Los estimulantes (MTF, TE 1.0) y los no estimulantes (ATX, TE 1.7-0.8) son los fármacos de elección. El TE es superior a cualquier fármaco empleado en psicofarmacología.
- El MTF es seguro y bien tolerado. ES más frecuentes: bajo apetito, dificultades para conciliar el sueño. No efectos cardiovasculares significativos.
- Distintas formulaciones: acción larga / intermedia frente a acción corta. Ventajas: mayor adherencia, menos secundarismos, más estabilidad. Desventajas: precio mayor.

Introducción

- Objetivos del tratamiento:
 - Disminuir o eliminar los síntomas centrales del TDAH y de la comorbilidad psiquiátrica.
 - Optimizar el rendimiento académico y el funcionamiento psicosocial del niño.
 - Adaptar el entorno a las necesidades del paciente y facilitar la transición a la vida adulta.

Introducción

- Desde 1996 la AAP recomienda que el tratamiento forme parte del plan inicial de tratamiento, aunque la decisión debe ser individualizada en cada paciente.
- Las guías clínicas recomiendan iniciarlo a partir de los 6 años (¿?).

Estudio MTA

- Tto F en monoterapia más efectivo que el conductual (56% vs 34%) con 2 excepciones:
 1. TDAH + TND (mejor en combinación)
 2. TDAH + TAD (psicoterapia en monoterapi puede ser eficaz)
- En TODOS los casos, la combinación del tío F + intervención psicosocial aumenta la tasa de respuesta hasta el 64%.

Puntos clave

- Desde 1950 la prescripción de psicofármacos en población infantil y adolescente ha avanzado mucho
- Muchas evidencias confirman la seguridad y efectividad de los psicofármacos en niños y adolescentes si son administrados por especialistas
- Las principales dificultades para el tratamiento con psicofármacos son:
 - Los sesgos existentes en los estudios.
 - Escasez de ensayos clínicos en niños y adolescentes.

Puntos clave

- El niño no es un “adulto pequeño”: NO se deben extrapolar ni los resultados ni tampoco el manejo de dichos fármacos a este grupo de edad.
- El uso de medicación en niños y adolescentes se justifica por:
 - Alta prevalencia de este tipo de problemas (11-22%)
 - Alto nivel de discapacidad que producen (5-10%)
 - Buena respuesta empírica a la medicación

Problemas con la PF en niños y adolescentes

- Persistencia de hipótesis psicológicas y psicosociales para explicar los trastornos mentales, cuando existe una base neurobiológica ampliamente descrita.
- La mayoría de los psicofármacos no han sido estudiados en niños < 6 años (mayormente por la cantidad de problemas éticos y legales que supone realizar ensayos clínicos en este grupo de edad).
- Sin embargo, es necesario puntualizar que la **NO APROBACIÓN NO ES EQUIVALENTE A LA PROHIBICIÓN DE SU USO** (en España: Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, “Principios generales del uso de medicamentos en situaciones especiales”).

Aspectos Específicos de la Prescripción de Fármacos en niños y adolescentes: **FCINÉTICA**

- Los niños metabolizan, inactivan y eliminan los fármacos a mayor velocidad que los adultos, por lo que necesitarán dosis relativamente mayores que los adultos (ajustado por mg / kg peso / día).
- Factores que influyen en una absorción distinta: mayor acidez, microflora intestinal menos variada, tránsito intestinal más rápido.
- Factores que influyen en el volumen de distribución de los fármacos:
 - % de grasa corporal inferior a la de los adultos (ojo con fármacos lipofílicos como antipsicóticos y antidepresivos).
 - Volumen de agua total más alto (85% de peso corporal en un niño prematuro), 60% en un niño de un año.

Conclusiones I

Antes de iniciar el tratamiento: hacer bien tu trabajo

1. Anamnesis sistemática.
2. Exploración física que incluya P, T, TA, FC.
3. ¿Pruebas complementarias?
 - a. Pueden estar indicadas en determinados TND que veremos posteriormente.
 - b. Ojo ferropenia y alteraciones de las hormonas tiroideas.

* Al iniciar el tratamiento: favorecer la adherencia al mismo a través de una adecuada información. 40-50% baja adherencia a este tipo de tratamientos.

Conclusiones II

- Hay dificultades para el uso de medicación en niños y adolescentes.
- Hay múltiples evidencias que confirman la seguridad y efectividad de la medicación si es administrada por especialistas.
- El beneficio de tratar es mayor que el beneficio de no tratar.