

Asociación entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y la rinitis alérgica: una revisión

Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and allergic rhinitis: a review

Treviño Cázares, C. D.¹,
Juárez Treviño, M.¹,
González Díaz, S. N.²,
Arias Cruz, A.²,
Treviño Treviño, J. O.¹

1 Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina- Hospital Universitario "José E. González", Departamento de Psiquiatría, Monterrey, México

2 Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina- Hospital Universitario "José E. González", Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Monterrey, México

Correspondencia:

Jaime Óscar Treviño Treviño

✉ dr_jaimetrevino@hotmail.com

Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y la rinitis alérgica (RA) son diagnósticos frecuentes y con impacto en la calidad de vida de niños y adolescentes. Aunque desde hace varias décadas se ha reportado una posible asociación entre ambos trastornos, los resultados han sido inconsistentes. Se realizó una revisión de la literatura en PubMed y en Google Scholar que incluyó artículos de 1991 al 2014. Se encontró que en los últimos años, nuevos estudios han demostrado asociación entre el TDAH y la RA de manera más consistente que lo reportado con anterioridad. En la presente revisión, se describen también posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes e implicaciones terapéuticas de la asociación. Es importante que se realicen más investigaciones sobre la asociación entre ambos trastornos y se diluciden los mecanismos fisiopatológicos e implicaciones terapéuticas de la misma.

Palabras Clave: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; Rinitis Alérgica; Hipersensibilidad Inmediata.

Abstract

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and allergic rhinitis (AR) are common diagnoses that impact the quality of life of children and adolescents. Although for several decades a possible association between both disorders has been reported, these results have been inconsistent. We performed a literature search in PubMed and Google Scholar that includes articles from 1991 to 2014. We found that in recent years, new studies have demonstrated a more consistent association between ADHD and AR. Possible underlying pathophysiological mechanisms and therapeutic implications of this association are also described. It is important to continue studying the association between these disorders and dilucidate its physiopathology and therapeutic implications.

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Rhinitis, Allergic; Hypersensitivity, Immediate

Fecha de recepción: Mar 23, 2015, **Fecha de aceptación:** Apr 21, 2015,
Fecha de publicación: Apr 28, 2015

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una categoría diagnóstica actual enfocada en quienes presentan síntomas de inatención, y/o de impulsividad/exceso de actividad, siempre que estos ocasionen alguna disfunción en dos o más ámbitos [1].

Estudios epidemiológicos han documentado una prevalencia del TDAH de alrededor del 5% en niños en edad escolar, con una proporción de hasta 4:1 al comparar hombres y mujeres [2]. En quienes lo padecieron en la infancia, llega a persistir el síndrome completo en un 50-60% al llegar a la edad adulta [2].

La etiología del TDAH involucra interacciones entre factores genéticos y ambientales [3,4]. De éstos, se considera que la participación de los factores genéticos tiene un mayor impacto, con un riesgo del 60-80% [5,6].

Estudios neuropsicológicos y de imagen estructural apoyan la idea de que el TDAH surge de la disregulación de la corteza prefrontal, las estructuras subcorticales—en particular los ganglios basales—y de las redes que los conectan [7]. Con la resonancia magnética funcional se ha reportado: 1) hipoactivación en la red frontoparietal y en algunas regiones de la red de atención ventral; 2) hiperactivación en la red neuronal por defecto y en la red somatomotora, y en otras regiones de la red de atención ventral [8]. Los hallazgos más consistentes en los estudios moleculares y genéticos han sido las alteraciones en el receptor de dopamina D4 (DRD4) y en el transportador activo de dopamina (DAT) [7]. Sin embargo, aunque estas asociaciones se han replicado en varios estudios, existen otros resultados en los que no se han encontrado; además, estas alteraciones no se han encontrado sólo en el TDAH, sino también en otras condiciones [5,7].

Los criterios vigentes para el diagnóstico del TDAH de acuerdo a la Asociación Americana de Psiquiatría, se pueden resumir de la siguiente manera: la presencia de al menos seis síntomas (de nueve posibles) de inatención y/o de seis síntomas (de nueve posibles) de hiperactividad/impulsividad, que están presentes por al menos seis meses en un grado que no concuerda con el nivel del desarrollo y que afectan las actividades sociales y académicas/laborales. Deben ocurrir al menos algunos de estos síntomas antes de los doce años, estar presentes en dos o más contextos (p. ej. en casa, escuela o trabajo, amigos o parientes), y no explicarse mejor por otro trastorno mental [1].

El tratamiento del TDAH tiene dos componentes principales: el farmacológico y el conductual [9]. Dentro de las opciones de farmacoterapia, se encuentran los estimulantes (anfetamina y metilfenidato) y los no estimulantes (atomoxetina, agonistas α_2 -adrenérgicos, bupropión, antidepresivos tricíclicos y modafinil) [9-11]. En el tratamiento conductual, se puede orientar a los padres y maestros para que implementen medidas en la casa o escuela, o puede orientarse al paciente con enfoque en las interacciones entre pares, lo cual incluye entrenamiento en habilidades sociales [9,10].

El TDAH tiene una alta tasa de comorbilidad con otros problemas de salud mental. Hasta la mitad de los pacientes puede presentar un trastorno negativista desafiante o un trastorno disocial; alrededor de 25-30% presentan un trastorno de ansiedad y 20-25% tienen un trastorno del aprendizaje [12]. Tienen un riesgo incrementado de presentar trastornos del estado de ánimo y síndrome de Tourette [12], y es frecuente que presenten dificultades crónicas para conciliar y mantener el sueño, para despertar y para mantener un nivel adecuado de alerta durante el día [13,14]. Además, en diversos estudios se ha encontrado de manera consistente que los sujetos con TDAH tienen déficits en las funciones ejecutivas (ejecución e inhibición de respuesta, memoria de trabajo espacial y verbal, flexibilidad cognitiva y cambio de tarea, control de la interferencia, organización y planeación, vigilancia y orientación visoespacial) [12]. Quienes sufrieron de TDAH en la infancia, al compararlos con individuos sin TDAH, en la edad adulta son más propensos a tener inestabilidad laboral y social, haber obtenido logros académicos menores, percibir ingresos monetarios menores, incluso si para esta edad no se llegan a cumplir con los criterios diagnósticos para TDAH [5,12,15]. Las mujeres con TDAH tienen un mayor riesgo de presentar un embarazo no deseado [12]. En los casos de TDAH comórbido con trastorno disocial, se incrementa el riesgo de tener en la edad adulta un trastorno de abuso de sustancias [15].

Rinitis alérgica

La rinitis es un padecimiento inflamatorio que afecta a la mucosa nasal e incluye a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por uno o más de los siguientes síntomas: estornudos, prurito nasal, rinorrea y congestión nasal [16]. La rinitis puede ser ocasionada por diversos factores que incluyen: alérgicos, infecciosos, hormonales y ocupacionales [16,17]. La rinitis alérgica (RA) constituye el tipo más común de rinitis crónica. Sin embargo, se estima que 30-50% de los pacientes con rinitis tienen desencadenantes no-alérgicos y que hasta 87% pueden tener rinitis mixtas [16-18].

La RA puede afectar hasta el 40% en la población de niños y adolescentes. Su etiología incluye tanto factores genéticos y ambientales y su fisiopatología involucra respuestas inmunológicas de hipersensibilidad. Estas respuestas inician con un proceso de sensibilización a alérgenos en el que participan linfocitos T CD4+ que estimulan a células B para la producción local y sistémica de IgE específica, la cual se fija a células cebadas y basófilos. La subsecuente inhalación de los alérgenos implicados origina la liberación de mediadores de la inflamación por parte de las células cebadas sensibilizadas. El proceso inflamatorio resultante se caracteriza por proliferación e infiltración de eosinófilos y de células cebadas en la mucosa nasal [18-21].

El diagnóstico de RA se basa en la historia clínica del paciente y la demostración de sensibilización a alérgenos. Deben ser evaluados los síntomas nasales característicos de rinitis, así como el patrón y gravedad de los mismos (intermitente/persistente; leve/moderada-grave), identificación de los factores precipitantes, historia de exposición a potenciales alérgenos ambientales, respuesta previa a medicamentos y enfermedades coexistentes [16,17]. La coexistencia de prurito ocular y conjuntivitis, sugieren

la posibilidad de un problema alérgico (rinoconjuntivitis alérgica) [17]. La historia familiar de alergia es un dato importante que apoya el diagnóstico de RA en niños [16]. La exploración física de la cavidad nasal también influirá en el establecimiento del diagnóstico. En los pacientes con RA es frecuente encontrar la mucosa nasal pálida y de aspecto edematoso, así como agrandamiento de cornetes [17]. La determinación de IgE específica para alérgenos mediante pruebas cutáneas o pruebas in vitro es útil para proveer evidencia de sensibilización alérgica del paciente, lo que permite plantear medidas de evitación de alérgenos relevantes e indicar inmunoterapia específica [16,17].

El tratamiento de la RA incluye medidas para evitar la exposición a los alérgenos responsables, tratamiento farmacológico sintomático e inmunoterapia con alérgenos (ITA) [17,21,22]. Los fármacos más utilizados se clasifican según la vía de administración en orales e intranasales. Entre los orales se encuentran: antihistamínicos (antagonistas de receptor H1), descongestivos (agonistas α -1 adrenérgicos), antagonistas de receptor de leucotrienos (ARLTs) y corticosteroides. Los medicamentos intranasales incluyen: antihistamínicos, anticolinérgicos (ipratropio), corticosteroides, cromonas y descongestivos [17,21,22]. La ITA es eficaz para controlar los síntomas y modifica el curso de la enfermedad [23]. Aproximadamente 80% de los pacientes experimentarán mejoría sintomática después de 1 o 2 años de ITA, pero se recomienda que el tratamiento continúe por 3-5 años con el propósito de que el control de la enfermedad pueda persistir a pesar de la interrupción de la ITA [22,23].

La RA puede asociarse a complicaciones de salud física y mental. Entre las primeras las más frecuentes incluyen: otitis, sinusitis, ronquidos y asma [24,25]. Con respecto al impacto en la salud mental, se han observado alteraciones cognitivas (aprendizaje, velocidad de respuesta, capacidad de concentración) que se llegan a reflejar en el desempeño académico. También se presentan con frecuencia alteraciones en el sueño en hasta 75% de los pacientes (p. ej. micro-despertares, ronquidos y apnea obstructiva) [16,17]. Otras complicaciones frecuentes en pacientes pediátricos con RA son irritabilidad, trastornos del estado de ánimo y problemas de conducta [26]. En general, la RA se asocia a una disminución en la calidad de vida y disfunción en el desempeño laboral [16,17].

El TDAH y la RA coinciden en algunas de sus características patológicas y complicaciones asociadas: problemas de conducta, sueño y cognición-aprendizaje. Un conocimiento más amplio de la comorbilidad de ambos, podría representar un beneficio en el tratamiento de los mismos. Este artículo presenta una revisión de los estudios en los que se ha evaluado la asociación clínica entre TDAH y RA, para después exponer algunas hipótesis sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes y las implicaciones terapéuticas de dicha asociación.

Método

Fuentes de datos

En noviembre de 2014 se realizó una búsqueda en PubMed y en Google Scholar con los términos ADHD y Attention-deficit, en asociación con Allergic rhinitis, Hay fever, Atopic, Allergic, Allergy, con un filtro para incluir artículos escritos en inglés y español.

Además, se realizaron muestreos en cadena (snowball search) de la lista de referencias de los artículos identificados en los buscadores, con la finalidad de encontrar estudios adicionales. Se incluyeron estudios de 1991 a 2014.

Selección de los estudios

De los artículos encontrados, se seleccionaron aquellos que describían en sus resúmenes resultados específicos sobre asociaciones (positivas o negativas) entre RA y TDAH.

Resultados y discusión

Observaciones clínicas y estudios epidemiológicos

Desde hace más de 30 años, diversos autores han hecho la observación de lo frecuente que es que los niños con TDAH presenten signos de alergias a diversas sustancias o síntomas de enfermedades atópicas como RA, asma y dermatitis atópica [27]. En el **Tabla 1.** se sintetizan los hallazgos de los estudios que han investigado la relación entre el TDAH y la RA. Sin embargo, los resultados de los estudios que han intentado encontrar asociaciones entre los padecimientos atópicos y el TDAH, han sido inconsistentes [20,28]. En el estudio de Roth et al. [27], realizado en un grupo de niños con atopia (primordialmente dermatitis atópica), se encontró una mayor frecuencia de síntomas de TDAH y un desempeño más pobre en pruebas en las que se evaluaron la capacidad de atención y las funciones inhibitorias. En otro estudio se evaluó el nivel de respuesta atópica mediada por IgE (mediante la respuesta a pruebas cutánea por punción) en 312 niños referidos a un servicio de alergología pediátrica, los cuales fueron divididos, según los resultados de las pruebas, en no atópicos, o moderada o severamente atópicos. A los padres de estos niños, se les administró la Lista de Revisión de Conductas del Niño (CBCL por sus siglas en inglés), y tras realizar un análisis de las subescalas entre los grupos clasificados por presencia/severidad de atopia, no se encontraron diferencias significativas en los síntomas de TDAH [29]. En un estudio realizado en población abierta, McGee et al. no encontraron asociación entre datos de TDAH (reportados por pacientes, padres y maestros) y una historia de trastornos alérgicos (asma, dermatitis, rinitis y urticaria), ni con las respuestas a pruebas cutáneas [30]. Por su parte, Brawley et al. investigaron la presencia de RA en 30 pacientes con TDAH [20]. La evaluación de la RA se realizó mediante interrogatorio (n=30), exploración física (n=23) y pruebas cutáneas de punción para los alérgenos comunes (n=23). El 80% reportó al menos 2 de los 6 posibles síntomas de RA, el 61% tuvo al menos un resultado positivo en las pruebas cutáneas, el 43% presentó signos típicos de RA, el 53% tuvo otros trastornos atópicos y el 100% antecedentes heredofamiliares de atopias.

En el 2010 Romanos et al. realizaron en Alemania un estudio diseñado para evaluar la asociación entre dermatitis atópica y TDAH, y determinar si dicha asociación se modificaba por la presencia de problemas del sueño o por comorbilidades alérgicas [31]. En sus resultados, reportaron una asociación entre el binomio dermatitis atópica/alteraciones de sueño y el TDAH, y agregaron que la coexistencia de dermatitis atópica y RA no representaba un riesgo mayor de TDAH. En una revisión

Tabla 1 Síntesis de los estudios que han buscado asociación entre RA (sola o junto con otras atopias) y TDAH.

Referencia	País	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Rango de edad (años)	Proporción Hombres : Mujeres*	Métodos para evaluar diagnóstico/síntomas de TDAH	Métodos para evaluar diagnóstico de atopias [†]	Hallazgo significativo sobre la asociación entre TDAH y RA	Sujetos con residencia en medio urbano (%)
Roth 1991 [27]	Alemania	Casos y controles, Transversal	Investigar datos de TDAH en sujetos con atopias vs controles	5-12	1.4:1	Dimensional: Varias pruebas de evaluación directa + APRS	No especificado	Sí. Puntuación > 15 en APRS en grupo atopía, 14.8% vs grupo control, 4.2% ($\chi^2 [1,1]=15.64$; $p < 0.001$)	N.R.
Gaitens 1993 [29]	Canadá	Casos y controles, Transversal	Investigar datos de TDAH en sujetos con atopía vs controles	4-18	1.3:1	Dimensional: CBCL	Historia de anafilaxis + PCP	No [‡] .	N.R.
McGee 1998 [30]	Nueva Zelanda	Cohorte, Longitudinal	Investigar la relación entre las atopias y datos de TDAH	9-13 años (para TDAH)	N.R.	Dimensional: Cuestionarios de padres y maestros + Evaluación directa DISC-C	Historia clínica, muestras sanguíneas para evaluar niveles de IgE y PCP	No [‡] .	N.R.
Brawley 2004 [20]	EE.UU.	Cohorte (descriptivo), Transversal	Investigar la prevalencia de RA en sujetos con TDAH	5-18	4:1	Categorico: Diagnóstico clínico (DSM-IV)	Historia clínica, exploración física y PCP	Sólo se reportó la frecuencia de RA en sujetos con TDAH: 60%	N.R. (aunque, el estudio se realizó en medio urbano)
Romanos 2010 [31]	Alemania	Epidemiológico nacional, Transversal	Evaluar asociación entre diversas atopias y TDAH, con ajuste para factores de confusión	3-17	1:1	Categorico: Reporte de progenitor de diagnóstico por parte de un médico o psicólogo	Reporte de progenitor de haber recibido un diagnóstico de asma, DA o RA por parte de un médico	No.	50
Schmitt 2010 [32]	Alemania	Revisión sistemática	Investigar si se reporta de manera consistente relación entre TDAH y RA, asma o DA	<18 en casi todos, excepto un estudio que evaluó 18-65	Variable: un estudio sólo hombres, el resto de 0.7:1 a 7:1	Muy heterogéneos	En general inadecuados	No. (aunque de los incluidos el estudio de Romanos 2010 [31] fue el único que analizó la asociación)	N.R.
Suwan 2011 [33]	Tailandia	Casos y controles, Transversal	Comparar la prevalencia de atopias en sujetos con TDAH vs controles	5-15	3.4:1	Categorico: Diagnóstico clínico (DSM-IV)	Historia clínica, exploración física y PCP	Sí. OR, 3.80; IC 95%, 1.41-10.26; $p=0.008$	85
Shyu 2012 [34]	Taiwán	Epidemiológico nacional / Casos y controles, Transversal	Comparar la prevalencia de TDAH en sujetos con atopias vs controles	<18	1.1:1	Categorico: Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Sí. OR, 1.71; IC 95%, 1.48-1.98; $p < 0.001$	58.1
Tsai 2013 [35]	Taiwán	Epidemiológico nacional/ Casos y controles, Transversal	Comparar prevalencia de atopias en sujetos con TDAH vs controles	<18	3.5:1	Categorico: Registro de diagnóstico clínico (CIE-9 y DSM-IV)	Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Sí. OR, 1.81; IC 95%, 1.69-1.93; $p < 0.001$	76.7

Chen 2013 [36]	Taiwán	Epidemiológico nacional / Casos y controles, Transversal	Comparar la prevalencia de atopias en sujetos con TDAH vs controles	No se reportó rango. m= 15.68; DE= 7.52	3:1	Categorico: Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Sí. OR, 1.59; IC 95%, 1.51- 1.68; p<0.05	N.R.
Chen 2013 [37]	Taiwán	Epidemiológico nacional / Casos y controles, Transversal	Comparar la prevalencia de atopias en sujetos con TDAH vs TT vs TDAH + TT vs controles	No se reportó rango. Media= 17.17; DE= 10.49	3.4:1	Categorico: Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Sí. RA en grupo TDAH, 28.4% vs grupo control, 19.7%; p<0.001 (OR N.R.)	N.R.
Lin 2014 [38]	Taiwán	Epidemiológico nacional / Casos y controles, Transversal	Comparar la prevalencia de atopias en sujetos con TDAH vs TEA vs TDAH + TEA vs controles	<18	4:1	Categorico: Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Sí. RA en grupo TDAH, 53.3% vs grupo control, 38.8%; p<0.001 (OR N.R.)	76
Tsai 2011 [39]	Taiwán	Epidemiológico / Casos y controles, Transversal	Comparar la prevalencia de TDAH en sujetos con RA vs controles	<18	1.1:1	Categorico: Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Sí. TDAH en grupo RA, 1.0% vs grupo control, 0.5%; p<0.001 (OR N.R.)	61
Chou 2013 [28]	Taiwán	Epidemiológico nacional/ Casos y controles, Transversal	Comparar la prevalencia de RA en sujetos con TDAH vs controles	<18	4.4:1 (grupo TDAH) 1.1:1 (grupo control)	Categorico: Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Sí. OR, 1.83; IC 95%, 1.48–2.27; p<0.0001	72 (grupo TDAH) 58 (grupo control)
Chen 2014 [40]	Taiwán	Epidemiológico nacional / Cohorte, Longitudinal-retrospectivo	Evaluar el riesgo de desarrollar TDAH o TEA en sujetos diagnosticados con atopias en infancia temprana vs controles	10-13	1.3:1 (cohorte RA) 1.1:1 (cohorte no-RA)	Categorico: Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Registro de diagnóstico clínico (CIE-9)	Sí. HR, 1.32; IC 95%, 1.01–1.73; p<0.001	78
Yang 2014 [41]	Taiwán	Casos y controles, Transversal	Comparar atención e impulsividad en niños c/RA vs controles sanos vs controles con TDAH.	6-14	N.R.	Categorico: Diagnóstico clínico por Criterios DSM-IV. Dimensional: Escala SNAP-IV, CPT de Connors' II.	Categorico: Historia + IgE específicas elevadas. Dimensional: LI, M/SI, LP y M/SP según guías de ARIA 2008 + TNSS y TSSS.	Sí. Los niños con RA puro (sin cumplir criterios de TDAH) más impulsivos e inatentos que los controles sanos, pero menos inatentos que los controles con TDAH (varios análisis)	N.R.
Chang 2013[42]	Corea del Sur	Comunitario local, Transversal	Investigar la relación entre atopias y problemas psicológicos y conductuales	3-7	1:1	Dimensional: CBCL	Dimensional: Cuestionario ISAAC y SCORAD	No.	N.R. (aunque, el estudio se realizó en jardines de niños de zonas urbanas)

Lee 2014[43]	Corea del Sur	Casos y controles, Transversal	Investigar los síntomas conductuales de TDAH en niños con RA y el estrés en sus padres vs controles	6-13	0.8:1 (grupo con RA) 0.5:1 (grupo control)	Categorico: Entrevista clínica estructurada con criterios del DSM-IV. Dimensional: CBCL y ARS.	Diagnóstico determinado por alergólogo pediatra.	Sí. Categorico: TDAH en grupo RA, 23% vs grupo control, 9.6%; $\chi^2=4.8$; $p=0.03$. Dimensional: Significativamente con mayores puntajes de inatención en CBCL y ARS.	N.R. (aunque, el estudio se realizó en medio urbano)
--------------	---------------	--------------------------------	---	------	---	---	--	--	--

APRS: Escala abreviada de evaluación parental (por sus siglas del inglés *Abbreviated parent rating scale*); ARIA: Rinitis alérgica y su impacto en asma (por sus siglas del inglés *Allergic rhinitis and its impact on asthma*); CBCL: Listado de conducta del niño (por sus siglas del inglés *Child behaviour checklist*); CIE: Clasificación internacional de enfermedades; CPT: Prueba de ejecución continua (por sus siglas del inglés *Continuous performance test*); DA: Dermatitis atópica; DISC-C: Inventario de entrevista diagnóstica para niños (por sus siglas del inglés *Diagnostic interview schedule for children*); DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, (por sus siglas del inglés del inglés *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*), cuarta edición; ISAAC: Estudio internacional de asma y alergias en la infancia (por sus siglas del inglés *International Study of asthma and allergies in childhood*); N.R.: No reportado; PCP: Prueba cutánea por punción; RA: Rinitis alérgica; SCORAD: Índice de puntaje de dermatitis atópica (por sus siglas del inglés *SCORing index of atopic dermatitis*); SNAP-IV: Swanson, Nolan and Pelham, versión IV; T5SS: Puntaje total de cinco síntomas (por sus siglas del inglés *Total five symptom score*); TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TEA: Trastornos del espectro autista; TNSS: Puntaje total de síntomas nasales (por sus siglas del inglés *Total nasal symptom score*); TT: Trastorno por tics.

* Muestra total, salvo que se especifique diferente.

¥ El análisis de la asociación se hizo entre TDAH y atopias en general, sin análisis específico para asociación entre TDAH y RA.

£ Diagnósticos categoricos, salvo que se especifique lo contrario.

sistemática de estudios que investigaron la relación entre TDAH y enfermedades atópicas, publicada también en 2010, los autores concluyeron que: 1) solamente la dermatitis atópica tenía una relación consistente con TDAH; 2) las asociaciones positivas entre TDAH y asma se debían a coexistencia de asma/dermatitis atópica; y 3) se descartaba una relación entre RA y sintomatología de TDAH [32].

Sin embargo, durante los últimos cuatro años se han llevado a cabo nuevos estudios para evaluar la asociación entre el TDAH y diversas enfermedades alérgicas. En varios de estos estudios el hallazgo más consistente ha sido la asociación significativa entre TDAH y RA [33-35], por lo que no es de extrañar que en algunos otros estudios se planteó como objetivo específico analizar la asociación entre estos dos trastornos [28,36]. Suwan et al. realizaron un estudio prospectivo en Tailandia, en el cual se incluyeron a 40 pacientes con TDAH y 40 controles. Evaluaron la presencia de enfermedades alérgicas mediante historia clínica y la aplicación de pruebas cutáneas por punción a todos los individuos [33]. La prevalencia de una prueba cutánea positiva en pacientes con TDAH fue de 67.5% vs 45.0% para el grupo control ($p<0.05$), y la frecuencia de RA fue más alta en el grupo de TDAH (60.0% vs 32.5%), con lo que se obtuvo una $OR=3.80$ ($p<0.01$) al compararlo con el grupo control. Al comparar las frecuencias de cada una de las otras enfermedades alérgicas, no hubo diferencias significativas.

En Taiwán se han realizado varios estudios transversales retrospectivos en los que se revisó la Base de Datos de Investigación del Sistema Nacional de Seguridad Sanitaria (NHIRD, por sus siglas en inglés) de ese país para buscar asociaciones entre TDAH y enfermedades alérgicas, para lo cual se incluyeron muestras poblacionales grandes y representativas [28,34-40]. En el estudio de Shyu et al. se buscó la presencia de TDAH en

un grupo con enfermedades alérgicas (RA, asma y dermatitis atópica) y en un grupo control (sin alergias). Al comparar ambos grupos, se encontró en el grupo con enfermedades alérgicas un aumento significativo en la probabilidad de padecer TDAH (OR, 1.56; IC 95% 1.38–1.75; $p<0.001$) [34]. Al analizar por separado, los subgrupos con RA (OR, 1.71; IC 95% 1.48–1.98; $p<0.001$) o asma (OR, 1.38; IC 95%, 1.02–1.86; $p=0.039$) conservaron asociación significativa, pero la dermatitis atópica no (OR, 0.73; IC 95%, 0.48–1.09; $p=0.124$). Tsai et al. evaluaron de manera inversa la ecuación, es decir, analizaron el riesgo de padecer enfermedades atópicas en un grupo de niños y adolescentes con TDAH al compararlos con controles sin TDAH [35]. En ese estudio se encontró riesgo significativo para RA (OR, 1.81; IC 95%, 1.69–1.93; $p<0.001$), conjuntivitis alérgica (OR, 1.69; IC 95%, 1.58–1.81; $p<0.001$), dermatitis atópica (OR, 1.80; IC 95%, 1.58–2.05; $p<0.001$) y asma (OR, 1.48; IC 95%, 1.24–1.78; $p<0.001$). Además, se encontró que padecer tres o más enfermedades atópicas aumentó aún más el riesgo. Los estudios de Chen et al. [36], Chen et al. [37] y Lin et al. [38], si bien no se enfocaron solamente en la relación entre TDAH y enfermedades alérgicas (ya que reportaban también asociaciones entre: TDAH y enfermedades autoinmunes, trastornos de tics con otras psicopatologías, y trastornos del espectro autista), reportaron hallazgos similares a los ya mencionados. En otro estudio [39], se buscó la existencia de TDAH en un grupo de menores con RA y en un grupo control. La prevalencia de TDAH en pacientes con RA fue mayor que en el grupo control (1.0% vs 0.5%, $p<0.001$). Chou et al. realizaron un estudio complementario en sentido inverso: evaluaron el riesgo de padecer RA en los niños y adolescentes con TDAH al compararlos con coetáneos de la población general [28]. En el grupo con TDAH se encontró una prevalencia de 28.4% vs 15.2% en el grupo control ($p<0.0001$), con lo que se estimó una $OR=1.83$.

Otros dos estudios Taiwaneses abordaron el tema con algunas particularidades que merecen mención aparte. En el estudio de Chen et al. [40] aunque también se utilizó la NHIRD, el análisis no se limitó a buscar una asociación de forma transversal, sino que se enrolaron pacientes diagnosticados con un trastorno alérgico antes de los 3 años, y se evaluó el riesgo relativo de padecer TDAH y un trastorno del espectro autista al tener una edad entre 10 y 13 años. Los autores reportaron que cualquier diagnóstico de trastorno alérgico (RA, dermatitis atópica, asma o conjuntivitis alérgica) a edad temprana aumentó de manera significativa el riesgo relativo de ser diagnosticado con TDAH y con un trastorno del espectro autista en edades posteriores. Por su parte, Yang et al. [41] realizaron un estudio en el que se buscó la prevalencia de TDAH en niños y adolescentes con RA, pero a diferencia de los estudios realizados hasta entonces, se incluyeron herramientas clinimétricas (puntaje de síntomas nasales totales modificado para RA, SNAP-IV para TDAH y una prueba computarizada de desempeño continuo) que sustentaron la asociación entre los diagnósticos, además de que se reportó la severidad de la RA como factor de riesgo para la inatención y la impulsividad.

En Corea, Chang et al. [42] reportaron un aumento significativo en la presencia de problemas psicológicos y conductuales en niños preescolares con trastornos alérgicos, con asociaciones específicas entre RA y problemas internalizados y de sueño, y entre dermatitis atópica que requirió tratamiento en los últimos 12 meses y problemas de atención/hiperactividad. En ese mismo país, en un estudio reciente realizado por Lee et al. [43] en una población de niños en edad escolar con RA, se encontró un aumento en la prevalencia de TDAH y en la inestabilidad emocional de los niños, así como en el estrés de sus padres, al compararlos con un grupo control.

Hipótesis de la fisiopatología de la asociación

El mecanismo subyacente a la asociación entre el TDAH y la RA es especulativo hasta el momento. Una de las posibles explicaciones es que los niños con enfermedades atópicas están expuestos a niveles más altos de citocinas inflamatorias que se liberan en la respuesta alérgica, las cuales pueden atravesar la barrera hematoencefálica y activar mecanismo neuroinmunológicos involucrados en circuitos relevantes para las emociones y la conducta [32]. En línea con lo anterior, en estudios en humanos con el uso de la resonancia magnética funcional durante un episodio atópico, se ha encontrado activación en regiones de la corteza prefrontal [44]. Cabe mencionar que en paciente con TDAH también se han encontrado alteraciones funcionales en la corteza prefrontal [8], por lo que se cree que una liberación exagerada y sostenida de mediadores inflamatorios podría impactar en circuitos cerebrales relacionados con el TDAH y representar un riesgo mayor para el niño de desarrollar síntomas de TDAH [28]. Otra posible explicación de la relación entre la RA y el TDAH se basa en el hecho de que la RA se asocia con frecuencia a alteraciones de sueño, que podrían ocasionar síntomas de fatiga diurna, inatención, irritabilidad e impulsividad, los cuales a su vez son parte del cuadro del TDAH o de sus comorbilidades frecuentes [45].

Implicaciones terapéuticas

En un ensayo clínico cruzado controlado con placebo, se evaluó la eficacia de la cetirizina, el metilfenidato y una combinación de ambos, en el tratamiento de niños con RA estacional y TDAH [46]. Se encontró que el grupo con tratamiento conjunto mostró beneficios notorios en lo referente a los síntomas de TDAH y oposicionismo, así como en algunos de los síntomas de RA. Recientemente Kim et al. [47] evaluaron el efecto del tratamiento con medicación oral y corticoesteroides intranasales sobre el desempeño de atención de niños y adolescentes con RA o rinitis no alérgica. Después de un año de tratamiento, se observó una mejoría en las tareas de atención sostenida y atención dividida en los niños con RA, sin que esto se observara en los niños con rinitis no alérgica.

Discusión

El propósito de esta revisión ha sido explorar la asociación que existe entre la RA y el TDAH. Aunque existen estudios en los que no se encontró una asociación significativa entre estos trastornos [31,32] o entre el TDAH y otras atopias [29,30], los estudios más recientes reportan de manera consistente una asociación significativa entre la RA y el TDAH [28,33-41,43]. Además, en el estudio de Brawley et al. [20], aunque no se realizó un análisis estadístico sobre la frecuencia de RA en la población con TDAH, si se toman en cuenta los porcentajes que se reportan, se demuestra que existe una tendencia hacia una asociación positiva. Por lo tanto, puede considerarse que existe cierta asociación positiva entre ambos trastornos. Dentro de las posibles explicaciones de las variaciones encontradas entre los estudios realizados, cabe considerar las diferencias étnicas, ya que los resultados inconsistentes o no significativos han sido observados en regiones donde predomina la raza blanca (Alemania, Nueva Zelanda, EUA, Canadá) [20,27,29-31], mientras que los consistentemente positivos se han obtenido en países asiáticos (Taiwán, Tailandia y Corea) [28,33-41,43]. Por otro lado, es importante destacar el estudio de Chen et al. [41], ya que al abordar el tema desde una perspectiva longitudinal, permite sospechar de una relación causal entre los trastornos alérgicos y el TDAH. Sin embargo, es necesario que esta relación se investigue en otros estudios, incluyendo ensayos similares al de Kim et al. [45], para evaluar si el tratamiento de las enfermedades atópicas modifica el riesgo de padecer TDAH a futuro, y de ser así, cuál tipo de tratamiento –antihistamínicos, corticoesteroides, ARLT's, ITA– tiene mayor impacto en ese resultado.

Conclusión

Aunque muchos estudios han investigado la relación entre la RA y el TDAH, los hallazgos han sido inconsistentes. Sin embargo, los estudios más recientes han encontrado asociaciones más evidentes entre ambos trastornos. La relativa frecuencia con la que se presentan ambos trastornos, así como el impacto que éstos generan en la calidad de vida de quienes los padecen, obligan a que continúen las investigaciones sobre las asociaciones epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas y terapéuticas de ambos trastornos, que contribuyan al desarrollo de guías para la atención de los pacientes afectados.

Agradecimientos

Agradecemos la participación del Dr. Sergio Lozano Rodríguez—Coordinador de Apoyo a Publicaciones Científicas de la Subdirección de Investigación del Hospital Universitario de la UANL—quien nos auxilió en la preparación del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Bibliografía

- Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., Rohde, L. A. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-948.
- Millichap, J.G. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 121: e358-365.
- Froehlich, T. E., Anixt, J. S., Loe, I. M., Chirdkiatgumchai, V., Kuan, L., et al. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13: 333-344.
- Greenhill, L. L., Hechtman, L. I. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 3561-3572.
- Nigg, J.T. What causes ADHD? Understanding what goes wrong and why. New York: The Guilford Press 2006.
- Farone, S.V., Biederman, J. Pathophysiology of attention deficit/hyperactivity disorder In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1038-1055.
- Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128: 1007-1022.
- Palacio, J. D., De la Peña-Olvera, F., Palacios-Cruz, L., Ortiz-León, S. Algoritmo latinoamericano de tratamiento multimodal del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) a través de la vida. *Rev Colomb Psiquiatr* 2009; 38: S35-65.
- Wagner, K. D., Pliszka, S. R. Treatment of Child and Adolescent Disorders. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 4th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc. 2009; 1309-1366.
- Spetie, L., Arnold, L. E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Martin A, Volkmar FR, editors. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007; 430-454.
- Brown, T.E., McMullen, W. J. Attention deficit disorders and sleep/arousal disturbance. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931: 271-286.
- Spruyt, K., Gozal, D. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 565-577.
- Klein, R. G., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A., Roizen, E., Hutchison, J. A., et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 1295-1303.
- Wallace, D.V., Dykewicz, M. S., Bernstein, D. I., Blessing-Moore J., Cox L., et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: S1-84.
- Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A. A., Denburg, J., Fokkens, W. J., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). *Allergy* 2008; 86: 80-160.
- Settipane, R. A., Charnock, D. R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol* 2007; 19: 23-34.
- Al't-Khaled, N., Pearce, N., Anderson, H. R., et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64: 123-148.
- Brawley, A., Silverman, B., Kearney, S., Guanzon, D., Owens, M., et al. Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 663-667.
- Bousquet, J., Schünemann, H. J., Samolinski, B., Demoly, P., Baena-Cagnani, C. E., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1049-1062.
- Dykewicz, M. S., Hamilos, D. L. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S103-115.
- Cox, L., Nelson, H., Lockey, R., Calabria, C., Chacko, T., et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: S1-55.
- Borres, M. P. Allergic rhinitis: more than just a stuffy nose. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1088-1092.
- Blaiss, M. S. Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1937-1952.
- Blaiss, M. S. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 1-6.
- Roth, N., Beyreiss, J., Schlenzka, K., Beyer H Coincidence of attention deficit disorder and atopic disorders in children: empirical findings and hypothetical background. *J Abnorm Child Psychol* 1991; 19: 1-13.
- Chou, P. H., Lin, C. C., Lin, C. H., Loh, el-W., Chan, C. H., et al. Prevalence of allergic rhinitis in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013; 22: 301-307.
- Gaitens, T., Kaplan, B. J., Freigang, B. Absence of an association between IgE-mediated atopic responsiveness and ADHD symptomatology. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 427-431.
- McGee, R., Stanton, W. R., Sears, M. R. Allergic disorders and attention deficit disorder in children. *J Abnorm Child Psychol* 1993; 21: 79-88.
- Romanos, M., Geralch, M., Warnke, A., Schmitt, J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 269-273.
- Schmitt, J., Buske-Kirschbaum, A., Roessner, V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy* 2010; 65: 1506-1524.
- Suwan, P., Akaramethathip, D., Noipayak, P. Association between allergic sensitization and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29: 57-65.
- Shyu, C. S., Lin, H. K., Lin, C.H., Fu, L.S. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: A nationwide, population-based study. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45: 237-242.

35. Tsai, J. D., Chang, S.N., Mou, C. H., Sung, F. C., Lue, K. H. Association between atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol* 2013; 23: 185-188.
36. Chen, M. H., Su, T. P., Chen, Y. S., Hsu, J. W., Huang, K. L., et al. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD: A Nationwide Population-Based Study. *J Atten Disord* 2013.
37. Chen, M. H., Su, T. P., Chen, Y. S., Hsu, J. W., Huang, K. L., et al. Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy: is there a link? A nationwide population-based study. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 545-551.
38. Lin, T. Y., Lin, P. Y., Su, T. P., Chen, Y. S., Hsu, J. W., Huang, K. L., et al. Autistic spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and allergy: Is there a link? A nationwide study. *Res Autism Spectr Disord.* 2014;8(10): 1333-1338.
39. Tsai, M. C., Lin, H. K., Lin, C. H., Fu, L. S. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder in pediatric allergic rhinitis: a nationwide population-based study. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 41-46.
40. Chen, M. H., Su, T. P., Chen, Y. S., Hsu, J. W., Huang, K. L., et al. Is atopy in early childhood a risk factor for ADHD and ASD? a longitudinal study. *J Psychosom Res* 2014; 77: 316-321.
41. Yang, M. T., Lee, W. T., Liang, J. S., Lin, Y. J., Fu, W. M., et al. Hyperactivity and impulsivity in children with untreated allergic rhinitis: corroborated by rating scale and continuous performance test. *Pediatr Neonatol* 2014; 55: 168-174.
42. Chang, H. Y., Seo, J. H., Kim, H. Y., Kwon, J. W., Kim, B. J., et al. Allergic diseases in preschoolers are associated with psychological and behavioural problems. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5: 315-321.
43. Lee, Y.S., Kim, S.H., You, J. H., Baek, H. T., Na, C., et al. Attention deficit hyperactivity disorder like behavioral problems and parenting stress in pediatric allergic rhinitis. *Psychiatry Investig* 2014; 11: 266-271.
44. Rosenkranz, M. A., Busse, W. W., Johnstone, T., Swenson, C. A., Crisafi, G. M., et al. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13319-13324.
45. Paavonen, E. J., Rääkkönen, K., Lahti, J., Komsu, N., Heinonen, K., et al. Short sleep duration and behavioral symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in healthy 7- to 8-year-old children. *Pediatrics* 2009; 123: e857-864.
46. Melamed, I., Bender, B. G., Wamboldt, M. Z. The benefit of using cetirizine (Zyrtec) with stimulants in children with comorbid allergy and ADHD. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: S162.
47. Kim, D. K., Rhee, C. S., Han, D. H., Won, T. B., Kim, D. Y., et al. Treatment of allergic rhinitis is associated with improved attention performance in children: the Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids). *PLoS One* 2014; 9: e109145.