

Déficit atencional con hiperactividad: trastorno multicausal de la conducta, con heredabilidad y comorbilidad genética moderadas

GIANNINA PUDDU^{1,a}, PAULA ROTHHAMMER^{2,3,b}, XIMENA CARRASCO⁴, FRANCISCO ABOITIZ^{2,c}, FRANCISCO ROTHHAMMER^{1,c}

¹Instituto de Alta Investigación. Universidad de Tarapacá. Arica, Chile.

²Departamento de Psiquiatría y Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Clínica Alemana. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Neurología y Psiquiatría, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^aPsicóloga, Mg.

^bPsicóloga, PhD.

^cPhD en Ciencias

Recibido el 2 de mayo de 2016, aceptado el 8 de agosto de 2016.

Correspondencia a:

Francisco Rothhammer

Instituto de Alta Investigación.

Universidad de Tarapacá. Calle

Antofagasta 1520, Arica, Chile.

Teléfono: 58-2205073

Fax: 58-2255371.

franciscorothhammer@gmail.com

Heritability and genetic comorbidity of attention deficit disorder with hyperactivity

This review aims to summarize information about the genetic etiology of attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD), with particular reference to the contributions of our research group. We also discuss the genetic comorbidity estimated from genome-wide single nucleotide polymorphisms (SNP's) between ADHD and major psychiatric disorders such as schizophrenia (E), major depressive disorder (MDD), bipolar disorder (BD) and autism spectrum disorders (ASD). A high genetic comorbidity was found between E and BD (46%), a moderate comorbidity between MDD and E, MDD and BD and MDD and ADHD (18%, 22% and 10% respectively) and a low comorbidity between E and ASD (2.5%). Furthermore, we show evidence concerning the genetic determination of psychiatric diseases, which is significantly lower when it is estimated from genome-wide SNP's rather than using traditional quantitative genetic methodology (ADHD = E = 23%, BD = 25%, MDD = 21% and ASD = 17%). From an evolutionary perspective, we suggest that behavioral traits such as hyperactivity, inattention and impulsivity, which play a role in ADHD and perhaps also other hereditary traits which are part of major psychiatric disorders, could have had a high adaptive value during the early stages of the evolution of Homo sapiens. However, they became progressively less adaptive and definitively disadvantageous, to the extreme that they are involved in frequently diagnosed major psychiatric disorders.

(Rev Med Chile 2017; 145: 368-372)

Key words: Attention Deficit Disorder and Hyperactivity; Comorbidity; Evolution, Biological; Genetic Determinism.

En el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V), el trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) es clasificado como un trastorno del desarrollo neurológico, caracterizado por un patrón persistente de inatención, hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo o ambos, y puede presentarse de las siguientes formas: Presentación combinada (con

síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad), presentación predominante con falta de atención y presentación predominante hiperactividad/impulsividad. Este trastorno se asocia frecuentemente a dificultades en el aprendizaje escolar y a problemas de adaptación en niños y adolescentes, y a consumo de sustancias psicotrópicas, consumo abusivo de alcohol y conductas de riesgo en adultos. El TDAH constituye uno de los

trastornos neuropsiquiátricos diagnosticados con mayor frecuencia, siendo su prevalencia entre 2% y 7% a nivel mundial¹ y 10% a nivel nacional².

Como ocurre con varios desórdenes psiquiátricos, existe una diversidad de enfoques o posturas con respecto a su supuesta etiología. En un extremo del espectro, hay autores que niegan su existencia como trastorno de origen biológico y en el otro extremo se encuentran investigadores que sostienen que es una patología de origen genético con una alta heredabilidad (80%)³. Por ejemplo, García y cols (2014)⁴ plantean que el TDAH no es un trastorno neurobiológico basado en una disfunción cerebral, debido a que no existe hasta el momento evidencia suficiente que apoye de manera concluyente la existencia de biomarcadores para el TDAH, lo cual sería una condición indispensable para poder aceptar su carácter biológico. Para los autores citados, la falta de atención, la hiperactividad y la impulsividad pueden considerarse consecuencias de problemas psicológicos tales como la depresión, la ansiedad, o bien, algún evento traumático, como separación de los padres, celos frente al nacimiento de un hermano, *bullying* en el colegio, entre otros. Siguiendo esta línea, Peña y Montiel-Nava (2003)⁵, además de insistir en la inexistencia de biomarcadores para el TDAH, agregan el argumento de la inconsistencia en las prevalencias del diagnóstico, que variarían desde 2% hasta 18% dependiendo de la metodología utilizada o la población estudiada. Si se considera el TDAH como un trastorno de origen biológico, la banda de prevalencia debería, según estos autores, ser más estable.

Otros autores difieren, planteando que, como se verá, las investigaciones realizadas avalan ampliamente la existencia de una significativa participación de factores genéticos en el TDAH, pero no excluyen la participación de un sinnúmero de otros factores de riesgo no biológicos, tales como edad de inicio del trastorno, nivel socioeconómico, estilos de vida, modelos educacionales, conflictos entre hermanos y padres, enfermedades, estrés prenatal por altos niveles de cortisol, situaciones puntuales desencadenantes, como por ejemplo el *bullying* en el colegio, entre muchos otros.

Una extensa bibliografía nacional e internacional⁶⁻¹¹ enfocada al estudio de factores genéticos involucrados en el TDAH parten de la conceptualización de este trastorno como una disfunción de la neurotransmisión hacia la corteza prefrontal y

los ganglios basales. Los genes candidatos más investigados han sido DRD4, DAT1, COMT, MAOA y DBH, siendo los resultados obtenidos del análisis de COMT, MAOA y DBH inconsistentes⁸. Sin embargo, un metaanálisis reciente, realizado con base en 26 estudios⁹, reveló que el alelo de 7 repeticiones del gen DRD4 (DRD4/7R) está relacionado con el TDAH (OR = 1,33, 95% CI 1,15-1,54). Por otro lado, la revisión de 34 estudios detectó una modesta, pero significativa, asociación entre el alelo de 10 repeticiones del gen DAT 1 (DAT1/10R) y TDAH (OR = 1,12, 95% CI 1,00-1,27).

Si bien el grado de asociación de los dos genes con el TDAH es leve, resulta interesante señalar que partiendo de la base que uno es un receptor deficiente (DRD4/7) y el otro un transportador eficiente (DAT1/10), la interacción entre ambos podría resultar en una acentuada depleción de dopamina de la región perisináptica, afectando la transmisión neuronal y aumentando el riesgo de padecer TDAH¹⁰. Siguiendo esta idea, nuestro grupo de trabajo organizó una investigación que duró varios años y concluyó recientemente¹¹⁻¹⁴. La información analizada se obtuvo a través de fichas clínicas de los centros asistenciales Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Hospital San Borja Arriarán y Clínica Las Condes, después que los padres de los individuos seleccionados firmaron un formulario de consentimiento informado, especificando claramente el carácter confidencial de los datos obtenidos y su utilización estricta en investigación clínica. El protocolo final fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. La muestra completa quedó conformada por un total de 96 niños de familias chilenas, pertenecientes al área Metropolitana de Santiago, de los cuales, 51 niños presentaban diagnóstico de TDAH (casos) y 45 niños, hermanos de los casos que no presentaban el trastorno, como controles. Los seis controles faltantes no se presentaron para ser examinados. La metodología utilizada tiene la ventaja de controlar, hasta cierto punto, el efecto de variables que pueden influir en los resultados tales como diferencias étnicas, nivel socioeconómico o factores del entorno familiar causantes de problemas psicológicos, que se presentan normalmente al comparar casos y controles obtenidos de la población general. Al comparar las frecuencias del alelo DRD4/7 se observó la presencia de DRD4/7 en 15 de los 50 casos diagnosticados con TDAH y en 10 de los 45 sujetos controles, no evidenciándose

diferencias estadísticamente significativas (χ^2 de Pearson, $p > 0,05$). En cuanto al alelo DAT1/10, se observó en 33 de los 51 casos con TDAH y en 24 de los 45 sujetos controles, sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas (χ^2 de Pearson, $p > 0,05$). Sin embargo, la presencia conjunta de DRD4/7 y DAT1/10 se observó en 13 de los 50 casos con TDAH y sólo en 2 de los 45 controles, resultando esta diferencia significativa (χ^2 de Pearson, $p = 0,005$) y dando origen a una razón probabilística *Odds Ratio* (OR) de 7,38 (95% IC = 1,83-29,62) sugiriendo un fuerte efecto de interacción que debería constituir un factor de riesgo 7 veces mayor que el normal para TDAH. Hemos mencionado sólo la comparación de los alelos DRD4/7R Y DAT1/10, excluyendo del análisis otros alelos del gen DRD4, tales como los alelos 2, 4, 5 y 6 y los alelos 8 y 9 del gen DAT1, basándonos en los resultados de los trabajos anteriores de nuestro grupo. Cabe mencionar que también se ha relacionado la combinación alélica DRD4/7 y DAT1/10 con un fenotipo impulsivo relacionado con alteraciones en la capacidad ejecutiva inhibitoria en adultos sanos, estando estas características conductuales claramente asociadas al TDAH¹³.

Resulta interesante contextualizar nuestros hallazgos relacionados con la genética del TDAH dentro de un marco más amplio de trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, la comorbilidad genética entre TDAH y cuatro desordenes psiquiátricos mayores: Esquizofrenia (E), trastorno bipolar (TB), trastorno depresivo mayor (TDM) y trastornos del espectro autista (TEA) fue recientemente determinada en un megaestudio, involucrando miles de casos y controles, comparando la presencia de polimorfismos nucleotídicos únicos (SNPs) entre pacientes con diferentes trastornos¹⁴. Se encontró una comorbilidad genética alta entre E y TB (46%). Para tres de los trastornos psiquiátricos (TDAH, E y TB), se pudo detectar una moderada comorbilidad genética con TDM (10%, 18% y 22% respectivamente). Llama la atención el hecho que no se encontró riesgo genético significativo compartido de TEA con TDAH, como frecuentemente se ha sugerido, pero si uno muy leve de TEA con E (2,5%). La comorbilidad genética, especialmente entre E y TB, que asciende a casi 50%, plantea que ambos trastornos comparten un importante número de genes, factor que debe tenerse en cuenta al investigar la etiología de estos desórdenes mentales.

La determinación genética de cada uno de los trastornos evaluados fue moderada, alcanzando los siguientes valores: TDAH = 28%, E = 23%, TB = 25%, TDM = 21% y TEA = 17%. Estos porcentajes son significativamente inferiores a aquellos basados en métodos cuantitativos, tales como semejanza entre mellizos y miembros familiares, que anteriormente constituían la única información disponible y que alcanzan respectivamente a 75%, 81%, 75%, 37% y 80%¹⁵. Una comparación de estos valores refleja las limitaciones metodológicas de la genética cuantitativa y permite predecir un importante avance futuro en el conocimiento y tratamiento de trastornos psiquiátricos utilizando herramientas metodológicas recientes de la genética molecular.

En esta breve revisión nos hemos referido a la determinación genética de algunos desórdenes mentales, en especial del TDAH. Cabe preguntarse qué factores evolutivos determinaron en último término la presencia de los genes responsables de estos trastornos en las poblaciones humanas. Fuera de los factores estocásticos (aleatorios) que determinan cambios de las frecuencias génicas, especialmente cuando se producen cuellos de botella demográficos, sin duda, cabe destacar la selección natural darwiniana. Desde una perspectiva evolucionista, algunos desórdenes mentales pueden, quizás, ser mejor explicados como una respuesta adaptativa a los entornos ecológicos tempranos a que estuvo expuesto el *Homo sapiens*, más que a disfunciones¹⁶. Si contextualizamos al ser humano dentro de un ambiente ancestral previo a la revolución agrícola, cuando la vida se desarrollaba en comunidades de cazadores recolectores y, tanto el peligro de ser depredados por otra especie, como la exploración del ambiente en búsqueda de alimento, era parte de la cotidianidad, rasgos como la hiperactividad, la inatención y la impulsividad evidentemente tenían un alto valor adaptativo.

Por ejemplo, la hiperactividad, entendida como un aumento en la actividad motora, podía resultar muy útil en la búsqueda eficaz de alimento a través del aumento de la conducta exploratoria. Antes de la revolución agrícola y la domesticación de animales, la escasez de alimento era habitual, por lo que aquellos individuos que presentaban mayores niveles de activación motora, probablemente, eran más exitosos en la búsqueda de alimento, en conjunto con un mayor

desarrollo de musculatura y habilidades motoras, características muy ventajosas en ambientes donde la subsistencia dependía de la capacidad física para, por un lado encontrar alimento, y por otro, defenderse o huir de los peligros existentes. La inatención conlleva problemas para concentrarse en una tarea, cambiando rápidamente de una actividad a otra. Esta característica resulta disfuncional en un entorno donde la focalización en una tarea se hace necesaria para la resolución de problemas, sin embargo, en un contexto donde el estado de vigilancia es fundamental para la detección de peligros y amenazas del ambiente, este rasgo pudo ser útil y funcional. La inatención permite realizar un escaneo general del entorno, cambiando rápidamente el foco atencional. Finalmente, la impulsividad implica la capacidad de un organismo de responder de manera relativamente rápida a ciertas señales ambientales, sin reflexionar sobre respuestas alternativas. Estas respuestas transformadas en reflejos condicionados pueden constituir una ventaja adaptativa a la hora de detectar y luego reaccionar frente a amenazas ambientales.

Resumiendo, consideramos que el TDAH es un trastorno multicausal, en el cual el factor genético constituye un factor no despreciable de riesgo. Los genes involucrados posiblemente fueron seleccionados tempranamente durante la evolución humana por conferir ventajas adaptativas importantes a sus portadores, pero probablemente, constituyen una desventaja en el presente, al menos en determinadas circunstancias. La existencia de un porcentaje importante de genes compartidos entre E y TB, como también entre otros trastornos psiquiátricos, plantea interrogantes importantes sobre las definiciones de estos basadas exclusivamente en criterios clínicos.

Referencias

1. Asociación Americana de Psiquiatría, *Guía de consulta de los criterios diagnósticos de DSM 5*. Arlington VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
2. De la Barra F, Vicente B, Saldívia S, Melipillán R. Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *ADHD Atten Def Hyp Disord* 2013; 5:1-8.
3. Faraone S, Doyle A. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adol Psychiatry Clin N Am* 2001; 10: 299-316.
4. García F, González H, Pérez M. *Volviendo a la normalidad. La invención del TDAH y el trastorno bipolar infantil*. Madrid, España: Alianza Editorial; 2014.
5. Peña JA, Montiel-Nava C. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: ¿mito o realidad? *Rev Neurol* 2003; 36 (2): 173-9.
6. Faraone S, Doyle A, Mick E, Bierderman J. Meta-analysis of association between the 7-repeat allele of the dopamine D₄ receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1052-7.
7. Rothhammer P, Lagos L, Espinoza-Parrilla Y, Aboitiz F, Rothhammer F. Variación de alelos del gen receptor de dopamina DRD4 en escolares chilenos de diferente origen étnico y su relación con riesgo de déficit atencional/hiperactividad. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1276-81.
8. Gizer I, Ficks C, Waldman I. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126: 51-90.
9. Kebir O, Joobar R. Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: A review of genetic association studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc* 2011; 261: 583-94.
10. Henríquez H, Henríquez M, Carrasco X, Rothhammer P, Llop E, Aboitiz F, et al. Combinación de genotipos DRD4 y DAT1 constituye un importante factor de riesgo en miembros de Familias de Santiago de Chile con déficit atencional. *Rev Med Chile* 2008; 136: 719-24.
11. Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Aboitiz F, Rothhammer F. Presencia de los alelos DRD4/7R y DAT1/10R en miembros de familias chilenas con síndrome de déficit atencional con hiperactividad. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1047-52.
12. López V, López J, Ortega R, Kreither J, Carrasco X, Rothhammer P, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Clin Neurophys* 2006; 117: 2540-8.
13. Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Chakraborty R, Aboitiz, et al. Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *Am J Med Gene B Neurol* 2006; 141B: 51-4.
14. Carrasco X, Daiber F, Rothhammer P, Huerta D, Andrade C, Opazo P, et al. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños aymaras: primera aproximación clínica. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1409-16.
15. Lagos L, Silva C, Rothhammer P, Carrasco X, Llop E, Aboitiz F, et al. Riesgo de déficit atencional/hiperactividad en escolares Aymaras, Rapa-Nui y de Santiago de

- Chile. Posible contribución de polimorfismos genéticos del sistema dopaminérgico. *Rev Med Chile* 2011; 139: 600-5.
16. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics* 2013; 45 (9): 984-94.
 17. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorder: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 537-51.
 18. Jensen P, Mrazek D, Knapp P, Steinberg L, Pfeffer C, Schowalter J, et al. Evolution and revolution in child psychiatry: ADHD as a disorder of adaptation. *Am Acad Child Adol Psy* 1997; 36 (12): 1672-9.