



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Identificación de endofenotipos en progenitores de
personas diagnosticadas con TDAH en la infancia.

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

Salvador Trejo García

Comité tutorial

Dra. María Esmeralda Matute Y Villaseñor (Directora)

Dra. Lourdes Ramírez Dueñas (Codirectora)

Dra. Olga inozemtseva

Agradecimientos

A mis padres, Nancy y Humberto, por su amor y comprensión.

A Nancy, mi hermana, por ser mi mejor amiga y siempre estar conmigo.

A la Dra. Esmeralda, por darme la oportunidad de formar parte de su laboratorio, por sus enseñanzas de neuropsicología e investigación y, por su guía y apoyo en la elaboración de este proyecto.

A la Dra. Lourdes, por iniciarme en la genética y su guía en la investigación, pero, sobre todo, por su paciencia y apoyo en el proceso.

A la Dra. Olga, por sus recomendaciones, observaciones y aportes a este trabajo.

Al equipo TDAH, por las productivas reuniones de trabajo y, hacer más fácil y amena la localización de los participantes de la muestra.

Al genetista Dr. José de Jesús Toscano por los análisis genéticos de la muestra.

A mis profesores del Instituto de Neurociencias, por transmitirme su conocimiento.

A Yaira, por tus consejos y apoyo; Lulú, por ayudarme a echar a andar mi proyecto; Martha, por los tensos y divertidos momentos que pasamos en el laboratorio y, a mis compañeros del laboratorio: Omar, Susana, Nanoushka, Liliana, Lucy, Hugo, Verónica y Ana Luisa por sus consejos y enseñanzas.

A mis compañeros de generación y del instituto de neurociencias por los excelentes momentos que pasamos juntos.

A todas las personas que amablemente nos apoyaron con su participación en el estudio.

Índice

Resumen.....	5
Abstract	6
Introducción	7
Capítulo 1. Antecedentes	9
1. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad	9
1.1 El diagnóstico del TDAH en Niños	10
1.2 El diagnóstico del TDAH en Adultos	11
1.3 Controversias en la definición del TDAH.....	13
1.4 Instrumentos de medición para el diagnóstico del TDAH.....	17
1.4.a Cuestionarios y Escalas.....	17
1.4.b Pruebas Neurocognitivas	17
1.5 Prevalencia del TDAH	21
1.6 La comorbilidad en el TDAH	22
1.7 Repercusiones en la vida adulta de las personas con TDAH.....	23
1.8 Etiología del TDAH.....	24
1.8.a Factores hereditarios (genéticos).....	25
1.8.b Factores no hereditarios	26
2. Genética del comportamiento	28
2.1 Biología molecular del TDAH.....	29
2.2 Genes candidato del TDAH.....	30
2.2.a Genes candidato de Dopamina para el TDAH	30
2.2.b Relación del gen DRD4 y el TDAH.....	33
2.2.c Frecuencia alélica del VNTR de 48 pares de base del III exón del gen DRD4.	34
3. Endofenotipos del TDAH	35
3.1 Definición de Endofenotipo	35
3.2 Endofenotipos posibles en TDAH.....	37
3.3 Relación entre atención sostenida y el gen DRD4en TDAH	42
3.4 Trabajos de endofenotipos con familiares de personas con TDAH	44
Capítulo 2. Planteamiento del Problema	45
1. Objetivo General	46

1.1 Objetivos Específicos.....	46
2. Hipótesis general.....	46
2.1 Hipótesis específicas:	46
Capítulo 3. Metodología.....	48
1. Participantes.....	48
2. Materiales	49
2.1 Cuestionario de TDAH – DSM IV (Barrios & Matute, 2006).	49
2.2 Escala Wender Utah (Ward, Wender, & Reimherr, 1993) adaptada por (Rodriguez- Jimenez, et al., 2001).....	50
2.3 Escala Wechsler de inteligencia para adultos WAIS-III (Wechsler, 2006).....	50
2.4 Historia Clínica.....	51
2.5 Prueba de atención sostenida.....	51
2.6 Análisis genético.....	53
3. Variables.....	54
4. Procedimiento.....	54
5. Análisis estadístico	56
6. Consideraciones éticas.....	57
Capítulo 4. Resultados.....	58
1. Síntomas de TDAH en progenitores de personas con TDAH en la Infancia	58
1.1 Puntuaciones del cuestionario TDAH-DSM IV de Barrios y Matute (2006)	58
1.2 Puntuaciones de la escala Wender Utah (WURS).	59
2. Distribución genotípica de los polimorfismos del gen DRD4	60
3. Atención Sostenida - Continuous Performance Test (CPT).....	62
4. Comparación de grupos 7r+ y 7r- de la prueba de atención sostenida (CPT).....	63
5. Análisis de posibles covariables edad, escolaridad (años de estudio) y CI.	65
6. Correlación entre puntajes de la CPT y los síntomas de TDAH.	66
7. Comparación entre grupos 7r+ y 7r- en cuestionarios de TDAH en la infancia y la actualidad.....	66
Capítulo 5. Discusión.....	68
1. Limitaciones	73
2. Conclusiones.....	75
Bibliografía	76
Anexos.....	88

Resumen

Objetivo. El objetivo de este trabajo fue caracterizar un endofenotipo del TDAH en padres de personas diagnosticadas con TDAH en la infancia, con la relación del desempeño en una tarea de atención sostenida (CPT), un polimorfismo del gen DRD4, síntomas de TDAH en la actualidad y en la infancia. **Metodología.** Se determinó la presencia del polimorfismo de 7 repeticiones (7r+) o ausencia (7r-) del gen DRD4 en 30 padres de personas con TDAH en la infancia. Después con una tarea de atención sostenida (CPT) se analizaron los errores por comisión, errores por omisión, tiempo de reacción promedio en respuestas correctas y en erróneas por comisión, variabilidad del tiempo de reacción en respuestas correctas y detectabilidad. Además se indagó a través de cuestionarios, la presencia y frecuencia de síntomas de TDAH en la actualidad y en la infancia. Se realizaron comparaciones entre los grupos formados por la presencia o ausencia del polimorfismo 7r con las 6 medidas del CPT y los síntomas de TDAH en la actualidad y en la infancia, así como también correlaciones entre los síntomas de TDAH y las 6 medidas de la CPT. **Resultados.** El grupo 7r+ tuvo, de forma significativa, mayor cantidad de respuestas erróneas por comisión en la CPT en comparación con el grupo 7r-. También se observó en ellos mayor incapacidad para discernir estímulos objetivos aunque este efecto no se mantuvo después de la corrección para la edad. Con respecto a las medidas de la CPT restantes y a los síntomas de TDAH en la infancia y en la actualidad, no se observó diferencia entre los grupos, así como tampoco se observó alguna relación entre las medidas de la CPT y los síntomas reportados en los cuestionarios de TDAH en la infancia y en la actualidad. **Conclusiones.** Estos resultados muestran la influencia del polimorfismo 7r del gen DRD4, modulado por la edad, en el desempeño en una tarea de atención sostenida de padres de personas con TDAH en la infancia, aun cuando no cumplían con el número de síntomas necesarios para obtener el diagnóstico de TDAH.

Palabras clave: TDAH, endofenotipos, CPT, DRD4, adultos.

Abstract

Objective. The aim of this study was to characterize an endophenotype of ADHD with parents of people with ADHD at childhood, through the relation between the performance on a sustained attention test (CPT), polymorphisms of the DRD4 gen, actual ADHD symptoms and childhood behaviors related to ADHD. **Methods.** We determined the presence (7r+) or absence (7r-) of the 7 repeats polymorphism in 30 parents of people with ADHD at infancy. These participants were then assessed on a sustained attention test to get the measures of: commission errors, omission errors, the reaction time of correct answers, the reaction time of commission errors, variability of the reaction time of correct answers and detectability. Furthermore, through scales of ADHD symptoms we ask for the presence and frequency of ADHD symptoms in childhood and adulthood. Participants with and without at least one 7-repeat allele, were compared in the six measures of the CPT and in the number of ADHD symptoms in childhood and adulthood, and then correlated the CPT measures with the symptoms of ADHD in childhood and adulthood. **Results.** The 7r+ group had significantly more commission errors than the 7r- group. The 7r+ group also had lower capacity to detect the target in the test, detectability, but this difference was lost when we corrected for the age. The rest of the CPT measures and the number of ADHD symptoms in childhood and adulthood didn't show any difference between groups, neither any correlation between the CPT measures with the ADHD symptoms. **Conclusions.** These results show how the 7r polymorphism of the DRD4 gen, modulated by age, influence on the performance in a sustained attention task (CPT) of parents of people with ADHD in childhood, even when they didn't report the number of symptoms to have ADHD.

Key words: ADHD, endophenotype, CPT, DRD4, adults.

Introducción

El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), según el DSM-IV, es un trastorno, de inicio temprano en la infancia, caracterizado por la presencia de conductas relacionadas con la inatención, la hiperactividad y la impulsividad, que repercute en aspectos académicos, laborales e interpersonales de los afectados. El impacto de este trastorno en la sociedad es considerable, ya que su prevalencia es alta en la infancia y, se ha observado que, en muchos casos, el trastorno persiste hasta la edad adulta. Por su etiología, el TDAH es multifactorial, ya que es necesario contar con factores genéticos y ambientales para presentarlo y, se ha observado de alta heredabilidad, por lo que los parientes más cercanos a una persona afectada tendrán mayor probabilidad de presentar características del TDAH, en comparación con la población general.

Los estudios para determinar la base genética del TDAH han prestado mayor atención a los genes involucrados con la red de neurotransmisión de dopamina, por la efectividad del tratamiento farmacológico para el TDAH que actúa sobre esta red, y los resultados han sido variados, sin llegar a conclusiones contundentes. Una posible explicación a la variabilidad de los resultados es que se ha trabajado con el diagnóstico del TDAH como fenotipo a seguir, pero este trastorno tiene una alta complejidad genotípica (múltiples loci génicos) y fenotípica (clínicamente heterogéneo), por lo que puede haber muchos genes que generan diferentes condiciones del mismo trastorno. Debido a esta complicación, se ha decidido caracterizar los fenotipos intermedios o endofenotipos, donde se busca la relación de una característica del TDAH con un gen particular, la cual debe encontrarse también en parientes cercanos al afectado, aunque éstos no hayan desarrollado el TDAH. Esto posibilita identificar la relación entre desviaciones neurobiológicas y neuropsicológicas, para generar la unión de marcadores biológicos con pruebas neuropsicológicas. Dado lo anterior, nos hemos preguntado si es posible establecer un endofenotipo del TDAH en parientes cercanos a alguien con el trastorno, a través de la relación de una prueba neuropsicológica, los síntomas del TDAH y los polimorfismos de un gen asociado al TDAH.

El propósito de este trabajo es establecer un endofenotipo de TDAH en padres de niños con TDAH, con el objetivo de conocer cómo la patología cursa en las familias,

entender la magnitud del impacto biológico e identificar factores de riesgo para el TDAH. Para esto se comparó el desempeño en una tarea de atención sostenida a padres de personas con diagnóstico de TDAH en la infancia, con diferentes polimorfismos del gen DRD4 y, se buscó la relación del desempeño en la CPT con los síntomas de TDAH de los padres.

En la primera parte del trabajo se encuentra una revisión sobre el TDAH, como la definición, la evaluación, el diagnóstico en niños y adultos, los aspectos genéticos del mismo, así como también se encuentra la definición y estructuración de un endofenotipo. En la segunda parte se abordan los aspectos metodológicos de la investigación, los resultados y la discusión de los mismos, para cerrar con la conclusión.

Capítulo 1. Antecedentes

1. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

La definición del TDAH, en la que se determinan las conductas (o síntomas) principales que caracterizan este trastorno, es el producto del trabajo de distintos investigadores por más de 100 años (Lange, Reichl , Lange, Tucha, & Tucha, 2010). No obstante, en comunicados recientes, el diagnóstico sintomático se considera incompleto, ya que en la actualidad se busca la relación biológica y comportamental de los trastornos con aspectos genéticos, estudios de imagen y ciencia cognitiva, cosa poco sencilla y que ha provocado críticas por su carencia en la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Insel, 2013).

Por lo anterior, nos parece adecuado iniciar con una definición con los aspectos que subyacen las conductas características del TDAH, por lo que según Barkley(1998), el TDAH es un *“un desorden específico del desarrollo visto tanto en niños como en adultos, el cual comprende déficits en la inhibición de la conducta, en la atención sostenida, en la resistencia a la distracción, y en la regulación del nivel de actividad de acuerdo a las demandas de la situación (hiperactividad o inquietud).”*

Para fines clínicos (de diagnóstico), el TDAH es un trastorno caracterizado por la presencia de conductas relacionadas con la hiperactividad, la impulsividad y la inatención, que afectan la vida de la persona y que no son mejor explicadas por otra condición (trastorno del ánimo, ansiedad, etc.), de acuerdo con la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)(American Psychiatric Association, 2013). Es importante mencionar que este trabajo se realizó antes de la publicación del DSM-5, por lo que la definición del TDAH empleada es la del DSM-IV-TR, no obstante resaltamos que las diferencias entre los dos criterios, con respecto a los síntomas, son escasos (American Psychiatric Association, 2005; American Psychiatric Association, 2013).

1.1 El diagnóstico del TDAH en Niños

El diagnóstico se realiza con base en 5 criterios mencionados en el DSM-IV-TR(American Psychiatric Association, 2005):

Criterio A) Un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad/impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar.

Criterio B) Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.

Criterio C) Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej. En la escuela (o trabajo) y en casa).

Criterio D) Debe haber pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

Criterio E) Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej. Trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

Algunos criterios cuentan con aspectos específicos que es necesario explicar, como:

En el criterio A se presenta un listado de síntomas específicos: 9 de inatención (A1), 6 de hiperactividad y 3 de impulsividad (A2). La frecuencia y combinación de los síntomas establecen los tres subtipos del TDAH: 1) predominio del déficit de atención (DA); 2) predominio hiperactivo-impulsivo (HI); y 3) tipo combinado (C). Entonces, para ubicar a una persona en algún subtipo primero sumamos los síntomas observados y después les clasificamos por subtipo: si de los síntomas de DA presenta por lo menos seis pertenece a este subtipo, de igual manera se procede con los síntomas de HI; ahora, si la persona presenta 6 ó más síntomas de DA y 6 ó más de HI (en conjunto) pertenece el subtipo combinado (C) (American Psychiatric Association, 2005).

En el criterio C, dada la variabilidad en el control de los recursos atencionales de acuerdo al contexto se requiere recolectar información del comportamiento en casa y la escuela o trabajo, ya que es común el empeoramiento de los síntomas ante situaciones carentes de atractivo o que exigen un esfuerzo mental. Además, los síntomas pueden disminuir en contextos donde la persona sea constantemente incentivada, tenga un control

estricto o esté en una situación de uno a uno (como el consultorio) y, sobre todo, porque los síntomas se incrementan en situaciones de grupo (salón de clases o la zona de trabajo) (American Psychiatric Association, 2005).

En resumen, los criterios se deben observar de la siguiente forma: Reunir la cantidad necesaria de síntomas del criterio “A” (ser clasificados en un subtipo), los síntomas deben presentarse antes de los siete años de edad, afectar en por lo menos dos ambientes diferentes y en distintas áreas de vida de la persona. Además, que los síntomas no sean mejor explicados por otro trastorno.

En el DSM-IV-TR se explica que el TDAH en la vida de una persona inicia desde temprana edad; sin embargo, se pide cautela al momento de hacer el diagnóstico, ya que es hasta los primeros años escolares donde se pueden observar de forma más clara los síntomas del TDAH y, de forma contraria, los DA pueden pasar inadvertidos durante la infancia. En muchos casos, los síntomas se pueden mantener estables durante la adolescencia y atenuarse mientras avanza en edad y, en una minoría persisten los síntomas hasta la adultez (American Psychiatric Association, 2005).

1.2 El diagnóstico del TDAH en Adultos

El diagnóstico del TDAH en personas adultas se realiza bajo los mismos criterios diagnósticos utilizados en la población infantil (American Psychiatric Association, 2005). Sin embargo, se deben tomar en cuenta las diferencias diagnósticas entre niños y adultos, puesto que los síntomas a observar no son los mismos, ya que se modifican con la edad (Valdizán & Izaguerri-Gracia, 2009); por ejemplo, la hiperactividad en la mayoría de los casos disminuye y las disfunciones ejecutivas y la inatención permanecen, siendo estas dos últimas el corazón de los síntomas del TDAH en la adultez (Ginsberg, Hirvikoski, & Lindfors, 2010). Además es importante considerar la adaptación de los adultos con TDAH a los síntomas, ya que durante el desarrollo generan estrategias para compensar las dificultades (Kooij, et al., 2010). Por lo que se analizarán los dos criterios del DSM-IV-TR en donde se presentan mayores diferencias entre el diagnóstico infantil y en adultos:

En el criterio “A” del DSM-IV-TR, donde se enlistan los síntomas del TDAH, se menciona que, para adultos y adolescentes, los síntomas de hiperactividad se expresan como sentimientos de inquietud y dificultades para realizar actividades sedentarias

tranquilas (American Psychiatric Association, 2005). En otros trabajos refieren que la hiperactividad en adultos se observa más como hablar demasiado, manifestar una sensación de inquietud interna o bien una incapacidad para relajarse (Kooij, et al., 2010) y, en algunos casos, se puede observar una incapacidad para mantenerse sentado y, si la situación se los exige, se les nota incómodos o nerviosos (golpeteando la mesa con pies o manos, etc.) (Trott, 2006).

La impulsividad genera adultos impacientes, que actúan sin meditar en consecuencias, interrumpen a los demás en las pláticas, presentan cambios de trabajo con mayor frecuencia que el promedio, realizan compras impulsivas e inician mayor cantidad de relaciones interpersonales por impulso, en comparación con personas sin TDAH (Kooij, et al., 2010; Trott, 2006).

Los síntomas de inatención se observan como conductas desorganizadas persistentes, las personas con estos síntomas manifiestan un aburrimiento constante, tienen dificultades para tomar decisiones, son carentes de visión a futuro y presentan una alta propensión al estrés (Kooij, et al., 2010). Además, la carencia de atención a detalles les lleva a tener que re-leer textos varias veces (exigiéndoles más tiempo), olvidar citas o actividades y perder el hilo en conversaciones, todo lo anterior les ocasiona problemas sociales y sobre todo en el trabajo (Trott, 2006; Asherson, Chen, Craddock, & Taylor, 2007).

Asherson et al (2012) señalan que algunos de los síntomas más observados en adultos no se mencionan en el DSM-IV-TR, como: procrastinación, problemas en el manejo de tiempo, alta sensibilidad a la frustración, umbral bajo al aburrimiento y problemas de sueño.

Con respecto al criterio “B” del DSM-IV-TR, es complicado diagnosticar a personas adultas, ya que se debe demostrar la presencia de los síntomas en la infancia y comprobar su persistencia en la adultez (Comings, Chen, Blum, Mengucci, Blum, & Meshkin, 2005). Es posible que adultos con síntomas de TDAH no cumplan el criterio diagnóstico “B” debido a falta de información o porque no lo presentó en la infancia y, se le ubicaría como “TDAH no especificado”, por otro lado si fue diagnosticado en la infancia pero en la actualidad no cumple con la cantidad necesaria de síntomas para ser clasificado, se le diagnostica como “remisión parcial” (American Psychiatric Association, 2005).

Por esto es importante considerar los reportes del paciente y de las personas cercanas a éste, sobre todo si son los padres del afectado. Así como también, debemos considerar otro tipo de información valiosa, como los antiguos reportes escolares que contengan comentarios acerca de su comportamiento y boletas de calificaciones (Trott, 2006).

1.3 Controversias en la definición del TDAH

La definición del TDAH en el DSM-IV-TR es una de las más empíricas que han existido con respecto a este trastorno (Lange, Reichl, Lange, Tucha, & Tucha, 2010) por lo que se refiere más a conductas observables y no al origen de éstas, por esta razón existen modelos que intentan explicar el porqué de las conductas (Servera-Barceló, 2005) y es en este nivel donde se encuentra la controversia, ya que algunos lo ven como un trastorno de atención y otros como un trastorno de autorregulación (Nigg, 2005) por lo que se analizará cada una de estas vertientes:

- 1) La autorregulación es la capacidad de controlar impulsos y bajo el modelo de Barkley (1997) representa los medios por los que un individuo se administra con el fin de alcanzar sus objetivos. Involucra tres aspectos: (1) cualquier acción del sujeto que lo dirija a (2) cambios en su comportamiento para (3) generar cambios en consecuencias futuras y, esta dirección a metas está relacionada con las funciones ejecutivas, que se definen como aquellos procesos neuropsicológicos que se necesitan para sostener la resolución de problemas hacia un objetivo, por lo que están relacionadas con la autorregulación o control inhibitorio (Barkley R., 2012).

Barkley (1997) define al control inhibitorio como tres procesos interconectados: la inhibición de respuestas preponderantes, la inhibición de respuestas en marcha y el control de interferencia; estos procesos permiten que funciones ejecutivas como memoria operativa (mantener información en la mente), regulación (de afecto, motivación y arousal), discurso internalizado (reflexión) y reconstitución (análisis y síntesis del comportamiento) puedan efectuarse. Así como a su vez estas funciones tienen un efecto directo o causal sobre el control

motor (inhibición de respuestas irrelevantes, dirección a metas y control del comportamiento mediante discurso interno).

Servera-Barceló (2005) esquematiza como la afectación del control inhibitorio y las funciones ejecutivas en el modelo de autorregulación puede desencadenar alteraciones en el comportamiento del individuo (revisar fig. 1), y así generar los síntomas relacionados con el TDAH.

- 2) Con respecto a la atención, Michael Posner(1990) la define como un sistema diferenciado de control del procesamiento mental, a la par de los sistemas motores y sensoriales, y la ubica como un esfuerzo neurocognitivo que precede a la percepción, a la intención y a la acción. Por lo que de acuerdo con este autor la atención es una red especializada que lleva acabo funciones como: lograr y mantener el estado de alerta, orientar hacia eventos sensoriales y controlar sentimientos y pensamientos (Posner & Fan, In Press). En el modelo de redes atencionales se consideran tres distintos mecanismos neuronales separados que interactúan entre sí: la red de orientación, la red de alerta y la red ejecutiva (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, & Posner, 2002):
 - a) Orientación: es un proceso de foveación para obtener una mayor eficacia de discriminación del estímulo, lo que se traduce como la habilidad para seleccionar información específica entre múltiples estímulos sensoriales (Posner M. , 1990). Está asociada con los lóbulos frontales y parietales (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, & Posner, 2002). Además forma parte del sistema neuromodulador colinérgico (Raz & Buhle, 2006).
 - b) Ejecutiva: es el control y reclutamiento de las áreas posteriores. Se necesita en situaciones como planeación, toma de decisión, detectar errores, aunque particularmente en monitoreo y solución de conflictos (Posner & Fan, In Press). Se ha asociado con el área frontal (cingulado anterior) y la corteza prefrontal lateral (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, & Posner, 2002). Ha sido asociado con el sistema neuromodulador dopamina (Raz & Buhle, 2006).
 - c) Alerta (vigilancia o atención sostenida): mantiene y prepara al organismo para procesar señales de mayor prioridad, lo que nos ayuda a tener una mayor velocidad para responder ante estímulos, pero menor precisión (Posner M. ,

1994; Posner M. , 1990). Se ha asociado con las regiones frontales y parietales del hemisferio derecho, y lo relacionan con el sistema de noradrenalina (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, & Posner, 2002).

Berger y Posner(2000) en relación con al modelo de autorregulación (donde el corazón del TDAH son las funciones ejecutivas, y que en el desarrollo normal los niños cambian de señales externas a internas para guiar el comportamiento) argumentan que *aun cuando se conceptualicen como funciones ejecutivas, las funciones incluidas por Barkley forman parte de la red atencional ejecutiva y al igual que él, ellos consideran que los síntomas desinhibitorios del TDAH son secundarios a un déficit de control (red) ejecutivo*. Así como también asocian su red de alerta, relacionada con el estado de vigilancia y preparación para reaccionar, con los déficits de alerta en el TDAH.

El déficit en la atención sostenida se ha relacionado con el TDAH para discriminar a las personas con el diagnóstico de los que no lo tienen (Tucha, Tucha, Laufkötter, Walitza, Klein, & Lange, 2008; Pineda, et al., 2011). Ya que esta atención se requiere por un largo periodo de tiempo, y las personas con TDAH muestran errores por fatiga, así como también por perturbaciones de la atención selectiva debido a una falta de filtraje de estímulos (Ben azouz, Dellagi, Kebir, & Tabbane, 2009). Se puede explicar desde el modelo de autorregulación de Barkley como: un déficit en la persistencia dirigida hacia un objetivo. Ya que en estas tareas el individuo debe sostener por sí mismo los objetivos, cuando sienta cansancio o monotonía, sin motivación externa. Lo cual se ha explicado que sería un déficit en personas con TDAH, con los problemas de generación y mantenimiento de conductas orientadas hacia un objetivo (Servera-Barceló, 2005).

A manera de conclusión, a pesar de que se entienda que los déficits centrales del TDAH son atencionales, en un análisis del origen de los síntomas, el trastorno se explica mejor por la auto-regulación y, aunque el modelo atencional de Posner(1990) expliquen los síntomas en función de un déficit en la red ejecutiva, ésta conserva la misma idea de una disfunción ejecutiva del TDAH, de la misma manera que lo hace la teoría de disfunción en la autorregulación e inhibición de Barkley(1997).

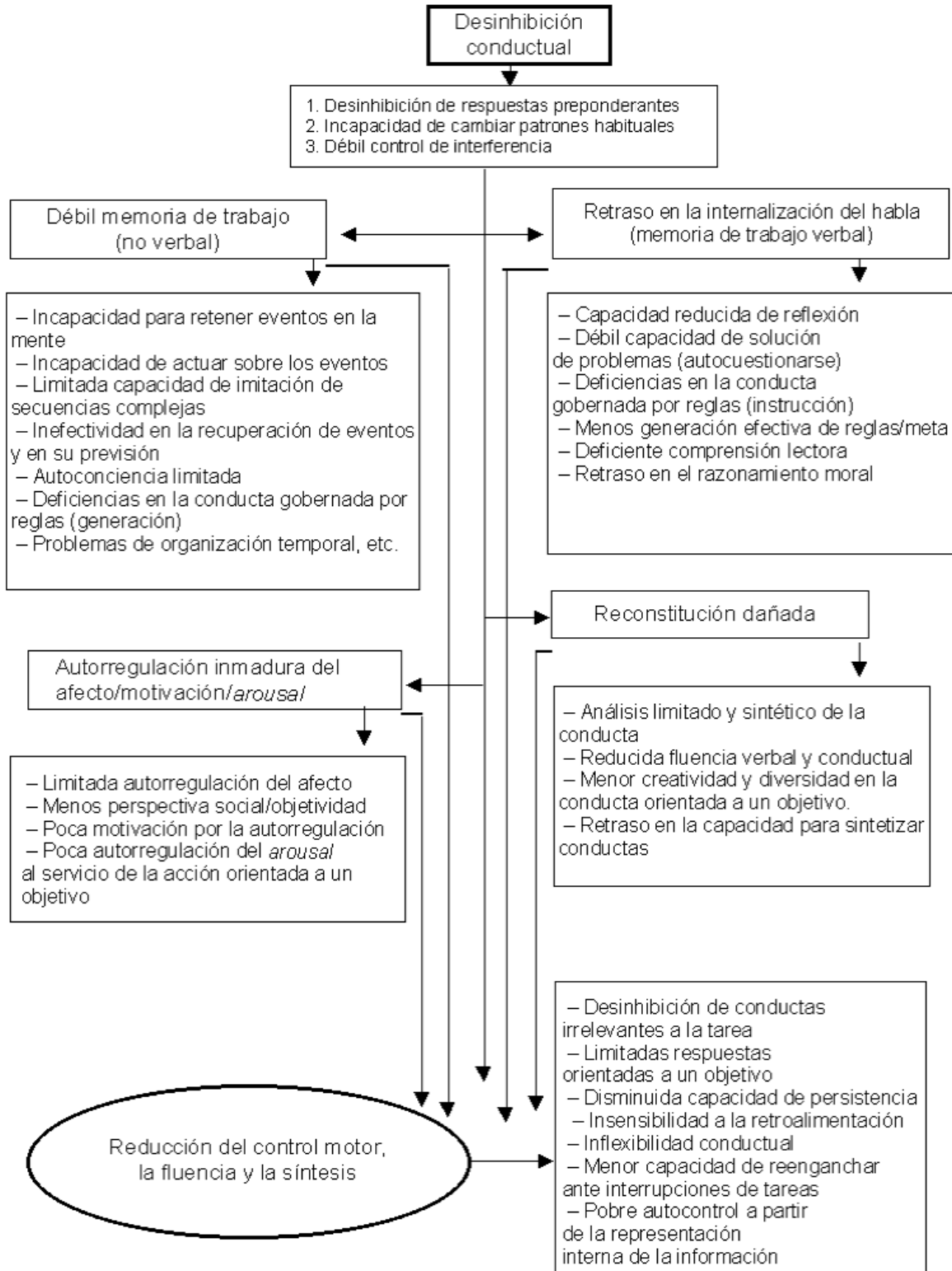


Fig.1 modelo de autorregulación de Barkley, tomado y modificado de Servera-Barceló (2005)

1.4 Instrumentos de medición para el diagnóstico del TDAH

1.4.a Cuestionarios y Escalas - El registro de los síntomas de TDAH en población adulta e infantil se realiza con cuestionarios, escalas o entrevistas semi-estructuradas que pueden ser auto-aplicadas o aplicadas por el evaluador. Como se enlista en el Cuadro 1 se utilizan: 1) Historias clínicas, con las que se explora sobre la vida de las personas en búsqueda de conductas relacionadas con el TDAH, 2) Escalas que valoran síntomas actuales y, 3) Escalas retrospectivas en las que se evalúa la presencia de síntomas de TDAH en la infancia (Ramos-Quiroga, Bosch-Munsó, Castells-Cervelló, Nogueira-Morais, García-Giménez, & Casas-Brugué, 2006).

Cuadro 1. Cuestionarios para el registro de síntomas de TDAH en adultos, tomado de (Ramos-Quiroga, Bosch-Munsó, Castells-Cervelló, Nogueira-Morais, García-Giménez, & Casas-Brugué, 2006)

Historia Clínica General
Entrevista diagnóstica de TDAH para adultos de Conners (CAADID)
Evaluación de síntomas actuales
Entrevista para TDAH adultos de Barkley
Escala de síntomas de TDAH (<i>ADHD rating Scale IV</i>)
Escala de auto-reporte para adultos (ASRS)
Escala de TDAH para adultos de Conners (CAARS)
Evaluación retrospectiva de síntomas de TDAH en la infancia
Escala de síntomas Wender Utah (WURS)
Escala de síntomas de TDAH (<i>ADHD Symptom Rating Scale</i>)

1.4.b Pruebas Neurocognitivas - Evalúan habilidades mentales, como la inhibición y la atención de las personas, a través de paradigmas experimentales. Lo que se busca con estas pruebas es relacionar bajos desempeños, en algunos de estos paradigmas, con los síntomas de trastornos, como el TDAH. Para el caso del TDAH, los déficits centrales son inhibición y atención (Barkley, et al., 2002), por lo que a continuación detallaremos los paradigmas experimentales que les evalúan.

a) Evaluación de la inhibición y funciones ejecutivas en el TDAH

La inhibición es la capacidad para reprimir algún comportamiento, pensamiento o emoción, Nigg(2000), en su revisión del concepto y su evaluación, clasificó los tipos de inhibición en: cognición o motora y la de procesos atencionales automáticos y, a su vez, estos se dividen como podemos observar en el cuadro 2.

Por ejemplo, Roberts, Fillmore y Milich(2011) analizaron con un rastreador ocular la capacidad de inhibir respuestas a estímulos visuales en personas con TDAH, y reportaron un déficit en el control inhibitorio intencional, que se distingue del involuntario por su inhibición de forma consciente y no solamente por filtrado de estímulos no relevantes.

Cuadro 2. Clasificación de los tipos de inhibición, así como también el correlato neural y la prueba de evaluación. Tomado y modificado de Nigg (2012)

Inhibición	Prueba	Correlato neural
<hr/> inhibición cognitiva o motora <hr/>		
control de interferencia	<i>Stroop</i>	c. anterior - dorsolateral prefrontal-ganglio basal
inhibición cognitiva	Ignorar pensamientos	cingulado anterior-prefrontal-corteza asociación
inhibición comportamental	<i>stop task</i>	prefrontal orbital y lateral
oculomotora	antisácadas	corteza orbitofrontal
<hr/> inhibición de atención <hr/>		
estímulos recientes	inhibición de retorno	colículo superior - cerebro medio
información de lugares no atendidos	___ orientación atencional	___ corteza de asociación posterior

Con respecto a las funciones ejecutivas, las pruebas más características asociadas con el TDAH son: *stop signal*, *stroop*, torres de Londres/Hanoi, *Spatialspan*, *Wisconsin cardsort*, fluidez y laberintos (Cuadro 3) (Nigg, 2005).

b)Evaluación de la Atención en el TDAH

Michael Posner(1990) define a la atención como un sistema donde confluyen tres redes independientes (alerta, orientación y ejecutiva), por esto al evaluarla se utilizan pruebas cognitivas en las que se valora cada red por separado:

- a) La red de alerta, de la que forma parte la atención sostenida (vigilancia o concentración), se mide por la rapidez y exactitud en detectar estímulos infrecuentes entre estímulos repetidos como la CPT (ver cuadro 3) (Rebollo & Montiel, 2006). Estudios funcionales han señalado al circuito frontoparietal derecho como el sustrato neural de esta red (Pardo, Fox, & Raichle, 1991).
- b) La red de orientación se evalúa con la tarea de orientación espacial, donde se presenta una señal y la persona esperará el siguiente estímulo a seguir (ver cuadro 3). Esta red está asociada con los lóbulos frontales y parietales (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, & Posner, 2002).
- c) La red ejecutiva se estudia con tareas de conflicto (Stroop) (ver cuadro 3), que activa el área frontal (cingulado anterior) y la corteza prefrontal lateral (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, & Posner, 2002).

El trabajo con pruebas neurocognitivas es importante para: 1) saber si el déficit en cuestión es relevante para el desarrollo del trastorno, 2) diferenciar al TDAH de otros trastornos, con un déficit específico y 3) apoyar al diagnóstico del TDAH. El objetivo de esto se reduce a dos cosas principales: a) Precisar la prevalencia en distintas poblaciones con medidas objetivas y no descansar tan solo en el diagnóstico sintomático y b) implementar un adecuado tratamiento, ya que al detectar el déficit principal en una persona con TDAH es más claro el objetivo para iniciar la terapia.

Cuadro 3. Tareas neuropsicológicas para evaluar TDAH. Tomado y modificado de (Nigg, 2005).

Continuous Performance Test / Tarea de desempeño continuo	La CPT tiene distintas presentaciones, aunque su elemento común es responder a un objetivo en un periodo de tiempo (15 minutos o más). Por ejemplo, la computadora puede mostrar una letra diferente cada 2 segundos, pero cuando una "X" aparezca precedida de una "A" se debe presionar el botón de respuesta. El objetivo aparece solo un 25% o menos en la prueba. La detección exitosa de un objetivo raro entre varios no-objetivos es un índice de vigilancia. La teoría de detección de señal, puede usarse para computar un parámetro llamado <i>d'</i> , que combina aciertos y errores para calcular la sensibilidad de la señal. Aunque de las comisiones y omisiones y calcular un parámetro llamado <i>beta</i> , que significa las repuestas sesgadas (tendencia a sobre-responder o a responder por debajo de lo esperado).
Go/No-Go	Lo inverso al CPT, debemos suprimir la respuesta en un muy constante "no-go". En una típica versión se presentan estímulos al azar (ejemplo una "A" y una "B" o dos diferentes diseños visuales). Se le pide al niño responder cuando vean una "A" pero no cuando vean una "B", la "A" se presenta más seguido para crear un patrón de respuesta o preponderancia hacia la respuesta. Los errores en responder a "B" se toman como un índice de falla de control inhibitorio. En la versión "rango de evento", el rango en el que el estímulo se presenta es variado (cada 1 o 4 o 8 segundos), entre más rápidos sean, muestran mayor activación de parte del niño, después llegan a ser muy rápidos y llegan a declinar. Por lo que un niño con TDAH se espera que llegue a un acercamiento de desempeño normal más cercano al rápido.
Stop Task /prueba de represión de una respuesta	Se presentan los estímulos "X" y "O" con la instrucción de presionar un botón lo más rápido posible, dependiendo de qué letra aparezca, creando una tendencia preponderante a responder entre las pruebas. En una minoría de ensayos (25%), se da una señal que indica que no se debe responder. El tiempo del tono es variado para estimar la velocidad del proceso de inhibición. Información fisiológica indica que están envueltos un proceso cognitivo y un proceso periférico motor. La respuesta se puede interrumpir a pesar de que los nervios periféricos ya mandaron la señal al proceso motor. Al medir la habilidad inhibitoria, calculan el tiempo de reacción de la señal stop y un algoritmo para el SSRT.
Antisacada	Tarea oculomotora donde el movimiento de ojos está monitoreado. En cada tarea, aparece una señal en la periferia visual creando una respuesta refleja para mover los ojos hacia la señal. Ese reflejo es difícil de inhibir, en algunos bloques se pide: no mover los ojos hacia la señal, que retrasen el movimiento o que muevan los ojos lejos de la señal. Ver la señal son errores, así como también las anticipaciones pre-señales y son índices de inhibición de la habilidad o habilidad para reprimir la respuesta motora.
Stroop	Es una tarea clásica que tiene dos o tres condiciones, dependiendo del diseño. La forma usual es nombrar lo más rápido posible la tinta del color de unas "x". La velocidad en esta tarea es comparada con la velocidad de la tarea de interface. En otra, se les pide a los niños nombrar lo más rápido posible el color de la tinta en una secuencia de palabras, donde cada palabra indica un color diferente al de su tinta. Como la lectura de la palabra es más rápida, es más automático el proceso de nombrar el color. Niños y adultos normales tienden a hacer más lenta la lectura en la condición de interferencia.
Orientación Espacial	Es llamada la tarea de orientación de Posner. El niño fija sus ojos en el centro de la computadora. La instrucción es presionar un botón, lo más rápido posible, cuando vean el objetivo aparecer en el lado izquierdo o de derecho de su periferia. El objetivo es precedido por una señal de aviso, que puede ser correcto o incorrecto en el espacio visual. El grado de tiempo de reacción para el blanco baja por las señales incorrectas y se interpreta como un índice de control inhibitorio, aunque el tiempo de reacción lento puede deberse a la falla de muchos mecanismos atencionales más que la inhibición.
Torres	Existen muchas tareas de torres (de Londres y la de Hanoi). La idea es que los discos o pelotas deben ser movidos entre picos acorde a ciertas reglas, para llegar a otro arreglo. La tarea requiere visualización de movimientos en avance y se diseña para memoria de trabajo visual y de secuenciación.
Spatialspan	Típicamente se le pide a un niño recordar la secuencia de una serie de formas o locaciones. Por ejemplo, la tarea <i>finger-windows</i> pide a los niños tocar un lápiz en una serie de lugares en un correcto orden sobre un papel. Después de ver como lo hizo el examinador.
Wisconsin CardSort	Es una prueba clásica para medir funciones ejecutivas. El niño debe emparejar el diseño de una tarjeta en una serie de tarjetas, estas incluyen diferentes formas y colores variables. Por lo que el niño debe decidir entre varias tarjetas cual es la correcta entre color, número o forma. Después de 10 correctas cambian las reglas, y después las siguientes 10 correctas serán diferentes, son 6 categorías. La prueba requiere memoria de trabajo, abstracción, habilidades de cambio de tarea. Activa la corteza pre frontal.
Fluency / Fluidez	Se les pide a los niños pensar cuantas palabras les sea posible en un limitado periodo de tiempo, con ciertas reglas. Por ejemplo sobre animales, o palabras que empiecen con "C".
Laberintos	Se le pide al niño que lo haga de forma precisa y rápida, mostrando la habilidad visual de laboratorios. La tarea requiere planeación mental así como un control motor.

1.5 Prevalencia del TDAH

Establecer un consenso estadístico preciso sobre la morbilidad del TDAH es una tarea complicada. Una de las posibles explicaciones es que se han encontrado discrepancias metodológicas entre los principales manuales diagnósticos (CIE10 y DSM-IV), ya que en un estudio estimaron la prevalencia con ambos manuales y se observaron prevalencias diferentes en la misma población (Cardo, Servera, Vidal, De Azua, Redondo, & Riutort, 2011). Además, estos criterios diagnósticos, no cuentan con instrucciones precisas sobre cómo combinar la información aportada por los padres y maestros y, se considera importante, debido a que en diferentes estudios han reportado diferencias significativas cuando se incluye una o dos fuentes de la presencia de síntomas (Faraone, Sergeant, Gillberg, & Biederman, 2003).

Se han hecho estudios con muestras de diferentes rangos de edad y diferentes tipos de poblaciones, para observar si el TDAH afecta más a cierta edad o población, por lo que daremos distintos resultados de algunos estudios:

Estudios con niños: En Estados Unidos, según el DSM-IV, se ha observado una prevalencia del 3-7% (American Psychiatric Association, 2005) y, en un meta análisis realizado en 2007 se estimó una prevalencia a nivel mundial de 5.29% (Polanczyk, Silva de Lima, Lessa Horta, Biederman, & Rohde, 2007). Con respecto a la población mexicana, en el laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística del Instituto de Neurociencias, CUCBA de la Universidad de Guadalajara, el Maestro Omar Barrios desarrolló un trabajo sobre la presencia del TDAH en escuelas primarias públicas de la ciudad de Guadalajara, en el que reportó una prevalencia del 8.9% (Barrios, El trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños de primero a sexto grado de escuelas primarias públicas de la Ciudad de Guadalajara, 2006)

Estudios con adultos: En un meta-análisis con distintos estudios de prevalencia en los que se ha observado una persistencia de síntomas de TDAH en la adultez, se estimó una prevalencia de 2.5% (Simon, Czobor, Bálint, Mészár, & Bitter, 2009) y en un estudio realizado en los Estados Unidos se observó una prevalencia de 4.4% (Kessler, et al., 2006).

En poblaciones específicas se han realizado trabajos con: adultos trabajadores de los Estados Unidos en el que se observó una prevalencia del 4.2% (Kessler, y otros, 2005), prisioneros, sin tratamiento para el TDAH, en el que se estimó una prevalencia del 40%

(Ginsberg, Hirvikoski, & Lindfors, 2010), y en un estudio donde valoraron la prevalencia del TDAH en usuarios de sustancias (heroína, cocaína, cannabis y alcohol) se observó del 6.89% (Pedrero-Pérez, Ruiz-Sánchez de León, Rojo-Mota, Llanero-Luque, & Puerta-García, 2011).

Estos resultados nos muestran una mayor presencia del TDAH en muestras infantiles, lo que se relaciona con el hecho de que en décadas anteriores este trastorno se consideraba un trastorno infantil y que con la edad los síntomas desaparecían (Lange, Reichl, Lange, Tucha, & Tucha, 2010). Por otro lado, con respecto a las características particulares de distintas poblaciones, se cree que el TDAH es un precursor de consumo de sustancias y de trastornos antisociales, de ahí la importancia de los estudios de comorbilidad (American Psychiatric Association, 2005).

1.6 La comorbilidad en el TDAH

La coexistencia del TDAH con otros trastornos es tan alta que se ha considerado al TDAH “puro” como el menos frecuente, por lo que se debe distinguir entre los trastornos de forma clara y, de esta manera, establecer un diagnóstico preciso para un tratamiento farmacológico, psicológico y psicosocial adecuado (Díaz, 2006). Por esta razón se han realizado estudios de frecuencias de trastornos comórbidos al TDAH en muestras de adultos, adolescentes y niños para detectar diferencias entre distintas edades y explicar la heterogeneidad del trastorno.

Niños: Los trastornos comórbidos más frecuentes en estudios son el Trastorno Oposicionista Desafiante y el Trastorno de Conducta (Wählstedt, Thorell, & Bohlin, 2009; Martel, Nikolas, Jernigan, Friderici, Waldman, & Nigg, 2010).

Adolescentes: Trastorno Oposicionista Desafiante, el Trastorno de Conducta, los Trastornos del Ánimo, Abuso de Sustancias (Gau, et al., 2010; Hurtig, et al., 2007), presencia de tics y los Trastornos del Sueño (Gau, et al., 2010).

Adultos: se reportan Trastornos de Ansiedad, Trastornos del Ánimo, Trastornos Somatomorfos, Trastornos Alimenticios y Uso de Sustancias (Jacob, et al., 2007). En trabajos sobre comorbilidad por ejes del DSM IV, se ha reportado una alta prevalencia de trastornos clínicos (EJE I) en los cuales los de mayor frecuencia fueron los Trastornos del Estado de Ánimo, Trastornos de Ansiedad y Trastorno de Conducta; y en el caso de los

Trastornos de Personalidad (EJE II), los tipos de personalidad de mayor frecuencia fueron histriónico, pasivos-agresivos, depresivos, narcisistas y personalidades límites (Cumyn, French, & Hechtman, 2009). También se han observado diferentes frecuencias por sexo, ya que en los hombres son más comunes los trastornos antisociales y de abuso de sustancias, mientras que en las mujeres se presentan en mayor medida los de ataques de pánico, anorexia y bulimia (Cumyn, French, & Hechtman, 2009; American Psychiatric Association, 2005; Jacob, et al., 2007).

Como se puede observar el TDAH presenta trastornos comórbidos en las tres etapas de edad marcadas con anterioridad y el más consistente es el trastorno de conducta. Sin embargo, la variabilidad de los trastornos co-mórbidos incrementa con la edad, lo que resalta la necesidad de una detección temprana de este trastorno, con el objetivo de evitar mayores repercusiones en la vida de estas personas.

1.7 Repercusiones en la vida adulta de las personas con TDAH

Los distintos síntomas del TDAH tienden a producir comportamientos como baja tolerancia a la frustración, arrebatos emocionales, autoritarismo, desmoralización y baja autoestima, los cuales tienen efectos negativos en el área laboral, académica e interpersonal de las personas afectadas, ya que en ocasiones estas conductas se interpretan como pereza, escaso sentimiento de responsabilidad y comportamiento opositor (American Psychiatric Association, 2005). Existen tres áreas importantes afectadas por el TDAH: el área académica, la labora y la interpersonal, las cuales se detallaran a continuación.

Áreas académica y laboral: se ha visto que las personas con este trastorno se adaptan menos a las condiciones del trabajo y tienen un menor logro académico y profesional en comparación con personas sin TDAH, con el mismo nivel de educación e inteligencia (Ramos-Quiroga, Bosch-Munsó, Castells-Cervelló, Nogueira-Morais, García-Giménez, & Casas-Brugué, 2006). En un trabajo realizado en México se relacionaron los síntomas del TDAH como un factor importante en el abandono escolar, y el abandono escolar lo toman como un factor de impacto económico en la vida adulta del desertor (Chalita, Palacios, Cortes, Landeros-Weisenberger, Panza, & Bloch, 2012).

En el área interpersonal, se ha documentado que las personas con TDAH presentan mayor cantidad de divorcios y matrimonios, en comparación con personas no afectadas,

esto fue en un estudio de Eakin et al (2004), en el que participaron parejas con una duración de por lo menos un año de matrimonio con un integrante diagnosticado con TDAH y se observó: un mal ajuste en la vida marital, una pobre funcionalidad familiar, problemas de roles y comunicación y, una pobre solución de problemas, además la persona con TDAH era la que veía la relación como más negativa.

Por otro lado, se ha visto que las personas con TDAH sufren de Trastornos de Alimentación, en una revisión de Ptáček et al (2010) relacionan al TDAH con la obesidad, como producto de malos hábitos alimenticios por: impulsividad, y a su deficiente capacidad para planear una adecuada alimentación, ya que las llamadas *fastfoods*(comidas rápidas) son a las que recurren con mayor frecuencia y estas contienen mucha grasa.

El TDAH tiene distintas repercusiones en la vida de las personas que lo padecen, no solo es en el aspecto académico como se puede pensar, ya que ahí es donde se detecta con mayor facilidad. Por otra parte, es importante analizar la relación del trastorno con los diferentes trastornos asociados y así, determinar en qué punto estos pueden tener un origen común genético y ambiental.

1.8 Etiología del TDAH

El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad se considera como un trastorno multifactorial debido a que es el resultado de la interacción de factores genéticos (vulnerabilidades biológicas hereditarias) y factores de riesgo ambientales (biológicos no hereditarios y psicosociales) (Curatolo, D'Agati, & Moavero, 2010; Herreros, Rubio, Sánchez, & Gracia, 2002).

Los trastornos multifactoriales los podemos entender con el *modelo discreto con umbral*. Este se representa con una curva continua donde se distribuyen los factores de riesgo genéticos y ambientales en la población, en el extremo izquierdo se encuentran los sujetos sin factores de riesgo y al extremo derecho los que cuentan con todos los factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales (ver fig.2). Ahora, como vemos en la figura 2, el extremo derecho tiene una línea o umbral en un punto, el cual es arbitrario, y que cuando éste se traspasa es porque las personas cuentan con los aspectos ambientales y genéticos mínimos necesarios para desarrollar TDAH (Miranda, López, García, & Ospina, 2003).

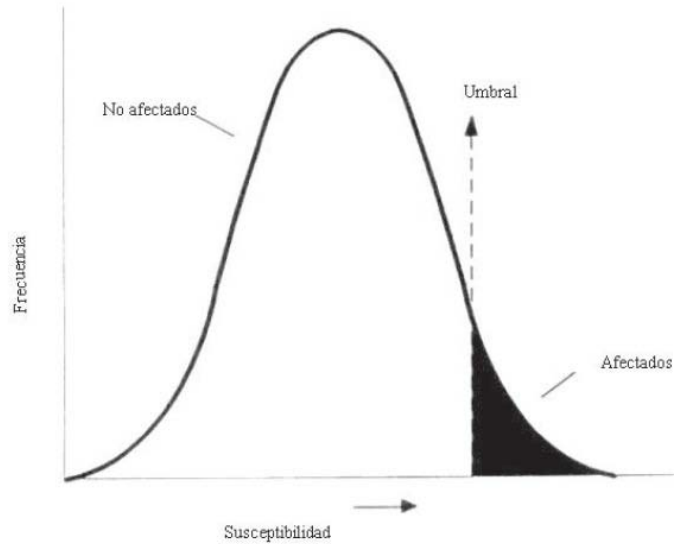


Fig 2. Curva continua del modelo discreto con umbral. Tomado de (Miranda, López, García, & Ospina, 2003)

1.8.a Factores hereditarios (genéticos).

Los factores genéticos son aquellos aspectos biológicos que se transmiten de padres a hijos y, estos se han revelado en trabajos realizados con muestras de gemelos, como Sherman, McGue e Iacono (1997) en su estudio con gemelos monocigotos y dicigotos, que al diagnosticarles TDAH con el criterio del DSM-III-R, observaron que las tasas de concordancia eran mayores entre los gemelos monocigotos en comparación con los dicigotos, esto quiere decir que el aspecto genético tiene mayor peso en comparación con el ambiental, ya que los gemelos monocigotos comparten mayor cantidad de genes que los dicigotos lo que, supuestamente, deja menor espacio de acción al aspecto ambiental.

Otro indicador que nos habla del peso genético en el trastorno es la heredabilidad (h^2). Este es calculado en estudios de gemelos con TDAH, partiendo del supuesto que los monocigotos comparten el 100% de genes y los dicigotos el 50%. La h^2 es la parte de la varianza fenotípica (TDAH) causada por los genes y se estima de la siguiente forma: $h^2 = (\text{varianza dicigotos} - \text{varianza monocigotos}) / \text{varianza de dicigotos}$. Ahora, la h^2 se mide de 0 a 1, siendo 0 cuando los genes no contribuyen en la varianza y 1 cuando depende totalmente de los genes (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2001). Se han realizado distintos estudios para determinar la heredabilidad del TDAH y en un meta-análisis se estimó el

promedio de esta varianza fenotípica del 0.76 (Franke, Neale, & Faraone, 2009; Faraone, et al., 2005).

Para entender el contraste con enfermedades en las que no intervienen los aspectos ambientales (fenotipos mendelianos) la heredabilidad (h^2) es de 1 ó 100%, mientras que los multifactoriales son menores a 1, por su relación con el ambiente (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2001).

Aun cuando el TDAH no es un padecimiento mendeliano sino de herencia multifactorial, tiene una entrada en el OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (#143465) (OMIM, 2011) debido a que los múltiples genes de loci distintos, relacionados con el TDAH, se transmiten individualmente de forma mendeliana (Curatolo, D'Agati, & Moavero, 2010). Así el TDAH es un trastorno genético influenciado por factores ambientales, donde existe una interacción entre múltiples loci génicos de diferentes cromosomas, los cuales aportan individualmente una pequeña parte del trastorno. No se sabe con claridad cuantos loci génicos están involucrados, pero calculan un rango entre 50 y cientos de ellos. Sin embargo, esto no significa que todas las personas con TDAH deban tener todas las variantes, cada individuo con TDAH hereda las suficientes para pasar el umbral y desarrollar el trastorno, lo que genera una heterogeneidad genética y conductual (Comings, Chen, Blum, Mengucci, Blum, & Meshkin, 2005).

1.8.b Factores no hereditarios

La heredabilidad es la varianza de la fracción genética del TDAH y, al no ser de 100%, se entiende que existen factores no genéticos (o no heredados) que se suman a la etiología del TDAH, estos son los factores ambientales (biológicos no heredados y sociales) (Loo & Martens, 2007) y, como se vio más arriba, la h^2 del TDAH es del 0.76 (Faraone, et al., 2005) lo que nos da a entender de la necesidad de estudiar los aspectos no genéticos del TDAH.

Factores Biológicos no heredados – Son situaciones o condiciones, durante los periodos pre, peri y post-parto, que inciden en el bienestar físico del sujeto generando un resultado fenotípico variable según el tipo y tiempo en el que estuvieron expuestos.

Curatolo, D'Agati y Moavero(2010), en una revisión de las bases neurobiológicas del TDAH, señalan como factores ambientales prenatales: los hábitos y estilos de vida de la

madre como: su nutrición, infecciones virales, estrés psicológico, consumo de alcohol, tabaco y drogas, altos niveles de fenilalanina en la madre y niveles altos de plomo en el cuerpo. Los factores perinatales incluyen incubadora, ruptura temprana de membrana, bajos de peso al nacer, diabetes y cesárea y, como factores postnatales: el daño en las regiones prefrontales y malnutrición infantil.

Factores Psicosociales – Son factores ambientales no biológicas que funcionan como moduladores de la expresión del TDAH. Como veremos adelante, los procesos de socialización (sobre todo la familia) pueden contribuir en mantener o exacerbar la manifestación de los síntomas de TDAH.

Barkley y Murphy (2006) consideran que estos factores tienen una débil contribución; por ejemplo, a la práctica parental del tipo “controlador” le señalan más como una consecuencia que una causa. No obstante, Ellis y Nigg(2009) encontraron que el comportamiento hiperactivo de niños con TDAH se relaciona con una disciplina inconsistente de la madre y los síntomas de inatención con un bajo involucramiento del padre en la familia.

Además, Biederman, Faraone y Monuteaux(2002) demostraron que los indicadores de adversidad de Rutter (discordias maritales severas, clase social baja, familia amplia, criminalidad paterna, trastorno mental materno y acogimiento no familiar del niño) son posibles factores de riesgo para el TDAH, así como también factores adversos para una mejora funcional, esto sin importar la práctica parental, el género del sujeto o si la madre fumó durante el embarazo.

Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución, ya que algunos de estos factores pueden ser un reflejo de síntomas propios del trastorno en los padres (Herreros, Rubio, Sánchez, & Gracia, 2002), y más aún, cuando es difícil notar la diferencia entre los factores sociales y genéticos debido a que estos interactúan y generan efectos aditivos. Esto quiere decir que los factores genéticos tienen un efecto en el ambiente y el ambiente en los genéticos, por lo que modulan la expresión genética en conjunto (Loo & Martens, 2007).

2. Genética del comportamiento

Bayés et al (2005) definen a la investigación genética como *la búsqueda del conocimiento de las variantes génicas asociadas a fenotipos patológicos que serán utilizados como elementos predictivos del riesgo de padecer la enfermedad y también para confeccionar las estrategias terapéuticas más adecuada.*

Al hablar de la genética del comportamiento nos referimos a una rama de la genética donde se analizan los aspectos hereditarios (producidos por los genes) y ambientales que, al interactuar, producen la conducta (Kim Y.-K. , 2007). El componente genético es complejo, ya que, la variación de la conducta no depende de un solo gen, sino de la suma de diferentes y múltiples genes que contribuyen al menos con un pequeño efecto y, por otra parte, como si esto no fuera suficiente, debemos considerar que ese mismo componente genético es modulado por las características y condiciones del ambiente, tanto biológicas como sociales (Speicher, Antonarakis, & Motulsky, 2010).

O'Brien y Yule(2002) definen a los **fenotipos conductuales** como *un patrón característico de observaciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que están asociadas consistentemente con trastornos biológicos generados por genes. En algunos casos pueden formar parte de un trastorno psiquiátrico, en otros casos pueden ser conductas que no forman parte de un trastorno psiquiátrico.*

La medición de las variaciones comportamentales es complicada por dos razones: 1) la difícil clasificación/descripción del comportamiento en sí y 2) lo dudoso de los cuestionarios de autorreporte, como los de personalidad, cuando debemos creer lo que contesta el sujeto; aunque para solucionar esto se han utilizado, como fenotipos, factores derivados de un patrón de respuestas, para evitar creer en una sola respuesta (Speicher, Antonarakis, & Motulsky, 2010). Por otra parte, algunos estudios genéticos del comportamiento toman, como referencia, variaciones del comportamiento que podemos observar y medir a través de constructos psicológicos de estados mentales y cognitivos (pruebas de ejecución), y su uso en los estudios genéticos radica en la búsqueda o identificación de las fuentes genéticas y ambientales que generan dichas variaciones comportamentales (Kim Y.-K. , 2007).

Los avances científicos y tecnológicos como: la identificación del DNA, la genética molecular, el desarrollo del PCR y la biotecnología, han ayudado al crecimiento de los estudios de ligamiento de variantes alélicas de un gen (polimorfismos) como marcadores genéticos (Kim Y.-K. , 2007), lo que se ha estado utilizando para detectar distintos factores de riesgo para trastornos como el TDAH (Castellanos & Tannock, 2002).

2.1 Biología molecular del TDAH

Es el estudio de los mecanismos biológicos, en función de las estructuras y las interacciones de los componentes moleculares de la célula, con el fin de entender las bases moleculares de los genes relacionados con el TDAH. Con este fin, diversas investigaciones se han hecho localizando variaciones de secuencias genéticas, llamadas polimorfismos, en el genoma, muchos de estos polimorfismos desencadenan diferencias en el desarrollo neurológico o del funcionamiento del cerebro en una persona adulta, por lo que se buscan aquellos polimorfismos relacionados con el desarrollo neurológico de una persona diagnosticada con el TDAH (Willcutt, In press).

Las técnicas utilizadas para estos estudios son las de asociación genómica (GWAS) y la de genes candidato (Stergiakouli & Thapar, 2010). La primera se ha utilizado para identificar variantes genéticas comunes que influyen la salud y la enfermedad, en un gran número de genotipados individuales, con el objetivo de valorar la prevalencia de estas variantes en una gran muestra, y así explorar las conexiones entre genes específicos (genotipo) y su resultado o expresión (fenotipo) (The GAIN Collaborative Research Group, 2007).

Los estudios de asociación genómica para el TDAH se han realizado con análisis cuantitativos (suma de puntajes en cuestionarios de los síntomas en escala Likert) y categóricos (presencia/ausencia de los síntomas) en cuanto a la definición del fenotipo, en los cuantitativos hubo dos hallazgos significativos: el gen CDH13 y el GFOD1, que se asoció con la dimensión de inatención, y por el lado categórico se encontró la relación con los genes CNR1/CB1 y CDH13 (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010).

La otra técnica que se ha utilizado es la de genes candidatos, para establecer métodos de enlace y asociación con las conductas, estos estudios son mejores para detectar

genes en trastornos complejos donde el riesgo asociado a un gen es de pequeño efecto (Kwon & Goate, 2000).

2.2 Genes candidato del TDAH

Son genes en los que se conoce su lugar cromosómico y que la producción de su proteína sugiere es el gen del déficit en cuestión, una forma de ubicarles es empezar con la teoría sobre la enfermedad y después buscar si los genes relacionados con la teoría están asociados al trastorno (Kim Y.-K. , 2007). Banaschewski et al (2010) realizaron un meta-análisis de estudios con los genes candidatos para el TDAH, los cuales se muestran en el Cuadro 4.

2.2.a Genes candidato de Dopamina para el TDAH

Los estudios de genes candidato en el TDAH se han centrado en el sistema dopaminérgico por la efectividad del metilfenidato en el tratamiento del TDAH, bloqueando el transportador de dopamina (DiMaio, Grizenko, & Joobar, 2003; Bayés, et al., 2005) y, su relación con las funciones ejecutivas y la vía frontoestriatal (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghil, 2010).

Además, otra razón por la que ha sido ampliamente estudiado, es que ha sido bien definido a nivel sináptico con tres estructuras principales (cuadro 5): 1) el disparo de las células libera un neurotransmisor que se dirige a un receptor específico (receptores de dopamina), 2) un transportador que recicla el neurotransmisor liberado, por lo que regula su distribución temporal y espacial en el espacio extracelular (transportador de dopamina) y, 3) enzimas que metabolizan el neurotransmisor y lo inactivan (COMT), por lo que una falla a cualquier nivel (o estructura) produce una disfunción en el sistema dopaminérgico (Swanson, et al., 2007).

Cuadro 4. Relación de genes candidato asociados con el TDAH retomada de (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010).

GEN	Relación con TDAH	GEN	Relación con TDAH
DRD1	modula la capacidad de la memoria de trabajo e inatención	TPH2 (triptófano hidroxilasa 2)	Media la transformación de triptofano a 5-hidroxitriptofano
DRD2	asociación con CPT	SNAP25 (proteína sinaptosa asociada a 25,000 Da)	Asociación con TDAH *
DRD3	Sintomas de Hiperactividad/impulsividad	CHRNA4 (receptor nicotínico acetilcolina alfa-4)	Asociación con TDAH *
TH (tirosina hidroxilasa)	Cataliza la conversión de tirosina a dopa	NMDA (receptor de glutamato)	Asociación con TDAH *
DDC (descarboxilasa)	Cataliza la conversión de dopa a dopamina y 5 hidroxitriptofano a serotonina	BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro)	Asociación con TDAH *
DBH (dopamina beta hidroxilasa)	Codifica la enzima que cataliza la conversión de dopamina a noradrenalina	NGF (factor de crecimiento nervioso)	Asociación con TDAH *
MAOA	Asociación con comportamiento antisocial y variaciones en relación al género	NGFR (receptor del factor de crecimiento nervioso)	Asociación con TDAH *
NET1 (transportador de noradrenalina)	Asociación con TDAH en presencia de variantes de COMT	NTF3 (neurotrofina 3)	Asociación con TDAH *
ADRA2A (receptor adrenergico alpha-2A)	Asociación con síntomas de inatención	NTF4/5 (neurotrofina 4/5)	Asociación con TDAH *
ADRA2C (receptor adrenergico alfa-2C)	Mayor variabilidad en tiempo de reacción	CNTF (factor ciliar neurotrofico)	Asociación con TDAH *
ADRA1A (receptor adrenergico alfa-1A)	Asociación con TDAH *	CNTFR (receptor del factor ciliar neurotrófico)	Asociación con TDAH *
5-HTTLPR (región promotora del transportador de serotonina)	Asociación con TDAH *	GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía)	Asociación con TDAH *
HTR1B (receptor de serotonina 1B)	Asociación con TDAH *	NTRK1 (receptor para neurotrófico tirosina quinasa 1)	Asociación con TDAH *
HTR2A (receptor de serotonina 2A)	Remisión de TDAH	NTRK2 (receptor para neurotrófico tirosina quinasa 2)	Asociación con TDAH *
HTR2C (receptor de serotonina 2C)	Remisión de TDAH	NTRK3 (receptor para neurotrófico tirosina quinasa 3)	Asociación con TDAH *
HTR1E (receptor de serotonina 1E)	Asociación con TDAH *	LNGFR (receptor del factor de crecimiento del nervio de baja afinidad)	Asociación con TDAH *
NOS1 (sintasa oxidonitrica)	Asociación con TDAH *		

Como veremos más adelante los genes que producen los receptores, al transportador y a las enzimas han sido detectados y, asociados a los síntomas del TDAH:

Cuadro 5. Definición del sistema dopaminérgico a nivel sináptico adaptado de (Stergiakouli & Thapar, 2010)

Gen	Función
DRD4 7-r	Receptor de Dopamina de proteína G
DRD5 148-bp	Receptor de Dopamina de proteína G
DAT1 480-bp	Proteína de membrana que remueve la dopamina de la hendidura sináptica
COMT Val158Met	Enzima catalizadora que degrada la dopamina, adrenalina y noradrenalina.
DRD4 - gen receptor de dopamina D4, DRD5 - gen receptor de dopamina D5, DAT1 - gen del transportador de dopamina y COMT catechol-o-methyltransferasa	

Gen de la enzima Catecol-O-Metiltransferasa (COMT), que su región codificante se encuentra en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.21), es importante para la señalización de monoaminas en la corteza prefrontal, ya que esta enzima degrada catecolaminas como la dopamina (Kniffin, 2011). Halleland et al (2008) realizaron un estudio con análisis de Haplotipo (marcadores SNPs rs6269, rs4633, rs4818 y rs4680) para buscar una asociación entre el gen COMT y los síntomas de TDAH, con 435 adultos con diagnóstico de TDAH y 383 adultos control y, se observó asociación con los marcadores, sobre todo con el SNP rs6269 que se asoció con la dimensión hiperactividad/impulsividad.

El gen DAT1 40-bp transportador de dopamina, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 5 (5p15.33 - proteína responsable de la recaptura de dopamina en la unión sináptica), ha sido objeto de estudio por sus sitios de expresión: el núcleo acumbens y el núcleo estriado, que son los lugares de acción del metilfenidato. Los alelos más frecuentes son los de 9 y 10 repeticiones. Aunque en investigaciones ha tenido resultados negativos y, se habla de no asociación con el TDAH, se reporta que la presencia de este gen tiene relación con funciones ejecutivas y, que aumenta el riesgo de desarrollar el trastorno con la presencia de un homocigoto de 10 repeticiones (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010; Kebir & Joobar, 2010).

Con respecto a los genes de los receptores D4 y D5 (DRD4 y DRD5), Langley et al (2009) en un estudio longitudinal de 5 años donde participaron 151 niños con TDAH (edades entre los 6 y 12 años) reportaron que los individuos afectados mostraron menos síntomas de TDAH con el tiempo y que los genes DRD4 y el DRD5 se asociaron con la persistencia del TDAH de forma positiva, aunque, contrario a lo que se esperaba, los

portadores del polimorfismo de 7 repeticiones del gen DRD4 mostraron un menor decremento en la gravedad de los síntomas en la revaloración.

2.2.b Relación del gen DRD4 y el TDAH

El gen DRD4 ha sido el más estudiado con respecto al TDAH, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5), cuenta con región promotora, 3 intrones y 4 exones (ver fig. 3) (Aguirre-Samudio & Nicolini, 2005). Es importante por su expresión en el cíngulo anterior, área conocida por su relación con la atención e inhibición (Kebir & Joobar, 2010). Este gen presenta dos asociaciones importantes con el TDAH:

1) La asociación más fuerte y replicada es la del polimorfismo de 48 bp del exón III, con una hipótesis de asociación con los síntomas de inatención, aunque, a través de distintos estudios los resultados no son concluyentes (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010; Kebir & Joobar, 2010).

2) Además del tercer exón, también ha sido asociada la región promotora del gen DRD4 con el TDAH debido a su relación con la transcripción del receptor de dopamina D4, ésta región presenta un polimorfismo de 120 pares de bases y, en estudios de la funcionalidad de las variantes genéticas, ha mostrado que entre mayor número de repeticiones presente, menor será la actividad transcriptor del receptor de dopamina D4 (Kereszturi, et al., 2007).

Se han realizado estudios para analizar la relación entre estas dos regiones y su asociación con el TDAH, a lo que Barr et al. (2001) no encontraron asociación entre los haplotipos de la región promotora con el TDAH, pero, cuando generaron haplotipos con los polimorfismos del tercer exón y la región promotora una combinación (2 repeticiones del 120-pb, -616C, -521T de la región promotora y el alelo de 7 repeticiones del tercer exón) se notó como preferencialmente transmitida. En otro estudio Arcos-Burgos et al (2004) reportaron una asociación significativa de un haplotipo conformado por el alelo de 7 repeticiones en el tercer exón y el de 240 pares de bases de la región promotora con el TDAH.

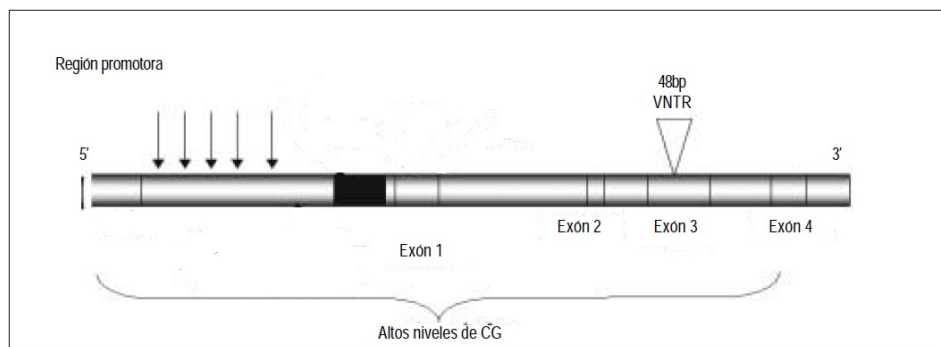


Fig 3. Estructura del gen receptor de dopamina D4. Su región promotora es la caja negra, Exones 1 a 4, tiene altos niveles de bases citosinas y guaninas. Adaptado de (Aguirre-Samudio & Nicolini, 2005)

2.2.c Frecuencia alélica del VNTR de 48 pares de base del III exón del gen DRD4.

La distribución alélica del III exón del gen DRD4 ha mostrado una mayor frecuencia del polimorfismo 4r en distintas poblaciones del mundo (cuadro 6), con excepción de los indígenas de América, en donde se observó una mayor presencia del polimorfismo 7r (Chang, Kidd, Livak, Pakstis, & Kidd, 1996). A esto podemos decir que el polimorfismo 4r se ha propuesto como el alelo humano progenitor de este gen (Ding, et al., 2002; Naka, Nishida, & Ohashi, 2011) y que, además, al ser el más prevalente nos hace pensar que el polimorfismo 4r es el más común o silvestre. En México podría ocurrir lo mismo, debido a que en un estudio realizado en la Ciudad de México, se observó al 4r como el más prevalente (Martínez-Levy, Benjet, Briones-Velasco, Pérez-Molina, Nani, & Sabás, 2013).

Cuadro 6. Proporciones de frecuencias alélicas del gen DRD4 alrededor del mundo. Modificado de Martínez-Levy (2013) y Chang (1996).

	N	2	3	4	5	6	7	8	9
Caucásicos	386	0.09	0.04	0.67	0.01	0.02	0.16	0.01	0.01
Asiáticos	810	0.15	0.01	0.79	0.03	0.02	0.01	0	0
Africanos	97	0.03	0	0.83	0	0.02	0.11	0	0.01
Indígenas de América	386	0.03	0	0.29	0.01	0.03	0.60	0.02	0
Chilenos	100	0.06	0.01	0.59	0.02	0.05	0.27	0.01	0.01
México D.F.	84	0.03	0.01	0.58	0.02	0.01	0.35	0	0
Este estudio	30	0.10	0.015	0.60	0.015	0	0.27	0	0

Nota: N = muestra; 2, 3, 4, 5, 6, 7 son el número de repeticiones.

Aunque la tecnología de la biología molecular representa grandes avances para el estudio del TDAH, no han podido obtener resultados concluyentes con respecto a los genes involucrados en el desarrollo del trastorno. Esto se debe a que el acercamiento ha sido a través de un diagnóstico clínico como la definición del fenotipo. Estos fenotipos producen dificultades, porque son el resultado de la unión de múltiples procesos neuropsicológicos y neurocognitivos, cuando cada uno de estos procesos es a su vez propiciado por alteraciones genéticas que conllevan a un individuo a ser susceptible de desarrollar un trastorno de conducta (Chan, Gottesman, Ge, & Sham, 2010).

3. Endofenotipos del TDAH

La búsqueda de los genes responsables del TDAH no ha sido concluyente, una posible razón es que los estudios de asociación, entre el componente genético y el comportamiento, se han realizado con el diagnóstico clínico como fenotipo, esto genera un fenotipo de gran complejidad ya que el TDAH es un trastorno heterogéneo, por esto se ha preferido continuar con la localización de genes que producen fenotipos intermedios (endofenotipos), ya que facilitan su localización por su relación con un fenotipo más simple (Vogel & Motulsky, 1997)

Al definir al TDAH como un trastorno multifactorial, se quiere decir que cuenta con un sustento genético y ambiental que, al interactuar, desarrollan anormalidades neurobiológicas en las personas con TDAH y, en su conjunto generan anormalidades neurocognitivas causantes de los síntomas del trastorno y, estas anormalidades neurocognitivas forman la base de las características que generan la vulnerabilidad para desarrollar el trastorno (Rommelse N. , et al., 2008).

3.1 Definición de Endofenotipo

Flint J y Munafó MR (2007) hicieron una revisión histórica del término para definirle en la psiquiatría:

Gottesman&Shields tomaron el término de un trabajo en saltamontes publicado en 1966, en el cual la distribución geográfica del insecto se atribuía a su endofenotipo, esta

Los estudios con endofenotipos tienen la capacidad de localizar genes de riesgo en familiares no afectados, y con esto se obtiene un panorama de los mecanismos neurales que median una especie de puente entre el ADN y la patología, ya que pasan del nivel molecular al nivel cognitivo a través de pruebas neurocognitivas (Chan, Gottesman, Ge, & Sham, 2010). Con esto podemos decir que los endofenotipos funcionan como índices cuantitativos de riesgo para un trastorno (Castellanos & Tannock, 2002).

El endofenotipo se basa en genes candidato con una base teórica de sustrato neurobiológico, en el TDAH este sustrato puede ser el circuito estriado-tálamo-cortical con las funciones ejecutivas – función inhibitoria, atención, memoria de trabajo y planificación (Rommelse N. , et al., 2008).

3.2 Endofenotipos posibles en TDAH

Un perfil de endofenotipo en el TDAH se establece a través de problemas cognitivos identificados con la ejecución en pruebas neurocognitivas (Rommelse N. , et al., 2008) y, al considerar la existencia de bastantes genes involucrados con el TDAH, como se puede apreciar en los cuadros 7 y 8, se pueden establecer múltiples endofenotipos (Kebir & Joobar, 2010).

Cuadro 7. Endofenotipos de TDAH con DAT1. (Kebir, O., Joobar, R., 2010)

Estudio DAT1	N	Población	Pruebas cognitivas	Resultados
Asociación con funciones ejecutivas				
Barkley et al. 2006	74		WCST, MFFT	No asociación
Wohl et al. 2008	146	Niños	TMT, Stroop	No asociación
Loo et al. 2008	540	Niños	Stop-signal task, Stroop color-word test, TMT, FDI, IQ	No asociación
Rommelse et al. 2008	350	Niños	Stop-signal task, shifting attentional set, time test, visuo-spatial sequencing, digit span, motor tasks	No asociación
Boonstra et al. 2008	45	Adultos	Verbal and figural fluency, TOL, SOPT, WCST, WAIS	No asociación
Karama et al. 2008	196	Niños	WCST, TOL, SOPT, WISCIII arithmetic and digit span subtests.	No asociación con WCST, Genotipo 10/10 asociado con buen desempeño en TOL, SOPT y WISC-III
Asociación con pruebas de atención				
Barkley et al. 2006	147	Adolescentes y adultos	GDS	No asociación
Kollins et al. 2008	180	Niños	CPT	No asociación
Loo et al. 2003	27	Niños	CPT	Alelo 10-R asociado con un alto número de errores de comisión, repuestas impulsivas y variabilidad de RT
Bellgrove et al. 2005	22	Niños	SART	genotipo 10/10 asociado con alta variabilidad de RT, no asociación con errores de omisión y comisión
Oh et al. 2003	44	Niños	TOVA	Genotipo 10/10 asociado con bajos errores de omisión, no asociado con errores de comisión y variabilidad de RT.
Kim et al. 2006	85	Niños	CPT	Genotipo 10/10 asociado con bajos errores de comisión, no asociación con errores de omisión y variabilidad de RT.
<small>CPT Prueba de desempeño continuo, FDI índice de libertad de distractibilidad, DAT1 transportador de dopamina, GDS sistema de detección de gordon, IQ cociente intelectual, MFFT Prueba de unión de figuras familiares, RT tiempo de reacción, SART Prueba de respuestas de atención sostenida, SOPT prueba de puntualización, TMT trailmaking test, TOL torres de Londres, TOVA prueba de variables de atención, WAIS escala de inteligencia, WCST Prueba de cartas de Wisconsin, WISCIII escala de inteligencia para niños.</small>				

Cuadro 8. Endofenotipos de TDAH con DRD4 (Kebir, O., Joober, R., 2010).

Estudio DRD4	N	Población	Pruebas cognitivas	Resultados
Swanson et al. 2000	44	Niños	Stroop, Go-changtask	Asociado con alelo 7-R con grandes RT y un gran SD
Manor et al. 2002	132	Niños	TOVA	Asociado con alelo 7-R con no alteración en puntajes de comisión y omisión, y baja variabilidad de RT
Bellgrove et al. 2005	51	Niños	SART	Asociado con alelo de 7-R con no alteraciones en puntaje de comisión, y baja variabilidad RT.
Johnson et al. 2008	68	Niños	SART	Asociado con alelo 7-R con una gran
Boonstra et al. 2008	45	Adultos	CPT, Verbal and figural fluency, TOL, SOPT, WCST, WAIS	Asociado con alelo 7-R con no alteración visuo constructivo y habilidad de flexibilidad.
Langley et al. 2004	78	Niños	CPT, MFFT, Stop task, go-no/go	Asociado con alelo 7-R con impulsividad pero no influyó en inhibición de respuesta o puntajes CPT.
Waldman 2005	137	Niños	TMT	Asociado con alelo 7-R grandes tiempos de respuesta.
Kieling et al. 2006	90	Niños	CPT	Asociado con alelo 7-R con errores de comisión, genotipo 4/4 asociado con bajos errores de comisión y omisión.
Barkley et al. 2006	80	Adolescentes	MFFT, GDS, WCST	No asociación
DeYoung et al. 2006	29	Adultos	IQ	No asociación
Kollins et al. 2008	180	Niños	CPT	No asociación

CPT prueba de desempeño continuo, DRD4 VNTR receptor de dopamina 4t, GDS sistema de detección gordon, IQ cociente de inteligencia, MFFT prueba de unión de figuras familiares, RT tiempo de reacción, SART prueba de atención sostenida, SOPT prueba de puntualización, TMT trailmaking test, TOL torres de Londres, TOVA prueba de variables de atención, WAIS escala de inteligencia adultos, WCST

Si seguimos el esquema que nos indica la Fig. 5 podemos estructurar un endofenotipo con el gen DRD4 y la prueba de atención sostenida CPT para el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

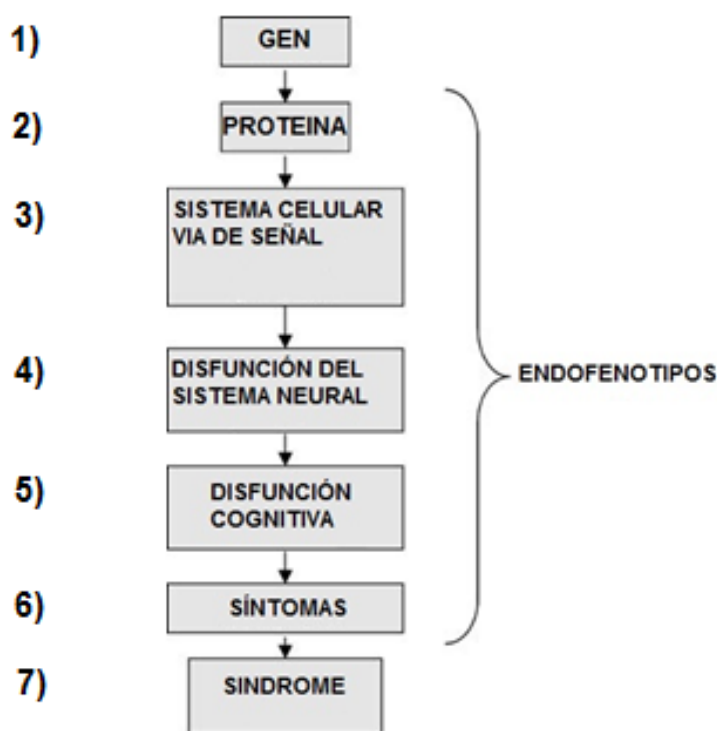


Fig 5. Vía por la que se establece un endofenotipo, adaptada de (Cannon & Keller, 2006)

- 1) Gen - El primer aspecto por cubrir es el gen y se propone el DRD4, por ser un gen candidato debido a la cantidad de estudios donde lo asocian con el TDAH y por formar parte de la vía dopaminérgica, la cual ha sido relacionada con la vía frontoestriatal y las funciones ejecutivas (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghil, 2010).
- 2) Proteína - Este gen, que produce la proteína del receptor de dopamina D4, presenta variaciones en regiones codificantes y no codificantes que afectan tanto a la proteína como a la producción de la misma: La región codificante del tercer exón muestra un polimorfismo VNTR de 48-pb, y las variaciones del número de repeticiones del VNTR generan variaciones en la longitud del tercer *loop* intracelular del receptor de dopamina D4 (ver fig. 6), esto afecta su capacidad para acoplarse a los efectores de la proteína G intracelular lo que altera la actividad del receptor (Aguirre-Samudio & Nicolini, 2005). La región no codificante afecta la transcripción del gen, ya que está localizada en la región promotora del gen DRD4 y se ha visto que exhibe variabilidad transcripcional dependiendo del número de repeticiones del polimorfismo de 120-pb que ostenta (Kereszturi, et al., 2007).

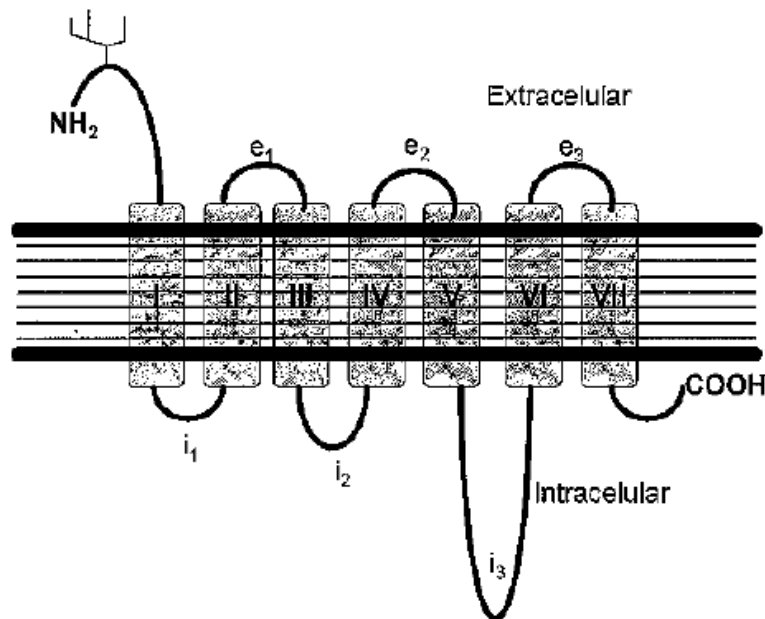


Fig.6 estructura de los receptores dopaminérgicos, en el que podemos observar la tercera asa intracelular. Retomado de (Bahena-Trujillo, Flores, & Arias-Montaño, 2000)

- 3) Vía de señal - La vía de señalización del sistema dopaminérgico tiene dos locaciones: 1) una en la sustancia negra que proyecta al estriado, y 2) en el área tegmental ventral con proyecciones a la corteza (circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, con involucramiento del cerebelo y vías duales por componentes ventral y dorsal en el estriado) (ver fig. 7) (Swanson, et al., 2007). En estas regiones y sobre todo en el área prefrontal se ha observado una alta densidad de receptores de dopamina D4 (Primus, et al., 1997).

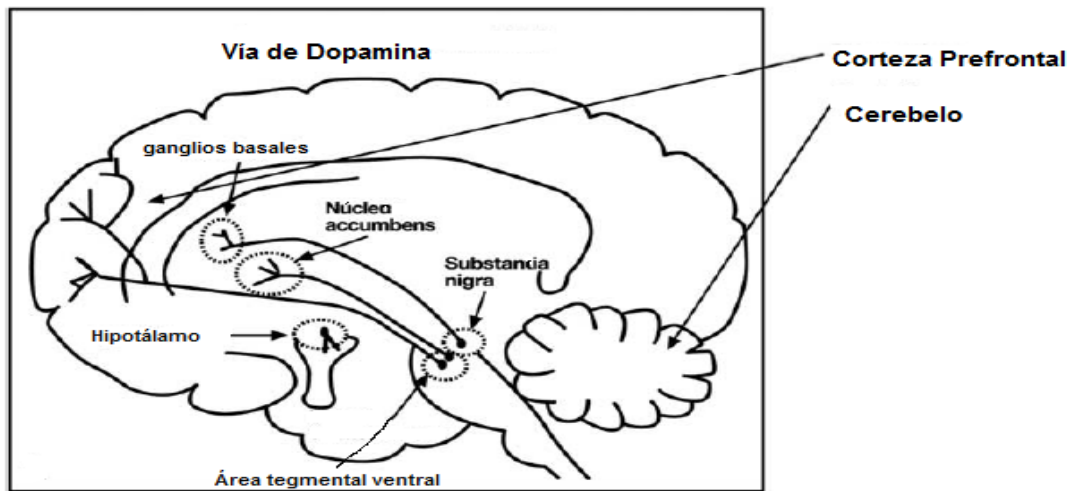


Fig. 7 Vía de dopamina tomada de (Nigg, 2005)

- 4) Disfunción neural - La variabilidad de la producción de la proteína del receptor de dopamina D4 debido a la región promotora del gen DRD4 y la afectación de la activación de la proteína por el VNTR del tercer exón son condiciones que podrían alterar la transmisión de la vía de señalización del sistema dopaminérgico, sobre todo en las que se ha visto una alta densidad del receptor D4 como en las áreas prefrontales, y en particular el cíngulo anterior (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010).
- 5) Disfunción Cognitiva - El déficit en la atención sostenida discrimina a las personas con TDAH de los que no lo tienen (Tucha, Tucha, Laufkötter, Walitza, Klein, & Lange, 2008; Pineda, et al., 2011). Las tareas que valoran esta atención duran un

largo periodo de tiempo, y las personas con TDAH muestran errores por fatiga y por falta de filtraje de estímulos (Ben azouz, Dellagi, Kebir, & Tabbane, 2009).

Bajo el modelo de autorregulación de Barkley(1997) el malogro en las tareas de atención sostenida es un déficit en la persistencia dirigida hacia un objetivo. Debido a que el individuo debe sostener por sí mismo los objetivos, sin motivación externa, y las personas con TDAH tienen problemas en la generación y mantenimiento de conductas orientadas hacia un objetivo (Servera-Barceló, 2005). La alteración de la señalización en áreas prefrontales y el cíngulo anterior (área conocida por su relación con la atención e inhibición), pueden ser responsables del déficit en las tareas de atención sostenida, ya que bajo el modelo de Barkley es un problema de inhibición y estas áreas están relacionadas con esa función (Kebir & Joobar, 2010).

- 6) Síntomas y,7) Trastorno - Al parecer, el comportamiento de sujetos que sufren de TDAH difiere de forma cuantitativa pero no cualitativa del comportamiento de individuos sin TDAH, esto se debe a que son distintas características, distribuidas de forma continua en la población, las que se miden de forma separada para diferenciar a los individuos con TDAH de los que no lo tienen. Pero estas anormalidades neurocognitivas son funciones mentales que reflejan procesos cerebrales, y la interacción de distintos procesos cerebrales deficientes da un comportamiento anormal (Rommelse N. , et al., 2008). Por lo que el déficit en tareas de atención sostenida revelan incapacidades tanto en la inhibición como en la atención, y estos son la base de la explicación de los síntomas observables enlistados en el DSM-IV para el TDAH.

3.3 Relación entre atención sostenida y el gen DRD4 en TDAH

Se han realizado distintos trabajos para poder establecer la relación del desempeño en una tarea de atención sostenida, como el GDS, TOVA y la CPT, con el gen del receptor de dopamina D4 (DRD4) en personas con el diagnóstico de TDAH, a continuación se mencionarán algunos con sus respectivos resultados:

Manor et al (2002) evaluaron con la prueba de atención sostenida TOVA a una muestra de 180 personas con TDAH, y para la comparación formaron dos grupos según el número de repeticiones del VNTR de 48 pb del gen DRD4: 1) Corto - 2 a 5 repeticiones del 48 pb y, 2) Largo - 6 a 9 repeticiones del 48 pb. El grupo del alelo Corto tuvo un peor desempeño en las medidas de comisión y variabilidad del tiempo de respuesta. Además, se observó que el aumento del número de repeticiones reducía el número de errores de comisión, y encontraron una importante diferencia entre los de 2 repeticiones y los de 7 repeticiones.

Langley et al (2004) evaluaron con pruebas neuropsicológicas de atención, control de impulsos e inhibición de respuesta como la CPT, la prueba de igualación de figuras familiares, la prueba go/no go, la prueba stop-signal y el nivel de actividad (actígrafo) a una muestra de 133 niños (edades entre los 6 y 13 años) con diagnóstico de TDAH, dividiéndolos en 2 grupos según el polimorfismo del gen DRD4 que presentaron: 1) con alelo de 7 repeticiones y, 2) sin el alelo. Los resultados mostraron que los niños con el alelo de 7 repeticiones presentaron más respuestas incorrectas en la prueba de figuras familiares y mayor nivel de actividad con el actígrafo, sin embargo en la prueba CPT no se mostraron diferencias.

Bellgrove et al(2005) con la prueba de atención sostenida SART (atención sostenida a la respuesta, por sus siglas en inglés), cuya tarea incluye un componente de inhibición de respuesta, se observó que de 54 probandos con TDAH, los poseedores del alelo de 7 repeticiones del VNTR, tuvieron un desempeño inferior en comparación con aquellos que no poseían el alelo, tanto en errores como en la variabilidad del tiempo de reacción.

Kieling et al (2006) con una muestra de 90 niños y adolescentes con TDAH formaron subgrupos según la presencia o ausencia del polimorfismo de 7 repeticiones y el de 4 repeticiones en el gen DRD4, después se les evaluó con la tarea de atención sostenida CPT, y se observó que el grupo con el alelo de 7 repeticiones presentaba mayor número de

errores de comisión, y el grupo del alelo homocigoto de 4 repeticiones mostró menores errores de comisión y omisión, con lo que se denotó al alelo de 4 repeticiones como un factor protector.

Kollins et al (2008) en una muestra de 364 niños con TDAH de 152 familias intentaron asociar el desempeño en la tarea de atención sostenida CPT con 10 genes candidatos: DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DAT1, HTR1B, SLC6A4, NET, DBH y SNAP-25. Se asoció el tiempo de reacción de la prueba de atención sostenida con el gen del transportador de noradrenalina (NET), y el DRD2 con los errores de comisión, sin embargo no se encontró relación entre el gen DRD4 y el desempeño en la prueba de atención sostenida.

Johnson et al (2008) investigaron el desempeño de 68 niños con TDAH y 60 sin TDAH con la tarea de atención sostenida SART (tarea de atención sostenida a la respuesta, por sus siglas en inglés), y analizaron la variabilidad del tiempo de reacción y su relación con el polimorfismo 7r del gen DRD4. Sus resultados mostraron diferencias entre el grupo de TDAH con el grupo control, con un desempeño cada vez más rápido en el grupo con TDAH, pero no se observaron diferencias entre los grupos formados por genotipos, aquellos con el polimorfismo 7r y los que no lo tenían.

Boonstra et al (2008) con una muestra de 45 adultos con TDAH crearon subgrupos con los polimorfismos: DRD4 (VNTR 48 bprep), DRD4 (120 bpins/del), SLC6A3 VNTR, COMT Val158Met, a los que evaluaron con pruebas de funciones ejecutivas de solución de problemas, planeación, memoria de trabajo, flexibilidad e inhibición. Los resultados mostraron que los individuos con el gen DRD4-7r presentaban un mejor desempeño en una tarea de memoria en comparación con los demás grupos, y en las pruebas de habilidad visuo-constructiva y de flexibilidad mostraron un desempeño inferior, con respecto a la tarea de atención sostenida no se observó alguna relación. Aunque, con respecto al polimorfismo val/val del gen COMT se asoció con la variabilidad del tiempo de reacción de la CPT.

Estos trabajos nos muestran la variabilidad de la relación de las pruebas de atención sostenida con el gen DRD4, ya que se ha asociado la medida de errores de comisión con el alelo de 7 repeticiones como un factor de riesgo y al alelo de 4 repeticiones como un factor protector. Sin embargo, un trabajo reportó una asociación de la variabilidad del tiempo de

reacción con alelos cortos, como el 4r, y ésta medida ha sido muy asociada al TDAH en distintas tareas computarizadas (Tamm, Narad, Antonini, O'brien, Hawk, & Epstein, 2012). Además, los resultados nos muestran que el gen DRD4 no es el único gen involucrado con la atención sostenida, genes como el DRD2, NET y el COMT también se han asociado con la tarea.

3.4 Trabajos de endofenotipos con familiares de personas con TDAH

El TDAH, al ser un trastorno multifactorial, lo generan factores que se distribuyen de forma continua en la población, pero se espera que los familiares cercanos al probando compartan en mayor medida síntomas del TDAH en comparación con el resto de la población (Curatolo, D'Agati, & Moavero, 2010). Por esta razón, bajo el modelo de endofenotipos, los familiares de una persona con TDAH presentarían un desempeño deficiente en una tarea cognitiva relacionada al TDAH, en comparación con las demás personas de la población (Flint & Munafò, 2007).

Se han reportado trabajos en los que buscan características de TDAH en padres de niños con este trastorno. En estos trabajos han medido el control inhibitorio (Goos, Crosbie, Payne, & Schachar, 2009) y la atención sostenida (McLoughlin, et al., 2011) debido a que sus déficits han sido relacionados con el TDAH. Aunque en estos trabajos no se indagó sobre la relación de la característica comportamental con la parte genética, se pudo predecir un desempeño deficiente de los padres de los niños con TDAH en comparación con padres de niños sin TDAH.

Los endofenotipos propuestos para el TDAH han sido en su mayoría en poblaciones infantiles y pocos en adultos, sin embargo debido a las diferencias diagnósticas entre niños y adultos se cree necesario el establecimiento de un endofenotipo que apoye al diagnóstico en adultos. Además, el modelo de endofenotipo señala que los familiares cercanos al probando comparten características del trastorno del niño afectado, por lo que se puede comprobar la existencia de este endofenotipo en padres de niños con TDAH.

Capítulo 2. Planteamiento del Problema

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la presencia de síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad. Es multifactorial por su etiología con factores genéticos y ambientales, que se distribuyen de forma continua en la población, por lo que cualquier persona puede presentarlos pero son más comunes en familiares cercanos a una persona afectada con el TDAH. Se han realizado diversos estudios para determinar los factores genéticos que propician el desarrollo del TDAH. Sin embargo, los resultados han sido muy variados debido a la complejidad genotípica y fenotípica del trastorno, ya que no siempre son los mismos factores etiológicos y, además, el TDAH cuenta con distintos subtipos, lo que genera una gran heterogeneidad.

Una opción que se ha tomado para superar las limitantes producidas por la heterogeneidad del trastorno, es el modelo de endofenotipo, ya que fragmenta al TDAH en cada una de sus características y el análisis por separado facilita la localización de los genes. La estructuración de un endofenotipo se logra a través de la relación del desempeño en una prueba cognitiva, asociada al TDAH, con un gen particular y, además, que esta característica muestre su heredabilidad, al presentarse en familiares sin TDAH cercanos al afectado.

Distintos estudios han tratado de establecer un endofenotipo para el TDAH, con distintas tareas cognitivas y polimorfismos genéticos y, se ha encontrado, en muestras de niños con TDAH, un probable endofenotipo en la relación del gen DRD4 con una tarea de atención sostenida (CPT). Sin embargo, debido a las diferencias diagnósticas para el TDAH entre niños y adultos, se considera importante realizar un endofenotipo para apoyar el diagnóstico en población adulta.

Ahora, establecer en los progenitores de un niño con TDAH la relación del gen DRD4, el desempeño en una tarea de atención sostenida, la dimensión y número de síntomas de TDAH, puede apoyar la estructuración de un endofenotipo. Lo que nos lleva a la pregunta: ¿Existe un endofenotipo particular y específico de TDAH en los progenitores de un niño afectado?, y de ser así ¿cuál polimorfismo sería y con qué aspecto o característica comportamental de los padres estaría relacionado?

1. Objetivo General

Caracterizar un endofenotipo en progenitores de niños con TDAH.

1.1 Objetivos Específicos

1. Definir los tipos de polimorfismos presentes en los padres de personas con TDAH en la infancia.
2. Determinar qué tipo de polimorfismo del gen *DRD4* se encuentra relacionado con el desempeño en la prueba CPT (errores de omisión, comisión, variabilidad del tiempo de respuesta y detectabilidad).
3. Buscar la relación entre los síntomas de TDAH en la infancia y en la actualidad con el desempeño en la prueba CPT (errores de omisión, comisión, variabilidad del tiempo de respuesta y detectabilidad) y definir un perfil sintomático al polimorfismo del gen *DRD4* relacionado con el desempeño en la prueba CPT.

2. Hipótesis general

En progenitores de personas con diagnóstico de TDAH en la infancia se encontrará un endofenotipo específico, caracterizado por su desempeño en la prueba CPT asociado con un polimorfismo del *DRD4*.

2.1 Hipótesis específicas:

1. Los polimorfismos del gen *DRD4* con mayor prevalencia, en la muestra de padres de personas con TDAH en la infancia, serán los de 4 y 7 repeticiones.
2. Los progenitores de personas con TDAH en la infancia poseedores de por lo menos un polimorfismo de 7 repeticiones tendrán un desempeño deficiente en la prueba CPT (en particular en errores de omisión, errores de comisión, variabilidad del tiempo de reacción y detectabilidad) en comparación con los padres de personas con TDAH en la infancia carentes del polimorfismo de 7 repeticiones.

3. Los progenitores de personas con TDAH con el mayor número de síntomas del TDAH en la infancia y en la actualidad se relacionará con el peor desempeño en la CPT y, el perfil sintomático de TDAH de los padres con al menos un polimorfismo 7r no será distinto al de los padres carentes del polimorfismo 7r.

Capítulo 3. Metodología

1.Participantes

En este trabajo se contactó a los progenitores de personas que participaron con anterioridad en el proyecto “*El trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños de primero a sexto grado de escuelas primarias públicas de la ciudad de Guadalajara*” donde se estableció la prevalencia del TDAH en infantes, de primero a sexto año de primaria, en el municipio de Guadalajara. El actual trabajo quedó enmarcado dentro del proyecto “*Perfil Neuropsicológico del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños mexicanos y su correlación con el factor familiar determinado por condiciones psicosociales y polimorfismos de los genes DAT1, DRD4 y DRD5*”, el cual contó con la participación de múltiples investigadores, quienes colaboraron y realizaron actividades de investigación, evaluación y análisis en el mismo universo de trabajo.

Se contactó a 36 familias de 36 personas diagnosticadas con TDAH en el proyecto anterior, de las cuales participaron 19 familias. De éstas, 11 familias fueron completas (padre y madre), 2 familias solo el padre y 6 familias solo la madre. Inicialmente, de las 19 familias participantes, 38 padres fueron candidatos para colaborar en el estudio, sin embargo, 3 no quisieron participar, 3 habían muerto antes de iniciar este proyecto, uno murió durante el desarrollo de la investigación y solo un sujeto fue excluido debido a una enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia), por lo que la muestra final constó de 30 sujetos de los que sus características se encuentran en el cuadro 9.

Criterios de inclusión: Padre o Madre de los niños diagnosticados con TDAH en el proyecto anterior que quieran participar de forma voluntaria. Obtener un CI mayor a 80 en la prueba de inteligencia. No presentar ninguna limitación sensorial no corregida, no reportar algún trastorno neurológico o psiquiátrico.

Cuadro 9. Características de la muestra n = 30.

	Media	D.E.
Edad	49.17	7.45
CI	106.2	10.03
Años escolares	13.5	4.69
Sexo	Número	Porcentaje
Hombres	13	43.3
Mujeres	17	56.7
Escolaridad	Número	Porcentaje
Primaria	3	10
Secundaria	6	20
Técnica	5	16.7
Preparatoria	2	6.7
Licenciatura	13	43.3
Posgrado	1	3.3

2. Materiales

2.1 Cuestionario de TDAH – DSM IV (Barrios & Matute, 2006).

Basado en los criterios enunciados en el DSM IV para un diagnóstico de TDAH en la actualidad. El cuestionario está dividido en 5 secciones: 1) los 18 síntomas relacionados con el TDAH: 9 de inatención, 6 de hiperactividad y 3 de impulsividad, 2) Si los síntomas se presentan antes de los siete años de edad, 3) que los síntomas se observen en distintas áreas de la vida de la persona, 4) las áreas se vean deterioradas por los síntomas del TDAH y, 5) si los síntomas no son mejor explicados por otro trastorno o situación (American Psychiatric Association, 2005). (Anexo 1.)

El procedimiento para diagnosticar TDAH según el DSM-IV fue el siguiente: a) a través de la entrevista se determinó la presencia de los 18 síntomas con base a la escala Likert (0 = nunca, 1 = algunas veces, 2 = muchas veces, 3 = casi siempre) y, se consideraron existentes aquellos síntomas donde los puntajes obtenidos fueron de 2 y 3. b) si la persona presentó 6 o más síntomas de inatención se clasificó como subtipo inatento, 6 o más de hiperactividad e impulsividad se clasificó como subtipo hiperactivo/impulsivo y si presentó 6 ó más síntomas de inatención y 6 ó más de hiperactividad/impulsividad se

clasificó como subtipo combinado. c) Para el segundo criterio se preguntó si la persona presentaba los síntomas antes de los siete años, y d) para el tercer y cuarto criterio se preguntaron las áreas en las que se han observado los síntomas y la gravedad de afectación.

El cuestionario se piloteó con el objetivo de que fuera claro y de fácil comprensión. Se aplicó a 10 personas con un rango de edad similar al de la muestra y, éstas reportaron que se entendió la dirección de las preguntas y el significado de las palabras utilizadas.

2.2 Escala Wender Utah (Ward, Wender, & Reimherr, 1993) adaptada por (Rodríguez-Jimenez, et al., 2001)

Es un cuestionario retrospectivo de auto-informe para el diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos. Cuenta con 61 reactivos con conductas relacionadas a los síntomas de TDAH que debieron presentarse durante la niñez, 42 están relacionados con información sobre la conducta, estado de ánimo, problemas familiares, y figuras de autoridad, 7 están destinados a recuperar información sobre problemas médicos y los últimos 12 a problemas escolares (Rodríguez-Jimenez, et al., 2001). (Anexo 2.)

Se califica la intensidad del reactivo con una escala de tipo Likert (0 = nada o casi nada, 1 = un poco, 2 = moderadamente, 3 = más de lo esperado y 4 = mucho) 25 reactivos están relacionados con los síntomas de TDAH en la infancia y, para su calificación se dividen en cuatro factores: 1) problemas emocionales subjetivos, 2) impulsividad – trastorno de conducta, 3) impulsividad – hiperactividad y 4) dificultades atencionales, la suma total de los 25 reactivos en escala Likert da 100 puntos posibles y se considera un corte de 46 puntos para determinar que la persona presentó conductas relacionadas al TDAH durante la infancia.

Al igual que el cuestionario de síntomas en la actualidad, esta escala se piloteó siguiendo el mismo objetivo, una clara comprensión de las preguntas. Se aplicó a 10 personas con un rango de edad similar al de la muestra y debido a los comentarios recibidos se modificó la redacción en 4 ítems, los cuales utilizaban términos no muy claros.

2.3 Escala Wechsler de inteligencia para adultos WAIS-III (Wechsler, 2006)

El WAIS III es una prueba para medir las capacidades intelectuales que se dividen en dos escalas: una de capacidades verbales y otra de ejecución. Con base a los resultados

obtenidos, se calcula el cociente intelectual de la persona. (Wechsler, 2006). Por fines prácticos y de economía de tiempo, se aplicó la forma breve de la escala de Wechsler (Sattler & Ryan, 2009) que permite estimar el cociente intelectual a través de la suma de la puntuación escalar obtenida en vocabulario (verbal) y cubos (ejecución) multiplicada por tres más cuarenta: $((\text{cubos} + \text{vocabulario}) * 3) + 40$.

2.4 Historia Clínica

Elaborada en el laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística del Instituto de Neurociencias, CUCBA de la Universidad de Guadalajara con el fin de recabar información sobre aspectos básicos, como datos de identificación, y aspectos relevantes, por su relación con el TDAH, como comportamientos que reflejan inatención e impulsividad, problemas en sus relaciones familiares, afectaciones del sueño, hábitos alimenticios impulsivos y distintas actividades que realizan en su tiempo libre. En su conformación retomamos preguntas de formularios para la evaluación de adultos que propone Barkley, en su manual de trabajo clínico, el cual contiene: “Historial psiquiátrico pasado”, “Historial Ocupacional” y el “Historial Social” (Barkley, Murphy, & Bauermeister, 1998). (Anexo 3.)

2.5 Prueba de atención sostenida

La tarea de CPT fue elaborada en el laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística del Instituto de Neurociencias, CUCBA de la Universidad de Guadalajara siguiendo patrones establecidos en otros trabajos (Friedman, Vaughan, & Erlernmeyer-kimling, 1978; Losier, McGrath, & Raymond, 1996).

La *Continuous Performance Test* es una medida de laboratorio utilizada para la evaluación de la atención durante largos periodos de tiempo (Estévez-González, García-Sánchez, & Junqué, 1997). Esta evaluación se realiza a través de una computadora, en la que se muestra en la pantalla una sucesión rápida de estímulos y que, cuando aparece un estímulo objetivo, el sujeto debe oprimir un botón para detectar la aparición del estímulo objetivo, como se puede observar en la figura 8. La CPT puede variar en el estímulo (letras, números, etc.), en la duración de la tarea, tiempo del estímulo, del intervalo inter-estímulos y respuesta que se demanda, estas variaciones generan que las demandas de

atención/inhibición de respuesta o memoria a corto plazo sean diferentes y la instrucción (Chen, Hsiao, Hsiao, & Hwu, 1998).

La versión CPT utilizada es la XX (por estímulos tomamos todas letras del alfabeto), donde la instrucción es que al repetirse una letra, la que sea, de forma consecutiva el sujeto debe oprimir el botón para obtener una respuesta correcta, si no lo logra sería un error por omisión, y cuando oprima el botón sin estar presente el estímulo objetivo será una respuesta errónea por comisión (Friedman, Vaughan, & Erlernmeyer-kimling, 1978; Losier, McGrath, & Raymond, 1996).

Para la elección de la duración de los estímulos se pilotearon dos versiones con dos grupos de 10 estudiantes de preparatoria (con un rango de edad entre 15 y 19 años), para ver cuál era más sensible en detectar un decremento en la vigilancia. Se eligió la versión de estímulos con un rango de duración entre los 350-750 ms, dicha duración varía de manera aleatorizada y, entre cada estímulo se presenta una ventana de 50 ms. La prueba consiste en 1928 estímulos, con 390 estímulos a los que el participante debe dar respuesta. Tiene una duración de 20 minutos y 3 segundos. En el momento de la aplicación se coloca al participante a 60 cm de distancia del monitor. Las instrucciones se les explican y se realizan unos ejemplos para confirmar que la persona entendió la instrucción.

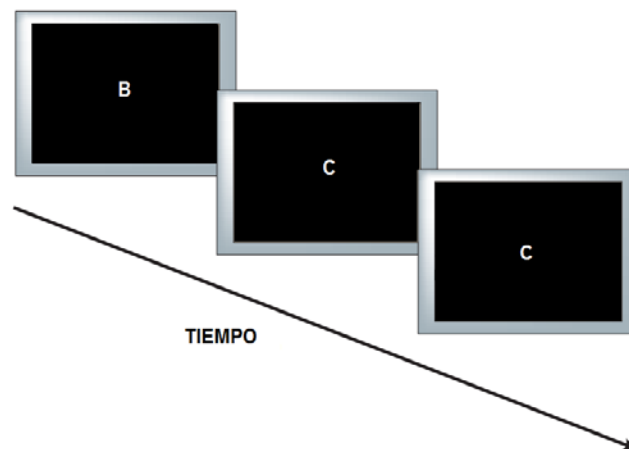


Fig. 8 Ejemplo de presentación de estímulos en la pantalla durante la aplicación de la CPT.

Las medidas son:

- Errores de omisión: el número de objetivos no detectados.

- Tiempo de reacción ante los aciertos: se mide, en milisegundos, la latencia media de respuesta del sujeto en la identificación de los objetivos.
- Errores de comisión o falsas alarmas: el número total de veces que el sujeto oprimió el botón ante un estímulo que no era el objetivo.
- Variabilidad del tiempo de reacción: la desviación estándar media del tiempo de reacción de los 10 bloques de la tarea.

Las omisiones se relacionan con la inatención, mientras que las comisiones son más un problema de inhibición/impulsividad (Young, Light, Marston, Sharp, & Geyer, 2009). Además, Macmillan(2002) apunta que de una distribución de los errores de omisión y otra de los de comisión se puede obtener el índice de detectabilidad (d').

El índice de detectabilidad (d') se considera una medida de alertamiento y, como se observa en la figura 9, establece la distancia entre la distribución de ruido (estímulos neutros), que representa la medida de errores de comisión, y la distribución de señal (estímulos objetivo), que representa la medida de errores de omisión. En general, a mayor distancia entre las distribuciones, se tiene mejor habilidad para distinguir y detectar los estímulos objetivos de los neutros (Conners, 2004; Macmillan, 2002).

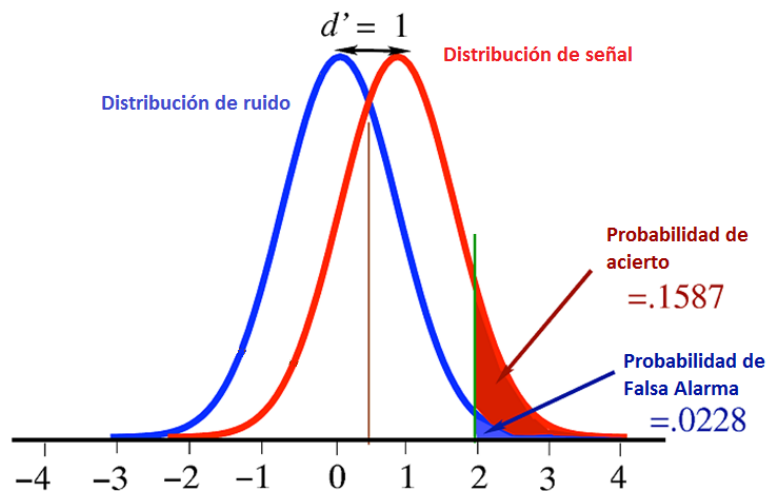


Fig. 9. Gráfico de la medida de detectabilidad del DTS.

2.6 Análisis genético

El análisis de los polimorfismos presentes en la muestra de padres de personas con TDAH en la infancia lo realizó un especialista en genética. El ADN se extrajo de muestras de

sangre de los padres y, el polimorfismo VNTR (Número variable de repeticiones en tándem, por sus siglas en inglés) de 48 pares de bases del tercer exón del gen DRD4 se amplificó por la técnica PCR (reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés). Después, a través de la técnica de electroforesis en gel se determinó el número de repeticiones del VNTR presentes en cada muestra de sangre.

3. Variables

Por objetivos específicos podemos marcar que tipo de variables son:

Independientes: 1. Polimorfismos del gen DRD4. (7r+, grupo con al menos un polimorfismo 7r y 7r-, grupo sin polimorfismo 7r).

Dependientes:

Desempeño en la tarea de atención sostenida (CPT)

1. Errores de comisión
2. Errores de omisión
3. Tiempo de reacción promedio en respuestas correctas
4. Variabilidad del tiempo de reacción en respuestas correctas
5. Variabilidad del tiempo de reacción en respuestas erróneas por comisión
6. Detectabilidad (d')

Síntomas del TDAH

Actualidad

7. Inatención
8. Hiperactividad/impulsividad
9. Total de síntomas

Infancia

10. Problemas emocionales subjetivos
11. Impulsividad – trastorno de conducta
12. Impulsividad – hiperactividad
13. Dificultades atencionales
14. Total de factores

4. Procedimiento

Enseguida se enlistarán los pasos realizados durante dos o tres sesiones (dependiendo si eran uno o dos padres) para la obtención de la muestra, acorde a la figura 10: 1) Se contactó a la familia de la persona que fue diagnosticada cuando era niño con TDAH vía telefónica

para invitarla a participar en el proyecto. Se le hizo una cita en el instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. 2) En la cita se explicó de forma clara y precisa los objetivos y alcances del nuevo proyecto y, se pidió firmar el consentimiento informado, para así proceder a la evaluación que consistió en:

a) Toma de una muestra de sangre para el genotipado y con ello, localizar el tipo de polimorfismo y formar subgrupos.

b) Aplicación del cuestionario de TDAH – DSM IV (Barrios & Matute, 2006), de la escala Wender Utah (Ward, Wender, & Reimherr, 1993), así como también un cuestionario de conductas relacionadas con el TDAH (cuestionario basado en el manual de (Barkley, Murphy, & Bauermeister, 1998)).

c) Valoración neuropsicológica, donde se aplicaron las subpruebas de vocabulario y diseño de cubos del WAIS-III, para obtener un estimado del CI (Wechsler, 2006), y la aplicación de la prueba CPT para evaluar la atención sostenida.

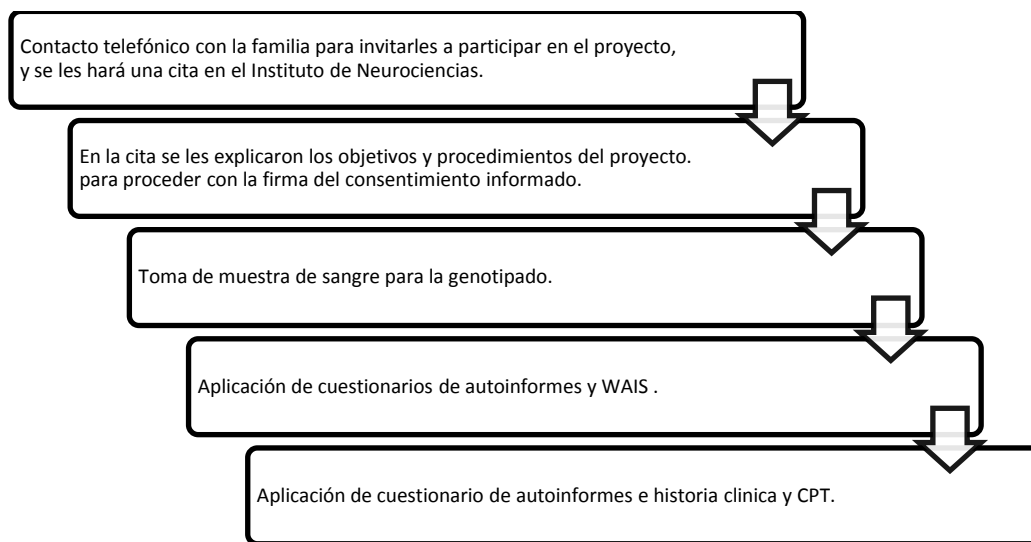


Figura 10. Diagrama del proceso de valoración.

5. Análisis estadístico

Los análisis se realizaron a través del paquete estadístico SPSS v.20, excepto el análisis de equilibrio poblacional de Hardy-Weinberg (H-W), que se realizó a través de Excel.

El análisis de los datos se realizó en tres pasos:

1) Se calculó el equilibrio poblacional de H-W para el polimorfismo de 4 repeticiones (4r) y para el de 7 repeticiones (7r) por separado, ya que fueron los polimorfismos con mayor frecuencia en la muestra. El equilibrio H-W se comprobó al comparar las frecuencias genotípicas observadas en nuestra muestra, contra las esperadas con la fórmula: $p^2 + 2pq + q^2$. Donde, en el caso del análisis del equilibrio del polimorfismo 7r, en la fórmula el carácter p simboliza la proporción de los alelos diferentes al polimorfismo 7r con respecto al total de alelos de los 30 participantes (60 posibles) y q simboliza la proporción del polimorfismo 7r del total de alelos. Se adoptó este procedimiento ya que el análisis incluiría 5 alelos diferentes (polimorfismos de 2 repeticiones, 3 repeticiones, 4 repeticiones, 5 repeticiones y 7 repeticiones), y con el fin de hacerlo binomial a conveniencia, se agruparon como DRD4.7 aquellos alelos 7r, y en DRD4.x aquellos con menos repeticiones. Al final se compararon las frecuencias genotípicas esperadas de la fórmula contra las observadas en la muestra a través de χ^2 de bondad de ajuste con corrección de Yates. Se realizó el mismo procedimiento, de forma paralela, con el polimorfismo 4r.

2) Para la prueba de atención sostenida (CPT), aquellos padres con por lo menos un alelo 7r formaron el grupo 7r+ y los padres sin un alelo 7r formaron el grupo 7r-, y se tomó el polimorfismo 7r para las comparaciones ya que en otros estudios ha sido asociado al TDAH. La comparación entre grupos se realizó con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, ya que algunas medidas de la CPT no mostraron distribución normal. El nivel de significancia admitido fue de 0.05. Las potenciales covariables evaluadas fueron edad, escolaridad y CI, para esto se utilizó rho de Spearman y U de Mann Whitney. Escolaridad no cumplió con el criterio relación lineal con la variable dependiente, y el CI no se consideró como covariable por su estrecha relación con el TDAH (Dennis, Francis, Cirino, Schachar, Barnes, & Fletcher, 2009) y su posible asociación con el polimorfismo 7r del gen DRD4 (Rommelse N. , Altink, Oosterlan, Buschgens, Buitelaar, & Sergeant, 2008), por lo que solo la edad, a pesar del solapamiento significativo entre los grupos genotípicos,

cumplió el criterio para ser covariable, según Maxwell et al citados en (Miller & Chapman, 2001), y fue incluida en el análisis ajustado, y para esto se realizó un ANCOVA en rangos como lo describe Quade(1967) para restar el efecto de la covariable en la variable dependiente.

3) Se analizó con rho de Spearman la relación entre los puntajes de la CPT con las puntuaciones del cuestionario de TDAH – DSM IV de Barrios y Matute(2006) y las puntuaciones de la Escala Wender Utah (2001), así como también se compararon las mismas puntuaciones de los cuestionarios de síntomas entre los grupos 7r+ y 7r- con U de Mann-Whitney, ya que estas medidas no presentaron una distribución normal ni homogeneidad de varianzas.

6.Consideraciones éticas

Es importante señalar que para la realización de este proyecto se siguieron los lineamientos de la Ley General de Salud del Gobierno Mexicano y lineamientos de la declaración de Helsinki (2008). Este estudio fue sometido al comité de ética del “Instituto de Neurociencias” de la Universidad de Guadalajara y se aprobó el día 20 de Marzo de 2012, con el número de registro ET122011-116 (Ver anexo 4.)

Capítulo 4. Resultados

1. Síntomas de TDAH en progenitores de personas con TDAH en la Infancia

Primero se mostrarán las estadísticas descriptivas del cuestionario TDAH – DSM IV de Barrios y Matute (2006), de las puntuaciones de la Escala WenderUtah (Ward, Wender and Reimherr, 1993) y del desempeño en la tarea de atención sostenida (CPT) de los 30 participantes, para después pasar a la presentación de los resultados obtenidos de los análisis de relación y comparación de variables.

1.1 Puntuaciones del cuestionario TDAH-DSM IV de Barrios y Matute (2006)

En la figura 11 se muestra la mediana, la dispersión de los datos y la identificación de casos atípicos del número de síntomas en la actualidad reportados por los 30 participantes. Las barras verticales representan los síntomas de inatención, los síntomas de hiperactividad/impulsividad y la cantidad total de síntomas respectivamente. La primera observación es que la frecuencia de síntomas en la muestra es muy baja, con solo un par de casos que exceden el número de síntomas mínimo necesario para obtener el diagnóstico de TDAH. En la columna de inatención, la mediana es de 0 síntomas con un máximo de 6 síntomas que presentó solo una persona. En la segunda columna (hiperactividad-impulsividad) la mediana es de 1 síntoma, con un máximo de 7 síntomas que pertenecen a una sola persona diferente a la primera mencionada y, en la columna de cantidad total de síntomas la mediana es de un síntoma. Tan solo dos progenitores de distintos niños presentaron la cantidad de síntomas en la actualidad para sugerir la presencia de un posible TDAH, uno con el subtipo de inatención y el otro con el de hiperactividad/impulsividad.

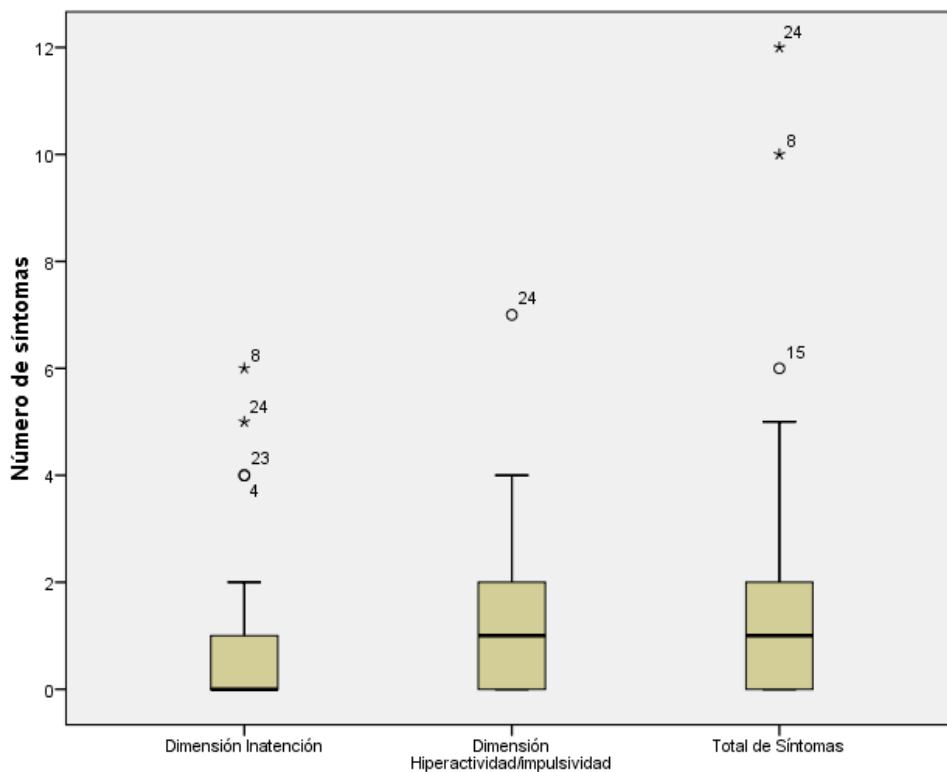


Figura 11. n=30, Medianas del número de síntomas de TDAH.

1.2 Puntuaciones de la escala Wender Utah (WURS).

En la figura 12 se representan la mediana, la dispersión y los casos atípicos de los porcentajes de los 30 participantes en los factores por los que se califica el WURS, que indaga sobre las conductas relacionadas a los síntomas de TDAH en la infancia. Las cuatro primeras barras se refieren a problemas emocionales subjetivos, impulsividad/trastorno de conducta, impulsividad-hiperactividad y problemas atencionales respectivamente y, la última barra se refiere al total de los factores. Se observa una gran variabilidad entre los participantes al responder la escala, donde sobresale la frecuencia alta y gran variabilidad en el factor de conductas de impulsividad-hiperactividad. En este cuestionario, el punto de corte es de 46 puntos para inferir que se tuvo TDAH en la infancia y, solamente dos progenitores de distintos niños presentan más de 46 puntos en esta escala. De estas dos participantes sólo uno cuenta con la cantidad necesaria de síntomas en la actualidad para hablar de un diagnóstico de TDAH.

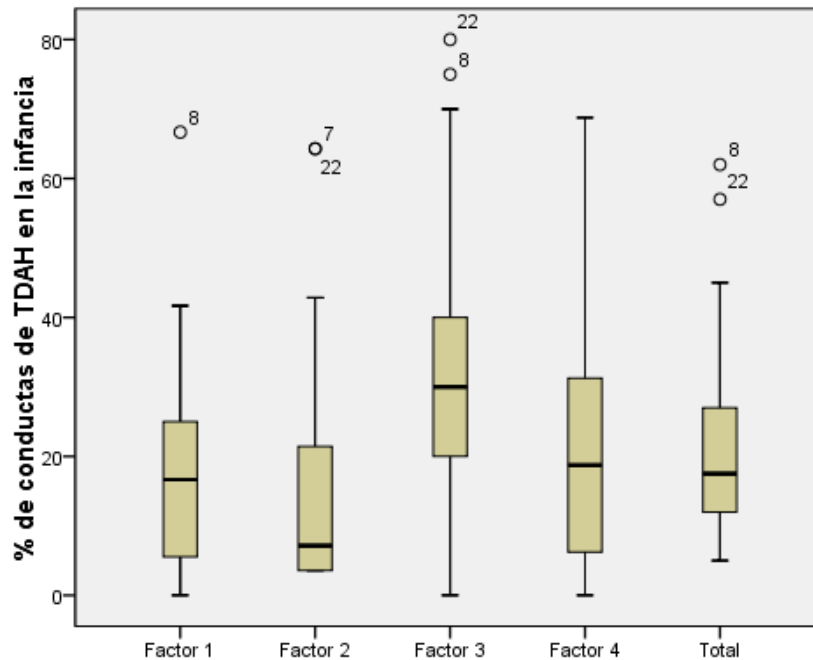


Figura 12. n=30, Medianas de los porcentajes de los factores del WURS. Factor 1 – problemas emocionales subjetivos, Factor 2 – impulsividad/trastorno de conducta, Factor 3 – impulsividad/hiperactividad, Factor 4 - problemas atencionales y, Total de factores.

2. Distribución genotípica de los polimorfismos del gen DRD4

El genotipo está compuesto por dos alelos, y se representa con los dos polimorfismos presentes en la persona divididos por una diagonal, por ejemplo, si una persona presentó un polimorfismo de 3 repeticiones y otro de 7 repeticiones, este genotipo se representa 3/7.

La distribución de los genotipos para los polimorfismos del tercer exón del gen DRD4 (figura 13) fue de: 2 personas (6.67%) con el genotipo 2/2, 1 persona (3.33%) para el genotipo 2/4, 1 persona (3.33%) para el genotipo 2/5, 1 persona (3.33%) para el genotipo 3/4, 15 personas (50.00%) para el genotipo 4/4, 4 personas (13.33%) para el genotipo 4/7 y 6 personas (20.00%) para el genotipo 7/7.

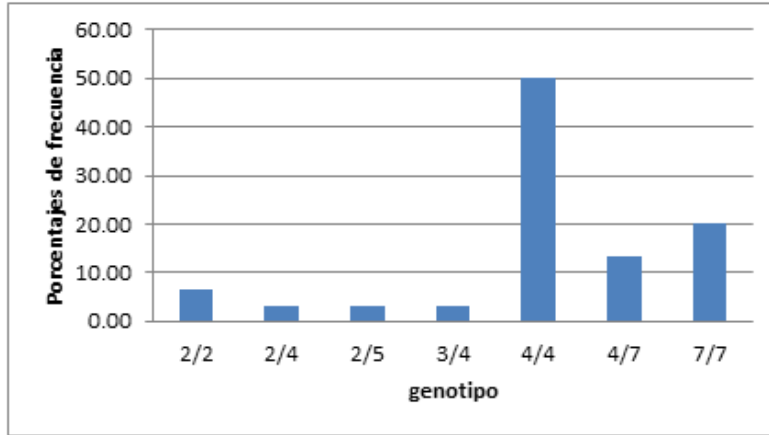


Figura 13. Porcentajes de frecuencia de presencia del genotipo

En la figura 14 presentamos las frecuencias de los 60 genes polimórficos DRD4 encontrados en la muestra de 30 participantes, donde se observan: 6 polimorfismos de 2 repeticiones (10%), 1 polimorfismo de 3 repeticiones (1.5%), 36 polimorfismos de 4 repeticiones (60%), 1 polimorfismo de 5 repeticiones (1.5%) y, 16 polimorfismos de 7 repeticiones (27%).

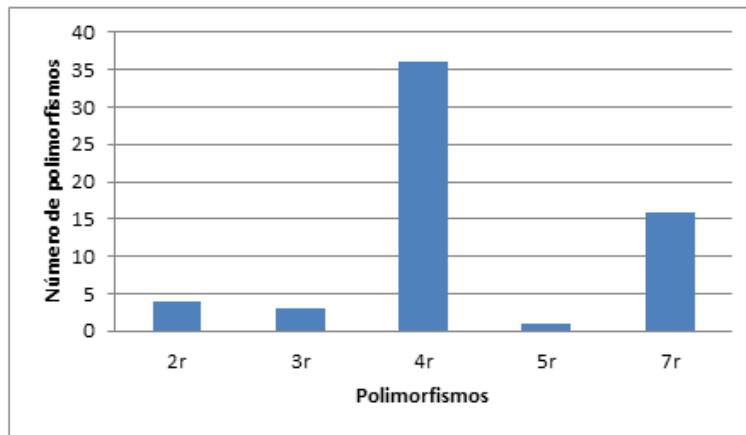


Figura 14. Número de polimorfismos que presentaron los participantes en el estudio. r = repeticiones.

Con respecto a la distribución de los genotipos, en cuanto a los polimorfismos de 7 repeticiones, se encontró en desequilibrio poblacional de acuerdo a la ley Hardy-Weinberg (H-W) con una χ^2 de bondad de ajuste = 12.9 con la corrección de Yates, $p < 0.01$, la diferencia estadística se mostró a favor de un número alto de homocigotos 7/7. Este análisis se hizo con una frecuencia genotípica esperada de $p^2 = 16$ personas, $2pq = 12$ personas y

$q^2 = 2$ personas y en nuestra muestra las observadas fueron $p^2 = 20$ personas, $2pq = 4$ personas y $q^2 = 6$ personas.

En cuanto al polimorfismo 4r, se realizó el mismo procedimiento y también se observó que la distribución genotípica está en desequilibrio poblacional con χ^2 (de bondad de ajuste, con corrección de Yates) = 8.72, $p < 0.01$. En este caso las proporciones fueron: $p = DRD4.4$ (0.60) y $q = DRD4.x$ (0.40). Donde se obtuvo una frecuencia genotípica esperada de $p^2 = 11$ personas, $2pq = 15$ personas y $q^2 = 5$ personas, y en nuestra muestra los observados fueron $p^2 = 15$ personas, $2pq = 6$ personas, $q^2 = 9$ personas.

En función del estudio agrupamos a los participantes que presentaban por lo menos un alelo de 7 repeticiones o más (7r+) y en otro grupo quedaron los que tenían alelos con 6 o menos repeticiones (7r-). Esto se muestra en el cuadro 10: en la primera columna encontramos la frecuencia de personas que presentaron por lo menos un polimorfismo de 7r o más del gen DRD4 y, en la segunda columna los porcentajes con respecto a los 30 participantes.

Cuadro 10. Frecuencia y porcentaje de participantes en cada grupo.

	Frecuencia	Porcentaje
7r-	20	66.7
7r+	10	33.3
Total	30	100

Nota: 7r+ (grupo con por lo menos un alelo 7r), 7r- (grupo sin el polimorfismo 7r).

3. Atención Sostenida - Continuous Performance Test (CPT)

En el cuadro 11 se muestran los resultados del desempeño, de los 30 participantes, en la prueba de atención sostenida (CPT) organizados en 6 columnas para las medidas: número de errores de omisión y comisión, variabilidad del tiempo de reacción, promedio del tiempo de reacción de las respuestas correctas y de las comisiones y, la d' (detectabilidad).

Para los errores de comisión y omisión los estadígrafos de tendencia central, media y mediana, muestran una alta presencia de errores por omisión. En cuanto al tiempo de reacción se presentan las medidas de: variabilidad del retraso al responder, el promedio del

retraso en la respuesta cuando esta fue correcta y el promedio del retraso en la respuesta cuando se erró por comisión y, se observa un tiempo de reacción más prolongado en las respuestas correctas que en las comisiones. La d' (detectabilidad) representa la capacidad del sujeto en distinguir los estímulos objetivos de los que no lo son y se expresa en puntaje z ; aquí observamos un rango de 3.48 puntos z de distancia entre las dos curvas con un promedio de 2.7 puntos z de distancia.

Cuadro 11. Puntuaciones de la prueba de atención sostenida (CPT) de los 30 participantes.

	Comisión	Omisión	Tiempo de reacción			d'
			Variabilidad	P. Corr.	P. Com.	
Mediana	17	100	145.60	550.68	332.67	2.79
Media	74.86	109.46	148.19	551.11	326.61	2.75
d.e.	178.12	60.66	17.71	62.81	56.11	0.82
Varianza	31727.77	3680.12	313.53	3945.29	3148.08	0.68
Rango	872	256	79.48	266.54	228.13	3.48

Nota: Comisión = errores por comisión, omisión = errores por omisión, Variabilidad = variabilidad del tiempo de reacción, P. Corr. = promedio del tiempo de reacción en respuestas correctas, P. Com = promedio del tiempo de reacción en respuestas erróneas por comisión y d' = detectabilidad.

4.Comparación de grupos 7r+ y 7r- de la prueba de atención sostenida (CPT).

De acuerdo con los grupos formados por los polimorfismos que presentaron los progenitores de las personas con TDAH en la infancia (7r+ y 7r-), se realizaron las comparaciones entre las 6 medidas del CPT. En el cuadro 11 se muestran las características (edad, escolaridad en años y CI) de cada uno de los subgrupos (7r+ y 7r-) y las descriptivas del desempeño de los participantes en la prueba de atención sostenida (CPT). La comparación mostró que los participantes del grupo 7r+ no difieren del grupo 7r- en las siguientes puntuaciones: errores por omisión, variabilidad del tiempo de reacción, promedio del tiempo de reacción en respuestas correctas y promedio del tiempo de reacción en respuestas de comisión; a su vez, el grupo 7r+ presentó un mayor número de errores por comisión, mayor medida d' (detectabilidad) que se entiende como menor capacidad para discriminar el estímulo objetivo y, mayor edad, menor escolaridad y menor CI (cuadro 12).

	Comisión		Omisión		Tiempo de reacción								Edad	Escolaridad	CI					
					Variabilidad		P. Correctas		P. Comisión		d'									
	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-			7r+	7r-	7r+	7r-		
Mediana	68	14	91	127	147.1	145.6	518.31	557.77	329.82	336.36	2.12	2.9	55	47	9	16	101.5	109		
Media	190.1	17.25	104.8	111.8	147.52	148.52	524.74	564.29	318.21	330.81	2.16	3.04	54.9	46.3	10.9	14.8	99.4	109.6		
D.E.	282.11	15.63	57.4	63.55	22.81	15.22	59.37	61.67	44.48	61.74	0.89	0.63	7.38	5.74	5.19	3.93	9.36	8.68		
Varianza	79586.76	244.4	3295.06	4039.01	520.32	231.73	3524.84	3803.26	1978.51	3812.07	0.79	0.4	54.54	32.96	26.99	15.43	87.60	75.41		
Rango	861	63	199	256	79.48	56.045	169.88	230.34	150.92	228.12	2.31	2.23	21	22	12	14	30	30		
U ^a	24.5**		91.5		95		64		88		50*		39**		56*		43.5**			
Z ^a	-3.32		-0.37		-0.22		-1.58		-0.52		-2.2		-2.7		-1.96		-2.49			
R ^a	-0.61		-0.07		-0.04		-0.29		-0.1		-0.4		-0.49		-0.35		-0.45			
F ^b	7.39**																		1.47	

Cuadro 12. Resultados del desempeño en la CPT del grupo 7r+(n=10) y 7r- (n=20).

Nota: Comisiones = errores por comisión, Omisión = errores por omisión, Variabilidad = variabilidad del tiempo de reacción, P. Correctas = promedio del tiempo de reacción en respuestas correctas, P. Comisión = promedio del tiempo de reacción en respuestas erróneas por comisión y d' = detectabilidad. a = análisis no ajustado: U = U de Mann Whitney, Z = posición z, R = tamaño del efecto. b = análisis ajustado: F = análisis de covarianza según Quade, corrección para la edad. * p < 0.05, ** p < 0.01

5. Análisis de posibles covariables edad, escolaridad (años de estudio) y CI.

Se tomaron la edad, el CI y los años de escolaridad como posibles covariables debido a que se ha reportado un efecto de estas variables sobre el desempeño en tareas de atención sostenida (Epstein, Erkanli, Conners, Klaric, Costello, & Angold, 2003; Ballard, 1996). De las posibles covariables y las 6 puntuaciones de la CPT destacan las relaciones lineales entre las medidas de: errores por comisión y edad; d' (detectabilidad) y edad; variabilidad y escolaridad en años; d' (detectabilidad) y CI; errores por comisión y CI (Cuadro 13).

Cuadro 13. Correlación de Pearson de las puntuaciones de la CPT con edad, escolaridad y CI.

	TR C	d'	TR	VAR	Omisión	Comisión
Edad	0.1	-0.41*	0.14	0.194	0.02	0.40*
Escolaridad	-0.22	0.32	0.22	.37*	-0.26	-0.17
CI	-0.34	0.55**	0.21	0.26	-0.2	-.47**

Nota: TR C = tiempo de reacción en errores de comisión, d' = detectabilidad, TR = tiempo de reacción promedio en respuestas correctas, VAR = variabilidad en el tiempo de reacción en respuestas correctas, Omisión = número de errores por omisión, Comisión = número de errores por comisión. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Si bien, las variables edad, CI y escolaridad cumplen con el primer criterio para ser covariables, es decir el de relación lineal con las puntuaciones de la CPT, estos no cumplen con el criterio de independencia al efecto de la variable independiente señalado por Field (2009) y Miller y Chapman (2001), ya que al comparar con U de Mann Whitney, los grupos 7r+ y 7r- fueron diferentes en la edad, años de escolaridad y CI. En donde el grupo 7r+ presentó mayor edad, menor número de años escolares cursados y menor CI en comparación con el grupo 7r- (Cuadro 12). No obstante y dado que, según Maxwell et al citado en (Miller & Chapman, 2001), si las variables no están relacionadas con el muestreo, como en este caso fue la edad, pueden funcionar como covariables. Entonces, al corregir para la edad (análisis ajustado en el cuadro 12), se observó que el efecto de la variable independiente sobre errores por comisión se mantuvo, pero el efecto sobre la medida de detectabilidad se perdió.

6. Correlación entre puntajes de la CPT y los síntomas de TDAH.

Se buscó la correlación a través de Rho de Spearman entre, por una parte, los puntajes de la CPT y, por la otra, el número de síntomas en la actualidad y el número de conductas relacionadas con el TDAH en la infancia a través de rho de Spearman. Los resultados no arrojaron relación alguna entre los puntajes (Cuadro 14).

Cuadro 14. Correlación de Spearman entre los puntajes de la CPT y los puntajes de los cuestionarios de TDAH.

	TR cor	Var	Omi	Comi	TR com	d'
TDAH	0.087	0.067	-0.039	0.034	0.141	0.004
TDAH	-0.044	-0.071	0.073	0.254	0.334	-0.194
WURS	-0.328	-0.26	-0.051	-0.036	0.224	0.16

Nota: TDAH CAT – puntaje total categórico, TDAH DIM – puntaje total dimensional, WURS – total del WURS, TR cor – tiempo de reacción en respuestas correctas, TR com – tiempo de reacción en respuestas de comisión, d' – detectabilidad, var – variabilidad del tiempo de reacción, comi – errores por comisión, omi – errores por omisión.

7. Comparación entre grupos 7r+ y 7r- en cuestionarios de TDAH en la infancia y la actualidad.

La descripción de las puntuaciones en los cuestionarios de síntomas de TDAH en la actualidad y en las conductas relacionadas con el TDAH en la infancia por grupos 7r+ y 7r- se encuentra en el cuadro 13. En la comparación, a través de U de Mann-Whitney, no se encontraron diferencias entre los subgrupos 7r+ y 7r- en los síntomas de TDAH en la actualidad ni en las conductas relacionadas al TDAH en la infancia (cuadro 15).

Cuadro 15. Resultados de los cuestionarios de TDAH en la infancia y en la adultez.

	DSMIV						WURS									
	TS		SI		SHI		Factor 1		Factor 2		Factor 3		Factor 4		Total	
	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-	7r+	7r-
Mediana	1.5	1	0.5	0	1	1	5.5	6.5	6.5	2	7	6	2.5	3	20.5	16.5
Media	2.3	2.25	1	1	1.3	1.25	7	6.4	6.4	3.55	8.4	5.5	3.6	3.4	25.4	18.85
D.E.	2.95	3.02	1.83	1.62	1.57	1.77	6.62	4.24	5.44	3.89	4.69	3.47	3.53	2.35	17.17	11.41
Varianza	8.68	9.14	3.33	2.63	2.46	3.14	43.78	18.04	29.6	15.21	22.04	12.05	12.49	5.52	294.93	130.13
Rango	10	12	6	5	4	7	22	15	17	17	13	16	11	9	54	52
U	93		93.5		95		95.5		64.5		66.5		92.5		78	
Z	-0.32		-0.32		-0.23		-0.199		-1.594		-1.485		-0.333		-0.969	

Nota: DSM-IV = conductas actualidad, WURS = conductas en la infancia, por grupos 7r+ (n=10) y 7r- (n=20). TS = total de síntomas en la actualidad, SI = síntomas de inatención, SHI = síntomas de hiperactividad/impulsividad. Factor 1 – problemas emocionales subjetivos, Factor 2 – impulsividad/trastorno de conducta, Factor 3 – impulsividad/hiperactividad, Factor 4 - problemas atencionales y, Total de factores. U = U de Mann Whitney, Z = posición z. * p < 0.05, ** p < 0.01.

Capítulo 5. Discusión

El objetivo de este trabajo fue caracterizar un endofenotipo de TDAH en adultos, a través de la relación de los polimorfismos del gen DRD4, el desempeño en una tarea de atención sostenida y los síntomas de TDAH, en padres de personas con diagnóstico de TDAH en la infancia. Para este fin, se probaron tres hipótesis: la primera fue sobre la presencia de los polimorfismos de 4 repeticiones (4r) y 7 repeticiones (7r) del gen DRD4 en los padres de personas diagnosticadas con TDAH en la infancia. La segunda hipótesis fue sobre la asociación de un bajo desempeño en una tarea de atención sostenida (CPT) con el polimorfismo 7r del gen DRD4. En la tercera hipótesis se predijo que el mayor número de síntomas del TDAH en la infancia y en la actualidad se relacionará con el peor desempeño en la CPT y que el perfil sintomático de TDAH no sería distinto entre el grupo 7r+ y el 7r- .

Primera hipótesis

La distribución alélica del gen DRD4 de los 30 participantes mostró una mayor frecuencia del polimorfismo 4r seguido por el polimorfismo 7r, lo cual no sorprende, ya que el 4r se ha propuesto como el alelo humano progenitor de este gen (Ding, et al., 2002; Naka, Nishida, & Ohashi, 2011). Además nos hace pensar que el polimorfismo 4r es el más común en la población de nuestra muestra, ya que la gente de Guadalajara Jalisco tiene una gran cercanía alélica a la población europea, producto del mestizaje (Leal, Mendoza-Carrera, Rivas, Rodríguez-Reynoso, & Portilla-de Buen, 2005), lo que de esta manera, al ser el polimorfismo 4r el de mayor presencia en nuestra muestra, pensamos que es el polimorfismo silvestre en esta población.

Con respecto a los genes de la muestra en este estudio es importante resaltar que se encontró una diferencia significativa entre las frecuencias genotípicas esperadas con las observadas, ya que esto evidencia un desequilibrio poblacional de Hardy-Weinberg (H-W), con una sobrerrepresentación homocigota de los polimorfismos 4r y 7r. Este es un hallazgo relevante debido a que Martínez-Levy et al (2013), en su análisis de la variación polimórfica del gen DRD4 en población abierta de la ciudad de México, muestran una distribución del gen DRD4 en equilibrio poblacional de H-W y, según Flores-Aréchiga et al (2009), las poblaciones de Jalisco y el Distrito Federal tienen similares frecuencias alélicas, por lo que

se esperaría que nuestra muestra también estuviera en equilibrio. La explicación a esto es que el desequilibrio se debió a la selección de la muestra, ya que ésta se compuso de familiares cercanos a personas con diagnóstico de TDAH en la infancia, y el polimorfismo 7r ha sido asociado como factor de riesgo para desarrollar el TDAH (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghil, 2010) lo que nos habla de la relación de este polimorfismo con el TDAH.

En esta muestra también se observaron otros polimorfismos en menor cantidad, por lo que se agruparon todos aquellos participantes que tuvieron por lo menos un alelo con el polimorfismo de 7 repeticiones en el grupo 7r+ y, los que presentaron polimorfismos de menos repeticiones en el grupo 7r-, como se ha hecho en otros estudios (Manor, Tyano, Eisenberg, Bachner-Melman, Kotler, & Ebstein, 2002).

Segunda hipótesis

El grupo de padres con el polimorfismo de 7 repeticiones (7r+) presentó mayor cantidad de errores por comisión en comparación con el grupo sin el polimorfismo de 7 repeticiones (7r-), tal y como se ha visto en trabajos con niños con el diagnóstico de TDAH (Kieling, Roman, Doyle, Hutz, & Rohde, 2006) así como también se observó una menor habilidad para detectar el estímulo objetivo (detectabilidad). Esto nos habla de un patrón impulsivo e impreciso de respuesta característico de personas con TDAH (Epstein, Erkanli, Conners, Klaric, Costello, & Angold, 2003), en padres de personas con diagnóstico de TDAH en la infancia, aun cuando estos no contaron con la cantidad necesaria de síntomas en la actualidad ni en la infancia para obtener el diagnóstico de TDAH.

Las medidas de la CPT restantes no mostraron diferencias entre los grupos formados por los polimorfismos del gen DRD4. De estas medidas, cabe resaltar que la variabilidad del tiempo de reacción observada en muestras infantiles se ha considerado como un posible endofenotipo para el TDAH (Tamm, Narad, Antonini, O'Brien, Hawk, & Epstein, 2012); de hecho, se ha observado que grupos de niños con diagnóstico de TDAH presentan alta variabilidad del tiempo de reacción (Johnson, et al., 2008), en tanto que en los poseedores del polimorfismo 7r se observa baja variabilidad (Bellgrove, Hawi, Lowe, Kirley, Robertson, & Gill, 2005; Manor, Tyano, Eisenberg, Bachner-Melman, Kotler, & Ebstein, 2002), es

decir varios autores consideran esta medida como una de las más sensibles en niños con TDAH. Sin embargo, parece que en adultos es diferente. Kebir y Joobar(2010), en su extensa revisión de endofenotipos del TDAH, reportan que no ha habido alguna asociación en muestras de adultos con TDAH, por lo que es posible que esta medida se vea afectada por la edad, siendo más prevalente a temprana edad. Los errores por omisión, promedio del tiempo de reacción en respuestas correctas y tiempo de reacción en respuestas erróneas por comisión, al parecer no tienen relación con el polimorfismo de 7r, ya que este resultado se ha replicado en distintos trabajos con niños y adultos con TDAH (Kebir & Joobar, 2010).

Entonces, de acuerdo a la primera hipótesis, los padres con uno o dos alelos del polimorfismo 7r del gen DRD4 mostraron un desempeño inferior en la CPT en comparación con padres que no presentaron el polimorfismo 7r, en las medidas de errores por comisión y detectabilidad. Aunque, estos resultados están relacionados con otras variables que podrían explicar la diferencia entre los grupos, como: la edad, el CI y la escolaridad (en años de estudio) (Epstein, Erkanli, Conners, Klaric, Costello, & Angold, 2003; Ballard, 1996). Por lo que se realizó un análisis de covarianza en el que se incluyeron el CI y la edad, debido a que presentaron una relación lineal con las puntuaciones de la CPT, errores por comisión y detectabilidad. Sin embargo, se decidió por excluir la variable escolaridad del análisis, ya que no mostró una relación lineal con las puntuaciones de la CPT.

Efecto de la edad y el gen DRD4 en el desempeño en la CPT

El grupo 7r+ presentó participantes de mayor edad, y esta variable se correlacionó de forma positiva con errores por comisión y de forma negativa con detectabilidad, lo cual indica que a mayor edad nuestros participantes detectaron menos los estímulos objetivos y cometieron mayor cantidad de errores por comisión. Esto denota la influencia de la edad en las variables dependientes. Afín a esto, Ballard(1996), en su revisión de la valoración de la atención sostenida por computadora, reportó que el desempeño de personas, sin algún tipo de trastorno, ante este tipo de tareas tiene forma de U invertida con respecto a la edad, con el desempeño más bajo a edades tempranas, una mejora en la adolescencia y juventud y, un decremento en adultos mayores.

De igual forma, el patrón de comportamiento menos preciso al detectar los estímulos objetivos y con mayor cantidad de errores por comisión es característico de personas con TDAH (Epstein, Erkanli, Conners, Klaric, Costello, & Angold, 2003) y es de esperarse que se presente en mayor medida en adultos, ya que al crecer, en la mayoría de las personas con TDAH, disminuye la hiperactividad en tanto que las disfunciones ejecutivas y la inatención permanecen, convirtiéndose estas dos últimas el corazón de los síntomas del TDAH en la adultez (Ginsberg, Hirvikoski, & Lindfors, 2010). Asimismo, en este trabajo, este patrón de comportamiento se relacionó con el polimorfismo 7r, cosa reportada en otros trabajos con muestras de niños con TDAH (Kieling, Roman, Doyle, Hutz, & Rohde, 2006), y en este estudio se encontró en personas sin TDAH, que son padres de personas con diagnóstico de TDAH en la infancia. Por lo que es probable que esta característica del TDAH se encuentre asociada con el polimorfismo 7r del gen DRD4 y que su expresión varíe con la edad.

El efecto de la edad se ha observado en otros estudios y, una posible explicación, es que los genes se expresan de distintas maneras en diferentes momentos de la vida de una persona, Plomin(1997), en un estudio longitudinal con niños adoptados y no adoptados, encontró que el desempeño de los niños en pruebas de habilidades cognitivas en la infancia era diferente al desempeño de los padres biológicos, pero similar cuando los evaluaron otra vez en la adolescencia, lo que nos habla del efecto genético por encima del efecto ambiental y, sobre todo, mencionaron que el efecto se debió a una expresión genética diferenciada en distintos momentos de la vida de las personas evaluadas.

Siguiendo esta idea, Atlink et al (2011) apostaron por un efecto del desarrollo en la expresión genética y reportaron diferencias significativas en tareas cognitivas dependientes del estatus del diagnóstico de TDAH, el polimorfismo del gen DRD4 y la edad: donde a mayor edad, los participantes sin TDAH, mostraron un bajo desempeño cuando presentaban el polimorfismo de 7 repeticiones; mientras que las personas con TDAH y el polimorfismo de 7 repeticiones, mostraron un desempeño inferior a menor edad y, concluyeron que la edad fungía como un mediador entre el polimorfismo que presentaban y su desempeño en tareas cognitivas.

Según MacKinnon et al (2007) para que una variable sea mediadora, esta debe depender de la variable independiente y, a su vez, tener un efecto sobre la variable

dependiente. Con esto se puede generar en este estudio, como lo proponen Atlink(2011), que la edad como la variable independiente provocaría una expresión diferenciada del gen DRD4 y con esto afectar en el desempeño en la CPT.

Efecto del Cociente intelectual y el gen DRD4 en el desempeño en la CPT.

El CI mostró una correlación negativa con errores por comisión y de forma positiva con detectabilidad; es decir, a menor CI mayor cantidad de errores por comisión y menor precisión. El CI se incluyó en el análisis por la relación que tuvo con las puntuaciones de la CPT, pero es una medida de difícil interpretación por su estrecha relación con el TDAH, ya que al ser un trastorno del neurodesarrollo se espera que las personas presenten un CI afectado y, por lo tanto, formaría parte del mismo cuadro (Dennis, Francis, Cirino, Schachar, Barnes, & Fletcher, 2009). A tal grado que se ha llegado a considerar al CI como un posible endofenotipo del TDAH con relación al gen DRD4 (Rommelse N. , Altink, Oosterlan, Buschgens, Buitelaar, & Sergeant, 2008).

Por consiguiente, el CI y el desempeño en la CPT serían endofenotipos del TDAH, relacionados con el mismo gen, pero al contrastar el desempeño en estas tareas de los grupos 7r+ y 7r-, se observó mayor tamaño del efecto en la medida de errores por comisión de la CPT, por lo que pensamos que su variación está mejor explicada por el gen DRD4 en comparación con el CI.

Análisis de la edad y detectabilidad como covariables.

El ANCOVA en rangos reveló la pérdida del efecto en la variable de detectabilidad, a la vez que se mantuvo en la medida de errores por comisión. En personas con TDAH se ha observado mayor cantidad de errores por comisión en la CPT (Epstein, Erkanli, Conners, Klaric, Costello, & Angold, 2003) y esto ha sido asociado al polimorfismo de 7 repeticiones en estudios con muestras de niños con TDAH (Kieling, Roman, Doyle, Hutz, & Rohde, 2006), por lo que si el efecto se mantiene en esta muestra de padres sin diagnóstico de niños con TDAH, nos habla de una medida cosegregada en familiares de una persona con TDAH y, que es un posible indicador para detectar un factor de riesgo para desarrollar el TDAH.

Aun así, es importante considerar que la medida no es independiente al tratamiento y esto genera que el efecto de la covariable se traslape/confunda con el del tratamiento y, al retirar el efecto de la covariable, éste tomaría parte del tratamiento experimental (Field, 2009), por lo que la interpretación de estos resultados deben tomarse con reservas.

Tercera Hipótesis

Se buscó la correlación entre el desempeño en la tarea de atención sostenida (CPT) y los síntomas de TDAH reportados en cuestionarios y, diferencias en la presencia de síntomas de TDAH entre los grupos 7r+ y 7r-. No se observó relación alguna entre el desempeño en la CPT y los síntomas de TDAH en la actualidad, ni en la infancia. Tampoco se observaron diferencias de número de síntomas entre los genotipos. Esto se debió a que no hubo variabilidad en los síntomas de TDAH en la infancia ni en la actualidad, ya que prácticamente todos los padres de la muestra, reportaron una muy baja presencia de síntomas. Esto llama la atención, ya que, al ser personas cercanas a alguien con el trastorno, se esperaba que presentaran mayor cantidad de síntomas. A esto se proponen tres posibles explicaciones: la primera, es que al ser una muestra pequeña, no representó a las personas con mayor cantidad de síntomas; la segunda, es posible que una persona con perfil de TDAH, con mayor cantidad de síntomas, no desee participar en un estudio de este tipo (McLoughlin, et al., 2011) y, la tercera posible explicación, se relaciona con los cuestionarios de autoreporte, ya que para responder éstos, es necesario tener una capacidad de autocrítica, reflexión y consciencia de sí mismo y sus acciones, lo que está relacionado con la función ejecutiva de auto-monitoreo y, según Barkley(2012), el TDAH es un trastorno de disfunciones ejecutivas, por lo que es posible que tengan dificultad para hacer una autoevaluación de sus comportamientos y esto haya sesgado las respuestas de los participantes, o que no hayan sido capaces para desviar la atención del objetivo principal de la entrevista, que eran sus hijos, para centrarse en ellos mismos.

1. Limitaciones

La primera limitación para generalizar nuestros resultados es el tamaño de la muestra, porque para que todos los polimorfismos del gen DRD4 queden representados es muy

pequeña, ya que algunos de estos polimorfismos tienen una frecuencia muy baja en la población, y es poco probable que se presenten en una muestra de este tamaño. La segunda limitante concierne a los instrumentos, en específico con el cuestionario de síntomas de TDAH en la actualidad, ya que no mostró ser muy sensible a los síntomas de TDAH en los padres, por lo que resaltó la necesidad de utilizar, en futuras investigaciones, un cuestionario adecuado para la manifestación de las conductas del TDAH en la adultez y que este se aplique en entrevista, ya que al aplicarlo en auto-reporte no se pueden explicar posibles dudas que los participantes tengan sobre alguna pregunta.

2. Conclusiones

La relación del polimorfismo de 7 repeticiones con la edad y el desempeño en una tarea de atención sostenida formó un probable endofenotipo del TDAH para adultos. Debido a que se completaron los requisitos para estructurar un endofenotipo al localizar, en padres de niños con TDAH, un patrón de comportamiento característico en personas con TDAH asociado a un gen de riesgo para desarrollar el trastorno y, éste persistió a pesar de que los padres no contaron con la cantidad de síntomas necesaria para obtener el diagnóstico de TDAH.

Esto nos habla del impacto biológico del TDAH, ya que la relación del polimorfismo de 7 repeticiones con el desempeño en una tarea de atención sostenida refleja el efecto de una desviación neurobiológica en una desviación neuropsicológica, lo que nos facilita la localización de un factor de riesgo para desarrollar el TDAH y, con esto, una herramienta predictiva objetiva para detectar personas con el trastorno.

Otro aspecto importante a resaltar, con estos resultados, es que al detectarse esta condición en personas sin TDAH cercanas a alguien con el trastorno, padres de personas con diagnóstico de TDAH en la infancia, se concluye que el trastorno cursa en familias. Por lo que, de acuerdo con la literatura, no es un trastorno que una persona desarrolle de forma independiente a la herencia biológica de su familia y al contexto en el que vive, sino que es la suma de estos dos y, con esto se entiende que todos los familiares de esta persona contarían con un distinto número de factores de riesgo, con la posibilidad de transmitirlo a sus hijos, así como también, se debe admitir, que estas personas cuentan con cierto nivel de afectación en su vida.

Por otra parte, con respecto al estudio, es importante hacer notar que un punto fuerte radica en la obtención de los participantes, la cual no estuvo relacionada con las variables dependientes, ya que se les localizó a través de sus hijos y, los grupos de análisis se formaron por un componente genético, analizado posterior a la evaluación comportamental.

Bibliografía

- OMIM. (19 de 10 de 2011). Recuperado el 24 de 10 de 2011, de OMIM: <http://www.omim.org/entry/143465>
- Aguirre-Samudio, A. J., & Nicolini, H. (2005). El gen receptor a dopamina D4 y su asociación con los trastornos mentales. *Revista de investigación clínica*, 65-75.
- Altink, M., Rommelse, N., Dorine, S.-w., Arias, A., Franke, B., Cathelinje, B., et al. (2011). The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status: An exploratory study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-3.
- Amador Campos, J. A., Forns Santacana, M., Guàrdia Olmos, J., & Però Cebollero, M. (2005). Utilidad diagnóstica del Cuestionario TDAH y del Perfil de atención para discriminar entre niños con Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Trastornos del aprendizaje y controles. *Anuario de Psicología*, 211-224.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5ta ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2005). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV TR* (4a. ed.). Washington, DC, EE.UU: Masson.
- Archer, T., Oscar-Berman, M., & Blum, K. (2011). Epigenetics in Developmental Disorder: ADHD and Endophenotypes. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 104.
- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F., Konecki, D., Lopera, F., Pineda, D., Palacio, J., y otros. (2004). Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. *Molecular Psychiatry*, 252–259.
- Asherson, P., Akehurst, R., Kooij, S., Huss, M., Beusterien, K., Sasané, R., y otros. (2012). Under Diagnosis of Adult ADHD: Cultural Influences and Societal Burden. *Journal of Attention Disorders*, 1-19.
- Asherson, P., Chen, W., Craddock, B., & Taylor, E. (2007). Adult attention-deficit hyperactivity disorder: recognition and treatment in general adult psychiatry. *BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY*, 4-5.
- Baehne, C., Ehli, C., Plichta, M., Conzelmann, A., Paul, P., Jacob, C., et al. (2008). Tph2 gene variants modulate response control processes in adult ADHD patients and healthy individuals. *Molecular Psychiatry*, 1-8.

- Baehne, C., Ehlis, C., Plichta, M., Conzelmann, A., Paul, P., Jacob, C., y otros. (2008). Tph2 gene variants modulate response control processes in adult ADHD patients and healthy individuals. *Molecular Psychiatry*, 1-8.
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., & Arias-Montaño, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed*, 39-60.
- Ballard, J. (1996). Computerized assesment of sustained attention: a review of factors affecting vigilance performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 843-863.
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., & Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 237–257.
- Barkley, R. (1997). Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *American Psychological Association*, 65-94.
- Barkley, R. (17 de octubre de 2012). *The important role of executive functioning and self-regulation in ADHD*. Recuperado el 17 de octubre de 2012, de Russell A. Barkley, Ph.D.: The Official Site: http://www.russellbarkley.org/content/ADHD_EF_and_SR.pdf
- Barkley, R., & Murphy, K. (2006). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: a clinical workbook*. New York: Guildford Press.
- Barkley, R., Cook, E., Dulcan, M., Campbell, S., Sergeant, J., Faraone, S., et al. (2002). Consensus Statement on ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 96–98.
- Barkley, R., Murphy, K., & Bauermeister, J. (1998). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Workbook*. (M. Matos, C. Salas-Serrano, D. Ávila-López, & G. Reina, Trads.) New York: The Guilford Press.
- Barkley, R., Smith, K., Fischer, M., & Navia, B. (2006). An Examination of the Behavioral and Neuropsychological Correlates of Three ADHD Candidate Gene Polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40bp VNTR) in Hyperactive and Normal Children Followed to Adulthood. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.*, 487–498.
- Barrios, O. (2006). El trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños de primero a sexto grado de escuelas primarias públicas de la Ciudad de Guadalajara. *Tesis de maestría no publicada, Universidad de Guadalajara*.
- Barrios, O., & Matute, E. (2006). Cuestionario de TDAH - DSM-IV. *Tesis de maestría, no publicada*.
- Bayés, M., Ramos, J., Cormand, B., Hervás-Zúñiga, A., Campo, M., Duran-Tauleria, E., et al. (2005). Genotipado a gran escala en la investigación del trastorno del espectro autista y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *REV NEUROL*, 187-90.

- Bellgrove, M., Hawi, Z., Lowe, N., Kirley, A., Robertson, I., & Gill, M. (2005). DRD4 Gene Variants and Sustained Attention in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Effects of Associated Alleles at the VNTR and 521 snp. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 81-86.
- Ben azouz, O., Dellagi, L., Kebir, O., & Tabbane, K. (2009). LE CONCEPT D'ATTENTION. *La tunisie Medicale*, 680 - 684.
- Berger, A., & Posner, M. (2000). Pathologies of brain attentional networks. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 3-5.
- Biederman, J., Faraone, S., & Monuteaux, M. (2002). Differential Effect of Environmental Adversity by Gender: Rutter's Index of Adversity in a Group of Boys and Girls With and Without ADHD. *The American Journal of Psychiatry*, 1556–1562.
- Boonstra, M., Kooij, S., Buitelaar, J., Oosterlaan, J., Sergeant, J., Heister, A., et al. (2008). An Exploratory Study of the Relationship Between Four Candidate Genes and Neurocognitive Performance in Adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics*, 397–402.
- Boonstra, M., Kooij, S., Buitelaar, J., Oosterlaan, J., Sergeant, J., Heister, A., et al. (2008). An Exploratory Study of the Relationship Between Four Candidate Genes and Neurocognitive Performance in Adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics*, 397–402.
- Cannon, T., & Keller, M. (2006). Endophenotypes in the genetic analysis of mental disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol*, 267–90.
- Cardo, E., Servera, M., Vidal, C., De Azua, B., Redondo, M., & Riutort, L. (2011). Influencia de los diferentes criterios diagnósticos y la cultura en la prevalencia del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*, 109-117.
- Castellanos, X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Neuroscience*, 617-628.
- Chalita, P., Palacios, L., Cortes, J., Landeros-Weisenberger, A., Panza, K., & Bloch, M. (2012). Relationship of dropout and psychopathology in a high school sample in Mexico. *Frontiers in psychiatry*, 1-5.
- Chan, R., Gottesman, I., Ge, X., & Sham, P. (2010). Strategies for the study of neuropsychiatric disorders using endophenotypes in developing countries: a potential databank from China. *Frontiers in Human Neuroscience*, 1-5.
- Chang, F.-M., Kidd, J., Livak, K., Pakstis, A., & Kidd, K. (1996). The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Human Genetics*, 91–101.
- Chen, W., Hsiao, C., Hsiao, L.-L., & Hwu, H.-G. (1998). Performance of the Continuous Performance Test Among Community Samples. *Schizophrenia Bulletin*, 163-174.

- Comings, D., Chen, T., Blum, K., Mengucci, J., Blum, S., & Meshkin, B. (2005). Neurogenetic interactions and aberrant behavioral co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): dispelling myths. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 50.
- Conners, K. (2004). *Conners' Continuous Performance Test II (CPT II V.5)*. MHS.
- Cumyn, L., French, L., & Hechtman, L. (2009). Comorbidity in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 673-683.
- Curatolo, P., D'Agati, E., & Moavero, R. (2010). The neurobiological basis of ADHD. *Italian Journal of Pediatrics*, 1-7.
- Dennis, M., Francis, D., Cirino, P., Schachar, R., Barnes, M., & Fletcher, J. (2009). Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 331-343.
- DeYoung, C., Peterson, J., Séguin, J., Mejia, J., Pihl, R., Beitchman, J., y otros. (2006). The Dopamine D4 Receptor Gene and Moderation of the Association Between Externalizing Behavior and IQ. *Arch Gen Psychiatry*, 1410-1416.
- Díaz, J. (2006). COMORBILIDAD EN EL TDAH. *Revista de Psiquiatría y Psicología del niño y del adolescente*, 44-55.
- DiMaio, S., Grizenko, N., & Joober, R. (2003). Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*, 27-38.
- Ding, Y.-C., Chi, H.-C., Grady, D., Morishima, A., Kidd, J., Kidd, K., et al. (2002). Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proceedings of the national academy of sciences*, 309–314.
- Eakin, L., Minde, K., Hechtman, L., Ochs, E., Krane, E., Bouffard, R., et al. (2004). The marital and family functioning of adults with ADHD and their spouses. *Journal of Attention Disorders*, 1-10.
- Ellis, B., & Nigg, J. (2009). Parenting Practices and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Partial Specificity of Effects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 146–154.
- Epstein, J., Erkanli, A., Conners, K., Klaric, J., Costello, J., & Angold, A. (2003). Relations between continuous performance test measures and ADHD behaviors. *Journal of abnormal child psychology*, 543 - 554.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., & Junqué, C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. *REV NEUROL*, 1989-97.

- Fan, J., McCandliss, B., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. (2002). Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 340–347.
- Faraone, S., Perlis, R., Doyle, A., Smoller, J., Goralnick, J., Holmgren, M., et al. (2005). Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 1313–1323.
- Faraone, S., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 104-113.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. Londres: SAGE Publications Ltd.
- Flint, J., & Munafò, M. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, 163–180.
- Flores-Aréchiga, A., Gómez-Espinel, I., Castro-Cárdenas, L., Treviño-Zúñiga, J., Silva-Ramirez, B., & Cerda-Flores, R. (2009). Estructura genética de tres poblaciones mexicanas en base al sistema HLA-A. *Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición*.
- Franke, B., Neale, B., & Faraone, S. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics*, 13–50.
- Friedman, D., Vaughan, H., & Erlernmeyer-kimling, L. (1978). Stimulus and response related components of the late positive complex in visual discrimination tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 319--330 .
- Gau, S.-F., Ni, H.-C., Shang, C.-Y., Soong, W.-T., Wu, Y.-Y., Lin, L.-Y., et al. (2010). Psychiatric comorbidity among children and adolescents with and without persistent attention deficit hyperactivity disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 135–143.
- Ginsberg, Y., Hirvikoski, T., & Lindfors, N. (2010). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry*, 112.
- Goos, L., Crosbie, J., Payne, S., & Schachar, R. (2009). Validation and Extension of the Endophenotype Model in ADHD Patterns of Inheritance in a Family Study of Inhibitory Control. *Am J Psychiatry*, 711–717.
- Gould, S. (1984). *La falsa medida del hombre*. Barcelona: Bosch.
- Griffiths, A., Wessler, S., Lewontin, R., & Carroll, S. (2008). *Introduction to genetic analysis*. New York: W.H. Freeman and Company.
- Halleland, H., Lundervold, A., Halmøy, A., Haavik, J., & Johansson, S. (2008). Association Between Catechol O-methyltransferase (COMT) Haplotypes and Severity of Hyperactivity Symptoms in Adults. *American Journal of Medical Genetics*, 403-410.

- Henríquez-Henríquez, M., Zamorano-Mendieta, F., Rothhammer-Engel, F., & Aboitiz, F. (2010). Modelos neurocognitivos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y sus implicaciones en el reconocimiento de endofenotipos. *Rev Neurol*, 109-16.
- Herreros, O., Rubio, B., Sánchez, F., & Gracia, R. (2002). ETIOLOGÍA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD: UNA REVISIÓN. *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil*, 82-88.
- Hurtig, T., Ebeling, H., Taanila, A., Miettunen, J., Smalley, S., McGough, J., et al. (2007). ADHD and comorbid disorders in relation to family environment and symptom severity. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 362–369.
- Insel, T. (29 de Abril de 2013). *National Institutes of Health*. Recuperado el 15 de 07 de 2013, de <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml>
- Jacob, C., Romanos, J., Dempfle, A., Heine, M., Windemuth-Kieselbach, C., Kruse, A., et al. (2007). Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 309–317.
- Johnson, K., Simon, K., Robertson, I., Barry, E., Mulligan, A., Daily, M., et al. (2008). Absence of the 7-Repeat Variant of the DRD4 VNTR Is Associated With Drifting Sustained Attention in Children With ADHD But Not in Controls. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 927-937.
- Kebir, O., & Joobar, R. (2010). Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. *European Child & Adolescent Psychiatry*.
- Kereszturi, E., Kiraly, O., Csapo, Z., Tarnok, Z., Gadoros, J., Sasvari-Szekely, M., et al. (2007). Association Between the 120-bp Duplication of the Dopamine D4 Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Genetic and Molecular Analyses. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 231–236.
- Kessler, R., Adler, L., Ames, M., Barkley, R., Birnbaum, H., Greenberg, P., y otros. (2005). The Prevalence and Effects of Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder on Work Performance in a Nationally Representative Sample of Workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 565-572.
- Kessler, R., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, K., Demler, O., et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal Psychiatry*, 716–723.

- Kieling, C., Roman, T., Doyle, A., Hutz, M. H., & Rohde, L. A. (2006). Association between DRD4 Gene and Performance of Children with ADHD in a Test of Sustained Attention. *Biol Psychiatry*, 1163–1165.
- Kim, B., Koo, M.-S., Jun, J.-Y., Park, I., Oh, D.-Y., & Cheon, K.-A. (2009). Association between Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphism and Scores on a Continuous Performance Test in Korean Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investigation*, 216-221.
- Kim, Y.-K. (2007). *Handbook of Behavior Genetics*. New York: Springer.
- Kniffin, C. (24 de 3 de 2011). *OMIM*. Recuperado el 14 de 11 de 2012, de OMIM: <http://omim.org/entry/116790>
- Kollins, S., Anastopoulos, A., Lachiewicz, A., FitzGerald, D., Morrissey-Kane, E., Garrett, M., et al. (2008). SNPs in Dopamine D2 Receptor Gene (DRD2) and Norepinephrine Transporter Gene (NET) Are Associated with Continuous Performance Task (CPT) Phenotypes in ADHD children and their families. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 1580–1588.
- Kollins, S., Anastopoulos, A., Lachiewicz, A., FitzGerald, D., Morrissey-Kane, E., Garrett, M., et al. (2008). SNPs in Dopamine D2 Receptor Gene (DRD2) and Norepinephrine Transporter Gene (NET) Are Associated with Continuous Performance Task (CPT) Phenotypes in ADHD children and their families. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 1580–1588.
- Kooij, S., Bejerot, S., Blackwell, A., Caci, H., Casas-Brugué, M., Carpentier, P., et al. (2010). European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*, 67.
- Kwon, J., & Goate, A. (2000). The Candidate Gene Approach. *Alcohol Research & Health*, 164-168.
- Lange, K., Reichl, S., Lange, K., Tucha, L., & Tucha, O. (2010). The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Def Hyp Disord*, 241–255.
- Langley, K., Fowler, T., Grady, D., Moyzis, R., Holmans, P., Bree, M., et al. (2009). Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26–32.
- Langley, K., Marshall, L., Bree, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M., et al. (2004). Association of the Dopamine D4 Receptor Gene 7-Repeat Allele With Neuropsychological Test Performance of Children With ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 133–138.
- Leal, C., Mendoza-Carrera, F., Rivas, F., Rodríguez-Reynoso, S., & Portilla-de Buen, E. (2005). HLA-A and HLA-B allele frequencies in a mestizo population from Guadalajara, Mexico, determined by sequence-based typing. *Tissue Antigens*, 666–673.

- Leppälähtia, S., Gissler, M., & Mentula, M. (2013). Is teenage pregnancy an obstetric risk in a welfare society? A population-based study in Finland, from 2006 to 2011. *BMJ Open*, 3.
- Loo, K., & Martens, G. (2007). Genetic and Environmental Factors in Complex Neurodevelopmental Disorders. *Current Genomics*, 429-444.
- Losier, B., McGrath, P., & Raymond, M. (1996). Error Patterns on the Continuous Performance Test in Non-Medicated and Medicated Samples of Children With and Without ADHD: A Meta-Analytic Review. *J. Child Psychol Psychiat*, 971-987.
- MacKinnon, D., Fairchild, A., & Fritz, M. (2007). Mediation Analysis. *Annu Rev Psychol*.
- Macmillan, N. (2002). Signal Detection Theory. En H. Pashler, *Stevens' handbook of experimental psychology* (págs. 43-60). John Wiley & Sons, Inc.
- Manor, I., Tyano, S., Eisenberg, J., Bachner-Melman, R., Kotler, M., & Ebstein, R. (2002). The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance test (TOVA). *Molecular Psychiatry*, 790-794.
- Martel, M., Nikolas, M., Jernigan, K., Friderici, K., Waldman, I., & Nigg, J. (2010). The Dopamine Receptor D4 Gene (DRD4) Moderates Family Environmental Effects on ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1-10.
- Martínez-Levy, G., Benjet, C., Briones-Velasco, M., Pérez-Molina, A., Nani, A., & Sabás, C. (2013). Genetic variability study of DRD4 and DAT1 in the urban population of Mexico City. *Salud Mental*, 169-172.
- McLoughlin, G., Asherson, P., Albrecht, B., Banaschewski, T., Rothenberger, A., Brandeis, D., et al. (2011). Cognitive-electrophysiological indices of attentional and inhibitory processing in adults with ADHD: familial effects. *Behavioral and Brain Functions*, 7:26.
- Miller, G., & Chapman, J. (2001). Misunderstanding analysis of covariance. *Journal of Abnormal Psychology*, 40-48.
- Miranda, A. L., López, C., García, J., & Ospina, J. (2003). El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista colombiana de psiquiatría*, 237-248.
- Mottaghy, F., Willmes, K., Horwitz, B., Müller, H., Krause, B., & Sturm, W. (2006). Systems level modeling of a neuronal network subserving intrinsic alertness. *Neuroimage*, 225-33.
- Naka, I., Nishida, N., & Ohashi, J. (2011). No Evidence for Strong Recent Positive Selection Favoring the 7 Repeat Allele of VNTR in the DRD4 Gene. *PLOS one*.

- Nigg, J. (2000). On Inhibition/Disinhibition in Developmental Psychopathology: Views From Cognitive and Personality Psychology and a Working Inhibition Taxonomy. *Psychological Bulletin*, 220-246.
- Nigg, J. (2005). Neuropsychologic Theory and Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The State of the Field and Salient Challenges for the Coming Decade. *Biol Psychiatry*, 1424–1435.
- Nussbaum, R., McInnes, R., & Willard, H. (2001). *Thompson & Thompson: Genetics in Medicine Sixth Edition*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- O'Brien, G. (2002). *Behavioural Phenotypes in Clinical Practice*. London: Mac Keith Press.
- Pardo, J., Fox, P., & Raichle, M. (1991). Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*, 61-63.
- Pedrero-Pérez, E., Ruiz-Sánchez de León, J., Rojo-Mota, G., Llanero-Luque, M., & Puerta-García, C. (2011). Prevalencia del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adictos a sustancias: del cribado al diagnóstico. *Rev Neurol*, 331-40.
- Pineda, D., Lopera, F., Puerta, I., Trujillo-Orrego, N., Aguirre-Acevedo, D., Hincapié-Henao, L., et al. (2011). Potential cognitive endophenotypes in multigenerational families: segregating ADHD from a genetic isolate. *ADHD attention deficit and hyperactivity disorders*, 291–299.
- Pineda, D., Lopera, F., Puerta, I., Trujillo-Orrego, N., Aguirre-Acevedo, D., Hincapié-Henao, L., et al. (2011). Potential cognitive endophenotypes in multigenerational families: segregating ADHD from a genetic isolate. *ADHD attention deficit and hyperactivity disorders*, 291–299.
- Plomin, R., Fulker, D., Corley, R., & DeFries, J. (1997). Nature, nurture and cognitive development from 1 to 16 years: A parent-offspring adoption study. *American Psychological society*, 442-447.
- Polanczyk, G., Silva de Lima, M., Lessa Horta, B., Biederman, J., & Rohde, L. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review. *American Journal Psychiatry*, 942–948.
- Posner, M. (1990). The Attention System of the Human Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 25-42.
- Posner, M. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 25-42.
- Posner, M. (1994). Attention: The mechanisms of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 7398-7403.

- Posner, M., & Fan, J. (In Press). Attention as an Organ System. En J. Pomerantz, *Neurobiology of Perception and Communication: From Synapse to Society the IVth De Lange Conference*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Primus, R., THURKAUF, A., XU, J., YEVICH, E., MCINERNEY, S., SHAW, K., et al. (1997). II. Localization and Characterization of Dopamine D4 Binding Sites in Rat and Human Brain by Use of the Novel, D4 Receptor-Selective Ligand [3H]NGD 94–1. *THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*, 1020–1027.
- Ptáček, R., Kuželová, H., Papežová, H., & Štěpánková, T. (2010). Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Eating Disorders. *Prague Medical Report*, 175–181.
- Purper-Ouakil, D., Lepagnol-Bestel, A.-M., Grosbellet, E., Gorwood, P., & Simonneau, M. (2010). Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/hyperactivité. *MEDECINE/SCIENCES*, 487-96.
- Quade, D. (1967). Rank Analysis of Covariance. *Journal of the American Statistical Association*, 1187-1200.
- Ramos-Quiroga, J., Bosch-Munsó, R., Castells-Cervelló, X., Nogueira-Morais, M., García-Giménez, E., & Casas-Brugué, M. (2006). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: caracterización clínica y terapéutica. *Rev Neurol*, 600-6.
- Raz, A., & Buhle, J. (2006). Typologies of attentional networks. *NEUROSCIENCE*, 367-379.
- Rebollo, M., & Montiel, S. (2006). Atención y funciones ejecutivas. *REV NEUROL*, 3-7.
- Roberts, W., Fillmore, M., & Milich, R. (2011). Separating Automatic and Intentional Inhibitory Mechanisms of Attention in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Abnorm Psychol*, 223–233.
- Rodriguez, R., Ponce, G., Monasor, R., Jimenez, M., Pérez, J., Rubio, G., y otros. (2001). Validación en población española adulta de la Wender-Utah Rating Scale para la evaluación retrospectiva del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *revneurol*, 138-144.
- Rodriguez-Jimenez, R., Ponce, G., Monasor, R., Jimenez-Gimenez, M., Pérez-Rojo, J., Rubio, G., et al. (2001). Validación en población española adulta de la Scale para la evaluación retrospectiva de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *Revneurol*.
- Rommelse, N., Altink, M., Martin, N., Buschgens, C., Faraone, S., Buitelaar, J., et al. (2008). Relationship between endophenotype and phenotype in ADHD. *Behavioral and Brain Functions*, 1-14.

- Rommelse, N., Altink, M., Martin, N., Buschgens, C., Faraone, S., Buitelaar, J., y otros. (2008). Relationship between endophenotype and phenotype in ADHD. *Behavioral and Brain Functions*, 1-14.
- Rommelse, N., Altink, M., Oosterlan, J., Buschgens, G., Buitelaar, J., & Sergeant, J. (2008). Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychological Medicine*, 1595–1606.
- Sattler, J., & Ryan, J. (2009). *Assessment with the WAIS-IV*. La mesa, California: Lifland.
- Servera-Barceló, M. (2005). Modelo de autorregulación de Barkley aplicado al trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una revisión. *Rev Neurol*, 358-68.
- Sherman, D., McGue, M., & Iacono, W. (1997). Twin Concordance for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Comparison of Teachers' and Mothers' Reports. *The American Journal of Psychiatry*, 532–535.
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészár, Á., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 204–211.
- Song, D.-H., Jhung, K., Song, J., & Cheon, K.-A. (2011). The 1287 G/A polymorphism of the Norepinephrine Transporter gene (NET) is involved in Commission Errors in Korean children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioral and Brain Functions*, 7:12.
- Speicher, M., Antonarakis, S., & Motulsky, A. (2010). *VOGEL AND MOTULSKY'S HUMAN GENETICS*. New York: Springer.
- Stergiakouli, E., & Thapar, A. (2010). Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 551–560.
- Swanson, J., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G., Volkow, N., et al. (2007). Etiologic Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis. *Neuropsychology Review*, 39–59.
- Swanson, J., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G., Volkow, N., et al. (2007). Etiologic Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis. *Neuropsychology Review*, 39–59.
- Tamm, L., Narad, M., Antonini, T., O'brien, K., Hawk, L., & Epstein, J. (2012). Reaction Time Variability in ADHD: A Review. *Neurotherapeutics*, 500-508.

- The GAIN Collaborative Research Group. (2007). New models of collaboration in genome-wide association studies: the Genetic Association Information Network. *NATURE GENETICS*, 1045-1051.
- Trott, G.-E. (2006). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in the course of life. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1/21–1/25.
- Tucha, L., Tucha, O., Laufkötter, R., Walitza, S., Klein, H., & Lange, K. (2008). Neuropsychological assessment of attention in adults with different subtypes of attention-deficit=hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*, 269–278.
- Valdizán, J., & Izaguerri-Gracia, A. (2009). Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos. *Rev Neurol*, 95-9.
- Vogel, F., & Motulsky, A. (1997). *Human Genetics*. New York: Springer-Verlag.
- Wåhlstedt, C., Thorell, L., & Bohlin, G. (2009). Heterogeneity in ADHD: Neuropsychological Pathways, Comorbidity and Symptom Domains. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 551–564.
- Ward, M., Wender, P., & Reimherr, F. (1993). The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am j Psychiatry*.
- Wechsler, D. (2006). *Escala Wechsler de inteligencia para adultos*. México: Manual Moderno.
- Willcutt, E. (In press). The Etiology of ADHD: Behavioral and Molecular Genetic Approaches. En D. Barch, *Cognitive and Affective Neuroscience of Psychopathology*. Oxford University Press.
- Wong, C., Caspi, A., Williams, B., Craig, I., Houts, R., Ambler, A., y otros. (2010). A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics*, 516-526.
- Young, J., Light, G., Marston, H., Sharp, R., & Geyer, M. (2009). The 5-choice continuous performance test: evidence for a translational Test of vigilance for mice. *plos one*.

Anexos

Anexo 1.

ESCALA DSM-IV BROWN

Nombre: _____ Fecha _____

Llenado por: Padre _____ Madre _____ Otro _____

En cada renglón marque con una X la frecuencia con la que observa cada uno de los siguientes comportamientos en si mismo, considerando los últimos 6 meses.	Nunca	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre
a. No pone atención a detalles, o comete errores por descuido en la escuela, trabajo u otras actividades.				
b. Mueve en exceso manos y pies, o se muestra inquieto cuando está sentado (juega con objetos en la mano).				
c. Tiene dificultad para mantener su atención en tareas relacionadas con el trabajo o escuela (Incapacidad de mantener su atención por un periodo largo).				
d. Se levanta de su asiento en el salón de clases, en el trabajo o en otros lugares en donde se espera que permanezca sentado; tiene dificultad para mantenerse sentado por periodos largos (al hacer tareas, asistir a juntas, comidas).				
e. Parece no escuchar cuando le hablan directamente.				
f. Se aburre fácilmente; es muy inquieto (frecuentemente cambia de una actividad a otra).				
g. Le cuesta trabajo seguir instrucciones y terminar tareas escolares o del trabajo en tiempo (Hace el intento por cumplir, pero no lo logra).				
h. Tiene dificultad para relajarse y participar en pasatiempos tranquilos (prefiere estar rodeado de ruido y le desagrada estar quieto).				
i. Tiene dificultad para organizar actividades, tareas escolares o del trabajo (Se le olvidan los deberes y tiene dificultad para organizar tareas).				
j. Se mantiene en movimiento y actúa como si tuviera un motor por dentro; siempre tiene que estar ocupado haciendo algo (no se puede sentar a menos de que esté exhausto).				
k. Evita, no le agrada o se muestra reacio para participar en tareas que requieren esfuerzo mental sostenido, como tareas de la escuela o del trabajo. (Se le complica realizar lecturas o trabajos escritos muy largos).				
l. Habla en exceso, acapara o monopoliza conversaciones.				
m. Extravía o pierde cosas necesarias para tareas o actividades (llaves, lápices, notas, libros, trabajos).				
n. Contesta o actúa antes de que le terminen de preguntar.				
o. Se distrae fácilmente por estímulos externos (sonidos o situaciones que suceden alrededor).				
p. Tiene dificultad para esperar turnos (al hacer fila, esperar en el tráfico, tomando el turno para hablar o esperando el servicio en una tienda).				
q. Es descuidado y olvidadizo en actividades diarias (Frecuentemente olvida lo que acaba de escuchar o leer, no puede mantener ideas en la mente).				
r. Interrumpe conversaciones o actividades de los demás.				

Solamente para los comportamientos que usted presenta Muchas veces o Casi siempre marque con una X

a) ¿En qué lugares los presenta?

Escuela En el trabajo Casa de familiares .

En la Calle Casa de amigos . Otro: _____

b) Estos comportamientos le ocasionan problemas en

Rendimiento Académico	NO	SI
¿Dificultad para terminar metas académicas?		
Quejas constantes de maestros acerca su desempeño o conducta		
Otros		
Rendimiento Laboral	NO	SI
Dificultad para obtener un trabajo estable		
Problemas por mal desempeño en el trabajo que lo llevan a perder el empleo		
Problemas con jefes o compañeros		
Cambia de trabajo constantemente, renuncia frecuentemente porque el trabajo no le convence.		
Otros		
Relaciones Familiares	NO	SI
Problemas en sus relaciones con padres o hermanos		
Dificultad para convivir en reuniones		
Problemas en su familia ocasionados por situaciones o actividades en las que su hijo está involucrado		
Otros		
Relaciones Sociales	NO	SI
Problemas para relacionarse con amistades		
Dificultad para convivir en reuniones		
Riñas o peleas físicas		
Dificultad para controlar emociones con sus amistades		
Divorcio o problemas de pareja		
Problemas con la ley, detenciones por actividades delictivas		
Otros		
Salud	NO	SI
Accidentes en auto por manejar a alta velocidad		
Accidentes físicos (caídas o accidente vial)		
Consumo de alcohol en exceso		
Consumo de drogas		
Enfermedades de transmisión sexual		
Otros		
Económicos	NO	SI
Mal manejo de dinero y pago de cuentas		
Retraso en pagos y deudas grandes		
Juegos de Apuestas que afecten su economía		
Mal manejo de tarjetas de crédito		
Otros		

c) Estos comportamientos los presentaba antes de los 7 años de edad:

SI

NO

d) ¿Ha recibido algún tipo de apoyo?

No Si

Si ha recibido indique:

e) ¿De qué tipo?

Médico

Actualmente .

Hace menos de 1 año .

Hace más de un año .

Nombre del medicamento:

Educativo

Actualmente .

Hace menos de 1 año .

Hace más de un año .

Psicológico

Actualmente .

Hace menos de 1 año .

Hace más de un año .

Otro

Actualmente .

Hace menos de 1 año .

Hace más de un año .

Anexo 2.

ESCALA WENDER UTAH	Nombre:	Iniciales:	Fecha de nacimiento:
	Escolaridad (en años):	Ocupación:	Fecha de aplicación:
PROYECTO CONACYT # 84494	Código:	Entrevistador:	Padre: <input type="checkbox"/> Madre: <input type="checkbox"/>

Marque con una "X" la categoría que mejor describa su niñez.

De pequeño yo era (o tenía), (o estaba)	Nada o casi nada	Un poco	Moderadamente	Más de lo esperado	Mucho
1. Activo, no paraba nunca.					
2. Miedo de las cosas.					
3. Problemas de concentración, me distraía con facilidad.					
4. Ansioso preocupado.					
5. Nervioso, inquieto.					
6. Poco atento, "en las nubes".					
7. Mucho temperamento, saltaba con facilidad.					
8. Tímido, sensible					
9. Es explosivo, hace rabietas					
10. Problemas para terminar las cosas que empezaba					
11. Testarudo, "cabeza dura".					
12. Triste, deprimido.					
13. Imprudente, temerario, hacia travesuras.					
14. Insatisfecho con la vida, no me gustaba hacer ninguna cosa.					
15. Desobediente con mis padres, rebelde, contestón.					
16. Mala opinión de mi mismo.					
17. Irritable.					
18. Extrovertido, amigable, me gustaba la compañía de los demás.					
19. Descuidado, Desorganizado.					
20. Cambios de humor frecuentes: alegre, triste...					
21. Enfadado					
22. Popular, tenía amigos.					
23. Me organizaba bien, ordenado, limpio.					
24. Impulsivo, hacia las cosas sin pensar.					
25. Tendencia a ser inmaduro.					
26. Sentimientos de culpa, remordimientos.					
27. Pérdida del control de mi mismo.					
28. Tendencia a seroactuar irracionalmente.					
29. Poco popular entre los demás chicos, los amigos no me duraban mucho, no me llevaba bien con los demás niños.					

	Nada o casi nada	Un poco	Moderadamente	Más de lo esperado	Mucho
30. Mala coordinación, no hacía deporte.					
31. Miedo a perder el control.					
32. Buena coordinación, siempre me escogían de los primeros para el equipo.					
33. "Masculina" (sólo si es mujer)					
34. Me escapaba de la casa.					
35. Me metía en peleas.					
36. Molestaba a otros niños.					
37. Líder, mandón.					
38. Dificultades para despertarme.					
39. Me dejaba influenciar por los demás.					
40. Dificultad para ponerme en el lugar de otros.					
41. Problemas con las autoridades, en la escuela, visitas a la dirección de la escuela.					
42. Problemas con la policía, multas, detenciones.					
Problemas médicos en la infancia:					
43. Dolor de cabeza.					
44. Dolor de estómago					
45. Estreñimiento					
46. Diarrea.					
47. Alergia a alimentos.					
48. Otras alergias.					
49. Me orinaba en la cama.					
De niño en la escuela yo era (o tenía):					
50. En general un buen estudiante, aprendía rápido.					
51. Lento para aprender a leer.					
52. Leía despacio.					
53. Dislexia.					
54. Problemas para escribir, deletrear.					
55. Problemas con los números o las matemáticas.					
56. Mala caligrafía.					
57. Capaz de leer bastante bien pero nunca me gustó hacerlo.					
58. No alcancé todo mi potencial.					
59. Repetí curso. (¿Cuál? _____)					
60. Expulsado de la escuela (¿qué cursos? _____)					

Anexo 3.

HISTORIA CLÍNICA DEL DESARROLLO PADRES	Nombre:	Iniciales:	Fecha de nacimiento:
	Apellidos:		
PROYECTO CONACYT # 84494	Género:	Edad:	Fecha de aplicación:
	Código:	Entrevistador	Respondido por: Padre <input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Hijo <input type="checkbox"/>

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Dirección: _____

Colonia: _____ Teléfono: _____

Municipio: _____ Estado _____

Lateralidad manual: Diestra () Zurda () Ambas ()

Número de Hijos: _____

1) HISTORIAL DE SALUD

Accidentes	
Traumatismo craneoencefálico	a) Pérdida de conciencia b) Vómito c) Mareo d) Hospitalización
Enfermedades	a) Epilepsia b) Meningitis c) Encefalitis
Hospitalizaciones	
Cirugías (bajo anestesia y de qué tipo)	
Medicamentos	
Alergias	
Fracturas	
Transfusiones	

0 = nunca, 1 = algunas veces, 2 = muchas veces y 3 = casi siempre

Comportamiento	5 a 12 años	Actual
a) Actividad		
Activo	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Atención	0 1 2 3	0 1 2 3
Periodo breves		
Periodos variables		
Dificultad para concentrarse		
c) Impulsividad		
Se enoja fácilmente	0 1 2 3	0 1 2 3
Avienta cosas cuando se enoja	0 1 2 3	0 1 2 3
Destructivo	0 1 2 3	0 1 2 3
Agresivo	0 1 2 3	0 1 2 3
d) Relaciones familiares		
Dificultad para relacionarse con la pareja	NA 0 1 2 3	NA 0 1 2 3
Dificultad para relacionarse con los hermanos	NA 0 1 2 3	NA 0 1 2 3
Dificultad para relacionarse con los papás	0 1 2 3	NA 0 1 2 3
Dificultad para relacionarse con los hijos	NA 0 1 2 3	0 1 2 3
e) Sueño		
Promedio de horas que duerme de noche		

Dificultades para dormir	0 1 2 3	0 1 2 3
Sonambulismo	SI No ?	SI No ?
Pesadillas o terrores nocturnos	SI No ?	SI No ?
Dificultad para conciliar el sueño	SI No ?	SI No ?
Difícil despertar	SI No ?	SI No ?
Sueño continuo	SI No ?	SI No ?
f) Hábitos alimenticios		
¿Cuántas comidas al día realiza?		
Compulsivo (come de más)	0 1 2 3	0 1 2 3
Selectivo con la comida		
g) Tiempo libre		
TV	0 1 2 3	0 1 2 3
Videojuegos	0 1 2 3	0 1 2 3
Computadora	0 1 2 3	0 1 2 3
Juegos de mesa (especificar)	0 1 2 3	0 1 2 3
Lectura	0 1 2 3	0 1 2 3
Internet	0 1 2 3	0 1 2 3
Reunión con amigos	0 1 2 3	0 1 2 3
Otros:		

2) HISTORIA ESCOLAR

Escolaridad (años de estudio): _____ Máximo grado alcanzado: _____

Estudia actualmente: Sí No Especificar _____

M = Malo, R = Regular, B = Bueno

ESCOLARIDAD	PRIMARIA	SECUNDARIA	PREPARATORIA	UNIVERSIDAD
	Privada / Pública	Privada / Pública	Privada / Pública	Privada / Pública
Periodo				
Rendimiento	M R B	M R B	M R B	M R B
Grados repetidos				
Terapias de apoyo	Tipo	tipo	Tipo	tipo
Reportes de conducta				
Reportes de aprovechamiento				
Dificultad tareas				
Problemas específicos				
Hostigamiento				
Cambios de escuela	Motivo	Motivo	Motivo	Motivo
Cambios de carrera				Motivo
Clases particulares				

	Carrera	Rendimiento	Titulado
Técnica		M R B	Si No
Licenciatura		M R B	Si No
Maestría		M R B	Si No
Doctorado		M R B	Si No

3) HISTORIA OCUPACIONAL

1. ¿Cuál es su estatus de empleo actual (circule uno)?

- a. a tiempo completo c. desempleado e. ama de casa
 b. a tiempo parcial d. estudiante f. incapacitado

2. ¿Cuál es su ocupación actual? _____

3. ¿Cuál es su antigüedad en el empleo actual? _____

4. Historial de empleo:

Título del empleo	Tiempo en el empleo (años)	Razón para marcharse
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

5. Describa brevemente los tipos de problemas que ha experimentado con el trabajo, ya sea en su empleo actual o en el pasado:

6. Ingreso económico aproximado actual: _____

4) HISTORIAL SOCIAL

1. ¿Cómo describiría su estado de ánimo la mayor parte del tiempo? (circule uno)		
a. alegre/feliz	c. cambia todo el tiempo	e. enojado/irritable
b. triste/deprimido	d. ansioso/nervioso	f. imperturbable/indiferente
2. ¿Cambian sus estados de ánimo en forma muy frecuente,	Si	No
3. ¿Tiene dificultad para hacer amistades?	Si	No
4. ¿Tiene dificultad para conservar amistades?	Si	No
5. ¿Tiene dificultad para relacionarse con otros?	Si	No
6. ¿Tiene problemas con su carácter?	Si	No
7. ¿Ha dado "mordida" en alguna ocasión?	Si	No
8. ¿Le han multado por no respetar el alto, o por estacionarse en algún lugar indebido?	Si	No
9. ¿Alguna vez ha sido detenido por conducir ebrio?	Si	No
10. ¿En cuantos accidentes de auto ha estado involucrado?		
11. Cree que tiene el trastorno por déficit de atención e hiperactividad?,		

5) IMPULSIVIDAD

Involucramiento en:

Accidentes automovilísticos	No	Si
Riñas y peleas física	No	Si
Infracciones de tránsito	No	Si
Detenciones por violaciones de la ley	No	Si
Mal manejo de dinero (mal uso de tarjetas de crédito)	No	Si
Deudas (retraso de pagos)	No	Si

6) HISTORIA FAMILIAR

1. ¿Cuál es su estado civil actual (circule uno)?

- a. casado c. divorciado e. unión libre
b. separado d. viudo

2. ¿Cómo es su relación de pareja actual? Mala Regular Buena

3. ¿Cuánto tiempo tiene su relación actual? _____(años)

4. En caso de relaciones anteriores, informe su historial de relaciones previas:

Periodo en la relación (años)	Tipo de relación	razón de rompimiento

7) HISTORIAL PSIQUIATRICO PASADO

¿Había sido usted diagnosticado con TDAH previamente?	Si	No
¿Está viendo a un terapeuta o psiquiatra actualmente? Detalles:	Si	No
¿Alguna vez ha visto a un psicólogo o psiquiatra? Detalles:	Si	No
¿Alguna vez ha tenido tratamiento psicofarmacológico? Detalles:	Si	No
¿Alguna vez ha tenido problemas de depresión? Detalles:	Si	No
¿Alguna vez ha tenido algún pensamiento suicida? Detalles:	Si	No
¿Alguna vez ha tenido algún intento suicida? Detalles:	Si	No
Número de intentos suicidas:		
¿Alguna vez ha tenido problemas de ansiedad? Detalles:	Si	No
¿Alguna vez ha tenido algún problema con el abuso de alcohol/drogas/medicamentos? Detalles:	Si	No
¿Alguna vez ha sido tratado por problemas con el abuso de alcohol/drogas/medicamentos? Detalles:	Si	No
¿Ha tratado de resolver presiones ambientales a través del uso de medicamentos? Detalles:	Si	No

8) USO DE SUSTANCIAS

	Edad de Inicio	Frecuencia (en la semana)	Problemas derivados
Alcohol		a. nunca b. 1 trago c. 2.4 tragos d. 5 a 10 tragos e. más de 10 tragos	
Tabaquismo			
Marihuana		a. nunca b. 1 cigarro c. 2.4 cigarros d. 5 a 10 cig. e. más de 10 cig.	
Medicamentos			
Otros			

¿Ha sido internado o ha requerido atención médica por alguno de estos motivos?

Anexo 4. Dictamen del Comité de Ética.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA AL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Identificación de endofenotipos en progenitores de personas diagnosticadas con TDAH en la infancia.

CON NÚMERO DE REGISTRO ET122011-116

RESPONSABLE Dra. Esmeralda Matute Villaseñor

APROBADO SIN MODIFICACIONES

RECHAZADO

SUGERENCIAS:


Recibe.



RECHAZADO DEBIDO A: _____

En caso de haber sido evaluado con sugerencias, se requiere someter a re-evaluación el proyecto de investigación al Comité de Ética en un lapso máximo de 2 semanas a partir de esta fecha.

Se emite el presente DICTAMEN el día 20 de Marzo
de 2012, firmando los integrantes del Comité de Ética
del Instituto de Neurociencias.

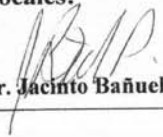
Presidente


Dr. Alfredo Ferja Velasco

Secretaria


Dra. Marisela Hernández González

Vocales:


Dr. Jacinto Bañuelos Pineda


Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez


Dr. Andrés A. González Garrido


Dr. Jorge Juárez González

Cep. Archivo