

Marcadores genéticos que predicen el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en Hermanos en Alto riesgo

Jorge Guillermo Soto-Vega^a, Johanna Valencia-Echeverry^b, Marta Martínez-Zamora^c, Juan Pablo Zapata-Ospina^b, Carlos Alberto López-Jaramillo ^a, Mauricio Cuartas Arias^d y Juan David Palacio-Ortiz^a

a. Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

b. Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

c. Universidad CES, Medellín, Colombia.

d. Universidad EAFIT, Medellín, Colombia.

Resumen

Introducción: el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es una condición del neurodesarrollo prevalente en la edad escolar. Es causado por la interacción entre factores de riesgo genéticos y ambientales y tiene alta heredabilidad. Algunos estudios han examinado genes candidatos en las vías dopaminérgica y noradrenérgica, pero los resultados han sido contradictorios. Estudios previos en probandos con TDAH que muestran que los hermanos tienen mayor riesgo de presentar el trastorno tienen algunas limitaciones: se realizaron en diferentes regiones geográficas, los intervalos de confianza son amplios y los criterios diagnósticos utilizados son de clasificaciones anteriores. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre TDAH en Hermanos en Alto Riesgo (HAR) y variantes de genes relacionados con la función dopaminérgica y serotoninérgica (HTR1B, HTR2A, DRD2, DRD4, DAT1 y SLC6A4) en un aislado genético colombiano.

Materiales y métodos: estudio de casos y controles para asociación genética, multicéntrico, realizado en tres centros psiquiátricos colombianos. Se reclutaron tríos conformados por un probando diagnosticado con TDAH, un HAR y un padre participante. Se realizaron entrevistas clínicas para confirmar el diagnóstico de TDAH en los probandos y evaluarlo en los otros participantes. Se tomaron muestras de ADN y se realizaron análisis genéticos utilizando un *Family-based association test* (FBAT).

Resultados: la muestra quedó conformado por 208 individuos pertenecientes a 52 núcleos familiares constituidos por un probando con TDAH, un HAR y los padres participantes. El diagnóstico de TDAH se realizó en el 34,61 % de los HAR, en el 33,3 % de los padres participantes y en el 20,41 % de las madres participantes. De los seis genes candidatos, encontramos que HTR1B analizado independientemente mostró asociación estadísticamente significativa con el fenotipo de interés y que al combinar el análisis con DRD2, DRD4, DAT1, SLC6A4, HTR2A se fortaleció la asociación con el desenlace de TDAH.

Conclusión: los HAR con diagnóstico de TDAH presentaron asociación estadísticamente significativa entre el gen HTR1B y el fenotipo de TDAH. Esta asociación se fortaleció cuando en los modelos se analizó este gen en conjunto con los genes DRD2, DRD4 y SLC6A4. Es posible concluir que el riesgo genético de los HAR para el TDAH no depende un único gen, sino de la interacción entre varios genes.

Palabras clave: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, hermanos, alto riesgo, genes candidatos, HTR1B, etiología.

Abstract

Introduction: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental condition prevalent in school age. It is caused by the interaction between genetic and environmental risk factors and has high heritability. Some studies have examined candidate genes in the dopaminergic and noradrenergic pathways, but the results have been conflicting. Previous studies in probands with ADHD showing that siblings are at higher risk of developing the disorder have some limitations: they were conducted in different geographic regions, the confidence intervals are wide, and the diagnostic criteria used are from previous classifications. The objective of this study was to determine the association between ADHD in High-Risk Siblings (HAR) and variants of genes related to dopaminergic and serotonergic function (HTR1B, HTR2A, DRD2, DRD4, DAT1 and SLC6A4) in a Colombian genetic isolate.

Materials and methods: case-control study for genetic association, multicenter, carried out in three Colombian psychiatric centers. Trios consisting of a proband diagnosed with ADHD, a HRS, and a participating parent were recruited. Clinical interviews were conducted to confirm the diagnosis of ADHD in the probands and to test it in the other participants. DNA samples were taken and genetic analyzes were performed using a Family-based association test (FBAT).

Results: the sample was made up of 208 individuals belonging to 52 family nuclei made up of a proband with ADHD, a HRS and the participating parents. The diagnosis of ADHD was made in 34.61% of the HRS, in 33.3% of the participating fathers and in 20.41% of the participating mothers. Of the six candidate genes, we found that independently analyzed HTR1B showed a statistically significant association with the phenotype of interest and that combining the analysis with DRD2, DRD4, DAT1, SLC6A4, HTR2A strengthened the association with ADHD outcome.

Conclusion: HRS with a diagnosis of ADHD presented a statistically significant association between the HTR1B gene and the ADHD phenotype. This association

was strengthened when this gene was analyzed in the models together with the DRD2, DRD4 and SLC6A4 genes. It is possible to conclude that the genetic risk of HRS for ADHD does not depend on a single gene, but on the interaction between several genes.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, siblings, high risk, candidate genes, HTR1B, etiology.

Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es una condición del neurodesarrollo prevalente y con gran impacto en el funcionamiento de quienes lo padecen e importante carga para la familia, la comunidad y el sistema de salud (1,2). Una cantidad considerable de pacientes persisten con síntomas en la adolescencia y adultez, con repercusiones negativas en el rendimiento académico, laboral, social y familiar (1,3).

La prevalencia mundial de TDAH estimada es del 5,29 % (4) y en Colombia es de 2,3 % (5). Sin embargo, otros estudios colombianos en niños y adolescentes que incluyen a la población paisa, la prevalencia es mucho mayor y varía entre 5,7 y 11,6 % (6–9).

El TDAH se considera un trastorno neurobiológico gravemente perjudicial, causado por la interacción entre factores de riesgo genéticos y ambientales que afectan la capacidad estructural y funcional de las redes cerebrales y, además, déficits neurocognitivos (2). Los factores de riesgo ambientales que se han asociado con el TDAH incluyen tabaquismo y consumo de alcohol maternos, bajo peso al nacer, parto prematuro y exposición a toxinas ambientales (3).

La heredabilidad del TDAH es alta y las estimaciones oscilan entre 70 y 80 %. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado 12 loci de riesgo, pero estas asociaciones representan aproximadamente el 22 % de la heredabilidad total (1–3,10,11). En estudios comparativos de familias con un probando con TDAH y familias controles se ha reportado que existe una probabilidad cuatro veces mayor de encontrar familiares de primer grado con este diagnóstico (12–14).

La escasez de hallazgos significativos por el método de ligamiento genético sugiere que es poco probable que existan variantes de ADN (ácido desoxirribonucleico) comunes que tengan un gran efecto sobre el TDAH (12).

Debido a que los medicamentos que tratan el TDAH tienen como blanco terapéutico común la transmisión dopaminérgica o noradrenérgica, algunos estudios examinaron los genes candidatos en estas vías, pero los resultados han sido contradictorios (1). En un metaanálisis, ocho variantes candidatas de ADN y localizadas específicamente en seis genes mostraron una asociación estadísticamente significativa con el TDAH, estas son: gen del transportador de serotonina (5HTT – SLC6A4), gen del transportador de dopamina (DAT1 – SLC6A3), gen del receptor de dopamina D4 (DRD4), gen del receptor de dopamina D5 (DRD5) y gen del receptor de serotonina 1B (HTR1B) (15).

En general, los estudios genéticos muestran que los hermanos de sujetos con TDAH tienen mayor riesgo de presentar el trastorno en comparación con la población general y con hermanos de controles. La prevalencia de TDAH en estos hermanos oscila entre el 26 y el 45,2 % y por eso en este trabajo los denominamos Hermanos en Alto Riesgo (HAR) para TDAH (13,14,16–18).

Aunque estos pocos estudios encontrados señalan que los hermanos tienen un mayor riesgo de presentar TDAH, los hallazgos deben interpretarse con cuidado ya que los estudios se realizaron en diferentes regiones geográficas que pudieran tener componentes genéticos y ambientales únicos y no todos ajustan en el análisis estos últimos. Los intervalos de confianza en varios estudios son muy amplios, lo que puede obedecer a muestras con tamaños insuficientes. Finalmente, los criterios diagnósticos utilizados son basados en diferentes versiones del DSM, lo que también puede aportar a la heterogeneidad en los hallazgos.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre TDAH en HAR y variantes de genes relacionados con la función dopaminérgica y serotoninérgica (HTR1B, HTR2A, DRD2, DRD4, DAT1 y SLC6A4) en un aislado genético colombiano que puede favorecer la homogeneidad de la muestra (19–24).

Materiales y métodos

Estudio de casos y controles para asociación genética, multicéntrico, realizado en el Hospital San Vicente Fundación de Medellín, la Clínica San Juan de Dios de Manizales y en el servicio de Psicología infantil de la IPS CES de Sabaneta, Colombia.

Este estudio cumple con las normas de investigación en seres humanos, según lo dispuesto en la normativa colombiana y en la Declaración de Helsinki de 2013 y fue

avalado por los comités de ética de los centros participantes. Se diligenció y firmó el consentimiento informado, las escalas diagnósticas ya estaban aplicadas de un estudio previo y no se hizo ninguna intervención adicional. Prevalció la garantía del anonimato y confidencialidad, toda vez que se trabajó con una base de datos donde cada paciente tuvo un código.

A los padres se les informó sobre la naturaleza del estudio y pormenores en cuanto a derechos y obligaciones durante su curso. Además de obtener la autorización del padre, madre o tutor, se buscó la cooperación voluntaria del menor a través del asentimiento informado, en términos comprensibles para su desarrollo cognitivo.

Participantes

Se reclutaron tríos que consistían en un probando diagnosticado con TDAH, un HAR y un padre participante. Inicialmente se revisaron los registros de los pacientes diagnosticados con TDAH de los centros psiquiátricos y se contactaron a las personas elegibles vía telefónica para confirmar los criterios de elegibilidad.

En el grupo de probandos con TDAH los criterios de inclusión utilizados fueron: 1) ser hombre o mujer entre los 6 y los 21 años y 11 meses; 2) recibir el diagnóstico de TDAH en los últimos 6 meses demostrado por entrevista clínica con Psiquiatra infantil y corroborado con los criterios del DSM-5 y 3) tener al menos un hermano que comparta padre y madre biológicos. En el grupo de HAR los criterios de inclusión utilizados fueron: 1) ser hombre o mujer entre los 6 y los 21 años y 11 meses y 2) compartir padre y madre biológicos.

En ambos grupos era requisito saber leer, escribir y hablar fluidamente español, aceptar voluntariamente la participación en el estudio y firmar la carta de asentimiento informado, así como tener el consentimiento informado de al menos uno de los padres. Se excluyeron sujetos con comorbilidades como esquizofrenia, epilepsia, trastornos endocrinológicos, cardiovasculares, hematológicos o renales crónicos que pudieran explicar mejor los síntomas del TDAH y en los que no existía disponibilidad de al menos uno de los padres para la evaluación clínica.

Instrumentos

Inicialmente, la obtención de datos sociodemográficos se realizó por medio de un formato estandarizado de recolección de información diseñado por Palacios et al. en México (16). Los síntomas psiquiátricos en niños y adolescentes se evaluaron con un enfoque dimensional al aplicar la *BPRS-C (Brief Psychiatric Rating Scale for Children)* 25, validada y modificada en México con adecuada fiabilidad inter evaluador y test-retest (25). También se usó la Escala de evaluación global para niños (CGAS) como instrumento para conocer una medida global del nivel de

funcionamiento en niños y adolescentes ya que proporciona una calificación global en un continuo hipotético de salud-enfermedad (26).

El diagnóstico de TDAH en probandos con TDAH y HAR se realizó con la aplicación de la *Escala de evaluación de TDAH (ADHD Rating Scale)* que evalúa criterios del DSM-5 para diagnóstico del trastorno. La escala ha mostrado una fiabilidad inter evaluador moderada y consistencia interna adecuada (27).

El diagnóstico de TDAH en los padres se evaluó con el uso de *M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview)*, una entrevista corta estructurada, útil para los trastornos psiquiátricos del DSM-IV y el CIE-10. La especificidad oscila entre el 72 y 97 %, con coeficientes kappa de 0,88 a 1,0 para la fiabilidad inter evaluador y entre 0,76 y 0,93 para la fiabilidad test-retest (28). Junto con esta se realizó la Escala de autoinforme de TDAH para adultos (ASRS) para completar el estudio diagnóstico del trastorno en los padres. Esta escala tiene una adecuada consistencia interna con α de Cronbach entre 0,63 y 0,72 y fiabilidad test-retest por correlación de Pearson entre 0,58 y 0,77 (29).

Procedimientos

Entrevistas clínicas

Para recoger los tríos participantes se accedió a la base de datos de los centros buscando identificar a los probandos con TDAH. Se contactó a uno de los padres del probando, se le explicó la naturaleza del estudio y se le invitó a participar. En familias con tres o más hijos, se seleccionó un HAR con base en una lista de letras previamente diseñada que indicaba cuál elegir. Se reunió una pareja de evaluadores compuesto por un psiquiatra infantil y un residente de Psiquiatría o de Psiquiatría infantil. El proceso de evaluación implicó la realización de entrevistas clínicas con cada participante realizada por uno de los profesionales del equipo. Después se les pidió que completaran escalas bajo la supervisión de un psicólogo. Finalmente, un psiquiatra infantil revisó todos los datos clínicos recopilados por el equipo. Si la evaluación reveló un diagnóstico de TDAH en los HAR o en alguno de los padres, se derivó al sistema de salud.

Toma de muestras de ADN

Para la recolección del material genético se solicitó a cada participante que por una hora antes de la muestra se abstuviera de comer, beber, fumar, cepillarse los dientes o utilizar enjuague bucal. Se pasó un hisopo esterilizado por el lado interno de la mejilla durante 30 segundos con el fin de que quedara impregnado y se depositó en el sitio destinado al almacenamiento y transporte de la muestra. El procedimiento se repitió en la mejilla contraria. La obtención del material genético se realizó a través del método de extracción con fenol cloroformo (30).

Análisis estadístico de genes candidatos

Las frecuencias alélicas y genotípicas, los cálculos de EHW y el análisis de modelos de herencia se realizaron con el programa *SNPStats* y *SNPassoc* (disponible en: <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Con el uso del algoritmo propuesto por *Thomas F. Wienker* que usa el software *Finetti*, versión 3.05-2008 (disponible en: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>), se hizo una prueba de asociación para alelos, heterocigotos y homocigotos de los SNPs propuestos. También, en cada uno de los marcadores, se realizaron los cálculos de X^2 , probabilidad, OR e IC.

Para el análisis de la asociación alélica, genotípica y haplotípica para probandos con TDAH y HAR, se determinaron las frecuencias alélicas, genotípicas y variabilidad dentro de la población de estudio utilizando el programa *ARLEQUIN*. Los haplotipos más probables se generaron usando la misma herramienta. Para todas las pruebas se utilizará un nivel de significación de 0.05 y se calcularon intervalos de confianza del 95%. El análisis no paramétrico de ligamiento se llevó a cabo mediante el método de *sib pair* analizando a los probandos con TDAH y HAR (31). Este análisis permite evaluar el computo del número de alelos compartidos (estadístico de identidad por descendencia, IBD) y no compartidos, entre todos los hermanos y el caso índice, tomando el promedio de todos los hermanos que se pueden considerar casos y, además, considerando los hermanos no afectados. La significación estadística de los resultados obtenidos con el método de *sib pair* se evaluará mediante dos estadísticos: la prueba de la X^2 , que representa efectivamente la suma de los estadísticos para los pares de hermanos afectado/afectado, afectado/no afectado; y con una prueba de medias que compara el número de alelos IBD, entre todos los pares de hermanos, con el número de alelos IBD no compartido entre todos los pares de hermanos.

Se utilizó también la prueba de cálculo de poder de asociación basados en familias (PBAT, por sus siglas en inglés de *Power calculation of family-Based Association Test*), que es un software interactivo (disponible en <https://www.goldenhelix.com/>). Este tipo de análisis permite identificar alelos o formas alternativas de un gen con un riesgo mayor al desarrollo de enfermedades, no obstante, en enfermedades de rasgos complejos como el TDAH, contribuyen a una aproximación en relación con el grado de segregación familiar de los alelos de susceptibilidad reportados como previamente asociados por otros estudios para la enfermedad. Adicionalmente, este tipo de aproximaciones controlan el riesgo de confusión por estratificación poblacional.

Teniendo en cuenta que se partió de un probando con TDAH y un HAR, se reconstruyeron los núcleos familiares. En algunos casos se creó el padre y en otros

la madre. Cuando se reconstruyeron miembros de cada núcleo familiar, los genotipos se asumieron como desconocidos (NA).

A partir de los datos procesados, se realizaron los análisis genéticos utilizando un *Family-based association test* (FBAT) tal y como se encuentra implementado en el módulo PBAT de *SNP Variation Suite* ([SVS](#)) 8.9.1 (Golden Helix, Inc., Bozeman, MT, USA).

Resultados

Después del proceso de reconstrucción, la muestra quedó conformado por 208 individuos pertenecientes a 52 núcleos familiares constituidos por un probando con TDAH, un HAR y los padres participantes.

Características sociodemográficas y clínicas

La mayor representación tanto en el grupo de probandos con TDAH (53,85 %) como en HAR (86,54 %) estuvo dada por participantes de sexo masculino; la media de edad de los probandos con TDAH fue de 11,28 años, de los HAR 13,23 años, de los padres 49, 67 años y de las madres 40,73 años. El diagnóstico de TDAH se realizó en el 34,61 % de los HAR, en el 33,3 % de los padres participantes ($n = 3$) y en el 20,41 % de las madres participantes ($n = 49$) (**Tabla 1**).

Análisis FBAT

De los seis genes candidatos analizados, dos tenían más de dos alelos y en los cuatro restantes se calcularon las frecuencias de alelos mayores y menores (**Tabla 2**). Encontramos que el HTR1B con el haplotipo G, analizado independientemente, mostró asociación estadísticamente significativa con el fenotipo de interés en los modelos 1 y 3, específicamente el haplotipo G. Al combinar el análisis con DRD2 (haplotipo G), DRD4 (haplotipo 4) y SLC6A4 (haplotipo corto y largo) en los diferentes modelos utilizados se fortaleció la asociación con el desenlace de TDAH. Ninguno de los otros genes (HTR2A, DRD2, DRD4, DAT1 y SLC6A4), analizados independientemente, mostraron asociación estadísticamente significativa con el TDAH (**Tabla 3**).

Discusión

Nuestro estudio encontró, como hallazgo principal, que hay asociación entre el gen HTR1B con el haplotipo G en HAR y la presencia del diagnóstico de TDAH.

Llamativamente, esta asociación se vuelve mucho más fuerte cuando se suman al análisis los genes DRD2 (haplotipo G), DRD4 (haplotipo 4), SLC6A4 (haplotipo corto y largo).

Aunque gran parte de estudios previos respaldan las hipótesis dopaminérgica y noradrenérgica, dentro de la fisiopatología del TDAH hay pocos estudios que señalan el papel regulatorio de la serotonina en atención, actividad e impulsividad. La desregulación de la serotonina se ha relacionado con comportamiento impulsivo y agresivo en los niños (32,33), por lo que se ha postulado la posibilidad de que desempeñe un papel causal en el TDAH. El gen del receptor de serotonina HTR1B está localizado en el cromosoma 6q13 y consiste en un solo exón. Este gen tiene una mayor expresión en la corteza prefrontal, el hipocampo, el núcleo accumbens y el tálamo, áreas cerebrales relacionadas con el control ejecutivo, la memoria, la regulación emocional, la recompensa, y la motivación. (15).

El primer estudio publicado con metodología y resultados similares al nuestro fue el de Hawi et al. (2002) en el que se buscó probar la asociación entre una transición G-C en la posición de nucleótido 861 (G861C; rs6296) y el TDAH en una muestra de 273 familias nucleares. Informaron una transmisión preferencial significativa del alelo G en los probandos con TDAH (34).

Li et al. (2005) reclutaron 358 tríos completos en China conformados por un probando con TDAH según el DSM-IV y los dos padres (no incluyeron hermanos). Encontraron evidencia a favor de la relación entre polimorfismos del gen HTR1B y la presencia del TDAH, con mayor fuerza para el subtipo inatento (35).

Resultados similares reportaron Smoller et al. (2006) en un estudio que incluyó a 229 familias en el Massachusetts General Hospital, en el que usaron criterios del DSM-III-R. Aunque no fue significativa la asociación haplotípica con el TDAH global, sí encontraron una asociación con el TDAH subtipo inatento (36)

En el estudio de Brookes et al. (2006) incluyeron sujetos caucásicos europeos con una muestra compuesta por probandos con TDAH combinado (criterios DSM-IV) y los hermanos entre los 5 y 17 años. El estudio incluyó 674 probandos y 808 hermanos, de los cuales 102 también presentaron el TDAH combinado. En este estudio encontraron asociación con DAT1, pero no con HTR1B (37).

El trabajo de Ickowicz et al. (2007) contó con una muestra de 203 familias nucleares con un probando entre 6 y 16 años con TDAH (criterios DSM-IV) y genotipificaron 48 hermanos. No encontraron asociación entre el gen HTR1B y el TDAH como

diagnóstico categorial, ni tampoco cuando se analizó con los rasgos de inatención e impulsividad/hiperactividad como diagnóstico dimensional (38).

Heiser et al. 2007 genotipificaron algunas variantes en tres genes (5-HTT, HTR1B y HTR2A) en 102 familias alemanas con 229 probandos con TDAH (criterios DSM-IV). En este estudio no encontraron asociación entre el TDAH y ninguno de los polimorfismos analizados (39).

Finalmente, Ribases et al. (2009) analizaron polimorfismos de un solo nucleótido en 19 genes candidatos relacionados con la transmisión serotoninérgica en una muestra de 451 probandos con TDAH (criterios DSM-IV) entre niños y adultos. No encontraron asociación entre el diagnóstico y el gen HTR1B, pero sí con los genes HTR2A, DDC y MAOB (40).

En nuestro estudio no se encontró asociación independiente de los genes HTR1B, HTR2A, DRD2, DRD4, DAT1 y SLC6A4 con el desenlace de interés.

Diversos estudios respaldan las hipótesis dopaminérgica y noradrenérgica como etiología del TDAH, pero hay pocos que señalan el papel causal de la serotonina en este trastorno. Nuestro estudio se suma a los hallazgos de estudios previos que encontraron evidencia a favor de la relación entre el gen HTR1B y el TDAH. Como se mencionó anteriormente la serotonina tiene un papel regulatorio en la atención, actividad e impulsividad, y debe considerarse como un neurotransmisor involucrado en la fisiopatología del TDAH.

Destacamos como fortalezas de nuestro estudio que se realizó en una población de un aislado genético ampliamente caracterizado (19), utilizamos la clasificación diagnóstica actual del DSM-5 para el fenotipo del TDAH en sujetos con un rango de edad amplio. Finalmente, las escalas diagnósticas aplicadas tienen propiedades psicométricas adecuadas y algunas de ellas están traducidas al español y validadas en poblaciones similares.

Sin embargo, los hallazgos se deben tomar con precaución pues nuestro estudio contó con un tamaño de la muestra pequeño que dificulta el análisis estadístico de algunas variables y no permite un análisis de acuerdo a las diferentes presentaciones del TDAH. Por último, la cantidad limitada de genes candidatos restringió la amplitud de los resultados. En futuras investigaciones tendría gran valor incluir la presentación del TDAH, otros genes candidatos y análisis de otras variables clínicas que pudieran ayudar a señalar con más precisión el papel de los polimorfismos genéticos.

Conclusión

Los resultados de este estudio mostraron que los HAR con diagnóstico de TDAH presentaron asociación estadísticamente significativa entre el gen HTR1B con el haplotipo G y el fenotipo de TDAH. Esta asociación se fortaleció cuando en los modelos se analizó este gen en conjunto con los genes DRD2 (haplotipo G), DRD4 (haplotipo 4) y SLC6A4 (haplotipo corto y largo). Es posible concluir que el riesgo genético de los HAR para el TDAH no depende un único gen, sino de la interacción entre varios genes.

Referencias

1. Faraone S v., Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Vol. 24, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2019. p. 562–75.
2. Posner J, Polanczyk G v., Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 450–62.
3. Faraone S v., Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Aug 6;1.
4. Polanczyk G, Silva de Lima M, Lessa Horta B, Biederman J, Augusto Rohde L. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. Vol. 164, *Am J Psychiatry*. 2007.
5. MINSALUD M de S y PS. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. Tomo I. 2015. 384 p.
6. Schuler J, Weiss NT, Chavira DA, McGough JJ, Berrocal M, Sheppard B, et al. Characteristics and comorbidity of ADHD sib pairs in the Central Valley of Costa Rica. *Compr Psychiatry*. 2012 May;53(4):379–86.
7. Pineda DA, Lopera F, Palacio JD, Ramirez D, Henao GC. Prevalence estimations of attention-deficit/hyperactivity disorder: Differential diagnoses and comorbidities in a Colombian sample. *International Journal of Neuroscience*. 2003 Jan 1;113(1):49–71.
8. Vélez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C, Gonzalez-Reyes R, Ibañez-Pinilla M. Prevalencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en estudiantes de escuelas de Bogotá, Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2008;24(1):6–12.
9. Pineda DA, Lopera F, Henao GC, Palacio JD, Castellanos FX. Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de atención en una comunidad Colombiana. *Rev Neurol*. 2001;32(3):217–22.
10. Brikell I, Burton C, Mota NR, Martin J. Insights into attention-deficit/hyperactivity disorder from recent genetic studies. *Psychol Med*. 2021 Oct 5;51(13):2274–86.
11. Grimm O, Kranz TM, Reif A. Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know? Vol. 22, *Current Psychiatry Reports*. Springer; 2020.

12. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Linkage Scans of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2008;10(8):1392–8. Available from: <http://www.kcl.ac.uk/depsta/memog/gsm/>
13. Khan SA, Faraone S v. The Genetics of ADHD: A Literature Review of 2005. *Curr Psychiatry Rep.* 2006;8:393–7.
14. Faraone S v., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 57, *Biological Psychiatry.* 2005. p. 1313–23.
15. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. Vol. 126, *Human Genetics.* 2009. p. 51–90.
16. Palacios-Cruz L, Arias-Caballero A, Ulloa RE, González-Reyna N, Mayer-Villa P, Feria M, et al. Adversidad psicosocial, psicopatología y funcionamiento en hermanos adolescentes en alto riesgo con y sin TDAH. *Salud Mental.* 2014;37:467–76.
17. Keshavarzi Z, Bajoghli H, Mohamadi MR, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Attention deficit hyperactivity disorder in children is found to be related to the occurrence of ADHD in siblings and the male gender, but not to birth order, when compared to healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014 Oct 1;18(4):272–9.
18. Yang LK, Shang CY, Shur-Fen Gau S. Psychiatric Comorbidities in Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Their Siblings. Vol. 56, *The Canadian Journal of Psychiatry.* W Original Research; 2011.
19. Carvajal-Carmona LG, Ophoff R, Service S, Hartiala J, Molina J, Leon P, et al. Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Hum Genet.* 2003;112(5–6):534–41.
20. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Isolate: Linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. Vol. 75, *Am. J. Hum. Genet.* 2004.
21. Arcos-Burgos M, Muenke M. Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders.* 2010 Nov;2(3):139–47.
22. Palacio JD, Castellanos FX, Pineda DA, Lopera F, Arcos-Burgos M, Quiroz YT, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidities in 18 Paisa Colombian multigenerational families. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(12):1506–15.
23. Gómez-Álzate AM, Hidalgo-López C, García-Valencia J, Martínez-Zamora M, Aguirre-Acevedo DC, Cuartas-Arias M, et al. Psychopathological Risk in Siblings of Subjects with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A cross-Sectional Study. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2021;
24. Arcos-Burgos, Jain M;, Acosta M;, Shively T;, Stanescu S;, Wallis H;, et al. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2010;15(11):1053–66. Available from: <http://www.zora.uzh.ch><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157310>.<http://www.zora.uzh.ch>
25. De la Peña F, Cortés J, Palacios L, Ulloa R. Validity of Mexican Modified Children’s Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-C-25). Toronto, Canada: Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2005;

26. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1983 Nov;40:1228–31. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/>
27. Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD Rating Scale IV: Psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2005;14(4):186–201.
28. Sheehan D V., Lecrubier Yves, Harnett Sheehan K, Amorim Patricia, Janavs Juris, Weiller Emmanuelle, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 - 1998. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(20):22–33.
29. Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt DL. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2007;16(2):52–65.
30. Toni LS, Garcia AM, Jeffrey DA, Jiang X, Stauffer BL, Miyamoto SD, et al. Optimization of phenol-chloroform RNA extraction. *MethodsX.* 2018 Jan 1;5:599–608.
31. Greenwood CMT, Bull SB. Analysis of Affected Sib Pairs, with Covariates-With and Without Constraints. Vol. 64, *Am. J. Hum. Genet.* 1999.
32. Halperin J, Newcorn J, Schwartz S, Sharma V, Siever L, Koda V, et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry.* 1997;41:682–9.
33. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf EWA, et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;99:300–4.
34. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A potential susceptibility locus at the 5-HT1B receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry.* 2002;7(7):718–25.
35. Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B, et al. Serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics.* 2005 Jan 5;132 B(1):59–63.
36. Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L, Doyle AE, Fagerness J, Perlis RH, et al. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry.* 2006 Mar 1;59(5):460–7.
37. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: Association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry.* 2006 Oct 9;11(10):934–53.
38. Ickowicz A, Feng Y, Wigg K, Quist J, Pathare T, Roberts W, et al. The serotonin receptor HTR1B: Gene polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2007 Jan 5;144(1):121–5.
39. Heiser P, Dempfle A, Friedel S, Konrad K, Hinney A, Kiefl H, et al. Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. *J Neural Transm.* 2007 Apr;114(4):513–21.

40. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry*. 2009 Jan 25;14(1):71–85.

Tabla 1. Características sociodemográficas.

| | HAR^a | Probandos^b | Padres | Madres |
|----------------------------|------------------------|------------------------------|---|---------------------------------|
| | <i>n</i> = 52 | <i>n</i> = 52 | (<i>n</i> = 3) (NA^c = 49) | (<i>n</i> = 49) (NA = 3) |
| Sexo | Frecuencia (%) | | | |
| Masculino | 28 (53,85) | 45 (86,54) | 52 (100) | - |
| Femenino | 24 (46,15) | 7 (13,46) | - | 52 (100) |
| Edad | Media (DE) | | | |
| | 13,23 (4) | 11,38(2,61) | 49,67 (3,21) | 40,73 (5,75) |
| Estatus diagnóstico | Frecuencia (%) | | | |
| TDAH presente | 18 (34,61) | 52 (100) | 1 (33,3) | 10 (20,41) |

^a Hermanos en Alto Riesgo. ^b Hermanos con TDAH. ^c Padre o madre no participante, información reconstruida en el análisis.

Tabla 2. Estadísticas de los genes candidatos.

| Genes | Número de alelos diferentes | Alelos mayores ^a | Alelos menores ^b | Frecuencia de alelos mayores % | Frecuencia de alelos menores % |
|--------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| HTR1B | 2 | C | G | 65,1 | 35,9 |
| HTR2A | 2 | G | A | 53,8 | 46,2 |
| DRD2 | 2 | G | A | 70,3 | 29,7 |
| DRD4 | 7 | - ^c | - | - | - |
| DAT1 | 4 | - | - | - | - |
| SLC6A4 | 2 | S | L | 54,2 | 45,8 |

^a Alelos con frecuencia mayor a 50,5 %. ^b Alelos con frecuencia menor a 50,5 %. ^c No calculable por este método.

Tabla 3. Marcadores genéticos, haplotipos y modelos.

| Marcadores | Haplotipo | Frecuencia % | Modelo ^a | Tríos | Valor de <i>p</i> (FBAT) |
|-----------------------|-----------|--------------|---------------------|-------|-----------------------------|
| HTR1B | G | 35 | 3 | 16 | 0,046 |
| HTR1B | G | 35 | 1 | 14 | 0,033 |
| HTR1B | G | 35 | 0 | 17 | 0,074 |
| SLC6A4 | L | 46 | 3 | 14 | 0,848 |
| HTR1B + DRD2 | G:G | 24 | 0 | 10 | 0,013 |
| HTR1B + DRD4 | G:4 | 28 | 3 | 20 | 0,038 |
| HTR1B + SLC6A4 | G:S | 18 | 3 | 13 | 0,019 |
| HTR1B + DRD4 + SLC6A4 | G:4:L | 13 | 0 | 12 | 0,034 |
| HTR1B + DRD4 + SLC6A4 | G:4:L | 13 | 1 | 12 | 0,034 |
| HTR1B + DRD4 + SLC6A4 | G:4:L | 13 | 3 | 12 | 0,034 |

^a Modelos de análisis de herencia: (0) aditivo; (1) dominante; (2) recesivo; (3) ventaja para heterocigótico.
FBAT