

ETIOLOGÍA (1): FACTORES GENÉTICOS

En los trastornos de conducta como en cualquier patología multifactorial, el “determinismo” genético se enmarca en la noción de “vulnerabilidad genética”. Los factores genéticos se limitan a incrementar el riesgo de la expresión fenotípica modificando la expresión clínica del trastorno. Hay que contemplarlos en interacción con otros factores etiológicos y no como una relación exclusiva de causa-efecto.

Por tanto, conocer la etiología de los trastornos de conducta no es una tarea sencilla ni simple y hay que entroncarla con los factores ligados al desarrollo – temperamentales –, ambientales y genéticos. Los estudios epidemiológicos nos han permitido conocer el peso que los factores genéticos y ambientales tienen en la presentación tanto del TDAH como de los trastornos de conducta (disociales) y el trastorno negativista desafiante.

La investigación genética ha abierto grandes posibilidades en el conocimiento de los diferentes trastornos psiquiátricos, construyendo un modelo de aproximación transcategorial que persigue conocer la naturaleza de la interacción medio – ambiente en la presentación de la psicopatología. Aún más, la genética molecular nos posibilita el conocimiento de las enzimas implicadas en la vulnerabilidad biológica.

En este trabajo expondremos los resultados más recientes en el conocimiento de la vulnerabilidad genética siguiendo los estudios publicados sobre agregación familiar, de adopción, de gemelos y de genética molecular.

ESTUDIOS DE AGREGACIÓN FAMILIAR

No existe ningún estudio que haya investigado los trastornos de conducta (TC) y/o el negativista – desafiante (TND) de forma separada del TDAH. Por ello, estos estudios, por el contrario, son muy útiles para estudiar la co-agregación familiar de estos trastornos. Es decir ver si no hay ninguna relación etológica entre ellos (ninguna co-agregación familiar), la existencia de factores etiológicos más o menos comunes (co-agregación familiar aleatoria) o la existencia de factores etiológicos diferentes para cada trastorno (co-agregación familiar específica).

La frecuencia de TC en familias con TDAH presenta un ligero aumento con relación a controles y, de hecho, este aumento se encuentra relacionado con la comorbilidad TC-TDAH. Los familiares de primer grado de un niño con un TC-TDAH presentan un 25% más de TC que en los controles sanos (5%). Sin embargo es importante resaltar que los TC no se agregan al TDAH sino a la comorbilidad TC-TDAH. Biederman y cols. (1992) ya pusieron en evidencia el hecho de que los familiares aparentados a un niño con TC-TDAH presentarán ellos mismo en un 39-56% un TC-TDAH frente al 7-12% que presentarán un TC no comórbido. Por tanto podríamos afirmar que es la forma comórbida la que se co-agrega a nivel familiar (Faraone y cols., 2000).

También se ha realizado algunos estudios sobre la comorbilidad TND-TDAH evidenciándose una mayor co-ocurrencia entre ambos trastornos. Sin embargo estas investigaciones muestran una co-segregación entre ambos lo que viene a demostrar, como en otras investigaciones, la existencia de un subtipo familiar con una etiología diferente. Este hallazgo abre las puertas a la investigación de genes de vulnerabilidad, a pesar de que los estudios de agregación familiar, debido al diseño, son incapaces de diferenciar los factores familiares ligados al ambiente de los factores genéticos.

ESTUDIOS DE ADOPCIÓN

Contrariamente a los estudios de agregación familiar, los estudios de adopción sí permiten diferenciar los factores ambientales de los genéticos. Se trata de estudios

correlacionales sobre medidas dimensionales entre niños adoptados con sus padres biológicos y adoptivos y entre hermanos biológicos y adoptados.

En lo que respecta al TDAH estos estudios indican una alta implicación genética en la varianza fenotípica. Los scores de heredabilidad genética están entre un 39 a un 74% (Sprich y cols., 2000).

En cuanto a los resultados sobre los trastornos de conducta son más heterogéneos. Esto se debe a problemas de tipo metodológico. Muchos de ellos utilizan el modelo padre-niño en donde la presencia de antecedentes de problemas de conducta en el padre biológico se recogen a través de los registros judiciales. Por tanto, se requiere la comisión de actos delictivos de suficiente envergadura como para haber sido penalizados. Siguiendo este modelo de investigación se ha encontrado una vulnerabilidad genética del 59% frente al 19% de influencia puramente ambiental y del 22% a la interacción genética-ambiente (Cloninger y cols., 1982).

Un modelo más adaptado consiste en comparar hermanos biológicos y adoptados. Quizás el estudio que menor sesgo produce es el realizado por Van der Valk y cols (1998) que compara a hermanos adoptados no emparentados biológicamente a hermanos viviendo en el núcleo familiar biológico. Esta investigación estima una heredabilidad del 55%.

ESTUDIOS DE GEMELOS

En este apartado estudiaremos la heredabilidad genética (**h²**) que definimos como la varianza fenotípica explicada por la genética y que expresamos como el porcentaje de la varianza total, los factores ambientales compartidos (**c²**) y los factores ambientales no compartidos (**e²**). Los estudios genéticos y los problemas de conducta se han abordado desde diferentes perspectivas: su influencia en los trastornos externalizantes, genética y TDAH, factores genéticos en el TND y su peso etiológico diferencial en cada uno de ellos.

1. Estudios de gemelos en los trastornos externalizantes.

El concepto de trastorno externalizante procede del análisis multifactorial del Chile Behavior Checklist de Achenbach. Se ha realizado estudios tanto en niños en edad preescolar como escolar y nos posibilita estudiar la heredabilidad en función de la edad y el sexo.

Las investigaciones realizadas en niños preescolares estiman un score de heredabilidad del 34 al 58%, observándose diferencias entre sexos, 75% para las niñas y del 50% para los niños. El score del ambiente no compartido explicaría el 25 al 42% (Dionne y cols. 2003). En los niños en edad escolar la heredabilidad se estima entre el 38 y 81%. Igualmente la heredabilidad aumenta con la edad disminuyendo los factores ambientales. Así, Gjone y Stevenson (1997) estiman que el peso genético es del 40% en niños entre 5-9 años y del 60% para niños con 12-15 años. Hay que resaltar que se trata de estudios transversales siendo necesario el diseño de estudios longitudinales para su confirmación.

2. Estudios de gemelos en el TDAH.

La investigaciones realizadas indican un gran peso genético, aunque los resultados son bastante heterogéneos dependiendo de los informadores, de los instrumentos de diagnóstico utilizados y la población estudiada. Así la heredabilidad se estima en el 50-98% cuando los informadores son los padres, del 39-81 % cuando son los profesores y del 0-81% cuando se utilizan la auto-información. Igualmente la heredabilidad difiere en algunas investigaciones cuando se estudian distintas dimensiones. Por ejemplo, la inatención y la hiperactividad-impulsividad. Existen tres investigaciones que analizan la

heredabilidad de estas dos dimensiones. Dos de ellos estiman una mayor heredabilidad para hiperactividad que para la inatención. Por el contrario, Todd y cols (2001) opinan que la inatención presenta un mayor score de heredabilidad que la hiperactividad-impulsividad: el 94% frente al 78%, respectivamente. Sin embargo los sujetos estudiados presentaban comórbidamente una dislexia. De hecho ya Willcutt y cols (2000) encontraron una co-varianza dislexia-inatención del 95%.

Hoy se acepta que la susceptibilidad genética para el TDAH se encuentra entre el 70-90%.

3. Estudios de gemelos en el trastorno de conducta (disocial).

Quizás sean los estudios en donde los resultados son más heterogéneos. Ello se debe a que dependen de los instrumentos de evaluación, de la edad, de los informadores, del sexo y de la envergadura clínica del trastorno. La mayoría de las investigaciones encuentran una mayor heredabilidad cuando son las madres las informadoras (Scourfield y cols. 2004). La heredabilidad estimada cuando son las madres las informadoras se estima en el 28-74% y del 7-65% cuando se utiliza la autoevaluación. El peso de los factores ambientales no compartidos se estima en el 30-40% en la varianza del fenotipo.

Estos resultados son coherentes con el metaanálisis realizado por Rhee y Waldman (2002) en donde se evidenció, igualmente, que la heredabilidad era del 50% y el peso en la expresión fenotípica debido a factores ambientales no compartidos del 39%. En esta misma investigación no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos. Igualmente no existe una relación directa entre la heredabilidad de los trastornos disociales en la infancia y de personalidad antisocial en el adulto (50% frente al 36%). Finalmente, se ha evidenciado que las conductas de agresión son las más heredables (h^2 : 60-70%).

4. Estudios de gemelos en el TND.

La mayoría de las investigaciones se han realizado con el Cuestionario de Olweus presentando una heredabilidad del 33%. Cuando se utilizaron criterios DSM la heredabilidad es del 39 y el 66%, lo que indica una ligera prevalencia de ésta sobre los factores ambientales no compartidos: 30-50%.

5. Vulnerabilidad genética común a los diferentes trastornos.

Conjuntamente con el peso genético para cada trastornos, los estudios con gemelos permiten investigar los aspectos genéticos comunes a los diferentes trastornos. Uno de los métodos utilizados es investigar la correlación entre rasgos distintos (cross-twin, cross-trait).

Así, en lo que se refiere a los rasgos comunes a los diferentes trastornos de la conducta perturbadora encontramos que la contribución genética para el TDAH y el TC es del 87%, para el TC y TND del 82% y para el TDAH y el TND del 87%. (Coolidge y cols., 2000).

Thapar y cols (2001) estiman que los factores genéticos para los TC se explican totalmente por los mismos que para el TDAH siendo insignificantes los específicos para los TC. Igualmente estos factores genéticos explicaría la alta comorbilidad entre ambos trastornos. Serían los factores del ambiente no compartido los que explicarían la presentación de los TC.

GENES Y VULNERABILIDAD

También aquí la mayoría de las investigaciones son difícilmente separables de las realizadas sobre el TDAH, centrándose en el estudio de los mismos genes los que investigan específicamente los TC.

Se han descubierto regiones de interés sobre el TDAH. Así se ha visto que los genes relacionados con el receptor dopaminérgico D5 (DRD5), el transportador de la serotonina (5-HTT), y del calcio (una proteína que interactúa con el DRD1) están localizados en locus en posible desequilibrio de enlace. Se han encontrado cinco regiones implicados en el TDAH: 16p13 (Maximun Lod Score= 3,73), 17p11 (MLS= 3,63), 6p12 (MLS= 3,30), 5p13 (MLS= 2,55) y el 17p11.

Se han realizado una gran variedad de estudios que intenta ver los polimorfismos de los de los diferentes genes implicados en las vías mono-aminérgicas. Los mas utilizados son los que hacen referencia a los métodos de asociación intrafamiliar (transmisión desequilibrium test: TDT y el Haplotipo relative risk: HRR. Este último consiste en considerar como pseudo-genotipo control los alelos de los padres no transmitidos. Sin embargo, los estudios de replicación han puesto de manifiesto la gran heterogeneidad en cuanto al rol de los genes en el TDAH. Un estudio reciente considera que los genes implicados en el TDAH serían: COMT (catecol – o – metiltransferasa), 5-HTT (transportador de la serotonina), DBH (dopamina-beta-hidrosilasa), DRD5 (receptor de la dopamina), DRD4, DRD3 y DAT transportador de la dopamina.

1. Vía dopaminérgica.

Las investigaciones sobre la dopamina se deben a efecto terapéutico de las anfetaminas y del metilfenidato en el TDAH. Su acción consiste en el bloqueo del transportador de la dopamina (DAT). Igualmente, en animales de laboratorio a los que se les ha inactivado el DAT presentan un cuadro parecido al TDAH y caracterizado por hiperactividad, déficit de memorización y en el aprendizaje. Aunque el gen del DAT, situado en el 5p15.3, no presente polimorfismo funcional, algunos autores han descrito variaciones en la expresión del ARNm y fijación de radioligandos en la tomografía por emisión de positrones.. estas variaciones son función del genotipo referente aun polimorfismo dinucleótido variable (VNTR) situado en el 15º exón del gen. El que más se ha encontrado asociado a las conductas externalizantes ha sido el alelo 9-R del VNTR.

2. Vía noradrenérgica.

Se ha investigado por la implicación de la noradrenalina en la modulación de la vigilancia, la respuesta adaptativa y el aprendizaje, así como el efecto terapéutico de la atomoxetina. Su acción se sustenta en la inhibición específica de la recaptación de la noradrenalina. Sin embargo, los diferentes estudios que han intentado encontrar una relación entre el polimorfismo del gen transportador de la noradrenalina y el TDAH no han encontrado un exceso de transmisión de alelos del gen (McEvoy y cols., 2002).

3. Vía serotoninérgica.

Las investigaciones sobre la vía serotoninérgica se apoyan en el papel demostrado de la serotonina en el control de la impulsividad y la agresividad.

Se ha intentado relacionar el alelo corto (alelo S) de un polimorfismo de delección del promotor del gen (situado en 17q11.2) y el TDAH, aunque los resultados son contradictorios. Otros han intentado relacionar al promotor largo y los síntomas de TDAH. También han fracasados los intentos de relacionar otros genes y el TDAH, como la 5-HT2A, 5-HT1B y la triptófano hidrosilasa.

CÓMO MEJORAR LAS INVESTIGACIONES GENÉTICAS

Hoy se entiende que una de las mejores formas de estudiar la genética en el TDAH y los TC es centrándose en el seno de las distintas subcategorías, precisando así el impacto de los genes de susceptibilidad. Esta postura metodológica también nos ayudaría a esclarecer mejor la definición de fenotipo. Precisamente Waldman y cols (1998) encontraron una asociación muy positiva entre el alelo 10 del DAT y altas puntuaciones en hiperactividad –impulsividad. Holmes y cols (2002) Encuentra, de otra parte, una alta asociación entre el alelo 7-R del DRD5 y los subtipos comórbidos TDAH+TC y TDAH+TND.

También se han encontrado relación entre el apego desorganizado (<8que puede cursar con problemas de conducta) y una frecuencia mayor del alelo 7-R (71% frente al 29%).

La heterogeneidad a la respuesta al tratamiento farmacológico también se ha relacionado con distintos subtipos genéticos. Así, una mala respuesta al metilfenidato parece estar relacionado con la presencia del alelo 10-R del DAT.

En definitiva, las investigaciones genéticas ponen en evidencia la importante relación entre los genes y el ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

Biederman J, Faraone SV, Keenen K y cols. Further evidence for family genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder: patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49: 728- 738.

Cloninger CR, Sigvardsson S y cols. Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees. II. Cross-fostering analysis of gene-environment interaction. *Arch Gen Psychiatry* 1982, 39: 1242-1247.

Coolidge FL, Thede LL y cols. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioural disorders and executive function deficit: a preliminary investigation. *Dev Neuropsychol* 2000, 17: 273-287.

Dionne G, Tremblay R, Boivin M y cols. Physical aggression and expressive vocabulary in 19-month-old twins. *Dev Psychol* 2003, 39: 261-273.

Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: evidence for a familial subtype. *Biol Psychiatry*, 2000, 48, 21-29.

Gjone H, Stevenson, J. A longitudinal twin study of temperament and behavior problems: common genetic or environmental influences?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 36: 1448-1456.

Holmes J, Payton A y cols. Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *Am J Med Genet* 2002, 114: 150-153.

Mcevoy B, Hawi Z y cols. No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene polymorphism and ADHD in the Irish population. *Am J Med Genet* 2002, 114: 665-666.

Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behaviour: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002, 128: 490-529.

Scourfield J, Van der Bree M y cols. Conduct problem in children and adolescents: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61: 489-496.

Sprich S, Biederman J, Crawford MH y cols. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, 39: 1432-1437.

Thapar A, Harrington R y cols. Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *Br J Psychiatry* 2001, 179: 224-229.

Todd RD, Rasmussen ER y cols. Familiality and heritability of subtypes of attention deficit hyperactivity disorder in a population sample of adolescent twins. *Am J Psychiatry* 2001, 158: 1891-1898.

Van der Valk JC, Verhulst FC y cols. Longitudinal genetic analysis of problem behaviors in biologically related and unrelated adoptees. *Behav Genet*, 1998, "8: 365-380.

Waldman ID, Rowe, DC y cols. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998, 63: 1767-1776.

Willcutt EG, Pennington BF y cols. Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000, 96: 293-301.