



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**Departamento de Psicología Médica,  
Psiquiatría y Salud Mental**

Instituto Nacional de Psiquiatría  
Ramón de la Fuente Muñiz

Asociación entre el gen para el Transportador de Dopamina 1 (DAT1) y los factores de riesgo ambiental: Estudio de casos y controles entre adolescentes con Trastorno Por Déficit De Atención con Hiperactividad y adolescentes sin psicopatología del Distrito Federal

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:

**EVA MARCELA CÁRDENAS GODÍNEZ**

**Asesores:**

**Dr. Carlos Sabas Cruz Fuentes**  
Asesor Teórico

**Dr. Francisco Rafael de la Peña Olvera**  
Asesor Metodológico

México, D. F. 15 de mayo de 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **CONTENIDO**

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>1</b>
<b><u>INTRODUCCIÓN.....</u></b>	<b><u>2</u></b>
<b>MARCO DE REFERENCIA.....</b>	<b>2</b>
<b>GENERALIDADES DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.....</b>	<b>2</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA DEL TDAH.....</b>	<b>2</b>
<b>LA GENÉTICA Y EL TDAH.....</b>	<b>4</b>
<b>INTERACCIÓN GENE-AMBIENTE.....</b>	<b>8</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>10</b>
<b><u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>13</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>13</b>
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS .....</u></b>	<b><u>15</u></b>
<b>TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>15</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....</b>	<b>15</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>18</b>
<b><u>RESULTADOS.....</u></b>	<b><u>19</u></b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>22</b>
<b><u>DISCUSIÓN.....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b><u>CONCLUSIONES.....</u></b>	<b><u>27</u></b>
<b><u>REFERENCIAS .....</u></b>	<b><u>28</u></b>

## ***AGRADECIMIENTOS***

Por su asesoría, colaboración cercana y gran apoyo para la realización de esta tesis agradezco inmensamente a:

*Dr. Carlos Cruz Fuentes*

*Dr. Francisco de la Peña*

*Dra. Corina Benjet*

*Dr. Lino Palacios Cruz*

*Psic. Cristina Maya*

*Biol. Gabriela Martínez*

*Dr. Leonardo Díaz Galvís*

*Dr. Carlos Berlanga*

Agradezco también a mi familia, quienes a lo largo de mi vida me han impulsado a continuar este camino que me ha llenado de tanta satisfacción, mi madre, mi hermana y mi sobrino:

*Evangelina Godínez*

*Delia Cardenas*

*Alonso Galvez*

# INTRODUCCIÓN

## *Marco de referencia y antecedentes*

### *Generalidades del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad*

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo altamente hereditable de inicio en la infancia que se caracteriza por la aparición de hiperactividad perjudicial e inapropiada para la edad, impulsividad e inatención (Brookes et al., 2006). Según el DSM-IV-TR, es un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos del nivel de desarrollo similar, al menos 6 meses (criterio A); dichos síntomas han aparecido antes de los 7 años de edad (criterio B); algún problema relacionado con los síntomas debe producirse en al menos dos áreas de la vida del individuo, como la casa, la escuela o el trabajo (criterio C); los síntomas ocasionan disfunción e interferencia clara en la actividad social, laboral o académica propia del nivel de desarrollo del sujeto (criterio D) y el trastorno no aparece exclusivamente en el curso de otro trastorno que lo explique mejor (criterio E). Además señala subtipos del trastorno tales como el tipo combinado, predominio inatento o predominio hiperactivo-impulsivo, y el trastorno por déficit de atención no especificado. Al principio del siglo XX, los niños impulsivos, desinhibidos e hiperactivos se agrupaban bajo la etiqueta de síndrome hiperactivo; más tarde en la década de los años 60, niños con escasa coordinación dificultades de aprendizaje y labilidad emocional, sin lesiones neurológicas específicas se describían como lesión cerebral mínima (Kaplan HI, 2001). En 1966 se introdujo el término 'disfunción cerebral mínima' para hacer referencia a algunos desfases del desarrollo psicomotor con alteraciones conductuales o fenómenos deficitarios en el rendimiento académico, o bien algunos trastornos motores específicos en algunos niños muy particulares (Hetchman L, 2000).

### *Epidemiología del TDAH*

Del 5 al 10% de los niños en edad escolar presentan TDAH, y no es infrecuente que esta condición persista en la edad adulta, se estima una persistencia del trastorno del 2 al 4% de la población adulta (DiMaio S et al., 2003; Brookes et al., 2006). Algunos estudios reportan que del 50 al 80% de los sujetos continúan con el trastorno hasta la adolescencia y la adultez (Achenbach et al. 1998). Se menciona que los varones se afectan más que las mujeres, con una relación de 4:1, sin embargo esto puede ser reflejo del subdiagnóstico en las mujeres por el predominio inatento, pues quizás estos síntomas no ocasiona una disfunción tan notoria para los padres y maestros, y son llevadas con menos frecuencia a los servicios de salud mental (Smalley SL, 1997).

Frecuentemente el diagnóstico de TDAH se presenta comórbido con otros trastornos psiquiátricos. En un estudio realizado por Green y colaboradores se encontró una prevalencia de 35.2% con trastorno negativista desafiante, 25.7% con trastorno disocial,

18.2% con trastorno depresivo mayor y 25.8% con trastornos de ansiedad; además se encontró una prevalencia de 12% con problemas de aprendizaje y más del 28% de los niños tenía presencia de varios de estos diagnósticos (Green M et al., 1999).

Como parte de una iniciativa de la OMS para generar encuestas sobre la salud mental a nivel mundial, en México se realizó un estudio epidemiológico en 2004 llamado Encuesta Psiquiátrica de Adolescentes (Benjet C, et al 2004) con la finalidad de estimar la prevalencia de trastornos mentales en el Distrito Federal y Área Metropolitana, pues los trastornos mentales en este grupo etario tiene un gran impacto con consecuencias alarmantes en diferentes áreas, que representan una alerta roja en el sector educativo, pues incrementan hasta el 66% la probabilidad de deserción escolar. Esta muestra consistió en 3005 sujetos entrevistados, junto con uno de sus padres o tutores. La encuesta estimó la prevalencia de alrededor de veintiún trastornos psiquiátricos en adolescentes de 12 a 17 años y los factores de riesgo asociados a ello. Los resultados reportan una prevalencia del 7.2% TDAH a lo largo de la vida, lo que además representa un riesgo 3 veces mayor de abandonar los estudios.

### ***Factores de riesgo ambientales para TDAH***

Diferentes investigadores han mostrado que las experiencias adversas en la infancia pueden condicionar una amplia gama de conductas maladaptativas y que es un cúmulo de factores de riesgo más que la presencia de algún factor aislado lo que altera el desarrollo en la infancia (Rutter, 1988). A pesar de que otros modelos de la relación entre factores de riesgo y conductas en la infancia son plausibles, muchos estudios respaldan la noción de que, según se acumulen varios estresores, incrementará proporcionalmente el grado de alteración observada en el niño (Cohen, 1968).

Una de las mejores medidas de adversidad psicosocial estudiadas son los indicadores de adversidad de Rutter (Rutter et al., 1975, 1977). El trabajo de Rutter et al. ha mostrado que a pesar de que un solo factor de riesgo ambiental no incrementa significativamente el riesgo para trastornos mentales en la infancia, la presencia de dos factores de riesgo da como resultado un incremento de hasta 4 veces más la probabilidad de trastornos mentales, y cuatro indicadores la incrementan hasta 10 veces (Biederman et al., 2002). La familia es un aspecto muy importante para el niño, y ha estado ligado de forma variable con comorbilidad, desempeño escolar, y dificultades sociales en niños con TDAH (Johnston et al., 2001). Se debe tener suma precaución en este tipo de estudios, ya que el efecto de los factores ambientales sobre la psicopatología infantil genéticamente mediada fuera de estudios de gemelos o adopción o paradigmas genético-moleculares, hace difícil separar el efecto de los factores ambientales de la susceptibilidad genética transmitida por los padres. Aún con ajustes estadísticos del estatus diagnóstico de los padres, confusores residuales de factores genéticos persisten y pueden obscurecer la relación entre un factor ambiental o un descendiente afectado (Biederman et al., 2002). El incremento en la severidad y la comorbilidad en niños con TDAH ha sido ligada a incremento de conflictos familiares, cohesión familiar reducida, nivel socioeconómico bajo, familias nucleares no intactas, crianza punitiva y autoritaria y diagnóstico psiquiátrico en los padres (Biederman et al., 1995 a,b; Byrne et al., 1998). En un estudio de Biederman et al. (2002) se examinó el impacto de la adversidad psicosocial indexada

en los indicadores de adversidad de Rutter como factor de riesgo para TDAH y el tabaquismo materno durante la gestación. Tomó una muestra de dos estudios de familias, de casos y controles, idénticamente diseñados, de los cuales 280 sujetos fueron casos con TDAH según el DSM-III-R y 242 controles sanos, entre 6 y 17 años de edad, a los cuales se les había realizado el diagnóstico confirmatorio con la escala K-SADS-E (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic Version). Encontró una pequeña pero estadísticamente significativa diferencia en la edad entre niños con y sin TDAH. Todos los indicadores de adversidad social estuvieron relacionados significativamente con la presencia de TDAH, además, tal como se esperaba, la historia de diagnóstico de TDAH en alguno de los padres y el tabaquismo materno durante la gestación estuvieron asociados al TDAH en los descendientes. No encontró una interacción significativa entre el género y la adversidad ambiental para riesgo de TDAH, y el riesgo de presentar TDAH se incrementó al tiempo que se incrementaban el número de factores de riesgo. Ser del género femenino mostró un efecto protector para el funcionamiento global y los problemas de aprendizaje (Biederman et al., 2002). Existen datos importantes que señalan que el contacto en la infancia con ambientes agresivos juega un papel muy importante en conductas mal adaptativas en los niños, y muchos de ellos desarrollan conductas agresivas que persisten hasta la adultez (Farrington, 1991).

### ***La genética y el TDAH***

Con la introducción de la genética y las neurociencias en el estudio de los padecimientos mentales han surgido líneas de investigación que buscan asociar factores genéticos claros con la aparición, las características y el curso del trastorno por déficit de atención. Estudios familiares genéticos han revelado un incremento de la prevalencia del TDAH en familiares de sujetos con TDAH, comparado con los familiares de controles normales, con un riesgo relativo 4-5.4 en familiares de primer grado y mayor probabilidad de trastornos de conducta, depresión, problemas de aprendizaje y TBP (Cantwell, 1972; Biederman, et al., 1990, 1992). De igual forma se ha encontrado que existen anomalías de la atención en familiares de pacientes con TDAH, comparada con familiares adoptivos de sujetos con el trastorno (Alberts-Corush, et al. 1986). Los estudios en gemelos muestran una heredabilidad de moderada a alta en disfunciones atencionales (Stevenson, 1992). Autores como Smalley (1997), Levy (1997), Faraone & Doyle (2001) han reportado una heredabilidad de 0.60-0.90 en estudios de gemelos y un riesgo relativo entre hermanos de 4.0-8.0.

Uno de los principales sistemas de neurotransmisores estudiados en relación al TDAH es el de la dopamina. Los polimorfismos que se han encontrado en el metabolismo de la dopamina parecen ser todos en receptores o transportadores de la molécula, más que en la molécula de la dopamina por sí misma. La dopamina está involucrada en una gran variedad de funciones, y actúa en cinco diferentes receptores. Cualquier cambio que afecte alguno de estos sistemas puede ser desadaptativo. El receptor de dopamina D4 (DRD4) está localizado cerca del telómero del cromosoma 11p (Lichter et al., 1993) y puede presentar un polimorfismo repetido en el exón III del gen, en el que un número variable de 48-bp puede presentar variaciones que van desde 2 a 11 repeticiones de pares de bases en tandem. Las tres variaciones más comunes son 2 repeticiones (2R), 4 repeticiones (4R) y 7 repeticiones (7R), pues representan más del 90% de la diversidad alélica observada en la

población. Polimorfismos en el receptor de dopamina D4 han sido asociados con aumento de riesgo para el trastorno por déficit de atención, y han mostrado diferencias de prevalencia entre las poblaciones mayores a las observadas en otros genes estudiados hasta el momento (Harpending et al. 2002). Ding et al. (2002) mostró que el alelo asociado al TDAH se ha incrementado en frecuencia de manera importante en los últimos diez mil años, a pesar de que probablemente ha estado presente en nuestros ancestros desde hace cien mil o incluso un millón de años atrás. El más común y probablemente el más antiguo es el 4R, mientras que el alelo asociado con búsqueda de la novedad y TDAH es el 7R (Ding et al., 2002). Los mismos autores mostraron que hay esencialmente dos clases de alelos en el locus: la mayoría de las variantes están más probablemente derivadas de 4R por recombinación simple o mutaciones, mientras que 7R difiere de 4R por un mínimo de siete eventos; ello no significa que la coalescencia de los alelos 4R y 7R son más antiguos o que el alelo 7R se generó por una mutación extremadamente improbable y una recombinación aún más reciente. El que un alelo haya estado en la población por un muy largo periodo de tiempo en una muy baja frecuencia sugiere que algún tipo de balance había estado manteniendo a 7R, pero al mismo tiempo previniendo que se volviera común hasta tiempos recientes. Una alternativa es que el alelo 7R se incorporara de otra especie de homínido durante la expansión del humano moderno (Harpending et al. 2002).

Es claro que la presencia del alelo 7R del receptor de dopamina (7R-DRD4) modifica el comportamiento en la infancia en sujetos con TDAH, sin embargo no se sabe cómo lo hace. Las variaciones genéticas adaptativas no pueden ser causa de enfermedad mental, a menos que la enfermedad sea de alguna forma producto de cambios ambientales recientes o que sea compensada por el incremento de otras facultades, como en los clásicos polimorfismos balanceados (Harpending et al., 2002). Sin embargo niños diagnosticados con TDAH muestran déficit neurológicos que no se encuentran en niños con TDAH que presentan el alelo 7R.

Ha sido ampliamente estudiado el significado funcional de estos cambios en la longitud de la secuencia de la proteína DRD4, que ocurre en una región que se acopla con proteínas G y media los niveles celulares de AMPc (Asghari et al., 1995). La proteína DRD4 se expresa en diferentes regiones cerebrales; está en alto nivel en la corteza prefrontal, una región que se piensa estar involucrada en la cognición, la atención y otras funciones mentales superiores (Oak et al., 2000). Ratones knockout DRD4 muestran mejor desempeño en pruebas motoras complejas, son supersensitivos a cocaína, etanol y metanfetaminas, además de exhibir reducción de la exploración de estímulos nuevos (Rubinstein et al., 1997). Estos resultados son consistentes con la propuesta de que DRD4 actúa como inhibidor del encendido neuronal, especialmente en la corteza prefrontal (Oak et al., 2000, Rubinstein et al., 2001).

Análisis bioquímicos extensivos de las variantes de la proteína DRD4 han sido hechos y se ha encontrado, como se mencionó antes, que el alelo 7R muestra una pobre respuesta para la reducción de AMPc, y requiere un aumento de hasta tres veces mayor de la concentración de dopamina comparado con el alelo 4R (Asghari et al., 1995). Esta respuesta subóptima del alelo 7R a la dopamina se cree que subraya su asociación con los rasgos de personalidad de búsqueda de la novedad (Klugar et al., 2002) y con TDAH, lo



que sugiere que las neuronas inhibitorias que utilizan el receptor de dopamina D4 7R requerirían más dopamina para funcionar normalmente (Swanson et al., 2000, 2001). Se cree que el metilfenidato actúa uniéndose al transportador de dopamina y elevando los niveles de dopamina en la sinapsis (Volkow et al., 2003). Wang et al (2004) proponen un modelo simple de interacción de los datos conocidos bioquímicos, fisiológicos y genéticos, observando los alelos comunes de DRD4. Ellos mencionan que el alelo ancestral de 4R DRD4 tiene las menores variaciones de cambios aminoácidos, y que el alelo 7R representa una rara mutación que disminuye significativamente la respuesta del receptor a la dopamina, y que probablemente esta respuesta embotada permitió comportamientos selectivos en ciertos ambientes. Postulan que la evidencia de este modelo incluye lo siguiente: 1) la menor probabilidad de que una selección puramente direccional sea observada en el proceso de extensión, 2) la alta frecuencia alrededor del mundo de los alelos 2R, 4R y 7R sugiere selección especial de éstos, 3) el fuerte reemplazo no homólogo de aminoácidos observados para los alelos 2R,4R y 7R, 4) la distribución geográfica inusual de los alelos 2R y 7R que no es consistente con una fuerte selección direccional, pero consistente con variación “deme”. Tal propuesta multialélica adaptativa es común y explicada por teorías evolutivas (Smith, 1982). La visión evolutiva ayuda a explicar porqué en Asia es menor la frecuencia de alelo 7R mientras que es bastante más común en el continente Americano (Chang et al., 1996).

A pesar de los estudios que se han hecho sobre el papel que juega el DRD4 en el TDAH, el tamaño del efecto estimado es pequeño y los resultados son tenues pues hay numerosos estudios que reportan resultados negativos. Hay tres factores que contribuyen significativamente a la variabilidad de los hallazgos, 1) la naturaleza poligénica del TDAH y el temperamento y la dificultad para replicar efectos menores de genes bajo herencia poligénica, 2) la variabilidad clínica entre los estudios y, 3) la posibilidad de falsos positivos en luz de numerosos análisis y valores de p utilizados para determinar la significancia de muchas investigaciones de genes candidatos (Lynn et al., 2005). El papel de temperamentos extremos en el desarrollo de la psicopatología está bien documentado en trastornos del afecto y de ansiedad, así como en trastornos del eje II, sin embargo es poco lo que se sabe sobre el papel del temperamento en el desarrollo del TDAH. Lynn et al (2005) realizaron un estudio en el que postulan que debido a la extensa evidencia que respalda la relación que existe entre el receptor de dopamina D4 y el TDAH y a su vez la dopamina en conductas de búsqueda de la novedad, probablemente tiene su asociación en base a las variaciones del gen del DRD4.

Holmes et al (2002) realizaron un estudio de asociación basado en una muestra poblacional de gemelos con diagnóstico de TDAH y problemas de conducta (67 niños, de los cuales 65 fueron varones y 2 mujeres) con las diferentes variantes alélicas del DRD4. Encontraron una relación positiva entre la transmisión del alelo 7R y problemas de conducta comórbidos.

Como se mencionó en un inicio, son los genes relacionados al sistema dopaminérgico, y más específicamente a receptores y transportadores, lo que se han implicado con el TDAH. En lo que respecta al gen del transportador de dopamina (DAT) y el TDAH, esta asociación ha sido reportada por diferentes investigadores (Cook et al., 1995; La Hoste et al., 1995; Gill et al., 1997). Tal asociación es de particular interés, dado

que los tratamientos psicoestimulantes (ej. metilfenidato) llevan a cabo sus efectos farmacológicos en parte inhibiendo el transportador de dopamina y así, permitiendo que una mayor cantidad de dopamina activa se encuentre en el espacio sináptico, por un periodo mayor de tiempo. Es particularmente evidente en estudios con ratones knockout DAT1, quienes se muestra más activos y la dopamina permanece activa en el espacio sináptico cien veces más tiempo que los ratones heterocigotos wild type (Giros et al., 1996). Waldman et al (1998) examinó esta relación usando análisis interfamiliar e intrafamiliar, y la asociación de DAT1 con los diferentes subtipos de TDAH descritos en el DSM-IV, y encontró que los síntomas se comportan de manera diferente según se encuentra o no la variante alélica, lo cual puede deberse a efectos específicos de DAT1 sobre la conducta. De igual forma en ese estudio se examinó la relación de ese gen con la severidad de síntomas, tratando de encontrar si DAT1 actúa como gen dominante o recesivo. Los resultados del análisis interfamiliar e intrafamiliar proporcionan evidencia de un desequilibrio de ligamiento entre DAT1 y TDAH. Los niveles de hiperactividad/impulsividad incrementaron en función del número de alelos DAT1. El tamaño del efecto de estos análisis sugieren que DAT1 explica entre el 1% y el 4% de toda la variabilidad de los síntomas de TDAH, y la relación con los síntomas de hiperactividad/impulsividad es más fuerte y más confiable que con los síntomas de inatención (Waldman et al., 1998). Es interesante notar en el mismo estudio que la evidencia apunta a que hay desequilibrio de ligamiento de DAT1 con el subtipo combinado y no con el inatento. Ellos concluyen que DAT1 puede no solo influir en la presencia del trastorno, sino su severidad. Otra investigación prominente en la investigación del TDAH y variables genéticas es en relación al alelo de 10 repeticiones (10-R) de un número variable de repeticiones en tandem (del inglés Variable Number of Tandem Repeat VNTR) de 40bp en la región 3'UTR (untranslated region) del transportador de dopamina 1 (DAT1), sin embargo, y como en la mayoría de los casos, los resultados han sido heterogéneos, probablemente porque confiera riesgo solo en combinación con otras variantes en el gen DAT1 (Brookes et al., 2006). Asherson et al (2007) reportó, de una primera parte de un estudio sobre la asociación de un haplotipo específico del transportador de dopamina con subtipo combinado de TDAH, que existe una sobretransmisión de heterocigotos solo para los haplotipos 10-6, de los padres a la descendencia afectada ( $p < 0.06$ ), pero sobre todo encontraron una evidencia global de asociación entre el 3'UTR VNTR ( $p = 0.019$ ), el intrón 8 VNTR ( $p = 0.013$ ) y el haplotipo de los dos marcadores (10-R y 6-R) ( $p = 0.020$ ). Más específicamente, solamente la combinación de los haplotipos 10 y 6 es sobre transmitida a los descendientes con TDAH, mientras que todas las demás combinaciones de haplotipos son transmitidas menos frecuente, confirmando las observaciones previas de asociación haplotipo específica, y la única posible excepción es la sobre transmisión también observada en un alelo raro de 9-repeticiones en el intrón 8 VNTR a los descendientes con TDAH.

La mono amino oxidasa A (MAO-A, localizada en el cromosoma Xp11.23-11-4, la cual tiene 15 exones) degrada aminas biogénicas, como la dopamina y la serotonina, permitiendo un control de los niveles de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central, y experimentos en ratones knockout para MAO-A muestran comportamiento agresivo y elevados niveles de serotonina, norepinefrina y dopamina (Shih et al., 1999). Eklund et al (2005) encontró que la actividad de la MAO estaba significativamente asociada con infractores violentos y patrones de comportamiento de riesgo tempranos, y

reportó igualmente que baja actividad de MAO estaba asociada con dificultades de la atención. Los estudios que se han hecho al respecto reportan resultados tanto negativos como positivos. El alelo corto de 3 repeticiones del polimorfismo de un número variable de repeticiones en tandem de 30bp, localizado 1.2kb río arriba de la secuencia que codifica para MAO-A, ha sido asociado con agresión e impulsividad (Manuck et al., 2000). Otro polimorfismo en MAO-A (941G/T) ha sido también asociado con alta actividad (alelo G) y baja actividad (alelo T) de MAO-A, y el primero de ellos (alelo G) con TDAH en una muestra Irlandesa (Domscheke et al., 2005). Xu et al (2007) encontraron una sobre transmisión del alelo G de MAO-A 941G/T en sujetos con TDAH, lo que replica resultados de otros autores y se ajusta a la teoría hipodopaminérgica del TDAH, pues en este caso la actividad alta de MAO-A incrementa la degradación de dopamina.

La vasta mayoría de los estudios genéticos moleculares sobre el TDAH se han realizado, como se cita con anterioridad, en la detección de asociaciones entre la presencia de la patología y variantes alélicas de genes candidatos funcionales, que se eligen asumiendo que dichas moléculas subyacen en la neurobiología del TDAH, como vías dopaminérgicas, serotoninérgicas y adrenérgicas (Oddie et al., 2004). Sin embargo hay otras regiones genómicas que han mostrado relación con el TDAH, como son las regiones 6q12, 16p13, 17p11 y una cuarta con evidencia sugestiva 5p13 (Oddie et al., 2004, Smalley et al., 2002).

### ***Interacción Gene-Ambiente***

Para abordar este tema conviene revisar brevemente algunos conceptos sobre el interjuego de los genes y el ambiente. Existen diferentes autores que han dedicado sus esfuerzos a la investigación de esta importante relación, que es motivo de interés no sólo en psiquiatría sino otras áreas de la medicina, la biología, la antropología y otras ciencias sociales. Antes del redescubrimiento de Mendel, el tema y los acalorados debates habían sido abordados desde la perspectiva de genes contra ambiente, su respectiva influencia en los organismos, y consecutivamente en el ADN y el rol que juega en relación a otros factores causales. El añadir a la discusión rasgos mentales y comportamentales el panorama se complica. Especialmente esto ha tomado su auge en función al espectro de la eugenesia, donde la psiquiatría no es la excepción. En los pasados 30 años se ha visto un cambio de la concepción de los trastornos mentales como consecuencias del ambiente primariamente, a la visión contemporánea que otorga importancia fundamental a ambos aspectos, tanto los genéticos como los ambientales, no sin controversia, lo que ha estimulado a diferentes grupos de investigadores a enfocar sus estudios en la interrelación del ambiente y los genes (Reiss et al., 2000).

Existen dos aproximaciones diferentes para el estudio de dichas influencias: a través de métodos epidemiológicos y métodos moleculares. Los métodos epidemiológicos, también nombrados cuantitativos se utilizan para distinguir las contribuciones genéticas y ambientales con rasgos de un organismo, y para evaluar las correlaciones e interacciones entre factores genéticos y ambientales que influyen diferente entre los individuos. Estos estudios no examinan genes individuales identificados, sino que reportan en proporciones de diferencias en rasgos que son susceptibles de herencia o ambientales, o sus

interacciones (Neiderhiser 2001). El método epidemiológico incluye estudios en familias, gemelos y adopción, y pueden ser combinados entre ellos. Los estudios de adopción estudian individuos genéticamente relacionados en diferentes ambientes familiares para de esta forma intentar desembarañar las contribuciones del ambiente y la influencia genética (Ingraham et al., 2000). Los estudios en gemelos comparan gemelos idénticos dentro del mismo ambiente familiar o, si son adoptivos, en ambientes familiares diferentes. Los estudios en gemelos han sido utilizados extensivamente en psiquiatría, para indicar cómo un trastorno es influido genética o ambientalmente, y en qué medida. Los estudios de concordancia en gemelos reportados por Gottesman et al (2001) indican que el riesgo de desarrollar esquizofrenia es de aproximadamente 45% para monocigotos y 17% para heterocigotos, así como 9% para familiares de primer grado. Los estudios en gemelos pueden también ser utilizados para estimar la heredabilidad de rasgo o de un trastorno psiquiátrico. Las investigaciones epidemiológicas han identificado también dos importantes patrones de cómo el ambiente y los factores genéticos interactúan. El primero “correlación gen-ambiente”, representa efectos posibles de la genética individual y el ambiente. El segundo, en el que diferentes genotipos tienen diferentes sensibilidad a ciertos ambientes, comúnmente llamado “interacción gen-ambiente” (Shaffner, 2001).

Los estudios clásicos epidemiológicos pueden indicar contribuciones genéticas en trastornos mentales en un nivel de población, pero no pueden identificar algún gen específico o cómo es su contribución fisiopatológica en los efectos del compartamiento. McGuffin et al (2001) recientemente estableció que las aproximaciones cuantitativas no pueden ser seguir siendo vistas como una finalidad en sí misma, y el objetivo debe moverse a genes específicos.

Hay dos métodos generales que son ampliamente utilizados por genetistas psiquiátricos moleculares en su investigación de genes relacionados a trastornos mentales: análisis de ligamiento y asociación alélica. Los análisis de ligamiento son una forma tradicional de identificación de genes, pero solo funcionan bien cuando los genes tienen efectos razonablemente notables, pero eso no parece ser el caso en la psiquiatría (Plomin et al., 1994). Reich et al (2001) y Roses (2000), han argumentado sin embargo que las recientes exploraciones utilizando polimorfismos de un solo nucleótido pueden hacer a los estudios de ligamiento más sólidos. Los estudios de asociación alélica son más sensibles, pero requieren de genes candidatos para examinar datos familiares. Es claro por los estudios epidemiológicos que más de la mitad de la vulnerabilidad para trastornos psiquiátricos es ambiental, no hay resultados fuertemente replicados (Shaffner, 2001).

Caspi ha realizado importantes contribuciones acerca de variantes genéticas y su asociación con rasgos o trastornos psiquiátricos. En 2002 reportó el rol de la exposición al maltrato en la infancia y un polimorfismo específico del promotor de la MAO-A con el riesgo de conductas antisociales en la edad adulta, mientras que en ausencia de este factor ambiental de riesgo, a pesar de la presencia del polimorfismo no hubo una relación significativa. También ha realizado estudios de asociación de 5-HTT con eventos adversos de vida y la presencia de depresión, siendo estadísticamente significativa la relación entre presentar un determinado polimorfismote 5-HTT, concomitante a eventos adversos de vida y diagnóstico de depresión ( $p=0.056$ ) (Caspi et al., 2003).

El estudio del papel de los factores ambientales está más ampliamente revisado para trastornos mentales como uso de sustancias, trastorno antisocial de personalidad, depresión y trastorno del espectro de esquizofrenia, sin embargo está más limitado en trastornos como autismo, la enfermedad de Alzheimer y trastorno por déficit de atención (Caspi et al., 2006). Aún la concordancia en gemelos monocigotos para trastornos conocidos como altamente hereditarios es menos que perfecta, lo que indica que hay causas contribuyentes no genéticas. Hasta la actualidad los factores ambientales de riesgo para trastornos mentales que se han identificado son: estrés materno durante el embarazo, abuso materno de sustancias durante el embarazo, bajo peso al nacimiento, complicaciones neonatales, privación de cuidado parental normal durante la infancia, maltrato físico infantil, negligencia infantil, pérdida parental prematura, exposición a violencia y conflictos familiares, eventos estresantes de vida que involucren pérdida o amenaza, abuso de sustancias, exposición a tóxicos y lesión cerebral (Caspi et al., 2006). A esto debemos sumar que existe una respuesta heterogénea a dichos factores ambientales en cada individuo, probablemente relacionada a diferencias en el temperamento, la personalidad, la cognición y la fisiología autonómica, todas estas sabemos están reguladas por factores genéticos. El mismo Caspi et al (2005) realizó otro estudio sobre un polimorfismo funcional de la catecol-o-metiltransferasa (COMT) y el riesgo de presentar síntomas psicóticos bajo la influencia del consumo de cannabis. Encontró que los usuarios de cannabis portadores de dicha variante genética exhibieron mayor susceptibilidad a síntomas psicóticos y desarrollo posterior de trastornos del espectro de esquizofrenia. En dos estudios de TDAH (Caspi et al., 2006; Thapar et al., 2005), polimorfismos en el sistema de dopamina interactuaron con factores de riesgos prenatales, como bajo peso al nacimiento y uso materno de alcohol, como predictores de síntomas claves asociados con el trastorno.

## ***ANTECEDENTES***

En relación a lo descrito anteriormente, podríamos resumir que hay muchas líneas de evidencia que indican que la disfunción del sistema de dopamina está vinculada con la patogénesis del TDAH, que fármacos como el metilfenidato, anfetaminas y otros psicoestimulantes inhiben la actividad del transportador de la dopamina e incrementan los niveles de esta controlan eficazmente los síntomas del trastorno (DiMaio S et al, 2003). No únicamente los estudios genético ambientales aportan al entendimiento del trastorno que nos ocupa, sino que también estudios con resonancia magnética y tomografía de emisión de protón único demuestran anomalías en las áreas neuroanatómicas con innervación rica en dopamina en niños con TDAH, así como en estudios con animales, que sugieren que las anomalías en la dopamina pueden ser pivotes en el control del movimiento y otras funciones neuropsicológicas evidentemente afectadas en el TDAH (Giros B et al, 1996; Xu et al 1994). Cook et al (1995), presentaron evidencia preliminar de la asociación del gen transportador de dopamina 1 (DAT1) y el TDAH, lo que enfatiza el rol del transportador de dopamina. Autores como Lahoste et al (1996), Gill et al (1997) y Faraone et al (2000) entre otros han también encontrado asociación entre polimorfismos del gen receptor de dopamina D4 (DRD4) y la proteína DAT1 en sujetos con TDAH. En 2001, en un meta-análisis de 21 estudios (Faraone et al, 2001), se concluyó que existe una asociación entre el alelo 7-repetido del DRD4 y el TDAH en estudios familiares (OD=1.4, CI 95%=1.1-1.6) y de casos y controles (OD=1.9, CI 95%=1.4-2.2). Probablemente estas

variantes alélicas estén ligadas a fenotipos específicos del trastorno, pues hallazgos preliminares sugieren que la presencia del alelo 7-repetido del DRD4 puede incrementar el riesgo de síntomas comportamentales más que cognitivos en el TDAH (Holmes J et al, 2000), mientras que quienes presentan la variante tienen mejor desempeño en las pruebas neuropsicológicas (Swanson et al, 2000). Además de lo anterior, Ding et al (2001) en un estudio reciente, especula que la presencia del alelo 7-repetido DRD4 puede estar asociado a la búsqueda de la novedad, y esto puede conferir ciertas ventajas en algunas situaciones. Existen pues diferentes estudios que han encontrado una relación estadísticamente significativa entre genotipos particulares y la presencia del TDAH, incluso con fenotipos puntuales del trastorno, aunque evidentemente se requiere de más investigación al respecto que fortalezca o descarte dichas asociaciones.

Aún con todo lo que hasta ahora se sabe acerca de los factores genéticos asociados al trastorno, las características clínicas, los estudios de imagen y los factores de riesgo asociados, el entender la manera en la que todo esto interactúa es una labor más difícil. Diseñar un estudio en el que se puedan controlar variables de manera rigurosa, para observar claramente hasta donde es la influencia de unos y otros factores de riesgo continua siendo un reto para los investigadores en diferentes lugares del mundo. No obstante es ahí donde se debe poner principal énfasis, ya que el modelo unicausal de enfermedad no explica satisfactoriamente los fenómenos patológicos, menos aún en lo que respecta a psicopatología, es en la concepción multifactorial donde podemos encontrar respuestas que se aproximen de mejor manera al entendimiento de los trastornos mentales.

Hay un número de factores ambientales que parecen estar asociados con el TDAH, principalmente dos que son tabaquismo materno durante la gestación (Langley et al., 2005) y bajo peso al nacimiento/prematurez (Bhutta et al., 2002). La exposición prenatal a tabaquismo materno está entre los factores más consistentemente asociados a riesgo para TDAH, y hay reportes que mencionan que puede incrementar hasta dos veces la probabilidad para presentar el trastorno (Milberger et al., 1996) en los descendientes de madres que fumaron durante la gestación, y dicha asociación persiste aún cuando se han ajustado otros factores de riesgo covariantes como uso materno de alcohol durante la gestación, depresión y nivel socioeconómico bajo (Mike et al., 2002). Esto no significa que todos quienes han sido expuestos a tabaquismo materno durante la gestación van a desarrollar la enfermedad, y es en este momento donde toma la relevancia el interjuego de los genes con el ambiente, pues los genes pueden tener un rol de mayor sensibilidad a la exposición con factores adversos. Ya se mencionó durante el marco de referencia de este trabajo la importancia del DAT y una variante alélica particular consistente en el polimorfismo de la región 3' no traducida que puede repetirse de 3 a 11 veces, y el alelo de 10 repeticiones (480-bp) está asociado con mayor riesgo de presentar TDAH. Investigaciones en animales sugieren que existe una interacción biológicamente plausible entre el DAT y tabaquismo, pues la exposición a tabaco durante la gestación ha mostrado regular a la alta los receptores nicotínicos y activar los receptores de nicotina, lo que a su vez, incrementa la liberación estimulada de dopamina (Drew et al., 2000). Los receptores nicotínicos están presentes desde la 8ª semana de gestación y en ratas y primates no humanos es suficiente la exposición prenatal para alterar la expresión de los receptores hasta la adultez (Slotkin, 1998). Kahn et al. (2003) realizaron un estudio prospectivo en una cohorte de 276 niños que siguieron desde los 6 meses de edad. Se determinó a través

de una muestra sanguínea, utilizando reacción en cadena de la polimerasa, el genotipo para DAT, y se comparó a los niños con dos copias de alto riesgo (10 repeticiones) con los otros niños (DAT +/+ vs DAT +/- o -/-), asimismo se obtuvo información acerca de tabaquismo materno durante la gestación, y de la exposición a tabaquismo en el hogar cada año después del nacimiento. Se consideraron covariables tales como ingreso económico en los primeros tres años, etnia (blanco, hispano, negro y otros), educación materna, número de hermanos en el hogar, estado civil, sexo y edad del niño. Ellos encontraron que 21% de los niños estuvieron expuestos a tabaquismo prenatal contra un 78% postnatal; 56% de los niños tuvieron dos copias del alelo de 10 repeticiones de DAT; el ingreso económico, la educación materna, la etnia materna, la exposición prenatal a tabaquismo y el sexo de los niño no fue significativamente diferente entre los niños incluidos en el estudio. Los hijos de las madres que fumaron durante el embarazo tuvieron puntajes de hiperactividad y oposicionismo más altos en la escala de Evaluación de Conners para Padres Revisada, Versión Larga (del inglés Conners Parent Rating Scale Revised Long Version, CPRS-R:L). La exposición postnatal a tabaquismo estuvo asociada a incremento de puntaje en las tres subescalas: hiperactividad/impulsividad, inatención y oposicionismo. Encontraron además que los niños con exposición a tabaco y DAT +/+, tuvieron puntajes más altos que cualquiera de los otros grupos en las subescalas de hiperactividad/impulsividad y oposicionismo y los niños DAT +/- o -/- con antecedente materno de tabaquismo prenatal estuvieron asociados a puntajes de oposicionismo mayor que lo no expuestos, no hubo asociación con síntomas de inatención y cualquier estatus de exposición a tabaquismo. Los resultados de este estudio sugieren que el tabaquismo materno durante la gestación modifica el impacto genético de un polimorfismo en el comportamiento del niño, específicamente el DAT de 10 repeticiones, que es más notable en homocigotos (DAT 10-R +/+). Sin embargo el polimorfismo de DAT por sí solo no estuvo asociado al comportamiento del niño por separado, como un factor de riesgo independiente.

### ***Justificación***

Como en muchas áreas de la ciencia, en psiquiatría nuestro país carece de suficientes datos epidemiológicos que permitan tener estadísticas específicas para nuestra población, que naturalmente posee características que la vuelven distinta de otros grupos étnicos, a partir de los cuales realizamos diagnósticos y aplicamos tratamientos. Es de gran importancia diseñar estudios que hagan realidad la posibilidad de generar estos conocimientos, que tomen en cuenta a la población mexicana, para crear intervenciones hechas a su medida. De acuerdo con información de la Secretaría de Salud el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, ocupa los primeros lugares de atención en clínicas psiquiátricas, consultas al psicólogo, pediátricas y en escuelas, ya que se estima que en México se registran cerca de un millón y medio de niños con este problema. El entendimiento de las características genóticas nos permitirá acercarnos a un mejor manejo y tratamiento de quienes padecen el trastorno, así como irnos colocando a la vanguardia en esta fértil rama de la ciencia. Atendiendo la trascendencia de las implicaciones de la dopamina con el TDAH, en especial del alelo 10-repetido DAT1, y el interés actual alrededor del mundo por grupos expertos en el tema, surge la necesidad de contar con conocimientos basados y aplicables en nuestra población sobre esa variante genética particular, añadiendo también

los factores de adversidad psicosociales que se sabe, a través de la literatura, contribuyen con el riesgo de presentar TDAH.

### ***Pregunta de investigación***

¿Existe asociación entre la variante genética DAT1-10 repeticiones y el TDAH en adolescentes del Distrito Federal y el Área Metropolitana?

¿Es más frecuente encontrar variables de adversidad en combinación con el genotipo DAT1-10 repeticiones en adolescentes con TDAH?

¿La presencia del genotipo DAT1-10 repeticiones se asocia con la comorbilidad en presencia de factores de adversidad?

### ***Objetivos***

#### **Objetivo General**

Determinar la asociación del gen DAT1-10r en adolescentes con TDAH de población general y la influencia de los factores de adversidad psicosocial.

#### **Objetivos Específicos**

1. Buscar la asociación entre DAT1-10 repeticiones y la presencia de TDAH en adolescentes del Distrito Federal y Área Metropolitana.
2. Determinar si existe asociación alguna entre el DAT1-10 y la presencia de factores de adversidad en adolescentes con TDAH.
3. Analizar la relación entre la presencia del TDAH y la coexistencia con factores de adversidad psicosocial.
4. Analizar la existencia de una interacción entre la presencia DAT1-10 y los factores de adversidad, tales como bajo peso al nacimiento, bajo nivel socioeconómico, psicopatología parental, abuso físico y sexual, agresión sexual, deserción escolar, consumo de sustancias y conducta criminal en los padres, adversidad económica, enfermedad física severa, negligencia, deserción escolar y pérdidas (muerte o divorcio de padres y otras pérdidas).

### ***Hipótesis***

A. El alelo de 10 repetidos de DAT1 (DAT1-10r) se encuentra con mayor frecuencia en los adolescentes que presentan TDAH.

B. Los adolescentes con TDAH que presentan el genotipo DAT1-10r tienen mayor asociación a las variables de adversidad\*.

C. Las frecuencias en las variables de adversidad serán iguales para casos y no casos DAT1-10r, independiente de la existencia de TDAH



\* Factores de Adversidad:

1. Bajo peso al nacimiento: igual o menor de 2,500gr al nacimiento
2. Trastorno mental, abuso de sustancias y conducta criminal en los padres, obtenido de forma indirecta por la entrevista al adolescente, si bien no es una variable de diagnóstico estricto orienta de forma muy cercana hacia la presencia de cualquiera de estas adversidades.
3. Deserción escolar: si en el momento de la entrevista el adolescente estaba en estatus de no estudiando.
4. Abuso físico o sexual, negligencia y agresión física.
5. Pérdida por muerte o divorcio de los padres u otras pérdidas mayores
6. Enfermedad física severa, también obtenida a través de una sección del CIDI en la que se pregunta únicamente sobre padecimientos crónicos.
7. Adversidad económica
8. Violencia familiar

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Tipo de estudio***

Descriptivo, Casos y controles, Transversal.

### ***Población en estudio y tamaño de la muestra***

La población del presente estudio se obtuvo a partir de la Encuesta Mexicana de Salud Mental Adolescente (MAPS) (Benjet C et al, 2003), en la que se seleccionó a adolescentes de forma probabilística para lograr una muestra representativa de adolescentes de 12 a 17 años del Distrito Federal y Área Metropolitana. En ella participaron 3,005 adolescentes y uno de sus padres o tutores. Ambos, adolescente y padre o tutor, firmaron el consentimiento informado. Los adolescentes proporcionaron una muestra de saliva a través de enjuague bucal para obtener el ADN, sólo 2113 sujetos (75%) aceptaron dar la muestra. Asimismo se reevaluó por entrevista clínica directa a 300 adolescentes (10%) de la población total.

Se tomaron los casos de TDAH a lo largo de toda la vida, (n=152), que representaron el 7.2% de la muestra, de cualquier subtipo, sin importar su comorbilidad, fueron considerados casos cuando en el reporte de la entrevista aplicada al adolescente y/o al padre reportaron positivos para el diagnóstico, y se incluyó como grupo control adolescentes del mismo estudio que no tuvieron diagnósticos psiquiátricos, pareando para edad, sexo y nivel socioeconómico (n=105).

### ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

Criterios de inclusión:

1. Adolescentes con el diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad de la MAPS, con o sin otros diagnósticos comórbidos,
2. Que se cuente con su muestra de ADN.
3. Que acepten participar y firmen el documento de consentimiento informado.
4. Que comprendan el lenguaje escrito y respondan ordenes sencillas.

Criterios de exclusión:

1. Adolescentes con retraso mental (sospechado por el criterio de haber reprobado dos años escolares o más).
2. Trastorno psicótico.

Criterios de eliminación:

1. Adolescentes cuyas muestras de ADN no sean de la calidad adecuada para realizar técnica de laboratorio.

### ***Variables y escalas de medición***

La entrevista que se utilizó en la MAPS fue el Composite International Diagnostic Interview (CIDI) en su versión computarizada, la cual es una entrevista estructurada que permite diagnosticar los trastornos mentales, desarrollada por la OMS (Posada-Villa JA, Trevisi C, 2003). La entrevista está compuesta por 17 diagnósticos principales y seis secundarios. Dentro de los trastornos de ansiedad se incluye (agorafobia sin pánico, trastorno obsesivo – compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, fobia social, trastorno de pánico), trastornos del estado de ánimo (trastorno bipolar I y II, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor), trastornos del control de los impulsos (bulimia, trastorno explosivo intermitente, juego patológico) y trastornos de la niñez y la adolescencia (trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de conducta, trastorno negativista desafiante) y trastornos relacionados con sustancias (abuso de alcohol o drogas); los trastornos se diagnosticaron empleando las definiciones y criterios de la cuarta edición del Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV) (Posada-Villa JA, Trevisi C, 2003).

La entrevista internacional compuesta de diagnóstico (CIDI) es una entrevista completamente estandarizada que se puede utilizar para determinar trastornos mentales según las definiciones y los criterios de la CIE-10 y del DSM-IV. Fue desarrollada como proyecto de colaboración entre la Organización Mundial de la Salud y los institutos nacionales de salud de los E.E.U.U.. Es la entrevista de diagnóstico estructurada más ampliamente utilizada en el mundo en población pediátrica. El CIDI se ha diseñado y ajustado para el uso en una variedad de culturas. Se piensa sobre todo para el uso como herramienta epidemiológica, pero puede ser utilizado para otros tipos de investigación y actividades clínicas. El CIDI se ha utilizado en dos estudios epidemiológicos importantes en los E.E.U.U. así como en la encuesta nacional la salud mental y del bienestar que se llevó a cabo en Australia en 1997. El éxito del CIDI se basa sobre una variedad de argumentos como que es modular y cubre actualmente los trastornos somatomorfos, de ansiedad, depresivos, manía, esquizofrenia, alimentarios, déficit cognitivos, y uso de sustancias.

Ya que es una entrevista altamente estructurada, puede ser administrada confiablemente por los entrevistadores entrenados que no son clínicos, con una versión computarizada que tiene un algoritmo para arrojar el diagnóstico según el número y la calidad de las respuestas de los entrevistados. El comité consultivo internacional se reúne regularmente para revisar y para mejorar el instrumento teniendo en cuenta la experiencia del campo, estudios de validación y lo cambios a los criterios de diagnóstico. Existen centros de entrenamiento regionales de CIDI a través del mundo que proporcionan el entrenamiento de la entrevista.

La versión 1.0 fue lanzada en diciembre de 1990, la versión 1.1 fue lanzada en mayo de 1993, y la versión 2.1 en enero de 1997. La nueva versión está en dos formas: curso de la vida y 12 meses. La confiabilidad del CIDI se ha demostrado en el terreno internacional así como la validez. Para el análisis del ADN se utilizará PCR/electroforesis en gel, con técnicas estandarizadas para el alelo 10-R DAT1.

En cuanto a las variables de adversidad se establecieron, como ya se mencionó, con una serie de preguntas incluidas en la entrevista clínica estructurada CIDI. Todas eran para

determinar frecuencia con la escala subjetiva *siempre, casi siempre, algún tiempo, o poco tiempo durante su niñez.*

Para el abuso físico se hicieron las siguientes preguntas: *¿cuando crecía el hombre que lo crió hizo alguna de estas cosas (empujar, tirar y abofetear)?, ¿cuando crecía la mujer que lo crió hizo alguna de estas cosas (empujar, tirar y abofetear)?, ¿alguna vez has recibido una paliza muy fuerte de tus padres o de quienes te criaron?, ¿alguna vez has recibido una paliza de alguien con quien estuvieras saliendo o sostuvieras una relación amorosa?, ¿cuántos años tenías la primera vez que recibiste una paliza de un compañero sentimental?*

Para abuso sexual: *¿alguna vez le ha ocurrido una violación?, ¿alguna vez (o a parte de la violación) ha sido atacado o asaltado sexualmente?, número de veces que le ha ocurrido una violación, número de veces que fue atacado o molestado sexualmente.*

En negligencia se realizaron las siguientes preguntas: *¿con qué frecuencia tenías que hacer cosas que fueran difíciles o peligrosas para una persona de tu edad?, ¿con qué frecuencia permitían que salieras solo o sin supervisión siendo tú muy joven?, ¿con qué frecuencia te faltaban cosas que tú necesitabas tales como ropa, zapatos o utensilios escolares porque tus padres o personas responsables de ti se gastaban el dinero en ellos mismos?, ¿con qué frecuencia tus padres o personas responsables de ti permitían que pasaras hambre o no preparaban comida normal o habitual?, ¿con qué frecuencia tus padres o las personas responsables de ti te abandonaron o no te suministraron tratamiento médico cuando estuviste enfermo o lesionado?, ¿qué tanto ella realmente te cuidaba?, ¿qué tanto él realmente te cuidaba?*

Las variables correspondientes a muerte de alguno de los padres y divorcio incluyen diferentes cuestiones sobre el tiempo y la edad que tenía el adolescente cuando ocurrió esto, como adquisición de datos adicionales que no son utilizados para determinar como presente o ausente la variable. Sin embargo en otras pérdidas vale la pena señalar que se incluyen aspectos como adopción, si viven o no con los padres, si acudió a un internado y estuvo separado de los padres por ese motivo, por hogar sustituto, huída de casa de alguno de los padres, por hospitalización del adolescente, estancia en centro de rehabilitación para menor infractor y otras causas de separación misceláneas.

La variable de enfermedad mental de los padres, aunque de manera indirecta (con al adolescente) interroga síntomas de depresión mayor, ansiedad generalizada, trastorno de pánico, consumo de sustancias, personalidad antisocial, tanto para el padre como para la madre.

Violencia familiar se contruyó a partir de las preguntas: *¿con qué frecuencia tus padres o la pareja que te crió se hacían el uno al otro alguna de estas cosas (empujar, arrojar, abofetear) durante el tiempo en el que tú estabas creciendo?, ¿algún familiar o amigo muy cercano ha pasado por una experiencia muy traumática (secuestro, violación o tortura)?, ¿Cuándo eras niño, alguna vez viste peleas físicas en la casa como por ejemplo que tu padre golpeará a tu mamá?*

En enfermedad física severa se interroga sobre la ocurrencia de epilepsia, diabetes, cáncer o cualquier otra enfermedad que en algún momento haya puesta en riesgo la vida del adolescente.

Finalmente en la variable de adversidad económica se incluye: *¿hubo algún tiempo en que tu familia recibiera dinero de programas de asistencia gubernamentales como “Progresía o Leche Liconsa”?, ¿quién fue el jefe de la casa durante la mayor parte de tu niñez (hubo*

*hombre en la casa)?, ¿durante tu niñez en qué medida tu mamá (o mujer principal) tuvo trabajo remunerado o trabajó en un negocio de la familia?, ¿quién fue la mujer principal de tu casa durante la mayor parte de tu niñez (no había mujer principal)?, ¿durante tu niñez en qué medida tu padre (hombre o jefe de la casa) tuvo trabajo remunerado o trabajó en un negocio de la familia?*

### ***Recolección de datos y análisis de los resultados***

A través de los datos obtenidos del MAPS, se hizo una revisión de los casos con diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y se incluyeron los diagnósticos comórbidos para analizar la relación del número y la categoría diagnóstica, con la presencia del alelo DAT1-10 repetidos (DAT1-10r). La recolección del ADN se realizó de la siguiente manera: el método involucró que los participantes enjuagaran su boca con SCOPE® durante un minuto y se recuperó el enjuague en un tubo para conservarlo. La extracción del ADN fue llevada a cabo empleando un kit comercial Puregene.tm, Gentra.

### **Análisis estadístico**

Se convertirán los datos al programa estadístico SPSS para ser analizados. El análisis comparativo de las variables de tipo nominal se hará con la prueba  $\chi^2$ , las variables intervalares y de razón con  $t$  de student. Se realizará además  $r$  de Pearson para las asociaciones entre las variables.

### ***Implicaciones Éticas del Estudio***

Con riesgo mínimo, se trata de un estudio que incluye la aplicación de una escala diagnóstica y la obtención de saliva. Los participantes firmaron previamente un consentimiento informado al ingresar a la MAPS, tanto para la aplicación del CIDI, como para la recolección de enjuague bucal para obtención de ADN. Además se trata de un estudio proveniente de un estudio principal aprobado previamente, en el año de 2004 y no se modificaron los datos obtenidos, sino que se analizaron lo que ya se tenían manteniendo la confidencialidad de los sujetos participantes, ya que para la identificación de las muestras y los adolescentes se utilizaron únicamente sus códigos de identificación.

## RESULTADOS

Como se mencionó anteriormente esta muestra se obtuvo de una encuesta de adolescentes (12-17 años) de la Ciudad de México (n=3005). Para este estudio, sólo se incluyeron 2113 adolescentes, los cuales previo consentimiento informado a ellos y sus padres accedieron a dar una muestra de enjuague bucal para el estudio genético. En cuanto a los aspectos descriptivos de la muestra general, incluyendo a sujetos sanos y con diagnósticos psiquiátricos según los criterios del CIDI, se encontró que tal como en la población general existe un discreto predominio del sexo femenino (48.8% hombres/51.2% mujeres) siendo ligeramente mayor el porcentaje de adolescentes pequeños con casi un 60%. La distribución del nivel socioeconómico tendió a ser mayor para los niveles bajo y medio bajo, juntos abarcando alrededor del 60% de la muestra. La frecuencia de las adversidades fluctuó entre el 1% y el 25%, destacando entre ellas con los mayores porcentajes la adversidad económica (25.6%), la violencia familiar (20.1%) y la deserción escolar (15.8%). Por lo obtenido con otras adversidades de porcentaje menor podríamos agrupar 4 adversidades con frecuencias similares, correspondientes a otras pérdidas parentales, abuso físico, divorcio de los padres y bajo peso al nacimiento. El peso al nacimiento promedio fue de 3,159.9 gr (DE+/- 581.7gr) (Tabla 1).

Para los fines particulares de este estudio se seleccionaron los adolescentes que fueron positivos para el diagnóstico de TDAH según el CIDI (7.2%, n=152), el cuál está basado en los criterios del DSM-IV, en combinación con la entrevista del padre o tutor para la sección de TDAH y que además tuvieron el consentimiento informado de alguno de los padres o tutores y del adolescente. Esta primera submuestra se comparó con el resto de la muestra (n=1961), en la que también están incluidos adolescentes que fueron positivos para otros diagnósticos, sin embargo los resultados no difieren significativamente al hacer la comparación de la segunda submuestra, donde sólo se incluyeron controles sanos, es decir, negativos para cualquier diagnóstico psiquiátrico del CIDI y que se describirá posteriormente.

En la primera submuestra (tabla 2) encontramos que la proporción entre hombres y mujeres es diferente en comparación con la muestra general. Los hombres representan dos terceras partes con una diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2=18.83$ ,  $p<0.0001$ ), puesto de otra forma, la prevalencia de TDAH en esta población es mayor en hombres que en mujeres como se reporta en la literatura. Asimismo hubo diferencias estadísticamente significativas en bajo peso ( $\chi^2=6.97$ ,  $p=0.008$ ), abuso físico ( $\chi^2=28.45$ ,  $p<0.0001$ ), abuso sexual ( $\chi^2=3.99$ ,  $p=0.046$ ), negligencia ( $\chi^2=11.68$ ,  $p=0.001$ ), conducta criminal de los padres ( $\chi^2=10.60$ ,  $p=0.001$ ) y violencia familiar ( $\chi^2=22.37$ ,  $p<0.0001$ ). Debido a la diferencia de proporciones en el sexo de los no casos comparado con los casos se analizó a través de una  $\chi^2$  si existía alguna relación entre ser hombre o mujer y cada una de las variables, y sólo encontramos una relación estadísticamente significativa en mujeres para abuso sexual ( $\chi^2=20.6$ ,  $p<0.0001$ ) y violencia familiar ( $\chi^2=6.8$ ,  $p=0.009$ ) y en hombres para negligencia ( $p=0.008$ ). El abuso sexual y la violencia familiar fueron estadísticamente significativos en el análisis comparativo de esta primera submuestra, como se mencionó anteriormente, a pesar de que predominan los hombres y son variables que se relacionan más con el sexo femenino.

Para poder hacer la comparación del grupo de adolescentes con TDAH y adolescentes sanos, al tiempo que se agregó la variable genética, se redujo la muestra pues sólo incluimos a aquellos que pudieron ser tipificados para el gen del DAT1 en una primera corrida, lo que correspondió a 105 adolescentes con TDAH y 101 adolescentes sanos. La tipificación fue hecha a partir de las muestras de ADN extraídas del enjuague bucal, para el gen DAT1, como se describe en la metodología. Los genotipos encontrados para los casos TDAH fueron 80 homocigotos DAT1-10r, 21 heterocigotos DAT1-10/9r y ningún homocigoto DAT1-9r. Para los controles la frecuencia de los genotipos fue de 74 homocigotos DAT1-10r, 29 heterocigotos DAT1-10/9r y 2 homocigotos DAT1-9r. El análisis de las frecuencias observadas de estos genotipos, tanto de casos como controles, mostró que ambas se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg. No encontramos cambios en la existencia de diferencias significativas de las variables que fueron encontradas en la primera submuestra, excepto por el bajo peso y la negligencia (tabla 3). Por algún motivo que no está relacionado a una selección propositiva de adolescentes por sexo, predominaron notablemente los hombres, es decir, que al hacer un primer intento de genotipificación las muestras correspondientes a los hombres amplificaron más que las de mujeres. Este hallazgo es motivo de discusión para estudios posteriores.

De acuerdo al objetivo principal de este estudio se decidió agrupar a los adolescentes homocigotos DAT1-10r en casos TDAH (n=80) y controles sanos (n=74) para de esta forma entender cuál es la asociación (r de Pearson) entre el DAT1-10r y la presencia o ausencia de TDAH y las diferentes variables de adversidad psicosocial. Las variables de adversidad que continúan siendo estadísticamente significativas son sexo masculino ( $\chi^2=9.05$ ,  $p=0.003$ ), abuso físico ( $\chi^2=12.17$ ,  $p<0.0001$ ), la negligencia ( $\chi^2=5.23$ ,  $p=0.022$ ) y violencia familiar ( $\chi^2=4.53$ ,  $p=0.033$ ). (tabla 4).

En el análisis de correlación el DAT1-10r correlacionó con el sexo ( $r=0.242$ ,  $p=0.001$ ), con el abuso físico ( $r=0.281$ ,  $p=0.0001$ ), la agresión física ( $r=0.176$ ,  $p=0.02$ ), la negligencia ( $r=0.184$ ,  $p=0.02$ ), la violencia familiar ( $r=0.172$ ,  $p=0.03$ ). El resto de las variables no correlacionaron significativamente con el DAT1-10r. Probablemente el factor de desigualdad en la cantidad de adolescentes hombres en relación con las mujeres está influyendo con que hayamos encontrado una relación estadísticamente significativa con tener el DAT1-10r y ser hombre.

El sexo correlacionó con el abuso físico ( $r=0.177$ ,  $p=0.03$ ), con la agresión física ( $r=0.338$ ,  $p=0.0001$ ), el abuso sexual ( $r=0.301$ ,  $p=0.001$ ), trastorno mental de los padres ( $r=0.205$ ,  $p=0.01$ ), consumo de sustancias en los padres ( $r=0.170$ ,  $p=0.03$ ), violencia familiar ( $r=0.326$ ,  $p=0.0001$ ). El resto de las variables no correlacionaron significativamente con el sexo.

El peso en gramos correlacionó directamente con el padecimiento mental de los padres ( $r=0.179$ ,  $p=0.026$ ) e inversamente con la violencia familiar ( $r=-0.163$ ,  $p=0.04$ ). El resto de las variables no correlacionaron significativamente con el peso en gramos.

Los adolescentes de 12 a 14 años correlacionaron de manera directa con la deserción escolar ( $r=-0.428$ ,  $p=0.0001$ ) y con la violencia familiar ( $r=0.164$ ,  $p=0.04$ ). Con el abuso sexual correlacionó de manera inversa ( $r=-0.181$ ,  $p=0.02$ ). El resto de las variables no correlacionaron significativamente con el grupo de adolescentes de 12 a 14 años.

El bajo nivel socioeconómico correlacionó de manera inversa con la deserción escolar ( $r=-0.183$ ,  $p=0.02$ ). La deserción escolar correlacionó con la violencia familiar ( $r=0.181$ ,  $p=0.02$ ). El abuso físico correlacionó con el abuso sexual ( $r=0.400$ ,  $p=0.001$ ), con el trastorno mental de los padres ( $r=0.211$ ,  $p=0.008$ ), el consumo de sustancias de los padres ( $r=0.210$ ,  $p=0.009$ ), la conducta criminal de los padres ( $r=0.314$ ,  $p=0.0001$ ), la violencia familiar ( $r=0.445$ ,  $p=0.001$ ) y con la enfermedad física severa ( $r=0.178$ ,  $p=0.02$ ).

Finalmente se buscó la asociación entre el número de adversidades y la presencia del diagnóstico de TDAH y el genotipo. Agrupamos en 0-1 adversidad y 2 o más adversidades, encontrando que es más probable tener 2 o más adversidades si se tiene TDAH ( $\chi^2=8.34$ ,  $p=0.004$ ), más no hubo asociación con el genotipo. (tabla 5).



## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>N (2113)</b>	<b>%</b>
<b>Hombres</b>	1032	48.8%
<b>Mujeres</b>	1081	51.2%
<b>Edad</b>		
12-14 años	1242	58.8%
15-17 años	871	41.2%
<b>Nivel Socioeconómico</b>		
Bajo	814	38.5%
Medio Bajo	460	21.3%
Medio Alto	334	15.8%
Alto	505	23.9%
<b>Desertor escolar</b>	334	15.8%
<b>Bajo peso</b>	283	13.4%
<b>Abuso Físico</b>	303	14.3%
<b>Agresión física</b>	92	4.4%
<b>Abuso Sexual</b>	39	1.8%
<b>Negligencia</b>	129	6.1%
<b>Muerte parental</b>	104	4.9%
<b>Divorcio de padres</b>	298	14.1%
<b>Otras pérdidas parentales</b>	311	14.7%
<b>Enfermedad Mental padres</b>	273	12.9%
<b>Consumo sustancias padres</b>	122	5.8%
<b>Conducta criminal padres</b>	143	6.8%
<b>Violencia Familiar</b>	424	20.1%
<b>Enfermedad Física Grave</b>	151	7.1%
<b>Adversidad Económica</b>	541	25.6%
<b>Peso al Nacimiento (gr)</b>	promedio 3159.90	DE +/- 581.75

	<b>Casos %(n=152)</b>	<b>No Casos %(n=1961)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>			0.471	0.33-0.66	18.83	<b>&lt;0.0001</b>
Hombre	65.7	47.5				
Mujer	34.3	52.4				
<b>Edad en años</b>			1.201	0.862-1.674	1.178	0.278
12-14	54.6	59.1				
15-17	45.4	40.9				
<b>Bajo peso</b>	20.52	12.8	1.742	1.1-2.6	6.973	<b>0.008</b>
<b>Desertor escolar</b>	18.4	15.6	0.819	0.5-1.2	0.841	0.359
<b>Abuso físico</b>	28.9	13.2	2.277	1.8-3.8	28.45	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Abuso sexual</b>	3.9	1.6	2.4	0.99-5.8	3.993	<b>0.046</b>
<b>Negligencia</b>	12.55	.6	2.4	1.4-4	11.68	<b>0.001</b>
<b>Muerte parental</b>	5.9	4.8	1.236	0.6-2.5	0.349	0.554
<b>Divorcio de</b>	17.1	13.8	1.281	0.8-1.9	1.21	0.270

<b>padres</b>						
<b>Otras pérdidas parentales</b>	16.4	14.5	1.153	0.7-1.8	0.390	0.532
<b>Enfermedad mental padres</b>	15.78	12.69	1.289	0.8-2	1.19	0.274
<b>Problemas con sustancias padres</b>	7.2	5.6	1.3	0.6-2.4	0.644	<b>0.422</b>
<b>Conducta criminal padres</b>	13.1	6.2	2.264	1.3-3.7	10.60	<b>0.001</b>
<b>Violencia familiar</b>	34.8	18.9	2.294	1.6-3.2	22.37	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Enfermedad física severa</b>	9.2	6.9	1.351	0.7-2.4	1.05	<b>0.305</b>
<b>Adversidad económica</b>	<b>19</b>	<b>26.1</b>	<b>0.66</b>	<b>0.4-1</b>	<b>3.66</b>	<b>0.056</b>

**Tabla 3. Asociación entre variables de genotipo y adversidad para casos de TDAH y controles sanos**

	Casos % (n=101)	Controles % (n=105)	OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	p
Genotipo DAT1-10r DAT1no10r	79.2 20.8	70.4 29.6	1.59	0.8-3	2.08	0.149
Sexo Hombre Mujer	70.3 29.7	90.4 9.6	4.01	1.8-8.7	13.8	<b>&lt;0.0001</b>
Bajo peso	21.7	15.2	1.56	0.7-3.19	1.55	0.21
Abuso físico	23.7	3.8	7.87	2.6-23.6	17.45	<b>&lt;0.0001</b>
Abuso sexual	3.9	0	0.48	0.4-0.5	4.24	<b>0.039</b>
Negligencia	11.8	4.7	2.69	0.9-7.9	3.44	0.063
Enfermedad mental padres	12.8	7.6	1.79	0.7-4.5	1.55	0.213
Conducta criminal padres	13.8	5.7	2.65	0.9-7.2	3.89	<b>0.048</b>
Violencia familiar	29.7	15.5	2.35	1.18-4.6	6.21	<b>0.013</b>
Enfermedad física severa	8.9	5.7	1.61	0.5-4.7	0.77	0.377
Adversidad económica	17.8	26.6	0.59	0.3-1.6	2.32	0.128

**Tabla 4. Comparación de adolescentes TDAH con DAT1-10r contra controles sanos con DAT1-10r**

	Controles DAT1-10r % (n=74)	Casos DAT1-10r % (n=80)	OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	gl	p
Sexo Hombres	87.8 12.2	67.5 32.5	3.47	1.5-8	9.05	1	<b>0.003</b>

Mujeres							
Bajo peso	17.5	21.2			0.332	1	NS
Bajo nivel socioeconómico	62.1	61.2			0.014	1	NS
Desertor escolar	24.3	22.5			0.071	1	NS
Abuso físico	4	23.7	7.37	2-26.1	12.17	1	<0.0001
Agresión física	0	6.2	0.503	0.42-0.59	4.78	1	0.029
Abuso sexual	0	5	0.507	0.43-0.59	3.79	1	0.051
Negligencia	4	15	4.17	1.12-15.45	5.23	1	0.022
Muerte parental	4	5			0.079	1	NS
Divorcio de padres	20.2	20			0.002	1	NS
Otras pérdidas	14.8	16.2			0.056	1	NS
Trastorno mental padres	6.7	15			2.66	1	NS
Abuso sustancias padres	6.7	10			0.52	1	NS
Conducta criminal padres	8.1	15			1.76	1	NS
Violencia familiar	17.5	32.5	2.25	1-4.8	4.53	1	0.033
Enfermedad física severa	2.7	6.2			1.11	1	NS
Adversidad económica	22.9	18.7			0.416	1	NS
Peso							
	promedio	DE	t		gl		
TDAH DAT1-10r	3165 gr	699 gr	-1.000		152		
Controles DAT1-10r	3063 gr	550 gr					

Tabla 5. Asociación de TDAH y variable genética según el número de adversidades						
	<2 adversidades % (n=64)	>2 adversidades % (n=142)	OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	p
TDAH						
Casos	42	64	2.43	1.3-4.4	8.39	0.004
Controles	58	36				
Genotipo						
DAT10r	74	76	1.151	0.5-2.2	0.160	0.689
noDAT10r	26	24				

## DISCUSIÓN

Este es uno de los primeros estudios que muestra el papel del DAT1-10r en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. La evidencia actual señala el papel preponderante del sistema dopaminérgico en la génesis del TDAH.

Inicialmente algunos trabajos señalaron al sistema dopaminérgico como blanco fundamental para la terapéutica del TDAH, por las implicaciones en dichas vías con la fisiopatología del trastorno. En el estudio de Waldman et al (1998), donde examinó la asociación de DAT1 con los diferentes subtipos de TDAH descritos en el DSM-IV, él y su equipo concluyeron que DAT1 puede no solo influir en la presencia del trastorno, sino su severidad. Desafortunadamente no contamos con datos sobre la severidad de los síntomas en la entrevista epidemiológica, pero sería interesante que este aspecto sea tomado en cuenta para el diseño de análisis posteriores.

Este estudio intentó determinar la influencia del genotipo DAT1-10r junto con variables de adversidad psicosocial en el TDAH, demostrando que muy probablemente el DAT1-10r podría ser un gen de segundo orden y que sólo adquiriría importancia clínica en presencia de otros genes como el DRD4. Una de las mejores medidas de adversidad psicosocial estudiadas son los indicadores de adversidad de Rutter (Rutter et al., 1975, 1977). El trabajo de Rutter et al. ha mostrado que a pesar de que un solo factor de riesgo ambiental no incrementa significativamente el riesgo para trastornos mentales en la infancia, la presencia de dos factores de riesgo da como resultado un incremento de hasta 4 veces más la probabilidad de trastornos mentales, y cuatro indicadores la incrementan hasta 10 veces (Biederman et al., 2002). La familia es un aspecto muy importante para el niño, y ha estado ligado de forma variable con comorbilidad, desempeño escolar, y dificultades sociales en niños con TDAH (Johnston et al., 2001). Se debe tener suma precaución en este tipo de estudios, ya que el efecto de los factores ambientales sobre la psicopatología infantil genéticamente mediada fuera de estudios de gemelos o adopción o paradigmas genético-moleculares, hace difícil separar el efecto de los factores ambientales de la susceptibilidad genética transmitida por los padres. Inicialmente se había considerado incluir la variable de tabaquismo durante la gestación, pero la información que se tenía por el CIDI era de consumo durante la crianza y no durante la gestación, por lo que se excluyó es variables, la cuál hubiera sido de suma importancia pues existe diversos estudios que la han encontrado asociada al riesgo de desarrollar TDAH. En un estudio de Biederman et al. (2002) se examinó el impacto de la adversidad psicosocial indexada en los indicadores de adversidad de Rutter como factor de riesgo para TDAH y el tabaquismo materno durante la gestación, en una muestra tomada de dos estudios de familias de casos y controles idénticamente diseñados, en el que hubo una pequeña pero estadísticamente significativa diferencia en la edad entre niños con y sin TDAH, como lo observado en nuestro estudio. Todos los indicadores de adversidad social estuvieron relacionados significativamente con la presencia de TDAH, además, tal como se esperaba, la historia de diagnóstico de TDAH en alguno de los padres y el tabaquismo materno durante la gestación estuvieron asociados al TDAH en los descendientes. Ellos no encontraron una interacción significativa entre los géneros y la adversidad ambiental para riesgo de TDAH. En contraste con este estudio, sí observamos diferencias por sexo para los

factores de adversidad como abuso sexual y violencia familiar, con predominancia en las mujeres. En su estudio el riesgo de presentar TDAH se incrementó al tiempo que se incrementaban el número de factores de adversidad, que comparativamente con nuestro estudio fue más probable encontrar más de dos factores de adversidad en la presencia de TDAH.

De tal forma que futuros estudios debieran de estudiar cuál es la relación entre los diferentes genotipos juntos y diferentes variables de adversidad psicosocial como bajo peso al nacimiento, abuso físico y sexual, consumo de sustancias en los padres, trastornos mentales y conducta criminal en los padres, así como violencia familiar y adversidad económica.

## DISCUSIÓN

Este es uno de los primeros estudios que muestra el papel del DAT1-10r en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. La evidencia actual señala el papel preponderante del sistema dopaminérgico en la génesis del TDAH.

Inicialmente algunos trabajos señalaron al sistema dopaminérgico como blanco fundamental para la terapéutica del TDAH, por las implicaciones en dichas vías con la fisiopatología del trastorno. En el estudio de Waldman et al (1998), donde examinó la asociación de DAT1 con los diferentes subtipos de TDAH descritos en el DSM-IV, él y su equipo concluyeron que DAT1 puede no solo influir en la presencia del trastorno, sino su severidad. Desafortunadamente no contamos con datos sobre la severidad de los síntomas en la entrevista epidemiológica, pero sería interesante que este aspecto sea tomado en cuenta para el diseño de análisis posteriores.

Este estudio intentó determinar la influencia del genotipo DAT1-10r junto con variables de adversidad psicosocial en el TDAH, demostrando que muy probablemente el DAT1-10r podría ser un gen de segundo orden y que sólo adquiriría importancia clínica en presencia de otros genes como el DRD4. Una de las mejores medidas de adversidad psicosocial estudiadas son los indicadores de adversidad de Rutter (Rutter et al., 1975, 1977). El trabajo de Rutter et al. ha mostrado que a pesar de que un solo factor de riesgo ambiental no incrementa significativamente el riesgo para trastornos mentales en la infancia, la presencia de dos factores de riesgo da como resultado un incremento de hasta 4 veces más la probabilidad de trastornos mentales, y cuatro indicadores la incrementan hasta 10 veces (Biederman et al., 2002). La familia es un aspecto muy importante para el niño, y ha estado ligado de forma variable con comorbilidad, desempeño escolar, y dificultades sociales en niños con TDAH (Johnston et al., 2001). Se debe tener suma precaución en este tipo de estudios, ya que el efecto de los factores ambientales sobre la psicopatología infantil genéticamente mediada fuera de estudios de gemelos o adopción o paradigmas genético-moleculares, hace difícil separar el efecto de los factores ambientales de la susceptibilidad genética transmitida por los padres. Inicialmente se había considerado incluir la variable de tabaquismo durante la gestación, pero la información

que se tenía por el CIDI era de consumo durante la crianza y no durante la gestación, por lo que se excluyó es variables, la cuál hubiera sido de suma importancia pues existe diversos estudios que la han encontrado asociada al riesgo de desarrollar TDAH. En un estudio de Biederman et al. (2002) se examinó el impacto de la adversidad psicosocial indexada en los indicadores de adversidad de Rutter como factor de riesgo para TDAH y el tabaquismo materno durante la gestación, en una muestra tomada de dos estudios de familias de casos y controles idénticamente diseñados, en el que hubo una pequeña pero estadísticamente significativa diferencia en la edad entre niños con y sin TDAH, como lo observado en nuestro estudio. Todos los indicadores de adversidad social estuvieron relacionados significativamente con la presencia de TDAH, además, tal como se esperaba, la historia de diagnóstico de TDAH en alguno de los padres y el tabaquismo materno durante la gestación estuvieron asociados al TDAH en los descendientes. Ellos no encontraron una interacción significativa entre los géneros y la adversidad ambiental para riesgo de TDAH. En contraste con este estudio, sí observamos diferencias por sexo para los factores de adversidad como abuso sexual y violencia familiar, con predominancia en las mujeres. En su estudio el riesgo de presentar TDAH se incrementó al tiempo que se incrementaban el número de factores de adversidad, que comparativamente con nuestro estudio fue más probable encontrar más de dos factores de adversidad en la presencia de TDAH.

De tal forma que futuros estudios debieran de estudiar cuál es la relación entre los diferentes genotipos juntos y diferentes variables de adversidad psicosocial como bajo peso al nacimiento, abuso físico y sexual, consumo de sustancias en los padres, trastornos mentales y conducta criminal en los padres, así como violencia familiar y adversidad económica.

## CONCLUSIONES

Una de las principales fortalezas del estudio es que el diagnóstico de TDAH se hizo al combinar las entrevistas de adolescentes y padres, además de tratarse de un estudio epidemiológico, que revela información importante sobre las condiciones de salud mental y de adversidad psicosocial de una población urbana de concentración como lo es el Distrito Federal y Área Metropolitana. Los estudios sobre el DAT1 y su relación con el TDAH, han mostrado resultados heterogéneos, probablemente porque confiera riesgo solo en combinación con otras variantes en el gen DAT1 (Brookes et al., 2006). Es indispensable enriquecer con estudios posteriores y muestras mayores los datos obtenidos aquí, ya que la búsqueda de la causalidad en los trastornos mentales no debe dejar de lado la combinación de variables tanto ambientales como genéticas. Aunque las evidencias apuntan a los genes del sistema dopaminérgico principalmente, es muy probable que con el avance de las investigaciones en el área.

## Referencias

1. Achenbach T, Howell C, McConaughy S, Stanger C. Six Year Predictors of Problems in a National sample: IV. Young Adult Signs of Disturbance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 37: 718-727
2. Albert-Corush J, Firestone P, Goodman J. Attention and impulsivity characteristics of the biological and hyperactive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry*, 1986, 56:413-423
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 2000; 105: 1158-70.
4. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intercellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *Neurochem*. 1995, 65:1157-1165
5. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *Am. J. Psychiatry*. 2007, 164 (4):674-7 17
6. Bellanti CJ, Bierman KL. Conduct problems prevention research group. Disentangling the impact of low cognitive ability and inattention on social behavior and peer relationships. *J. Clin. Child. Psychol*. 2000, 29:66-75
7. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME, Cuz C, Rojas E, Fleiz C, Blanco J, Zambrano J, Morales S, Hernández A, Rueda GM, Guevara GY. La salud mental adolescente y su impacto en el rendimiento y deserción escolar. *Salud Mental*. 2004
8. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS (2002), Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm. A meta-analysis. *JAMA* 288:728-737
9. Biederman J, Faraone S, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, et al. 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
10. Biederman J, Faraone S, Keenan K, Knee D, Tsuang M. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990, 29:526-533
11. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry*. 2002, 159:1556-1562
12. Biederman J, Milberger S, Faraone SV. Impact of adversity in functioning and comorbidity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad.*



- Child. Adolesc. Psychiatry. 1995 a, 34:1495-1503
13. Biederman J, Milderberg S, Faraone SV. Family environment risk factors for attention-deficit(hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. Arch. Gen. Psychiatry. 1995 b, 52:464-470
  14. Bloom DR, Levin HS, Ewing-Cobbs L. Lifetime and novel psychiatric disorders after pediatric traumatic brain injury. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001, 40:572-579
  15. Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. Ann Allergy, 1994, 72: 462-468
  16. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. Arch Gen Psychiatry. 2006, 63:74-81
  17. Byrne JN, Bawden HN, DeWolfe NA, Beattie TL. Clinical assessment of psychopharmacological treatment in preschoolers with ADHD. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1998, 20:613-627
  18. Cantwell D. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. Arch Gen Psychiatry. 1972, 27:414-417
  19. Caspi A, McClay J, Moffitt TE. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. Science. 2002, 297:851-854
  20. Caspi A, Sudgen K, Moffitt TE. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science. 2003, 301:386-389
  21. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. Nature Rev. 2006, 7:583-590
  22. Chang FM, Kidd JM, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. The worldwide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. Hum. Genet. 1996, 98:91-101
  23. Cohen J. Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. Psychol. Bull. 1968, 70:213-220
  24. Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. Am J Hum Genet, 1995, 56:993-998
  25. DiMaio S, Grizenko N, Joober R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. Rev Psychiatr Neurosci. 2003;28(1):27-38.
  26. Ding Y-C, Chi H-C, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, Flodman P, Spence MA, Schuck S, Swanson JM, Zhang Y-P, Moyzis RK: Evidence of positive receptor selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. Proc Natl Acad Sci USA, 2002; 99:309-314
  27. Domscheke K, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, O'Sullivan R, Freitag C, Becker T, Conroy J, Fitzgerald M, Gill M, Aji Z. Association analysis of the monoamine oxidase-A and B genes with attention hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2005, 134B:110-114
  28. Drew AE, Derbez AE, Werling LL. Nicotinic receptor-mediated regulation of dopamine transporter activity in rat prefrontal cortex. Synapse. 2000, 38:10-16

29. DSM-IV-TR
30. Eklund J, ALM PO, Af Klinteberg B. Monoamine oxidase activity and triiodothyronine level in violent offenders with early behavioural problems. *Neuropsychobiology*. 2005, 52(3):122-129
31. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol*, 2000, 18:1–16
32. Farrington DP, 1991. Childhood aggression and adult violence: early precursors and later life outcomes. En: *The development and treatment of childhood aggression*. Rubin KH, ed. Hillsdale, NJ: Lawrence J. Erlbaum Associates, pp 5-29.
33. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry*, 1997 2:311–313
34. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996, 379:606-612.
35. Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling E. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizofr. Res.* 2001, 51(1):93-102
36. Green M, Wong M, Atkins D, et al. Technical Review Number 3: Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services. 1999, AHCPR Publication 99-0050.
37. Harpending H, Cochran C. In our genes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002 99(1):10-12
38. Hechtman L. Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, 2000; 9: 481-98.
39. Holmes J, Payton A, Barrett J, Harrington R, McGuffin P, Owen M, Ollier W, Worthington J, Gill M, Kirley A, Hawi Z, Fitzgerald M, Asherson P, Curran S, Mill J, Gould A, Taylor E, Kent L, Craddock N, Thapar A: Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2000; 114:150–153
40. Ingraham LJ, Kety SS. Adoption studies of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2000,97:18-22
41. Johnston C, Mash EJ. Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research. *Clin. Child. Fam. Psychol. Rev.* 2001, 4:187-207
42. Kandell ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principios de Neurociencia*. McGraw-Hill-Interamericana, 2001.
43. Kaplan HI, Sadock BJ. *Sinopsis de Psiquiatría*. Ed. Médica Panamericana. 2001
44. Klugar AN, Siegfried Z, Ebstein RP. A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry*. 2002, 7:712-717
45. Knopik VS, Sparrow EP, Madden PAF et al. Contributions of parental alcoholism, substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychol Med.* 2005, 35:625-635
46. La Hoste JG, Wigal SB, Glabe C, Cook EH, Kennedy JL, Swanson JM. Dopamine-related genes and attention deficit hyperactivity disorder. 2005. Paper presented at the

- annual meeting of the Society for the Neurosciences. San Diego.
47. Langley K, Rice F, Van Der Bree MB. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. *Minerv. Pediatr.* 2005, 57:359-371
  48. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 1996, 1:121-124
  49. Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ. A hypervariable segment in the human dopamine receptor (DRD4) gene. *Hum. Mol. Genet.* 1993, 2:767-773
  50. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C et al. (2003), Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviour: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 160: 1028-1040
  51. Lynn DE, Lubke G, Yang M, McCracken JT, McGough JJ, Ishii J, Loo SK, Nelson SF, Smalley SL. Temperament and character profiles and the dopamine D4 receptor gene in ADHD. *Am. J. Psychiatry.* 2005, 162:906-914
  52. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression , impulsivity, and central nervous system serotonergic responsibility. *Psychiatry Res.* 2000, 95:9-23
  53. McGuffin P, Riley B, Plomin R. Genomics and behaviour: toward behavioural genomics. *Science.* 2001, 291(5507):1232-1249
  54. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S (2002), Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:378-385
  55. Neiderhiser JM. Understanding the roles of genome and envirome: methods in genetic epidemiology. *Br J Psychiatry.* 2001, 178: s12-s17
  56. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HHM. The dopamine D4 receptor: one decade of research. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 404:303-327
  57. Odgie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J, Francks C, Loo SK, Cantor RM, McCracken JT, McGough JJ, Smalley SL, Nelson SF. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13 and 17p11. *Am. J. Genet.* 2004, 75:661-668
  58. Ornoy A. The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children at risk for developmental disorders. *Toxicol Lett.* 2003, 140/141:171-181
  59. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic bases of complex human behaviours. *Science.* 1994, 264:1733-1739
  60. Posada JA, Trevisi C. Prevalencia, severidad y necesidades no satisfechas del tratamiento de los trastornos de ansiedad, relacionados con sustancias, del estado de ánimo y del control de los impulsos en adultos según el Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia. *MedUNAB* 2004; 7(20):65-72
  61. Reich DE, Cargill M, Bolk S. Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature* 2001, 411:199-204
  62. Reiss D, Neiderhiser JM. The interplay of genetic influences and social processes in developmental theory: specific mechanisms are coming into view. *Dev Psychopathol.*

- 2000, 12(3):357-374
63. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*. 2002, 405:857-865
  64. Rubinstein M, Cepeda C, Hurst SR, Flores-Hernández J, Ariano MA, Falzone TL, Kozell LB, Meshul CK, Bunzow JR, Low MJ, Levine MS, Grandy DK. Dopamine D4 receptor-deficient mice display cortical hyperexcitability. *J. Neurosci*. 2001, 21:3756-3763
  65. Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, Falzone TL, Dziewczapolski G, Zhang G, Fang Y, Larsen JL, McDougall JA, Chester JA, Saez C, Pugsley TA, Gershnik O, Low MJ, Grande DK. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*, 1997, 90:991-1001
  66. Rutter M, Cox A, Tupling C, Berger M, Yule W. Attainment and adjustment in tow geographical areas, I: the prevalence of psychiatry disorders. *Br.J. Psychiatry*, 1975, 126: 493-509
  67. Rutter M, Quinton D. Psychiatric disorder: ecological factors and concepts of causation, in *ecological factor in human development*. Ed. McGuk H. Amsterdam, North Holland, 1977, pp173-187
  68. Rutter M. *Studies of psychosocial risk: the power of longitudinal data*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1988.
  69. Scheaffer CM, Petras H, Ialongo NS, Poduska J, Kellman SG. Modeling growth in boy aggressive behavior across elementary school: links to later criminal involvement , conduct disorder and antisocial personality disorder. *Dev. Psychol*, 2003, 39:1020-1035
  70. Shaffner KF. Nature and nurture. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2001, 14:485-490
  71. Shih JC, Thompson RF. Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behaviour. *Am. J. Genet*. 1999, 65:593-598
  72. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: wich one is worse?. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1998, 40:870-872
  73. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Oddie MN, McGough JJ, McCracken JT, MacPhie IL, Francks C, Fisher SE, Cantor RM, Monaco AP, Nelson SF. Genetic linkage of attention deficit hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in region implicated in autism. *Am. J. Genet*. 2002, 71:959-963
  74. Smalley SL. Genetic Influences in Childhood-Onset Psychiatric Disorders: Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am. J. Hum. Genet*. 1997, 60:1276-1282
  75. Smith JM. *Evolution and the theory of games*. Cambridge University Press, United Kingdom, 1982.
  76. Stevenson J Evidence for a genetic etiology in hyperactivity n children. *Behav Genet*. 1992, 22:337-344
  77. Swanson J, Deutsch C, Cantwell D, Posner M, Kennedy J, Barr C, Moyzis R, Schuck S, Flodman P, Spence MA. Genes and attention-deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neuroscience Research*. 2001, 1:207-216
  78. Swanson J, Oosterlaan J, Murias M, Schuck S, Flodman P, Spence MA, Wasdell M, Ding Y, Chi H-C, Smith M, Mann M, Carlson C, Kennedy JL, Sergeant JA, Leung P, Zhang Y-P, Sadeh A, Chen C, Whalen CK, Babb KA, Moyzis RK, Posner MI: Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:4754-4759

79. Thapar A, Fowler T, Rice F. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry*. 2003, 160:1985-1989
80. Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N, Aggleton J, Van den Bree M, Owen M, O'Donovan M. Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005, 62(11):1275-1278
81. Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am. J. Psychiatry*. 2003, 160:1909-1918
82. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, Cleveland HH, Sanders ML, Gard JMC, Stever C. 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(6): 1767–1776
83. Wang E, Ding YC, Flodman P, Kidd JR, Kidd KK, Grady DL, Ryder OA, Spence MA, Swanson JM, Moyzis RK. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *Am. J. Hum. Genet*. 2004, 74:931-944
84. Xu M, Moratalla R, Gold LH, Hiroi N, Koob GF, Graybiel AM, et al. Dopamine D1 receptor mutant mice are deficient in striatal expression of dynorphin and in dopamine-mediated behavioural responses. *Cell*. 1994,79:729-42.
85. Xu X, Brookes K, Chen CK, Huang YS, Wu YY, Asherson P. *BMC Psychiatry*. 2007, 7:10-13