

## **Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención.**

### **Genetic and environmental factors discrimination in attention deficit hyperactivity disorder.**

F. Lopera, L.G. Palacio, I. Jiménez, P. Villegas, I.C. Puerta, D. Pineda,  
M. Jiménez, M. ArcosBurgos

#### **Resumen**

Con el fin de elucidar los componentes genéticos y ambientales implicados en la susceptibilidad a desarrollar por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), se llevó a cabo un análisis de segregación compleja en familias nucleares ( $n = 53$ ) obtenidas de individuos afectados pertenecientes a Medellín, en el Estado de Antioquia, Colombia. Métodos y resultados. Los modelos de efecto cohorte (noninheritance), gen multifactorial, mayor recesivo, nonmajor componente genético y nontransmission de gen mayor fueron rechazadas. Por el contrario, los principales modelos dominantes y codominantes de genes y componentes nonmultifactorial no podía ser rechazada. Por lo tanto, el modelo de mejor ajuste de los datos era el del gen principal (dominante / codominante). Este gen principal explica más del 99,99% de la varianza fenotípica TDAH (valor de heredabilidad en el modelo mixto igual a 0,007%), que permiten suponer un aporte bajo del componente ambiental para el TDAH fenotipo. Frecuencia del gen mayor fue del 3% en la población general de Antioquia y su penetrancia fue cerrado a 30%.

**Palabras clave:** déficit de atención e hiperactividad, genética del comportamiento, análisis de segregación compleja, la genética, el gen principal, modelo multifactorial

## **Abstract**

In order to elucidate the genetic and environmental components involved in the susceptibility to develop attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a complex segregation analysis on nuclear families (n= 53) ascertained from affected probands belonging to Medellín, in the Antioquian State, Colombia, was performed. Methods and results. Models of cohort effect (noninheritance), multifactorial, recessive major gene, nonmajor gene component and nontransmission of major gene were rejected. Contrarily, dominant and codominant major gene models and nonmultifactorial component could not be rejected. Thus, the better model fitting the data was that of the major gene (dominant/codominant). This major gene explains more than 99, 99% of the ADHD phenotypic variance (value of heritability in the mixed model equal to 0.007%), which permit to assume a low aport of the environmental component to the phenotype ADHD. Gene frequency of the major gene was 3% in the general population of Antioquia and its penetrance was closed to 30%. Conclusion. Some cautions and aspects related to the bias of the interview and diagnosis of the parents are discussed [REV NEUROL 1999; 28: 660-4].

**Key words:** Attention deficit hyperactivity disorder, behavioral genetics, complex segregation analysis, genetics, major gene, multifactorial model.

## **Introducción**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DDA) se caracteriza por una dificultad para prestar y mantener la atención, un exceso de actividad motriz e impulsividad [1]. El DDA se considera uno de los desórdenes del comportamiento más comunes de la infancia. Se estima que su prevalencia varía entre el 3 y el 5% en los niños de edad escolar

2

Citación del artículo: Lopera, F., Palacio, L., Jiménez, I., Villegas, P., Puerta, I., Pineda, D., Jiménez, M., ArcosBurgos, M. (2006). Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 1-19. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 13. 02. 2006

Arbitrado 24. 03.2006

Aprobado 15.05.2006

[2]. En términos generales, el trastorno se inicia antes de los 7 años de edad y con frecuencia persiste hasta la edad adulta, período en el que se manifiesta por dificultades en las relaciones interpersonales, laborales y sociales, y por su alta comorbilidad, con personalidad disocial, dependencia de los fármacos y alcoholismo, entre otros trastornos de la conducta [3]. Se ha implicado claramente el factor genético en el desarrollo del DDA. Las estimaciones de heredabilidad varían entre un 55 y un 92%.

La concordancia entre gemelos monocigóticos es del 51%, mientras que entre gemelos dicigóticos es del 33% [4]. En un reciente estudio donde se analizaron 900 pares de gemelos, nuevamente se demostró que el trastorno de DDA es altamente heredable y está asociado a influencias ambientales específicas [5]. Cuando se evalúan niños seleccionados a partir de padres con diagnóstico de DDA de inicio infantil, se demuestra que el 57% de estos niños cumplen los criterios para DDA y de éstos, un 75% han estado en tratamiento [6]. A pesar de las claras evidencias de la transmisión familiar del trastorno, e incluso de la asociación de éste con marcadores genéticos como el receptor de dopamina D4 [7], la discriminación entre el componente familiar y el componente ambiental, y la determinación del modelo hereditario que subyace a esta transmisión familiar no se ha podido dilucidar con precisión.

En este artículo se presenta un análisis de segregación compleja de un grupo de familias pesquisadas a partir de probandos afectados con DDA, con el que se pretende discriminar y cuantificar los componentes genético y ambiental. Planteamos la hipótesis de que existen genes mayores involucrados en la etiología del DDA, los cuales predominan en el componente ambiental. La discriminación de estos genes mayores y la identificación de su

patrón de segregación mendeliana permitiría realizar estudios de cartografía genética encaminados a localizarlos cromosómicamente.

### **Pacientes y métodos**

Descripción de la población La muestra se tomó en la ciudad de Medellín, departamento de Antioquia, Colombia. La mayoría de la población del departamento de Antioquia (6.000.000 de habitantes) pertenece a la autodenominada comunidad paisa [8,9]. Los análisis de la estructura genética de esta población mediante el uso de marcadores clásicos y de ADN han mostrado una gran homogeneidad y ningún efecto de subdivisión poblacional [9]. Los estudios antropológicos e históricos describen la comunidad como la más claramente definida en Colombia [9,10]. Los paisas son predominantemente católicos, endogámicos y conservadores de su cultura. Su estructura familiar es matriarcal y su descendencia se caracteriza por hermandades de tamaño considerable. Hasta la generación originada en los años 50, el promedio de hijos fue de 8, variando entre 520 y algunas veces más. Su origen etno-histórico se atribuye a una mezcla de los pueblos español, vasco y judío (sefardíes o marranos que colonizaron España durante cerca de 800 años). Por otra parte, la mezcla con poblaciones negroides y amerindias es escasa [10].

### **Muestreo**

Mediante una estrategia de muestreo fijo se seleccionaron, a partir de la consulta neurológica, niños probandos con diagnóstico de DDA en los que existieran antecedentes familiares de desórdenes del comportamiento compatibles con DDA. A partir de ellos se

reconstruyó su árbol genealógico considerando al menos la pesquisa de los familiares en primer grado de coancestría (padres y hermanos). Cuando fue posible, se extendió la genealogía hasta relacionados biológicos de segundo y tercer grado sobre los que se tuviera un claro conocimiento de la historia médica. La mayoría de los niños pertenecían a estratos socioeconómicos alto y medio, por lo que en la mayoría de los casos el nivel cultural de los padres era universitario.

### **Criterios clínicos para establecer el diagnóstico de los probandos**

Los casos índice se definieron como niños que cumplieran los criterios del DSMIII o del DSMIV.

Los niños estudiados mediante el DSMIII se clasificaron como niños con déficit de atención e hiperactividad. Algunos casos índice se evaluaron inicialmente con el DSMIII y, posteriormente, se reevaluaron con el DSMIV (en estos casos se clasificó el niño según el DSMIV de acuerdo con los criterios expuestos en la tabla I).

**Tabla I.** Criterios clínicos para establecer el diagnóstico de los probandos.

#### **Criterio A**

I. Inatención (presenta al menos 6 de los siguientes 9 síntomas durante un mínimo de 6 meses)

**1.** Es incapaz de reconocer detalles o comete frecuentes errores por descuido en las tareas escolares

2. Le cuesta mantener la atención en las tareas o en los juegos
3. Con frecuencia parece no escuchar lo que se le dice
4. Tiene dificultad en seguir instrucciones a pesar de haberlas comprendido, razón por la cual no termina sus trabajos (sin que pueda ser explicado por trastorno oposicionista de la conducta)
5. Tiene dificultad para organizar sus tareas o actividades (niño desordenado, desorganizado)
6. Tiende a evitar toda actividad que demande un esfuerzo cognoscitivo
7. A menudo extravía los útiles o juguetes
8. Se distrae con facilidad frente a estímulos irrelevantes (sin importancia)
9. Olvida fácilmente las cosas que debe hacer habitualmente (niño olvidadizo)

II. Hiperactividad-impulsividad (presenta al menos 6 de los siguientes 9 síntomas durante un mínimo de 6 meses)

1. Realiza movimientos permanentes de las manos y los pies
2. Se levanta frecuentemente del puesto sin permiso
3. Corre, salta o trepa en situaciones inadecuadas
4. Tiene dificultad para relajarse y quedarse quieto
5. Parece como si tuviera un motor por dentro
6. Habla excesivamente
7. Responde verbal o físicamente antes de que le terminen

de formular las preguntas

**8.** Le es difícil esperar su turno

**9.** Interrumpe las conversaciones o las actividades de otros

**Criterio B:**

Los síntomas se inician antes de los 7 años de edad

**Criterio C:**

Los síntomas están presentes en más de un lugar, especialmente fuera de la casa

**Criterio D:**

Los síntomas deben interferir en las actividades académicas y sociales

**Criterio E:**

Los síntomas no se explican por otras enfermedades generales, neurológicas, psicológicas o psiquiátricas

### **Criterios clínicos para establecer el diagnóstico de los probandos**

Los casos índice se definieron como niños que cumplían los criterios del DSMIII o del DSMIV. Los niños estudiados mediante el DSMIII se clasificaron como niños con déficit de atención e hiperactividad. Algunos casos índice se evaluaron inicialmente con el DSMIII y, posteriormente, se reevaluaron con el DSMIV (en estos casos se clasificó el niño según el DSMIV de acuerdo con los criterios expuestos en la tabla I).

Los niños que cumplían un mínimo de seis síntomas del criterio AI y los criterios B, C, D y E fueron clasificados como niños con DDA de predominio inatento. Los niños que presentaban, como mínimo, seis síntomas del criterio AII y cumplían los criterios B, C, D y E formaron el grupo de niños con DDA de predominio hiperactivoimpulsivo. Los niños con un mínimo de seis síntomas del criterio AI y un mínimo de seis del criterio AII, y que además cumplían los criterios B, C, D y E, constituyeron el grupo de niños con DDA de tipo combinado. El número de criterios cumplidos se registró a través de un listado de preguntas formuladas al tutor o a los padres del niño afectado. Con el fin de definir si algún otro miembro de la familia cumplía esos mismos criterios de forma similar a como se respondieron para el niño caso índice, se les formuló a los padres las siguientes preguntas: ‘¿Quién de ustedes dos o alguien más de su familia, de haberles formulado en la época escolar estas mismas preguntas que acaban de responder sobre su hijo, habría contestado de manera parecida a como lo han hecho sobre su hijo?’ ‘¿Existe en la familia alguien que haya sido muy semejante al niño en cuanto a comportamiento, atención y disciplina escolar, y cuyo comportamiento le haya afectado en su vida social, familiar o escolar?’ En algunos casos se solicitó a los padres que respondieran el listado de preguntas situándose imaginariamente en su época escolar. Se seleccionaron como casos sólo aquellos niños en los que, de acuerdo con la experiencia clínica del entrevistador, no existían dudas de haber tenido DDA sobre la base de índices como expulsión escolar, cambios repetidos de institución escolar, llamadas frecuentes a los padres por parte de la institución, repeticiones de curso, sobrenombres característicos atribuidos al niño y anécdotas comportamentales.

Para evaluar la gravedad del trastorno en los casos índice, se solicitó a los padres o al tutor que respondieran el listado de los criterios AI y AII de manera cuantitativa en una escala de 03, en la que 0= nunca ha presentado el síntoma, 1= lo presenta algunas veces, 2= lo presenta muchas veces y 3= lo presenta casi siempre; de esta manera, el mayor grado de gravedad corresponde a la puntuación 27/27.

### **Análisis de segregación compleja**

Se realizó una corrección de pesquisa debido a que algunas familias fueron seleccionadas a partir de afectados múltiples (pesquisa múltiple incompleta). Consecuentemente, la probabilidad de pesquisa ( ) se estableció de manera separada del análisis de segregación, de acuerdo con la ecuación  $\frac{\sum a(a-1)}{\sum a(r-1)}$ , donde a es el número de probandos y r el número total de afectados [11]. El análisis de segregación compleja se llevó a cabo según el modelo unificado de Lalouel et al [12] implementado en el programa informático Pointer [13]. El modelo divide la variación total de la susceptibilidad subyacente a DDA en tres componentes independientes: un componente de locus mayor simple con dos alelos, un fondo poligénico y un componente medioambiental aleatorio. Los parámetros del modelo son: q, la frecuencia del alelo de alto riesgo A; t, las desviaciones típicas de desplazamiento en locus mayor simple entre los dos homocigotos; d, el grado de dominancia del locus mayor simple (cuando d= 0, corresponde a un gen recesivo; cuando d= 1, corresponde a un gen dominante; cuando  $0 < d < 1$ , corresponde a algún grado de aditividad, y si d= 0,5, el gen es codominante); H, la heredabilidad poligénica en la descendencia; Z, la razón de heredabilidad intergeneracional (adulto a niño); y t1, t2, t3, las probabilidades de que los genotipos AA, Aa, aa transmitan el alelo A, respectivamente, o

9

Citación del artículo: Lopera, F., Palacio, L., Jiménez, I., Villegas, P., Puerta, I., Pineda, D., Jiménez, M., ArcosBurgos, M. (2006). Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 1-19. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 13. 02. 2006

Arbitrado 24. 03.2006

Aprobado 15.05.2006

probabilidades de Elston. Por ejemplo, si el locus mayor simple tiene herencia mendeliana, entonces  $t_1 = 1$ ,  $t_2 = 0,5$  y  $t_3 = 0$ ; si las  $t_s$  son iguales no hay transmisión de un efecto mayor.

Dado que el DDA es un trastorno dependiente de la edad, se definieron clases de susceptibilidad en relación con la edad de aparición del trastorno. Esta aproximación utiliza a los familiares en primer grado de los probandos, los cuales han tenido el mismo riesgo genético de adquirir la enfermedad.

Los probandos se descartaron de acuerdo con el método descrito por Morton [14] para pesquisa múltiple incompleta. Además, según las tablas de vida para la población antioqueña, las clases de susceptibilidad se corrigieron por la probabilidad de morir ( $nqx$ ), para un individuo a una edad exacta 'x', antes de alcanzar el intervalo de edad  $x+n$ . Esta última corrección se estableció teniendo en cuenta el sexo. Además, se definió una proporción de susceptibilidad individual que dependía de la prevalencia diferencial del DDA según el sexo.

**Tabla II. Distribución acumulada de frecuencias de edad.**

Intervalo (meses)	Frecuencia absoluta	Frecuencia acumulada	Categoría Varones	Categoría Mujeres
	N.º %	N.º %		
$0,0 \leq x < 50,0$	4 3.88	4 5.88	1 0,0039	1 0,0019
$50,0 \leq$	26 38.23	30 44.11	2 0,0289	2 0,0140

x <100,0				
100,0<= x <150,0	25 36.76	55 80.88	3 0,0520	3 0,0260
150,0= x <200,0	9 13.23	64 94.11	4 0,0600	4 0,0310
200,0<= x <250,0	3 4.41	67 98.52		
250,0<= x <300,0	1 1.47	68 100.00		

**Fuente:** Autores

## Resultados

A partir de 53 casos índice afectados de DDA se logró reconstruir un total de 53 componentes nucleares. El número total de robandos fue de 53 y el total de familiares afectados de 107, lo que representa, de acuerdo con la ecuación de Simpson, una probabilidad de pesquisa de 0,49. La distribución de las hermandades para los 53 componentes nucleares se muestra en la tabla II. Como puede observarse, la moda en el grupo de familias nucleares sin criterio de Pointer se encuentra en 3 hijos, con un rango de 1 a 7 hijos. Existe una clara distorsión sexual en la distribución de los afectados: 75,5% son varones (40 sujetos) y 24,5% son mujeres (13 sujetos), lo que indica una relación de 3 a 1. Así pues, se establecieron clases

11

Citación del artículo: Lopera, F., Palacio, L., Jiménez, I., Villegas, P., Puerta, I., Pineda, D., Jiménez, M., ArcosBurgos, M. (2006). Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 1-19. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 13. 02. 2006

Arbitrado 24. 03.2006

Aprobado 15.05.2006

de susceptibilidad según el sexo de los individuos analizados. Estas clases de susceptibilidad dependientes del sexo fueron, a su vez, corregidas por la distribución acumulativa de la edad de inicio. Por criterio diagnóstico de inclusión, todos los niños tenían una edad de inicio previa a los 7 años, pero la edad de la primera evaluación fue en promedio de 106 meses (8,8 años) con un rango de entre 37 y 252 meses. La escolaridad promedio del grupo fue de 2,5 años. Veintinueve niños eran diestros, 2 zurdos para la escritura y del resto no se obtuvo este dato. El grado promedio de hiperactividad y de trastorno atencional, calificado sobre un máximo de 27, fue de 13,2/27 en hiperactividad y de 16,6/27 en trastorno de atención en un grupo de 22 niños calificados con el DSMIV cuantitativo. La distribución del tipo de DDA fue: DDA combinado, 20 niños; DDA inatento, 13; DDA hiperactivo, 1 y DDA no especificado, 19. En varios casos se pudo determinar la presencia de otros signos, síntomas o diagnósticos asociados como: dificultades de aprendizaje (12), retrasos en el desarrollo del lenguaje (4), dificultades específicas en la lectoescritura (3), depresión (2), dispraxia (1), discalculia (1) y trastornos del sueño (1). Según las edades de inicio, categorizamos ocho clases de susceptibilidad utilizando la distribución de frecuencias acumulativas para varones y mujeres. En la tabla II se muestran las categorías establecidas en intervalos de 50 meses cada una. Como puede observarse, el 80% de los pacientes se diagnostican en los 150 primeros meses de su vida (aproximadamente a los 12 años). Pensamos que existe un sesgo de codificación de la edad puesto que en algunos casos el trastorno se ha iniciado varios años antes de que el niño sea evaluado y en la gran mayoría de los casos secundarios (familiares pesquisados a partir del probando) la descripción exacta de la edad de inicio no se conoce muy bien. Se analizaron nueve hipótesis mediante segregación compleja.

12

Citación del artículo: Lopera, F., Palacio, L., Jiménez, I., Villegas, P., Puerta, I., Pineda, D., Jiménez, M., ArcosBurgos, M. (2006). Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 1-19. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 13. 02. 2006

Arbitrado 24. 03.2006

Aprobado 15.05.2006

**Tabla III.** Estimadores obtenidos mediante máxima verosimilitud con diferentes restrictores de algunos parámetros (entre parentésis).

Parametros	d	t	q	H	Z	t1	t2	t3	2ln(L)+C
<b>Hipótesis</b>									
<b>Sin transmisión q=H=O) esporádica</b>	(0)	(0)	(0)	(0)	(1,0)	-	-	-	358,42
<b>Multifactorial</b>									
<b>Sin efecto cohorte</b>	(0)	(0)	(0)	0,99	(1,0)	-	-	-	201,73
<b>Locus mayor</b>									
<b>Dominante</b>	(1)	3,8	0,03	(0)	(1,0)	(1,0)	(0,5)	(0)	172,28
<b>Codominante</b>	(0,5)	7,4	0,03	(0)	(1,0)	(1,0)	(0,5)	(0)	172,80
<b>Recesivo</b>	(0)	3,8	0,24	(0)	(1,0)	(1,0)	(0,5)	(0)	224,4 3
<b>'d' irrestricto</b>	0,6	6,6	0,03	(0)	(1,0)	(1,0)	(0,5)	(0)	172,80
<b>Modelo mixto</b>									
<b>'d' irrestricto</b>	0,3	10,0	0,03	0,007	(1,0)	(1,0)	(0,5)	(0)	172,88
<b>'d' y 't' irrestrictos</b>	0,3	8,5	0,03	0,007	(1,0)	(1,0)	0,26	(0)	164,60
<b>Sin efecto de gen mayor</b>									
<b>ts iguales</b>	0,3	8,5	0,03	0,007	(1,0)	0,97	0,97	0,97	354,10

**Fuente:** Autores

En la tabla III se presentan los estimadores obtenidos mediante máxima verosimilitud con diferentes restricciones de algunos parámetros (entre paréntesis). Los valores de  $2\ln(L)+C$  para cada hipótesis se compararon entre sí mediante una prueba de razones de verosimilitud, la cual se distribuye como una  $\chi^2$  con 'n' grados de libertad, donde 'n' es igual

13

Citación del artículo: Lopera, F., Palacio, L., Jiménez, I., Villegas, P., Puerta, I., Pineda, D., Jiménez, M., ArcosBurgos, M. (2006). Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 1-19. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 13. 02. 2006

Arbitrado 24. 03.2006

Aprobado 15.05.2006

a la diferencia de parámetros iterados entre las dos hipótesis. El modelo de no transmisión hereditaria o modelo de efecto de cohorte (modelo 1) fue rechazado cuando se comparó con los modelos de transmisión multifactorial y de gen mayor con 'd' no restringido (modelos 2 y 6) ( $c21df= 156,69$ ,  $p < 0,0001$  y  $c23df= 185,62$ ,  $p < 0,0001$ , respectivamente). El modelo multifactorial (modelo 2) fue rechazado cuando se comparó con el modelo de locus mayor con 'd' irrestricto (modelo 6) ( $c22df= 28,93$ ,  $p < 0,0001$ ). El modelo de inexistencia de componente de locus mayor en el modelo mixto (modelo 2 frente a modelo 8) fue rechazado ( $c24df= 37,13$ ,  $p < 0,0001$ ), lo que plantea la existencia de un componente de gen mayor. Dentro de los modelos de gen mayor (modelos 3, 4 y 5), sólo el modelo de gen mayor con herencia recesiva pudo rechazarse cuando los tres modelos se compararon con el modelo de gen mayor con 'd' no restringida ( $c21df= 51,63$ ,  $p < 0,0001$ ). Puede observarse que los valores de verosimilitud de los modelos dominante y codominante (modelos 3 y 4) fueron muy similares a los obtenidos para el modelo general de locus mayor (modelo 6). El modelo de no transmisión de componente poligénico (modelo 6 frente a modelo 7) ( $c21df= 0,08$ ,  $p > 0,05$ ) no pudo ser rechazado, lo que plantea la inexistencia de componente multifactorial. Es evidente que la verosimilitud del modelo general de locus mayor (modelo 6) es casi idéntica al modelo general (modelo 7); no obstante, cuando se itera el parámetro  $t2$  (modelo 8), se observa que la verosimilitud es significativamente menor que la del modelo 7 ( $c21df= 8,28$ ,  $p < 0,005$ ), lo cual plantea la existencia de epistaxis sobre el locus mayor, teniendo en cuenta que el valor de  $t2$  es significativamente menor de 0,5. El modelo de no transmisión de efecto mayor ( $t1 = t2 = t3$ ) (modelo 9) fue rechazado ( $c22df= 189,5$ ,  $p < 0,0001$ ), lo que corrobora la existencia de locus mayor. Así pues, la contrastación de los diferentes modelos mediante el análisis de segregación compleja plantea que el mejor modelo es el de locus

mayor sin componente ambiental. De acuerdo con el modelo más general, la frecuencia del alelo de susceptibilidad para desarrollar DDA es de 0,03 (modelo 8). Al comparar los modelos de gen mayor sólo se pudo rechazar el modelo recesivo. La dominancia del gen es de 0,3 y probablemente está sometido a efectos epistáticos o a variaciones en la expresividad, teniendo en cuenta que cuando  $t_2$  fue iterado en el modelo general su maximización en el valor de 0,26 fue significativamente menor del modelo que predetermina a  $t_2$  en 0,5.

### **Discusión**

Los resultados del análisis de segregación compleja realizados sobre estas familias nucleares seleccionadas a partir de individuos afectados de DDA muestran claramente la existencia de un gen mayor que explica más del 99,99% de la varianza del fenotipo DDA (estimación de heredabilidad en el modelo mixto general, modelo 8, de 0,007%).

Este gen, de acuerdo con la contrastación de los modelos de gen mayor (modelos 36), posee características dominantes o codominantes –aspecto que no se pudo discriminar– y tiene una penetrancia del 30%, como se observa en la maximización del parámetro ‘d’ en el modelo general (modelo 8). La frecuencia del gen en la población es del 3%, lo que nos permite establecer por medio del teorema de Hardy-Weinberg que la población afectada es:  $p^2+2pq = (0,03)^2 + 2(0,03)(0,97) = 0,0591$ , es decir, una estimación cercana al 6% de la población general. Por último, es probable que este gen esté sometido a efectos epistáticos o interacciones genéticas con otros genes teniendo en cuenta que los valores de  $t_2$  son significativamente menores de 0,5 en el modelo más general. Es necesario tener

precaución en la interpretación de los resultados. Existen dos problemas fundamentales cuando se intentan definir las causas etiológicas del DDA. El primer problema está relacionado con la heterogeneidad fenotípica del síndrome per se, el cual cuenta con numerosos subtipos que pueden describirse como un espectro de alteraciones de la atención. Este problema se torna más grave cuando se le asocian una heterogeneidad de instrumentos diagnósticos que introducen nuevas formas diagnósticas y por ende nuevos fenotipos. Debemos advertir que no estamos considerando una serie de trastornos de la conducta y del afecto asociados significativamente al DDA como, por ejemplo, el trastorno por falta de recompensa, la susceptibilidad al abuso de sustancias, entre otras; si incluyéramos esta serie de cuadros, el problema sería intratable. El segundo problema está directamente relacionado con la evaluación de las familias. El inconveniente surge cuando se realiza el interrogatorio de los padres con la finalidad de determinar su estado de normalidad o afección y la identificación de otros familiares afectados. En este momento, el individuo entrevistado debe trasladarse a su etapa infantil y por tanto pueden existir muchos sesgos cuando se le interroga. En muchas ocasiones, este sesgo resulta de omitir información por vergüenza o, por el contrario, porque se admite la existencia del problema con la finalidad de encontrar una respuesta al trastorno que padece el niño. De todas maneras, este problema resulta difícil de solucionar y, por tanto, siempre deberá tenerse en cuenta en la realización de estudios de este tipo. Creemos que la definición de afectados por este método tiene muy poca validez pero una buena confiabilidad, dado que la definición de los casos la realizó un solo profesional con amplia experiencia clínica. Sobre este aspecto se han publicado varios artículos donde se demuestra que, a pesar de los problemas de identificación del DDA en adultos, la confiabilidad y validez del diagnóstico es significativa [1517]. Estos estudios han demostrado

Citación del artículo: Lopera, F., Palacio, L., Jiménez, I., Villegas, P., Puerta, I., Pineda, D., Jiménez, M., ArcosBurgos, M. (2006). Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 1-19. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 13. 02. 2006

Arbitrado 24. 03.2006

Aprobado 15.05.2006

que, cuando se asocian a los estudios familiares, los análisis de respuestas a tratamientos específicos y los estudios de anormalidades en la estructura y función cerebral, la consistencia y convergencia clínica que apoya el diagnóstico realizado mediante una evaluación clínica estructurada de los padres es fuerte. Finalmente, pensamos que estos resultados avalan la búsqueda de un gen mayor o genes mayores por diferentes métodos de cartografía genética.

### Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994. p. 39128.
2. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 97887.
3. Arnold LE, Jensen PS. Attention deficit disorders. In Kaplan H, Sadock B, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 2295310.
4. Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity. II. The etiologic role of genes, family relationships, and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 691709.
5. Nadder TS, Silberg JL, Eaves LJ, Maes HH, Meyer JM. Genetic effects on ADHD symptomatology in 7 to 13 yearold twins: results from a telephone survey. *Behav Genet* 1998;

28:

8399.

6. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 4315.

7. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a familybased approach. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 3841.

8. Bravo ML, Valenzuela CY, ArcosBurgos, M. Polymorphisms and phyletic relationships of the paisa community from Antioquia (Colombia). *Gene Geogr* 1996; 10: 117.

9. Parsons JJ. Antioqueño colonization in western Colombia. Berkeley: University of California Press; 1949.

10. Jiménez I, Mora O, López G, Jiménez ME, Zuluaga L, Isaza R, et al. Idiopathic epilepsy with generalized tonic clonic seizures in Antioquia, Colombia: is the joint Amerindian and Negroid racial admixture the cause of its high prevalence? *Biol Res* 1996; 29: 297304.

18

Citación del artículo: Lopera, F., Palacio, L., Jiménez, I., Villegas, P., Puerta, I., Pineda, D., Jiménez, M., ArcosBurgos, M. (2006). Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 1-19. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 13. 02. 2006

Arbitrado 24. 03.2006

Aprobado 15.05.2006

11. Simpson SP. Estimating the ascertainment probability from the number of ascertainment per proband. *Hum Hered* 1983; 33: 1038.
12. Lalouel JM, Rao DC, Morton NE, Elston RC. A unified model for complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 81626.
13. Lalouel JM, Morton NE. Complex segregation analysis with Pointer. *Hum Hered* 1981; 31: 31221.
14. Morton NE. Genetic tests under incomplete ascertainment. *Am J Hum Genet* 1959; 11: 116.
15. Spencer T, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 7): 5968.
16. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Russell R. Bipolar and antisocial disorders among relatives of ADHD children: parsing familial subtypes of illness. *Am J Med Genet* 1998; 81: 10816.
17. Faraone SV, Biederman J, Mick E. Symptom reports by adults with attention deficit hyperactivity disorder: are they influenced by attention deficit hyperactivity disorder in their children? *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 5834.