



DR. RAMOS-QUIROGA

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

GUIÓN DE LA UNIDAD COMPLEMENTARIA:

ETIOPATOGENIA DEL TDAH

FACTORES AMBIENTALES Y TDAH

FISIOPATOLOGÍA DEL TDAH

BASES GENÉTICAS DEL TDAH

1.1. ETIOPATOGENIA DEL TDAH

Inicialmente, las hipótesis sobre la etiología del trastorno se centraron en la existencia de un posible daño cerebral, considerándose como causas principales lesiones producidas en el momento del parto (hipoxia) o una encefalopatía prenatal. Los signos neurológicos menores que mostraban los pacientes apoyaban estas hipótesis, así como los síntomas de hiperactividad que manifestaban los pacientes epilépticos o los niños con intoxicaciones por plomo (Barkley 2006b). En la actualidad el TDAH se considera un trastorno de origen multifactorial, donde juegan un papel importante los factores genéticos y ambientales.



1.1.1. Factores ambientales y TDAH

Se considera que los factores ambientales explican alrededor del 20-30% de la varianza del TDAH. Se han observado diferentes factores ambientales biológicos relacionados con la presencia del trastorno como la contaminación por plomo, el consumo de nicotina o alcohol durante el embarazo y las complicaciones del embarazo y el parto, como el bajo peso al nacer. Asimismo, los factores ambientales de adversidad psicosocial también se han asociado a la presencia de TDAH (Faraone and Biederman 1998; Spencer et al. 2007b).

La contaminación por plomo se ha asociado a una mayor distractibilidad, hiperactividad, inquietud y un bajo funcionamiento intelectual (Needleman 1982). La participación del plomo en la etiología del TDAH tiene una importancia menor, ya que no explicaría la mayor parte de casos de TDAH (Faraone and Biederman 1998). En cambio, el consumo de nicotina o alcohol durante el embarazo se produce con mayor frecuencia en la población general, por lo que también tiene un interés a nivel de salud pública (Knopik 2009). Diferentes estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han observado que el consumo de nicotina durante el embarazo es un factor de riesgo independiente para presentar un TDAH (Fung and Lau 1989; Langley et al. 2007; Mick et al. 2002; Milberger et al. 1996; Thapar et al. 2003; Tizabi et al. 1997; van de Kamp and Collins 1994). En un metaanálisis se ha calculado que el consumo de nicotina durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo (OR: 2,39) de que el hijo manifieste un TDAH (Langley et al. 2005). Por otra parte, el riesgo de presentar la descendencia un TDAH o un trastorno disocial, asociado al consumo de nicotina durante el embarazo, es independiente para ambos trastornos (Button et al. 2005). El consumo de alcohol también se ha implicado con el riesgo de TDAH (O'Malley and Nanson 2002), aunque la revisión de Linnet et al. no halló una relación tan clara con el consumo de alcohol durante el embarazo, como la observada con el de nicotina (Linnet et al. 2003). También se ha asociado a un mayor riesgo de síntomas de hiperactividad-impulsividad en la descendencia de mujeres con



fenilcetonuria que presentaron unos niveles elevados de fenilalanina (Antshel and Waisbren 2003).

Las complicaciones del embarazo y el parto, como la eclampsia, la duración del parto, el estrés fetal, el parto con fórceps, el bajo peso al nacer o las hemorragias antes del parto, parecen predisponer a la aparición de un TDAH, ya que pueden ocasionar una situación de hipoxia, así como también, la menor edad y la mala salud de la madre (Barkley 2006b; Claycomb et al. 2004; Milberger et al. 1997; Sprich-Buckminster et al. 1993; Strang-Karlsson et al. 2008). En el trabajo de Sharp et al. se estudiaron 297 parejas de gemelos monocigotos con la finalidad de encontrar factores de riesgo ambientales asociados al TDAH (Sharp et al. 2003). Se reclutaron un total de 10 casos de un sólo hermano afectado de TDAH, observándose que el gemelo afectado de TDAH tenía más riesgo de presentar un bajo peso al nacer o complicaciones durante el parto. El mayor nivel de estrés psicológico de la madre durante el embarazo también se ha asociado a la presencia de TDAH (Linnet et al. 2003). Otros factores que se habían propuesto en el pasado, como la dieta, el consumo excesivo de azúcar o los aditivos alimentarios no se han sustentado a través de estudios sistemáticos (Spencer et al. 2007b; Wolraich et al. 1995).

Dentro de las causas ambientales, también se han relacionado con el TDAH las adversidades psicosociales. A partir de los estudios de Rutter, se definieron seis factores de riesgo en el marco del ambiente familiar que se asociaban a un mayor riesgo de alteraciones mentales en la infancia: desacuerdo matrimonial grave, clase social baja, familia numerosa, delincuencia paterna, trastornos mentales maternos y hogar adoptivo (Rutter et al. 1975). Ninguno de los anteriores factores de forma aislada implicaba un mayor riesgo para padecer un trastorno mental, pero si se producían por lo menos dos factores (cualquiera de ellos) al mismo tiempo, el riesgo de psicopatología se cuadruplicaba, por lo que existía un riesgo interactivo. Los anteriores factores de Rutter se han asociado a la presencia de TDAH (Biederman et al. 1995b). En otros estudios se ha observado una



asociación con baja formación académica de la madre, clase social baja y ser una familia monoparental (Barkley et al. 1990a). La presencia de psicopatología parental, sobre todo por parte de la madre, también se ha relacionado con mayor frecuencia en los niños con TDAH (Biederman et al. 1995b). No está claro el papel que puede tener la exposición a violencia durante la infancia, como factor de riesgo de TDAH, aunque teóricamente podría significar un riesgo, por las alteraciones que se producen en la plasticidad cerebral (Spencer et al. 2007b). Según Faraone et al. estos factores psicosociales no parecen ser específicos para el TDAH, ya que son factores de riesgo comunes entre los trastornos psiquiátricos (Faraone and Biederman 1998). Más bien, se comportarían como factores de predisposición ante una vulnerabilidad biológica o como agravantes del curso del trastorno.

1.1.2. Fisiopatología del TDAH

Los estudios de neuroimagen cerebral y los trabajos de neurofisiología realizados durante los últimos 25 años han aportado un mejor conocimiento de la neurobiología del TDAH a lo largo de la vida. Los resultados que se han observado son consistentes con la hipótesis de que el TDAH es un síndrome fronto-subcortical (Biederman 2005; Bush et al. 2005). A pesar de ello, los mecanismos neurobiológicos subyacentes al TDAH todavía no se conocen con exactitud. Los resultados de las investigaciones llevadas a cabo indican que las alteraciones en el sistema dopaminérgico son cruciales en la fisiopatología del TDAH, pero la naturaleza exacta de tales alteraciones todavía está por resolver (Volkow et al. 2007a). Estudios genéticos, preclínicos y clínicos apuntan hacia una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica y/o noradrenérgica, lo que se ve corroborado por la efectividad clínica de fármacos psicoestimulantes, como el metilfenidato o las anfetaminas, que proporcionan notables mejoras en la impulsividad, inatención e hiperactividad (Faraone et al. 2002; Franke et al. 2008; Russell 2007a).



1.1.2.1. Modelos fisiopatológicos del TDAH

En el año 1971, se propuso que los síntomas del TDAH eran debidos a una disfunción de los circuitos fronto-límbicos (Satterfield and Dawson 1971). Los autores sugirieron que un bajo control inhibitorio del córtex prefrontal sobre las funciones límbicas podría derivar en un TDAH. Los resultados de un estudio reciente con pacientes adultos apoyan la implicación de los núcleos de la base y el sistema límbico en el TDAH, ya que muestran un descenso de la actividad dopaminérgica en el núcleo caudado y en regiones límbicas (Volkow et al. 2007b). La hipótesis prefrontal del TDAH relaciona el trastorno con el córtex prefrontal dorsolateral, que se asocia con la capacidad de organización, planificación, con la memoria de trabajo y con disfunciones de la atención. Mientras que las alteraciones orbitales se han relacionado con la desinhibición social y trastornos del control del impulso (Spencer 2007). En la actualidad se considera clave en la comprensión biológica del trastorno la red neuronal fronto-subcortical-cerebelosa. Su correcto funcionamiento es crítico para las funciones ejecutivas y la regulación de las respuestas conductuales, como el control motor, la alerta, la atención y la inhibición (Berquin et al. 1998; Hale et al. 2000). También se ha sugerido considerar otras redes neuronales implicadas en la lateralización de la conectividad interhemisférica (Roessner et al. 2004). Por tanto, las disfunciones cerebrales del TDAH pueden implicar diferentes circuitos sin que necesariamente se afecten las funciones ejecutivas. Así, se ha propuesto que algunos pacientes también presentarían alteraciones en la motivación, en la coordinación motora y en la percepción del tiempo (Banaschewski et al. 2005).

Se ha desarrollado un nuevo modelo explicativo de la fisiopatología del TDAH, conocido como el modelo dual de las funciones ejecutivas (FE) cognitivas y motivacionales (Sonuga-Barke 2005). Las FE cognitivas se refieren a procesos cognitivos que se ocupan de la conducta dirigida a objetivos, planificación y



ejecución de tareas. Las FE motivacionales se relacionan a procesos de recompensa e impulso en la realización de acciones. Las FE cognitivas se han relacionado con un circuito cerebral dopaminérgico dorsal, mientras que las FE motivacionales se han asociado a un circuito ventral mesolímbico, también dopaminérgico, que conectaría el córtex prefrontal y el estriado.

Figura 1. Modelo funciones ejecutivas

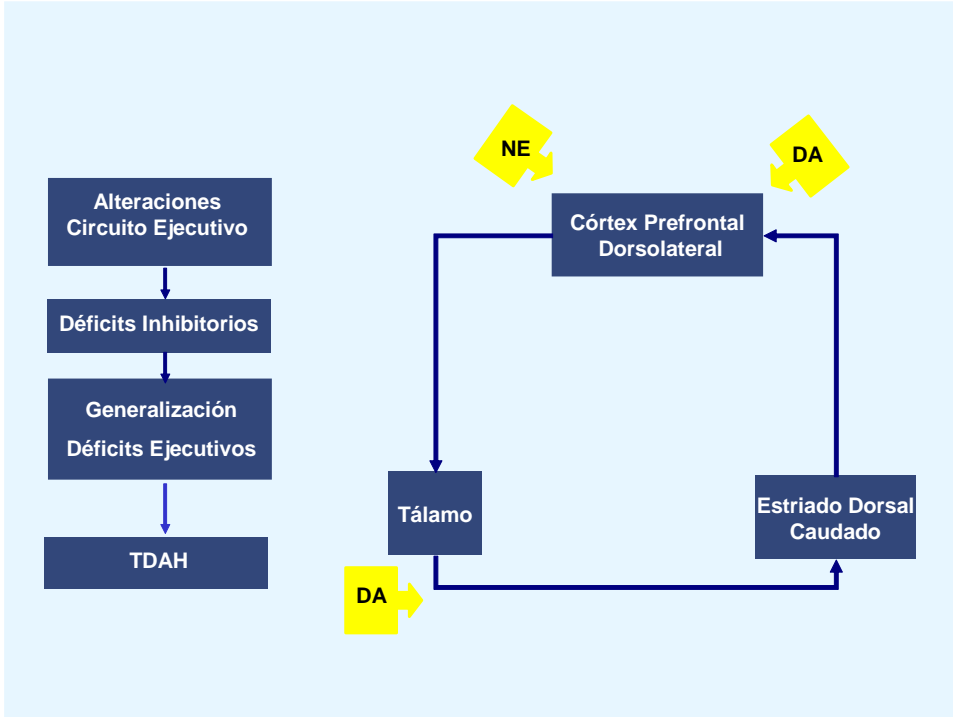
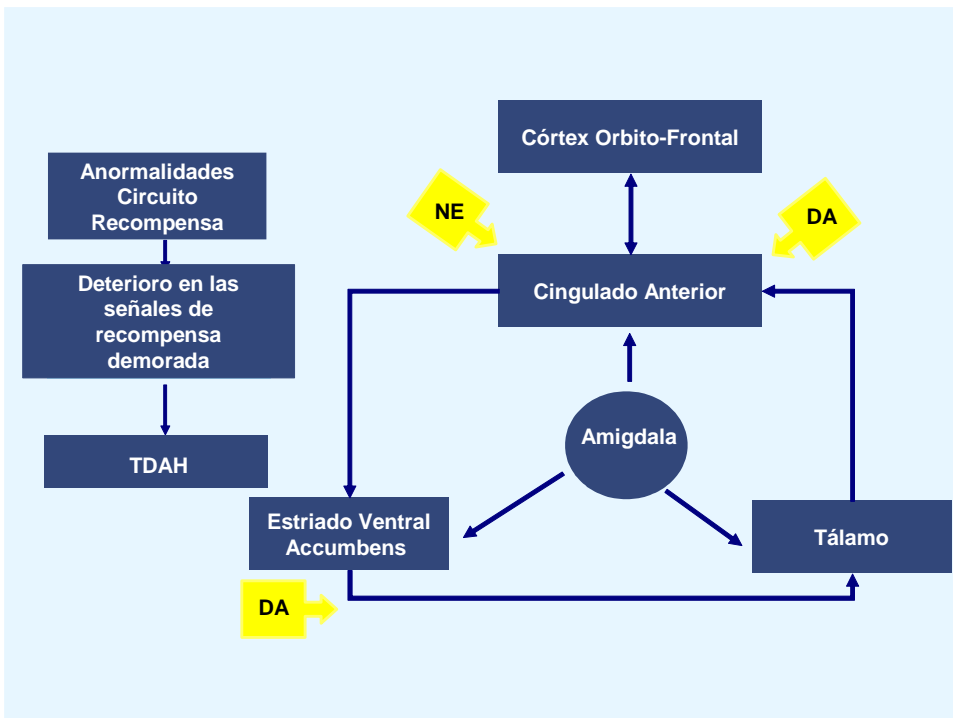


Figura 2. Modelo motivacional





En este sentido, el modelo dual propone alteraciones en estos circuitos, que clásicamente se consideraban funcional y anatómicamente distintos. Sin embargo, actualmente se ha observado que la información se puede propagar de un circuito a otro a través de conexiones talámico-córtico-talámicas (Zahm 1999) y estriado-nigro-estriatales (Haber et al. 2000) ofreciendo así una explicación anatómica a la influencia que ejercen las FE motivacionales sobre las cognitivas y viceversa (Sonuga-Barke 2005). De ahí que se suponga que funcionalmente los procesos de las FE motivacionales y los de las FE cognitivas se influyen mutuamente.

La mayor parte de las investigaciones neuropsicológicas y de neuroimagen, tanto en adultos como en niños, se han dirigido al estudio de las FE cognitivas, que se han considerado como la sintomatología neuropsicológica central, y para algunos autores única, del TDAH. De estos estudios se deriva la existencia de importantes similitudes entre ambos grupos. Es decir, los adultos, al igual que los niños con TDAH presentan déficits neuropsicológicos en tareas de memoria de trabajo, atención sostenida y control inhibitorio (Frazier et al. 2004; Schoeclin and Engel 2005; Seidman et al. 1998; Tucha et al. 2008).

1.1.2.2. *Neuroimagen del TDAH*

Los trabajos de neuroimagen estructural han puesto de manifiesto que los niños con TDAH tienen una disminución del volumen cerebral total en comparación a los controles sin el trastorno (Carmona et al. 2005; Castellanos et al. 1996; Castellanos et al. 2002). Se ha calculado una reducción entre el 4,7% y el 5%. Los trabajos de neuroimagen estructural se han centrado en los circuitos implicados a nivel teórico en la fisiopatología del TDAH. Se ha observado una reducción del núcleo caudado, del globo pálido, del cerebelo y del cuerpo caloso (Berquin et al. 1998; Castellanos et al. 1994b; Durston et al. 2004; Tremols et al.

2008). Sin embargo, existen controversias sobre las diferencias de tamaño en función de la localización hemisférica (derecha o izquierda). Se ha observado una agregación familiar de las alteraciones estructurales, de forma que los familiares sin TDAH también presentan con mayor frecuencia las citadas alteraciones. En cambio, la reducción de tamaño del cerebelo parece ser exclusiva de los sujetos afectados, ya que los familiares sin el trastorno no muestran alteraciones del tamaño cerebelar (Castellanos et al. 2003; Durston et al. 2004). La combinación de estudios de neuroimagen estructural y de genética molecular han mostrado una relación entre el gen *DAT1*, que se expresa principalmente en los ganglios basales, y el volumen del núcleo caudado, y el gen *DRD4*, localizado fundamentalmente en el córtex prefrontal, y el volumen de la materia gris prefrontal, en pacientes con TDAH, sus familiares no afectados y los controles (Durston et al. 2005).

Respecto a los estudios de neuroimagen funcional, se ha observado mediante un trabajo con SPECT una hipoperfusión e hipofuncionamiento de las regiones estriatales en niños con TDAH en comparación con los controles (Lou et al. 1989). Precisamente, se ha propuesto como uno de los signos cardinales del trastorno, la disminución de la actividad estriatal. Mediante el empleo de la PET se han puesto de manifiesto en adultos con TDAH, diferencias en el metabolismo de la glucosa en el córtex prefrontal y premotor respecto al grupo control (Zametkin et al. 1990). La investigación de las bases biológicas del TDAH ha mostrado un especial interés por el funcionamiento del sistema dopaminérgico. En este sentido, se ha observado un incremento del 70% de la densidad del transportador presináptico de dopamina en adultos con TDAH respecto a los controles (Dougherty et al. 1999). Este aumento de la densidad parece modularse a la baja con el tratamiento con metilfenidato (Dresel et al. 2000; Krause et al. 2000).

La memoria de trabajo, la atención sostenida y el control inhibitorio son los procesos más utilizados en el estudio de la neuroanatomía funcional de los

adultos con TDAH (Bush et al. 1999; Bush et al. 2008; Rubia et al. 2000; Valera et al. 2005), obteniendo resultados muy similares a los observados en población infantil que apuntan a alteraciones frontoestriatales (Bush et al. 2005; Makris et al. 2008). Sin embargo, es difícil saber hasta qué punto los estudios en población infantil y en adultos son comparables, ya que el número de artículos publicados en TDAH adulto dista mucho de la enorme cantidad de investigaciones realizadas en TDAH infantil (Bush et al. 2005). Curiosamente, pese a que hay convergencia entre TDAH infantil y adulto en cuanto a los hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen funcional, se ha observado que ciertas alteraciones neuroanatómicas típicamente relacionadas con el TDAH se normalizan con la edad (Castellanos et al. 2002; Shaw et al. 2007), remarcando la necesidad de profundizar en el conocimiento de las bases cerebrales subyacentes a aquellos sujetos en los que el trastorno perdura en la vida adulta. Las técnicas de RM funcional han encontrado una disfunción del cíngulo anterior en adultos con TDAH mediante la realización del Test de Stroop. Los pacientes no activaban correctamente el cíngulo anterior en comparación a los controles (Bush et al. 1999). Diferentes trabajos con RM funcional muestran una hipofunción del córtex cíngulo anterior dorsal en el TDAH en tareas de control de la inhibición (Bush et al. 2005). Los resultados de los estudios de neuroimagen funcional son consistentes con los hallados en los estudios estructurales, implicando en la fisiopatología del TDAH la circuitería fronto-subcortical. En definitiva, puede afirmarse que el conocimiento de las bases neurales del TDAH adulto está todavía en sus inicios. Es más, no hay ningún estudio que haya abordado la interacción entre los circuitos de las FE cognitivas y motivacionales, a pesar de considerarse ya un eje central en los déficits del TDAH. De hecho, sólo se dispone de dos estudios que hayan examinado el circuito de las FE motivacionales aisladamente (Scheres et al. 2007; Strohle et al. 2008). Ambos hallaron una disminución en el estriado ventral que correlacionaba negativamente con los síntomas de hiperactividad e impulsividad, es decir, a mayor impulsividad menor activación del estriado ventral. Sin embargo la muestra de estos estudios era pequeña ($n < 12$) y los grupos no homogéneos en

cuanto a las variables de medicación.

Otro aspecto central en la comprensión de la fisiopatología del TDAH es la respuesta clínica a la administración de psicoestimulantes, como el metilfenidato, y su relación con la mejora de la sintomatología (O'Gorman et al. 2008). Se sabe que los efectos del metilfenidato son dependientes de cada individuo y parcialmente condicionados por el estado del sistema dopaminérgico (Ludolph et al. 2008). Volkow et al. demostraron que la amplitud y dirección de los efectos del metilfenidato en el metabolismo regional de la dopamina dependen del estado de los circuitos cerebrales de las FE cognitivas y motivacionales (Volkow et al. 1997). En consecuencia, la buena/mala respuesta del metilfenidato y la integridad de las FE cognitivas/motivacionales parecen tener la misma base bioquímica.

1.1.2.3. *Neurofisiología del TDAH*

Los estudios neurofisiológicos han sugerido diferencias entre pacientes con TDAH y controles en diferentes parámetros del EEG. El TDAH se asocia a un incremento de la onda theta, a un descenso de las ondas alfa y beta, y a un incremento del ratio theta/beta y theta/alfa (Barry et al. 2003a). Los trabajos con potenciales evocados indican que la amplitud de N2 y de P3 es menor en niños con TDAH que en los controles (Barry et al. 2003b; Overtom et al. 2002; Verbaten et al. 1994). Mediante la utilización de un actígrafo se ha observado que los adultos con TDAH en comparación a los controles, muestran mayor actividad durante el día y más problemas en el sueño (Boonstra et al. 2007). Los resultados de los estudios neuropsicológicos apoyan también la hipótesis de que existe una correlación entre las disfunciones ejecutivas y el TDAH, independientemente de la edad y del género (Boonstra et al. 2005).

Las áreas y circuitos cerebrales donde se han observado disfunciones en los pacientes con TDAH son especialmente ricas en catecolaminas, como dopamina

y noradrenalina. Estos neurotransmisores se han relacionado de forma directa con el mecanismo de acción de fármacos eficaces en el tratamiento del TDAH. Por otra parte, un modelo animal con ratas utilizado en el estudio del TDAH se basa en la producción de una lesión en las vías dopaminérgicas, mediante 6-hidroxidopamina, lo que provoca síntomas de hiperactividad en las ratas (Russell 2007b). En otros se emplea otro modelo que provoca disfunciones cognitivas, mediante una alteración en la neurotransmisión catecolaminérgica, a través de la administración crónica de dosis bajas de la neurotoxina (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP) (Faraone 2004).

Tanto la dopamina como la noradrenalina, son importantes para el funcionamiento correcto del córtex prefrontal y del cíngulo anterior, áreas relacionadas con la inhibición y con la atención (Biederman and Faraone 2005; Pliszka et al. 1996). A pesar de los resultados que relacionan estos dos neurotransmisores con el TDAH, los estudios centrados en los metabolitos catecolaminérgicos y las enzimas, tanto en suero como líquido cefalorraquídeo, muestran resultados dispares (Faraone and Biederman 1998; Pliszka et al. 1996; Zametkin and Rapoport 1987). Otros sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico y el nicotínico, también se han relacionado con el sistema dopaminérgico y el TDAH (Faraone and Biederman 1998; Livingstone et al. 2009; Winterer et al. 2007). En términos generales, se considera que en el TDAH existe una desregulación de las catecolaminas más que un déficit de las mismas. Así pues, se ha sugerido que el mal funcionamiento cognitivo de los sujetos con TDAH se debe a un estado hipodopaminérgico en el córtex prefrontal, mientras que la hiperactividad estaría asociada a un estado hiperdopaminérgico en el estriado (Solanto 2002). Por otra parte, podría existir un desequilibrio en la actividad relativa de las monoaminas, de forma que existiría una alta actividad dopaminérgica relativa a la actividad noradrenérgica y una baja actividad dopaminérgica relativa a la actividad serotoninérgica (Oades 2002).

1.1.3. Bases genéticas del TDAH

1.1.3.1. Estudios de heredabilidad

A pesar de las investigaciones realizadas y del conocimiento de factores asociados a la presencia del TDAH, en la actualidad las causas del TDAH no se conocen. Aun así, existe una fuerte evidencia de que el TDAH tiene un marcado componente genético (Wallis et al. 2008). Se considera que el TDAH es un trastorno complejo con una base poligénica, donde la contribución aditiva de varios genes de efecto menor puede intervenir en la expresión del trastorno y a la vez interaccionar con los factores ambientales descritos en el anterior apartado (Comings et al. 2000; Thapar et al. 2007a). Así, la acción combinada de variantes polimórficas funcionales en un cierto número de genes crearía una susceptibilidad al trastorno que no se expresaría en todos los ambientes (Bayes et al. 2005). Las evidencias sobre la elevada influencia de los factores genéticos en el TDAH se derivan de estudios familiares, estudios de gemelos y estudios de adopción (Faraone et al. 1991; Faraone and Doyle 2000; Ramos-Quiroga et al. 2007; Shelton et al. 2007; Thapar et al. 1999).

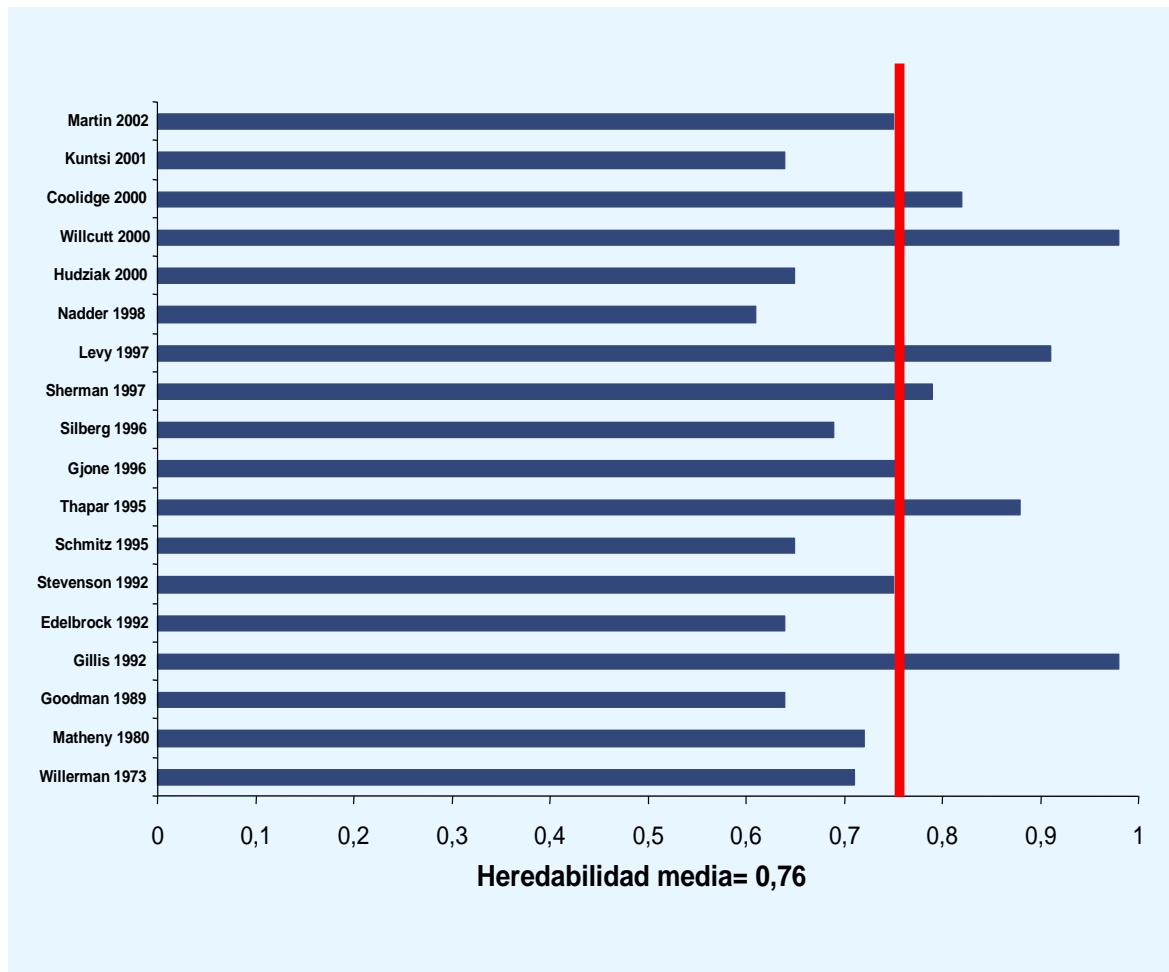
Los **estudios familiares** detectan una mayor frecuencia de TDAH en familias donde hay un miembro afectado con el trastorno que en aquellas sin miembros con TDAH. Los familiares de primer grado (padres o hermanos) de pacientes con TDAH muestran un riesgo incrementado de presentar también el trastorno (Biederman et al. 1992; Biederman et al. 1990a; Biederman et al. 1991a; Cantwell 1972; Faraone et al. 1991; Frick 1991; Hechtman 1996; Manshadi et al. 1983; Morrison and Stewart 1971; Pauls et al. 1986; Schachar and Wachsmuth 1990; Welner et al. 1977). Los estudios muestran que los hermanos o padres de pacientes tienen un riesgo incrementado de TDAH, con un rango de, entre dos y ocho veces más que los sujetos sin familiares con el trastorno (Faraone and Biederman 1998). En el mismo sentido, se ha descrito que los hermanastros de pacientes con TDAH presentan un menor riesgo de TDAH en comparación a los

hermanos con ambos padres biológicos comunes, lo que apoya la idea de una mayor influencia genética en el TDAH que no ambiental (Goodman and Stevenson 1989b). De forma global, el riesgo relativo de TDAH en los familiares de primer grado de los pacientes con el trastorno es entre 4,0 y 5,4 (Faraone et al. 2000c).

Los **estudios genéticos con gemelos** se iniciaron con el objetivo de poder dilucidar mejor la base genética del trastorno, ya que los estudios familiares no pueden discernir si es el ambiente familiar o los factores genéticos, lo que predispone en mayor o menor medida a la aparición de un TDAH. Estos estudios han demostrado de forma consistente una significativa participación de los factores genéticos en la varianza del TDAH y han permitido conocer el grado de heredabilidad del trastorno (Faraone et al. 2005; Thapar et al. 2007b). Los estudios de gemelos ofrecen valores de concordancia entre el 50% y el 80% en gemelos monozigóticos, y del 30-40% en gemelos dizigóticos, (Ramos-Quiroga et al. 2007; Thapar et al. 2007b). Las diferencias que se observan entre los estudios pueden estar principalmente determinadas por los instrumentos de evaluación utilizados y no tanto por diferencias reales en la heredabilidad (Derks et al. 2008; Hay et al. 2007; Polderman et al. 2007).

En un análisis conjunto de 20 estudios sobre gemelos, realizados en diferentes contextos culturales, se ha estimado la heredabilidad del TDAH en un 76% (Faraone et al. 2005). Esto supone que el TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor heredabilidad, como se puede observar en la Figura 4.

Figura 3. Heredabilidad del TDAH



Se ha descrito una mayor heredabilidad para los síntomas de hiperactividad-impulsividad (88%) que para los de inatención (79%) (McLoughlin et al. 2007). Estos resultados están en la misma línea que otros trabajos (Goodman and Stevenson 1989a; Waldman 1996). Los estudios poblacionales con gemelos han permitido observar que existe una sobreposición a nivel genético de los síntomas de inatención y los de hiperactividad; ambas dimensiones comparten factores genéticos y a la vez presentan diferencias genéticas (McLoughlin et al. 2007). También han aportado evidencias sobre la importancia del estudio de endofenotipos, ya que en hermanos gemelos dizigóticos discordantes para el TDAH (uno presenta el trastorno y el otro no) se ha observado que los hermanos



sanos presentan un peor rendimiento en funciones ejecutivas que los sujetos controles sanos (Bidwell et al. 2007).

Los **estudios de adopción** también han encontrado una etiología genética en el TDAH. Si los estudios con gemelos permiten estudiar mejor la predisposición genética con respecto a los trabajos familiares, los de adopción han permitido observar cómo los factores ambientales tienen un menor peso respecto a la carga genética. Los resultados han sido congruentes con los anteriores estudios, observándose una alta implicación de los factores genéticos. La frecuencia del TDAH es mayor en los familiares biológicos de los sujetos con TDAH que en los familiares adoptivos (Alberts-Corush et al. 1986; Cantwell 1975; Cunningham et al. 1975; Morrison and Stewart 1973; Sprich et al. 2000). En el estudio de Sprich et al. se observó que el 6% de los padres adoptivos de niños con TDAH cumplían criterios de TDAH, mientras que la frecuencia fue del 18% en los padres biológicos y del 3% en los padres biológicos del grupo control (Sprich et al. 2000). Según algunos autores, una limitación de estos estudios es el pequeño tamaño de las muestras incluidas pero, a pesar de ello, los resultados son similares a los estudios familiares y de gemelos, poniendo de manifiesto una alta contribución de los factores genéticos en el TDAH (McMahon 1980; Thapar et al. 2007b).

Los estudios genéticos que se han comentado (familiares, gemelos y adopción), a parte de demostrar la contribución de factores genéticos en el TDAH, han aportado evidencias de la validez del diagnóstico del TDAH en adultos. Como sugieren algunos autores, si el diagnóstico del TDAH en adultos es válido, es de esperar que los hijos de adultos con TDAH muestren un riesgo más elevado de presentar TDAH (Faraone et al. 1999b). En diferentes estudios se ha observado un mayor riesgo de padecer el trastorno en hijos de adultos con TDAH que entre familiares de niños con TDAH (Biederman et al. 1995a; Manshadi et al. 1983). Por ejemplo, los hijos de adultos con TDAH presentaron en un 57% de los casos TDAH y los hermanos de niños con el trastorno un 15% (Biederman et al. 1995a). De alguna forma, los pacientes que evolucionan hasta la edad adulta con el



trastorno parecen exhibir una mayor carga genética que aquellos en los que el TDAH remite en la adolescencia (Biederman et al. 1998a). En un estudio se observó que los padres de niños con TDAH persistente en la adolescencia presentaban un riesgo 20 veces superior de presentar TDAH respecto a los padres de los controles, mientras que en los que el trastorno remitía en la adolescencia, los padres presentaban un riesgo de TDAH sólo 5 veces superior al grupo control. En el mismo sentido, los hermanos de sujetos con TDAH persistente muestran un riesgo 17 veces superior al grupo control de tener el trastorno y en los que el TDAH remite con la edad, los hermanos presentan un riesgo 4 veces superior a los hermanos del grupo control (Faraone et al. 2000c). Por otra parte, en las familias en que existen adultos con TDAH, se observa una mayor agregación familiar (Faraone et al. 2000a)

La implicación de los factores genéticos en la etiología del TDAH parece evidente según los resultados de los trabajos que se han comentado. El siguiente aspecto a revisar son las aportaciones de los **estudios de genética molecular**. Durante los últimos años ha existido una importante proliferación de trabajos centrados en la identificación específica de polimorfismos genéticos o de loci génicos implicados en el TDAH. Existen diferentes metodologías para este fin, como los estudios de asociación y los estudios de ligamiento.

1.1.3.2. *Estudios de asociación*

Los **estudios de asociación** son métodos no paramétricos que permiten la identificación de los genes de susceptibilidad implicados en las enfermedades complejas. Se utilizan en el análisis de polimorfismos situados en genes candidatos, en regiones cromosómicas de interés (p.ej. segmentos genómicos que han sido previamente identificados como candidatos mediante estudios de ligamiento genético) o incluso cubriendo la totalidad del genoma. Este tipo de estrategias se basan en la comparación mediante tablas de contingencia de las



frecuencias alélicas o genotípicas de un determinado marcador entre un grupo de individuos afectos y un grupo de controles no emparentados. En este caso se habla de estudios de asociación de tipo caso-control o poblacional. Existe otra modalidad de asociación, los estudios de tipo familiar, que difieren en el tipo de muestras utilizadas (individuo afecto y progenitores) y en la comparación que se lleva a cabo (alelos de los progenitores que se transmiten al individuo afecto vs alelos no transmitidos). Los estudios de asociación con genes candidatos requieren un conocimiento previo de las bases biológicas del trastorno, lo que puede significar una limitación. Por este motivo, y gracias a los avances tecnológicos, se han desarrollado durante los últimos años los **estudios de asociación a escala genómica (GWAS, Genome-Wide Association Studies)**. Los GWAS permiten la identificación de factores de riesgo genético sin una hipótesis previa de los mecanismos patogénicos subyacentes, mediante el estudio de centenares de miles o millones de SNPs que cubren prácticamente la totalidad del genoma humano (Albayrak et al. 2008; Neale et al. 2008).

Desde la publicación en el año 1995 del primer estudio de asociación con genes candidatos en TDAH, se han publicado múltiples estudios (Cook et al. 1995; Faraone et al. 2005). En un primer momento el interés se centró en el sistema dopaminérgico, en concreto el gen del transportador de dopamina (*DAT1*) y en el receptor D4 de dopamina (*DRD4*), por su implicación en el mecanismo de acción de los psicoestimulantes empleados en el tratamiento del TDAH (Cook et al. 1995; LaHoste et al. 1996). Posteriormente se han estudiado otros genes (*DRD5, DRD3, DRD2, DRD1, TH, DDC, COMT, DBH, 5-HTTLPR, 5-HTR1B, 5-HTR2A, SNAP-25, TPH, MAOA, MAOB, NET1, ADRA1C, ADRA2A, ADRA2C, CHRNA47, CHRNA4, BDNF, GRIN1, 2A-D*) y se han ampliado los posibles sistemas de neurotransmisión implicados (Dorval et al. 2007; Waldman and Gizer 2006; Xu et al. 2007). En la Tabla 1 se muestran los resultados de diferentes metaanálisis y agrupación de estudios de los principales genes candidatos evaluados mediante estudios de asociación (Curran et al. 2005; Cheuk and Wong 2006; Faraone et al. 2001b; Faraone et al. 2005; Kent et al. 2002; Li et al.

2006a; Lowe et al. 2004; Maher et al. 2002; Purper-Ouakil et al. 2005; Thapar et al. 2007b).

Tabla 1. Resultados de los metaanálisis y agrupación de estudios de genes candidatos en el TDAH.

Gen	Autor	Diseño	N estudios	OR	IC 95%	p
DRD4 48bp VNTR						
	Faraone 2001	CC	8	1,9	1,5 - 2,2	<0,001
	Faraone 2001	EF	14	1,4	1,1 - 1,6	0,02
	Maher 2002	EF	13	1,41	1,20 - 1,64	0,00002
	Faraone 2005	EF	NA	1,13	1,03 - 1,24	NA
	Faraone 2005	CC	NA	1,45	1,27 - 1,65	NA
	Li 2006	EF y CC	33	1,34	1,23 - 1,45	2 x 10 ⁻¹²
DAT1 480bp VNTR						
	Purper-Ouakil 2005	NA	13	1,19	0,99 - 1,41	0,21
	Li 2006	EF y CC	23	1,04	0,98 - 1,11	0,20
	Maher 2002	EF	11	1,27	0,99 - 1,62	0,06
	Curran 2005	EF	9	1,15	NA	0,06
	Faraone 2005	EF	NA	1,13	1,11 - 1,59	NA
DRD5 148bp CA(n) marcador microsatélite						
	Li 2006	EF y CC	9	1,34	1,21 - 1,50	8 x 10 ⁻⁸
	Maher 2002	EF	5	1,57	1,25 - 1,96	0,00008
	Lowe 2004	EF	14	1,24	1,12 - 1,38	0,00005
COMT val^{88met}						
	Cheuk 2006	EF y CC	11	0,99	0,88 - 1,12	0,87
SNAP-25 (T1065G)						
	Faraone 2005	EF	NA	1,19	1,03 - 1,38	NA
5HTR1B (G861C)						
	Faraone 2005	EF	NA	1,44	1,14 - 1,83	NA
DβH						
	Faraone 2005	CC	NA	1,33	1,11 - 1,59	NA
5-HTTLPR						
	Faraone 2005	CC	NA	1,31	1,09 - 1,59	NA
	Kent 2002	EF	3	1,33	1,06 - 1,66	0,01

CC: caso-control; EF: estudios familiares; OD: odds ratio; IC: intervalo de confianza; NA: datos no aportados.
Tabla tomada de Thapar et al. 2007b.

Se han realizado un total de cinco GWAS en TDAH, aunque cuatro de ellos se basan en la misma muestra del consorcio IMAGE o International Multicentre ADHD GENetics (Brookes et al. 2006a), formada por 958 trios de padres e hijos caucásicos (Lasky-Su et al. 2008a; Lasky-Su et al. 2008b; Neale and Faraone 2008; Sonuga-Barke et al. 2008). El quinto trabajo es un GWAS de casos y controles basado en la técnica de mezcla de muestras de ADN o DNA pooling, que incluye 343 adultos caucásicos con TDAH y 304 controles. Los resultados de estos estudios no han hallado SNPs que superen los restrictivos niveles de

significación estadística que se precisan para los estudios a escala genómica (Lesch et al. 2008; Neale et al. 2008). A pesar de los resultados, se considera que este tipo de estudios son los que pueden aportar más datos respecto a la genética molecular del TDAH, cuando se disponga de muestras homogéneas de miles de pacientes. Esto será posible a partir de los grandes consorcios internacionales como el Psychiatric GWAS Consortium, que engloba a investigadores de 11 países y próximamente llevará a cabo un GWAS con más de 4.000 casos de TDAH.

1.1.3.3. Estudios de ligamiento genético

Los **estudios de ligamiento** tienen el objetivo de identificar *loci* genéticos de susceptibilidad en familias, típicamente con varios hijos afectados. De esta forma es posible conocer regiones cromosómicas específicas asociadas a la enfermedad y extrapolar los genes que se incluyen en ellas. De forma similar a los estudios de asociación genética, estos trabajos pueden centrarse en genes o regiones candidatas o, por el contrario, analizar el genoma completo, en cuyo caso no sería necesaria una hipótesis predeterminada o un conocimiento previo de la fisiopatología del trastorno. Los estudios de ligamiento se basan en la premisa de que los hermanos comparten el 50% de su genoma, que han heredado de sus padres, de forma que el hecho de que ciertos alelos sean compartidos con mayor frecuencia de la esperada por los hermanos afectados comparado con los sanos sugeriría la existencia de un *locus* o *loci* de susceptibilidad. La fuerza estadística del ligamiento genético se mide con el valor de LOD (*Logarithm of the odds* o logaritmo de probabilidades). Se considera que un LOD superior o igual a 3,6 es una evidencia definitiva de ligamiento y entre 2,2 y 3,6 es indicación de ligamiento sugestivo, por lo que valores inferiores a 2,2 no serían sugestivos de ligamiento (Albayrak et al. 2008). Estos estudios pueden servir de plataforma para posteriores estudios de asociación centrados en las regiones identificadas. La interpretación de los resultados estará limitada

por el tamaño de la cohorte en estudio y el tamaño del efecto de los genes subyacentes (Albayrak et al. 2008).

Se han publicado un total de nueve estudios de ligamiento a gran escala desde el año 2002, pero los resultados no han sido muy positivos, ya que los *loci* comunes entre ellos muestran una débil significación estadística (Neale et al. 2008; Zhou et al. 2008a; Zhou et al. 2008b). Probablemente ello es debido a varios factores, como las deficiencias en el tamaño muestral o la escasa capacidad de detectar factores genéticos de efecto menor (Neale et al. 2008; Wallis et al. 2008; Zhou et al. 2008b). Este último factor es especialmente relevante en el caso del TDAH, ya que seguramente se trata de un trastorno con una elevada heterogeneidad genética. Por ello, a pesar de los escasos resultados, los *loci* señalados pueden estar implicados en el TDAH a través de genes de efecto menor (Faraone et al. 2008). Por este motivo se ha realizado un metaanálisis de estudios de ligamiento a escala genómica (*genome scan meta-analysis*) de siete estudios publicados, donde se observó una asociación intensa con el *locus* 16q23 (Zhou et al. 2008b). En la Tabla 2 se muestran los diferentes estudios de ligamiento a escala genómica (Asherson et al. 2008; Hebebrand et al. 2006; Romanos et al. 2008; Thapar et al. 2007b; Zhou et al. 2008a) .

Tabla 2. Loci significativos en los estudios de ligamiento a gran escala

Cr.	Ogdie 2003, 2004, 2006	Bakker 2003	Arcos- Burgos 2004	Hebebrand 2006	Heiser 2007	Romanos 2008	Asherson 2008	Zhou 2008	Faraone 2008
1p36								3,5	
5p13	2,55 3,67*								
5q13						4,16			
5p17				2,59	2,57				
6q12	3,30								
7p13		3,04							
8q11									1,85
9q22							2,13		
14q12						3,30			
15q15		3,54							
15q21									1,81
16q23							3,1		
16p13	3,73								
17p11	3,63		1,42						

Valores en LOD (2,2-3,6: evidencia sugestiva, superior o igual a 3,6 evidencia definitiva); * combinadas las muestras de Ogdie y Barkker.



1.1.3.4. Interacción entre genes y ambiente

Durante los últimos años se ha incrementado el interés por reducir la heterogeneidad del TDAH, mediante el estudio de subgrupos clínicos, la identificación alternativa de fenotipos relacionados con el TDAH y de forma especial, el estudio de las **interacciones entre genes y ambiente** (Caspi et al. 2008; Nigg et al. 2005; Sonuga-Barke 2005; Thapar et al. 2007a). La relación recíproca que se puede observar entre genes y ambiente, puede significar que el aumento del riesgo de presentar un trastorno asociado con un gen se observe de forma más intensa para individuos expuestos a riesgos ambientales específicos (Rutter et al. 2006). Ello puede significar que una determinada relación de un gen con el trastorno se manifieste únicamente en los individuos expuestos a un factor ambiental concreto (Caspi et al. 2003; Kahn et al. 2003). En el TDAH se han realizado diferentes estudios que evalúan esta relación entre genes y ambiente. Se ha estudiado la interacción entre la exposición prenatal a nicotina (Becker et al. 2008; Kahn et al. 2003; Neuman et al. 2007) y alcohol (Brookes et al. 2006b) encontrándose una interacción entre los polimorfismos de genes dopaminérgicos y el aumento de los síntomas de TDAH. La exposición prenatal a nicotina también se ha relacionado con el gen *CHRNA4* del sistema nicotínico, observándose un mayor riesgo de presentar un TDAH tipo combinado de intensidad grave (Todd and Neuman 2007). Un estudio reciente evaluó la interacción entre polimorfismos de los genes *DRD4*, *DAT1*, *DRD5*, *5-HTT* y la asociación con TDAH y los consumos de tabaco y alcohol durante el embarazo y el bajo peso al nacer (Langley et al. 2008). No se observaron interacciones entre los genes y los factores ambientales estudiados. Sin embargo, los resultados sugieren que el bajo peso al nacer y el consumo de tabaco durante el embarazo pueden interactuar con los genes *DRD5* y *DAT1* y predisponer a la presencia de síntomas de conducta antisocial (Langley et al. 2008). El ambiente familiar también se ha postulado como un modulador del riesgo genético (Pressman et al. 2006; Propper et al. 2007; Sonuga-Barke et al. 2008; Van

Ijzendoorn and Bakermans-Kranenburg 2006; Waldman 2007). La relación existente entre los estresores vitales y los síntomas de TDAH ha mostrado resultados no concluyentes, observándose en algunos estudios una relación significativa con el gen *5-HTT* (Muller et al. 2008; Retz et al. 2008a), mientras que en otro estudio no se observó relación con los genes *COMT* y *NET* (Retz et al. 2008b). También se ha evaluado la asociación entre estresores vitales o adversidad psicosocial con el gen *DAT1*. Se ha descrito que los adolescentes que han crecido en ambientes con mayor adversidad psicosocial y que son portadores de los genotipos 10/10 o 6/6 para los polimorfismos de tipo VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats* o número variable de repeticiones en tándem) situados, respectivamente, en la región no traducida 3' o en el intrón 8 del gen *DAT1* muestran mayores puntuaciones de inatención e hiperactividad que los adolescentes con otros genotipos o que vivieron en condiciones sociales menos adversas. Estos resultados sugieren que el gen *DAT1* afecta únicamente a aquellos individuos expuestos a situaciones de adversidad social (Laucht et al. 2007).

1.1.3.5. Genética del TDAH en adultos

La mayor parte de estudios publicados en genética molecular del TDAH se ha realizado en muestras infantiles. Hasta la fecha había recibido poca atención en este campo la **persistencia del TDAH en adultos**. Sin embargo, durante los últimos dos años, se ha apreciado un notable incremento de las publicaciones centradas en TDAH de adultos. Se han llevado a cabo diversos estudios de asociación con genes candidatos y el GWAS anteriormente comentado. Habitualmente se han seleccionado genes y polimorfismos que se han visto previamente asociados en muestras infantiles, principalmente del sistema dopaminérgico. Así, el primer trabajo publicado con TDAH en adultos fue en el año 1997, observándose en un estudio de casos y controles una asociación significativa con un alelo de 7 repeticiones de 48-bp en un polimorfismo de tipo VNTR situado en el exón 3 del gen del receptor dopaminérgico D4 (*DRD4*)

(Sunohara et al. 1997). En otros estudios se ha replicado la asociación con este alelo del gen *DRD4* en adultos (Faraone et al. 1999a; Muglia et al. 2000). Contrariamente, en un trabajo de seguimiento hasta la edad adulta de niños diagnosticados con TDAH, no se ha encontrado una asociación significativa con el gen *DRD4* (Barkley et al. 2006b). En el estudio con la muestra más grande (358 casos y 340 controles) que ha estudiado el gen *DRD4* los resultados también han sido negativos (Johansson et al. 2008). A nivel neuropsicológico, este gen se ha relacionado en adultos con habilidades en la memoria verbal (Boonstra et al. 2008). En un estudio reciente se ha asociado en adultos sanos la presencia del alelo de 7 repeticiones del VNTR del exón 3 del gen *DRD4* con asumir mayor riesgo económico (Dreber et al. 2009). Esta es una característica frecuente de los adultos con TDAH, que suelen presentar dificultades con el manejo del dinero. Por otra parte, en el primer estudio de neuroimagen genética en adultos con TDAH se ha observado que el alelo de 7 repeticiones del VNTR del exón 3 del gen *DRD4* se asocia con reducciones volumétricas en el córtex prefrontal dorsolateral y cerebelo en los pacientes con TDAH sin trastorno bipolar (n=24), mientras que en los pacientes con TDAH y trastorno bipolar comórbido (n=19) y en los controles no existe esta relación (Monuteaux et al. 2008). Este estudio preliminar pone de relieve la modulación que puede ejercer el gen *DRD4* en áreas anatómicas relacionadas con el trastorno y está en la misma línea de otros trabajos que sugieren que el TDAH en el contexto de un trastorno bipolar puede ser un subtipo genéticamente distinto, con alteraciones neuroanatómicas diferentes (Biederman et al. 2008; Faraone et al. 2001a).

Otro gen ampliamente estudiado en muestras de adultos ha sido *DAT1* o *SLC6A3*, que codifica para el transportador de dopamina y, especialmente, un polimorfismo de tipo VNTR con una unidad de repetición de 40 bp situado en el exón 3. El primer estudio realizado con este polimorfismo no encontró ninguna relación con el trastorno en adultos (Muglia et al. 2002a), al igual que los realizados posteriormente en Alemania con una muestra de 122 pacientes y 174 controles adultos (Bruggemann et al. 2007) y en Noruega (Johansson et al.

2008). En cambio, los trabajos holandeses y el de Barkley han descrito una relación significativa con el genotipo 9/10 del gen *DAT1* (Barkley et al. 2006b; Franke et al. 2008; Kooij et al. 2008; Rommelse et al. 2008). Asimismo, ambos grupos de investigadores han encontrado una asociación entre el rendimiento en diferentes tareas neuropsicológicas y varios polimorfismos del gen *DAT1* (Barkley et al. 2006b; Boonstra et al. 2008). En otro estudio, que incluía dos muestras poblacionales diferentes (2.232 y 1.037 sujetos), se ha observado que los pacientes con TDAH que presentaban a la vez el genotipo 10/10 para el VNTR del exón 3 del gen *DAT1* y el alelo de 7 repeticiones del gen *DRD4* mostraban un coeficiente intelectual más bajo respecto aquellos sin uno de los dos (Mill et al. 2006). A su vez, la presencia de los dos alelos confería un mayor riesgo de peor evolución clínica en la edad adulta (Mill et al. 2006). Se ha investigado la influencia de polimorfismos del gen *DAT1* sobre la disponibilidad estriatal del transportador de dopamina mediante un estudio con SPECT en una muestra de 29 adultos, sin observarse una relación con el genotipo 10/10 del polimorfismo VNTR del exón 3 (Krause et al. 2006). Algunas posibles explicaciones para la disparidad de resultados obtenidos en la búsqueda de genes específicamente asociados con el TDAH en adultos son las muestras pequeñas de los estudios, el efecto no controlado de factores ambientales y la posible heterogeneidad genética y clínica del trastorno.

También se ha evaluado la relación con genes de otros receptores y enzimas dopaminérgicos. El receptor D3 se ha implicado en el control del comportamiento motor en modelos animales, pero en un estudio de asociación familiar con 39 adultos y sus padres, no se ha encontrado relación entre el trastorno y el polimorfismo p.Ser9Gly del gen *DRD3* (Muglia et al. 2002b). El receptor D5 también ha sido estudiado en una muestra amplia de adultos en Noruega, observándose una asociación significativa con el gen *DRD5*, principalmente en los pacientes con síntomas de inatención o combinados y en los de género masculino (Johansson et al. 2008). Otro trabajo ha evaluado el gen *DRD5* mediante un estudio de asociación familiar con 119 adultos con TDAH y una

réplica de 88 casos y 88 controles, encontrando una relación dudosa, ya que los primeros resultados positivos no se mantuvieron en la réplica (Squassina et al. 2008). El polimorfismo *TaqI* del gen *DBH* ha mostrado resultados dispares en muestras de adultos. En un estudio de Barkley se observó una asociación positiva, mientras que en un estudio de asociación familiar (97 familias nucleares con adulto afectado) que también constaba de una réplica con 112 casos y 112 controles los resultados fueron negativos (Barkley et al. 2006b; Inkster et al. 2004).

El gen de la catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) y el del transportador de noradrenalina (*SLC6A2* o *NET1*) han sido evaluados en una muestra de 184 adultos alemanes con TDAH mediante un estudio de asociación, observándose una ligera tendencia respecto a la gravedad de los síntomas en una combinación específica de dos haplotipos de los genes *COMT* y *SLC6A2*, pero no así de forma individual para estos genes (Retz et al. 2008b). En otro estudio de asociación de casos (n=435) y controles (n=383), se ha descrito una relación significativa entre varios polimorfismos del gen *COMT* y los síntomas de hiperactividad-impulsividad mediante el análisis de haplotipos (Halleland et al. 2008). Estos síntomas mostraron una disminución de su intensidad en relación a la presencia de haplotipos del gen *COMT* con menor capacidad funcional (Halleland et al. 2008). Sin embargo, en un estudio de Müller et al. (2008) no se observó asociación con los genes *COMT* y *NET1* en una muestra de 110 adultos con TDAH. Por otra parte, tampoco se ha observado una relación significativa con el gen del receptor adrenérgico alfa 2C (*ADRA2C*) en un estudio de asociación familiar con 128 familias nucleares (De Luca et al. 2004).

Otro gen relacionado con TDAH en adultos es el gen *CLOCK*, que regula el mecanismo del ritmo o “reloj” circadiano. En un primer trabajo llevado a cabo en adultos con el trastorno, mediante un estudio de asociación de 143 casos y 143 controles se ha observado una asociación significativa con el polimorfismo rs1801260 de tipo SNP (Kissling et al. 2008). Ser portador de uno o dos alelos T



se asoció con el número de síntomas del TDAH en la edad adulta y en menor intensidad con los de la infancia. Esta asociación es relevante ya que entre un 70-80% de pacientes adultos con TDAH muestran trastornos del sueño (Kissling et al. 2008).

Recientemente, se ha publicado la existencia de una asociación entre el gen de la sintetasa de óxido nítrico neuronal (*NOS1*) y diversos trastornos impulsivos, como el TDAH en adultos, los trastornos de personalidad cluster B y las conductas auto- y heteroagresivas (Reif et al. 2009). Se reclutó una muestra de 383 sujetos caucásicos adultos con TDAH y 640 controles para la realización de un estudio de asociación, y otra muestra formada por tríos (progenitores e hijo) de 151 sujetos entre 8 y 18 años para llevar a cabo un estudio de asociación familiar. Se observó una asociación estadísticamente significativa con el alelo corto del VNTR situado en el promotor del gen *NOS1* y la presencia de TDAH, independientemente de la comorbilidad con un trastorno cluster B. Además, este alelo se asoció a un descenso en la expresión del gen. Se evaluó también el efecto de este alelo sobre el transcriptoma neuronal, confirmándose su influencia sobre la regulación de otros 25 genes, con un descenso en la transcripción de los mismos en cerebro. También se estudió el efecto del alelo corto del gen *NOS1* sobre el funcionamiento del área prefrontal cerebral en una submuestra de 167 controles, a través de la medida de potenciales evocados durante la realización del CPT. Se observó de forma significativa una menor activación del córtex cingulado anterior en los portadores del citado alelo, sugiriendo una alteración del funcionamiento prefrontal medial en estos sujetos (Reif et al. 2009).