

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 24 - N°135 - MAYO DE 2024

101

SCIENS
EDITORIAL

psicofarmacología 135



Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)
Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Tratamiento farmacológico del paciente fumador

Dra. Lucía Pellegrini

11 | Papel de la microbiota en el eje intestino-cerebro. Su implicancia en desórdenes psiquiátricos y del neurodesarrollo

Dra. María Lorena Keller

18 | Genética del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Dr. José Alberto Angemi

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, titulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.
Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.
Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).
Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).
Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela
Alvano Sebastián A.
Allegro Fabián
Allegro Luis
Antúnez Paula
Blake Andy
Bondolfi Edith
Brío María Cristina
Campos Cervera Harry
Cohen Diego
Capellino Romina
D'Alessio Luciana
Derito María N.
Fadel Daniel
Finvarb Gustavo
Genaro Ana M.
Gómez Fernando M.
Mazzoglio y Nabar Martin J.
Forcada Pedro
Groisman Rafael
Hansen Federica
Heinze M Gerhard
Jufe Gabriela
Kabanchik Alicia
López Costa Juan J.
Marchand Néstor
Medina, Jorge
Moncaut Mariana
Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra
Muñoz Santiago
Raspall Lucas
Sánchez Toranzo Adriana
Sarasola, Diego
Sayús, Alejandro
Serfaty Edith
Serra Héctor Alejandro
Serrani Daniel
Tamosiunas Gustavo
Tenconi Juan Cristóbal
Vicario Augusto
Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar
ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.
Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero.

Dra. Lucía Pellegrini

Médica especializada en tabaquismo.

Médica alergista.

Coordinadora del Programa de tabaquismo de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) "Mejor Aire".

Coordinadora de grupos de cesación tabáquica.

Miembro de la comisión directiva de la UATA, Unión Antitabaquica Argentina.

Miembro de la comisión directiva de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Docente de cursos de capacitación en cesación tabáquica para profesionales de la salud.

MP. 113517 / MN. 140006.

Fecha de recepción: 20 de febrero de 2024

Fecha de aceptación: 29 de marzo de 2024

Tratamiento farmacológico del paciente fumador

Resumen

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica y recurrente. En Argentina afecta al 22 % de la población. El humo de tabaco es una mezcla tóxica y cancerígena que contiene más de 5000 sustancias químicas. De todas ellas la responsable de esta enfermedad es la Nicotina, droga altamente adictiva que, tras una pitada, tarda entre 7 a 10 segundos en unirse a los receptores nicotínicos mesolímbicos del SNC. El tabaquismo no solo implica la dependencia física a la Nicotina, sino que encierra una triple dependencia: química, psicológica y social. Esta característica exige ofrecer tratamiento farmacológico asociado a estrategias psico conductuales. Los fármacos disponibles en Argentina son: Bupropion (comprimidos) y terapia de reemplazo nicotínico (TRN) en formato de: parches, chicles, pastillas y spray nasal. Existen otros dos medicamentos la vareniclina y la citisina que no están actualmente en nuestro país. Todos ellos han demostrado ser seguros y eficaces para tratar la dependencia química a la nicotina.

Palabras clave

Tabaquismo – Nicotina – Tratamiento del tabaquismo – Bupropion – Parches de nicotina – Chicles de nicotina – Pastillas de nicotina – Spray Nasal de nicotina – Citisina – Vareniclina.

Pellegrini L. "Tratamiento farmacológico del paciente fumador". *Psicofarmacología* 2024;135:4-10.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, crónica y recurrente que afecta al 22% de la población adulta en Argentina (1, 4). Es la primera causa de muerte prematura y evitable en el mundo, responsable de 8 millones de fallecidos a nivel mundial y de 45.000 muertes en nuestro país representando el 14% de estas (2, 4). Es por esto que reducir la prevalencia de tabaquismo es sumamente necesario desde el punto de

vista sanitario, social y económico. Las estrategias del consejo breve antibaco brindado por todos los profesionales de la salud, la terapia cognitivo conductual y el tratamiento farmacológico son fundamentales para lograr dicho objetivo (4, 5).

El humo de tabaco es una mezcla tóxica y cancerígena que contiene más de 5000 sustancias químicas como nicotina,

monóxido de carbono, alquitrán, amoníaco, arsénico, butano, cadmio, níquel, naftalina, nitrosamidas etcétera (3). Esa cantidad de sustancias está presente en cada cigarrillo que el paciente consume. De todas ellas la responsable de esta adicción es la Nicotina, droga altamente adictiva. El tabaquismo no solo implica la dependencia física a esta droga, sino que es una patología compleja que encierra una triple dependencia: química, psicológica y social, con el agregado del condicionamiento gestual. Esta característica exige ofrecer tratamiento farmacológico asociado a estrategias psico conductuales. Este tipo de abordaje duplica y hasta triplica las posibilidades de la cesación tabáquica (4, 5, 6).

La Nicotina, es un alcaloide natural presente en el tabaco. Su poder adictivo está directamente relacionado con su velocidad de acción. Tarda entre 7 a 10 segundos en unirse a sus receptores en el SNC siendo así la única droga que, al inhalarse tras una pitada, se concentra en su sitio de acción más rápidamente que una dosis intravenosa. Por lo tanto, su potencial de abuso es máximo (4, 7). Se han localizado en el cerebro los receptores para la mayoría de las drogas de abuso y los neurotransmisores asociados a ellos, demostrando la importancia del sistema mesolímbico en la adicción. La Nicotina se une de forma selectiva a receptores nicotínicos neuronales mesolímbicos $\alpha 4\beta 2$ (7). Esta unión permite el flujo de iones y la liberación de neurotransmisores como la dopamina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina y algunos péptidos opioides.

Esta droga produce sus efectos principalmente a través de dos vías: la vía dopaminérgica y la vía noradrenérgica. A través de la vía dopaminérgica o “vía de la recompensa”, la nicotina activa receptores del área tegmental ventral del mesencéfalo que proyectan sus axones hacia el núcleo accumbens, estimulando la liberación inmediata de dopamina y produciendo sensación de placer y de felicidad (7). Esta liberación inmediata desarrolla el proceso de los refuerzos positivos (R+) que perpetúa la adicción (6). Además, el consumo continuo de nicotina provoca un aumento (*up regulation*) del número de receptores nicotínicos favoreciendo aún más su consumo (7). La supresión de la droga genera un descenso brusco del nivel de dopamina generando el displacer por no fumar como parte del síndrome de abstinencia.

Por otra parte, la nicotina, a través de la vía noradrenérgica en el *Locus Ceruleus*, estimula la liberación de noradrenalina, que interviene en el control de la ansiedad y en los procesos de memorización de estímulos asociados al consumo de tabaco (7). En esta vía noradrenérgica del *Locus Ceruleus*, es donde se originan los refuerzos negativos (R-) (6, 7). La administración crónica de la droga hace que la actividad noradrenérgica

de estas neuronas se estabilice, mientras que la supresión brusca de las mismas hace que la actividad neuronal noradrenérgica aumente considerablemente, con lo que se explican los signos y síntomas del Síndrome de abstinencia (6).

En síntesis, ambos refuerzos positivos y negativos potencian la necesidad de consumo dando lugar a la conducta de búsqueda de droga, dejando a la víctima de la adicción atrapada entre el placer que le proporciona la sustancia (R+) y el “castigo” que implica la abstinencia (R-) (6).

El síndrome de abstinencia (R-) es la principal causa de la recaída en los primeros días del abandono del tabaco. Los signos y síntomas son diversos: deseo compulsivo por fumar, cambios en el humor, irritabilidad, alteración del sueño, sudoración, cefalea, alteración en la frecuencia cardíaca, ansiedad, ira, angustia, dificultad en la concentración entre otros. Algunos de estos síntomas suelen ser muy intensos alterando significativamente la calidad de vida del paciente, el cual, de no mediar intervención profesional alguna, vuelve al consumo compulsivo de la droga para calmar ese padecimiento. Un ejemplo claro, recurrente y desafortunado de esta situación es el de aquel paciente fumador que, al egreso de una hospitalización por un evento cardiovascular agudo, reinicia en forma inmediata el consumo de cigarrillos por no poder afrontar por sí solo los síntomas de la abstinencia.

Fármacos para el tratamiento de la cesación tabáquica

Los fármacos de primera línea para tratar la dependencia química a la nicotina han demostrado ser seguros y eficaces (4, 5, 6, 7). Actualmente en nuestro país tenemos disponibilidad de bupropion y de Terapia de Reemplazo Nicotínico (TRN) en formato de parches, chicles, pastillas y spray de nicotina.

Existen otros dos medicamentos la vareniclina y la citisina que no están actualmente en Argentina. La vareniclina se comercializó hasta el año 2021 y luego fue retirada del mercado por aspectos relacionados con el nivel de nitrosamidas contenido en sus comprimidos (4). La citisina se comercializa en Europa, pero aún no está disponible en nuestro país. De todos modos haré referencia a su mecanismo de acción e indicaciones más adelante.

Bupropion (Cuadro 1)

El bupropion es el primer fármaco no nicotínico aprobado para el abandono del tabaco. Es un fármaco considerado como antidepresivo atípico que actúa como inhibidor de la recaptación de Dopamina y Noradrenalina, con un papel an-

tagonista no competitivo del receptor de nicotina, mejorando los síntomas de abstinencia (8). Además de su efecto anti-tabáquico, se ha demostrado que disminuye la ganancia de peso (4, 8). Su utilización en pacientes con antecedentes de sobrepeso u obesidad o, donde la posibilidad del aumento de peso es una preocupación, es una indicación adecuada.

Se metaboliza en el hígado por lo que se deben observar las posibles interacciones con otros fármacos que presenten metabolismo a través del citocromo P450 (8).

Se comercializa bajo receta archivada en comprimidos de 150 mg. Se indica comenzar el tratamiento con un comprimido diario pre cesación unos 7 a 10 días antes del día D. La duración del tratamiento es entre 8 a 12 semanas. Si se elige la utilización de 300 mg/día, se debe indicar una toma a la mañana y la siguiente a las 8 horas de esta, evitando la ingesta nocturna para disminuir las posibilidades de alteración en el sueño. La evidencia ha demostrado tasas de cesación similares con el uso de 150 mg/día o 300 mg/día. Sin embargo, el uso de 300 mg/día se ha asociado a la aparición más frecuente de efectos adversos (4). Los efectos adversos descritos son: insomnio, ansiedad, convulsiones (1:1000) cefalea, boca seca, rush cutáneo, hipersensibilidad. Está contraindicado su uso en paciente con epilepsia, antecedentes de convulsiones, bulimia, anorexia, uso de IMAO. Se debe tener precauciones en patologías que puedan disminuir el umbral convulsivo como TEC, tumor cerebral, alcoholismo o su abstinencia posterior al consumo crónico, uso de fármacos

como antidepresivos o antipsicóticos (4, 6). En pacientes con patología psiquiátrica se aconseja utilizarlo en seguimiento y acuerdo conjunto con el psiquiatra de cabecera. El estudio EAGLES no mostró un aumento significativo en los eventos adversos neuropsiquiátricos moderados o graves atribuibles al bupropion en comparación con el parche de nicotina o el placebo y fue bien tolerado y eficaz en adultos con trastornos psicóticos, de ansiedad y del estado de ánimo (9). Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática y renal. La suspensión del medicamento puede realizarse en forma gradual o brusca, aunque el descenso gradual es mejor tolerado y aceptado por los pacientes en cesación.

Terapia de reemplazo nicotínico (TRN)

La TRN consiste en la administración de nicotina a través de diferentes vías para proporcionar una cantidad suficiente que permita disminuir el síndrome de abstinencia sin causar dependencia (6, 7). No presenta contraindicaciones ni precauciones en pacientes con patología psiquiátrica. El tiempo de utilización sugerido por los estudios para cualquiera de estas terapias es de 8 a 12 semanas (4, 5).

Parches de nicotina (Cuadro 2)

Los parches transdérmicos suelen tener gran adherencia por parte de los pacientes. Son de venta libre, fácil utilización y muy bien tolerados. Se presentan en distintas superficies 30, 20 y 10 cm², conteniendo 52,5, 35 y 17,5 mg de nicotina respectivamente. La dosis de nicotina liberada por cada uno es de 21, 14 y 7 mg. (4, 6). Los niveles séricos de nicotina se

Cuadro 1

Fármaco	Semana previa día D	Día D hasta semana 12
Bupropion	1 comprimido 150 mg/día en ayunas	2 comprimidos 150 mg/día 8 horas entre tomas

Cuadro 2

Dependencia según test Fagerström reducido	Parches 24 horas
1° cig > 30 min < 20 cig/día (baja dependencia)	21 mg/4 semanas o 21 días (también se puede iniciar con los de 14mg y continuar con los de 7mg)
	14 mg/ 2 semanas
	7 mg/2 semanas
1° cig <30 min >20 cig/día (alta dependencia)	21 mg/4 u 8 semanas
	14 mg/4 semanas o 21 días
	7 mg/4 semanas o 21 días

elevan lentamente, alcanzando la meseta entre las 4 y 8 horas de su aplicación, logrando una concentración relativamente estable y baja durante todo su uso (6).

Se utilizan durante 24 horas y la duración del tratamiento varía entre 8 y 12 semanas. Pueden indicarse a partir del día D (día fijado para dejar) o pre-cesación es decir mientras el paciente está fumando. La utilización de parches de nicotina pre-abandono ha mostrado ser eficaz y segura e incrementa significativamente las posibilidades de éxito en comparación con su tradicional forma de uso, principalmente en pacientes con alta dependencia a la nicotina (7, 8). La dosis estándar y más efectiva en los estudios es de 21 mg/día (30 cm²). El esquema terapéutico puede iniciarse con los parches de 21 mg y continuar con los mismos durante todo el tratamiento (4) o establecer un descenso gradual (8) según lo decida el profesional en base a la evolución del paciente. Un esquema de administración recomendado es: indicar parches de 30 cm² durante 4 semanas, continuar con los de 20 cm² otras 4 semanas y finalizar con los de 10 cm² las últimas 4 semanas, o iniciar con los de 30 cm² por 4 semanas, continuar 2 semanas con los de 20 cm² y las últimas 2 semanas con los de 10 cm² (6). En nuestro país se venden en envases de 21 unidades, por lo que podemos indicar el uso de a 21 días para evitar el encarecimiento del tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes son prurito o eritema en el sitio de aplicación que suele desaparecer a los minutos y se minimizan rotando el sitio de colocación del parche cada 24 hs. Algunos pacientes pueden manifestar trastornos del sueño como pesadillas, sueños vívidos y/o insomnio (4, 6). Estos síntomas se disminuyen retirando el parche antes de ir a dormir y colocando uno nuevo al levantarse.

Las contraindicaciones para tener en cuenta son: eventos cardiovasculares en período agudo y/o inestable (IAM, arritmias, ACV, angina de pecho) (4). El embarazo y la lactancia son contraindicaciones relativas y en estos casos especiales está indicado en primer lugar el tratamiento cognitivo conductual y eventualmente la TRN de acción rápida como chicles y pastillas (4, 7).

Chicles de nicotina (Cuadro 3)

Los chicles se presentan en dosis de 2 y de 4 mg. Son de venta libre. Están indicados para el tratamiento del *craving* o urgencia por fumar a partir del día D (4, 6), ya que el comienzo de acción a nivel de los Rc de nicotina es rápido, entre 2 y 3 minutos. La dosis dependerá de la cantidad de cigarrillos que fumaba el paciente, los de 2 mg para los consumidores de menos de 20 cig/día y los de 4 para más de 20 cig/día. Una indicación aprobada es que el paciente utilice 1 chicle reemplazando dos cigarrillos, por ejemplo, si fuma 20 cig/día, utilizar hasta 10 chicles de 2 mg. Máximo 1 por hora durante las 12 hs. del día. En la práctica, el paciente suele utilizarlos a demanda y en menor cantidad que la sugerida ya que además se implementan estrategias conductuales de evitación. Antes de su indicación es importante considerar el estado dentario y de la articulación temporomandibular. La técnica de mascado debe ser lenta, una vez que aparezca el sabor picante se debe dejar descansar en el carrillo unos minutos. Al desaparecer el sabor se continúa mascando en forma intermitente repitiendo la técnica de masticación-descanso. No se debe consumir bebidas ácidas minutos antes y durante su uso. Los efectos adversos pueden ser hipo, acidez, dispepsia, irritación loca, síntomas que disminuyen o desaparecen mejorando la técnica del mascado y/o bajando la dosis (4, 6).

Cuadro 3

Dependencia según test de Fagerström reducido	Chicles	Pastillas	Spray nasal
<de 20 cig/año 1° cig > 30 min	2 mg/ máx.1 hora 8-12 semanas	1 mg/ máx.1-2 hora 8-12 semanas	1-2 aplicaciones ante el <i>craving</i> (máx. 16 dosis día) Semana 1-6
			Reducir al 50% Semana 7-9
>de 20 cig/año 1° cig < 30 min	4 mg/ máx.1 hora 8-12 semanas	2 mg/máx.1-2 hora 8-12 semanas	Reducir hasta 4 aplicaciones Semana 10-12

Pastillas de nicotina (Cuadro 3)

Las pastillas se presentan en dosis de 1 y 2 mg. Son de venta libre. Están indicadas para el tratamiento del *craving* o urgencia por fumar a partir del día D (4, 6). Las pastillas de 1 mg equivalen a los chicles de 2 mg y las de 2 mg. equivalen a los de 4 mg. La indicación es similar a la de los chicles en cuanto a cantidad, uso y efectos adversos. Deben disolverse en la boca sin tragar ni masticar.

Spray de nicotina (Cuadro 4)

El spray nasal de nicotina es un medicamento de acción más rápida que los otros sustitutos de nicotina. No es de venta libre y se utiliza como rescate ante el *craving* o urgencia por fumar a partir del día D al igual que los chicles y pastillas. Es recomendado su uso principalmente en aquellos pacientes con dependencia severa a la nicotina. Cada dosis aporta 0,5 mg de nicotina. Los pacientes no deben inspirar ni deglutir al momento de la aplicación. El efecto adverso más frecuente y molesto es la irritación nasal acompañado en algunos casos de lagrimeo y estornudos por lo que la técnica de aplicación debe ser adecuada. Al tener una velocidad de acción muy rápida similar a la pitada de cigarrillo, es importante monitorear su uso y eventual abuso (4, 6).

Vareniclina (Cuadro 5)

Como mencioné anteriormente, este medicamento no está disponible actualmente en el mercado. Fue creado específicamente para el tratamiento del tabaquismo. Es un agonista parcial de los receptores de acetilcolina, uniéndose a las unidades $\alpha 4\beta 2$ de dicho receptor, modulando la liberación de dopamina en el núcleo accumbens o centro del placer jugando un papel fundamental en la generación de recompensa. Ejerce a la vez una acción antagonista competitiva disminuyendo el efecto gratificante por fumar (8). El esquema de tratamiento debe iniciarse 7 a 10 antes del día D. Se comienza con comprimidos de 0,5 mg/día durante los primeros 3 días. Luego 0,5 mg/ dos veces por día del 4to al 7mo. Día. A partir del 8vo día la dosis es de 1 mg dos veces por día completando un total de 8 a 12 semanas (4, 5). Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, epigastralgia, insomnio, cefalea, disgeusia, mareos (4). El estudio EAGLES ha demostrado que la vareniclina es segura y eficaz en pacientes con patología cardiovascular y/o patología neuropsiquiátrica teniendo en cuenta que debe ser utilizada en pacientes estables (7, 9).

Citisina (Cuadro 6)

La citisina es un alcaloide natural del árbol *Cytisus Labur-*

Cuadro 5

Fármaco	Semana previa día D		Día D hasta semana 12
Vareniclina	Días 1 - 3	Días 4 - 7	2 comprimidos 1 mg/día 8 horas entre tomas
	1 comprimido 0,5 mg/día por la mañana	2 comprimidos 0,5 mg/día 8 horas entre tomas	

Cuadro 6

Fármaco	Días de tratamiento	Dosis recomendada	Dosis diaria máxima
Citisina	Del 1° al 3° día	1 comprimido cada 2 horas	6 comprimidos
	Del 4° al 12° día	1 comprimido cada 2,5 horas	5 comprimidos
	Del 13° al 16° día	1 comprimido cada 3 horas	4 comprimidos
	Del 17° al 20° día	1 comprimido cada 5 horas	3 comprimidos
	Del 21° al 25° día	1-2 comprimidos al día	Hasta 2 comprimidos

num que actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ del SNC. Este medicamento no está disponible en nuestro país hasta el momento. Comenzó a comercializarse en Europa del Este en 1964 para el tratamiento del tabaquismo pero debieron pasar décadas para que se retomara el interés por esta droga en el resto de Europa donde actualmente se comercializa en comprimidos de 1.5 mg para un esquema de tratamiento de 25 días. La pauta actual es un tanto compleja de implementar. El paciente debe iniciar el tratamiento con la ingesta de 1 comprimido cada 2 horas, un total 6 comprimidos del 1° al 3° día. Del 4° al 12° día 1 comprimido cada 2,5 horas, total 5 comprimidos. Del 13° al 16° 1 comprimido cada 3 horas, total 4 comprimidos día. Del 17° al 20° 1 comprimido cada 5 horas, total 3 comprimidos y del 21° al 25° 1-2 comprimidos por día, debiendo dejar de fumar al 5° día de iniciado el tratamiento. Debe ingerirse con alimentos. Según los estudios y revisiones actuales la citisina ha demostrado ser segura y eficaz para la cesación tabáquica con un reporte de efectos adversos en general de leves a moderados como alteraciones gastrointestinales, insomnio, cefalea, diarrea, taquicardia, sequedad de boca (7, 8).

Indicaciones y utilización práctica de los fármacos

El tratamiento farmacológico para la cesación tabáquica es uno de los pilares del abordaje del paciente fumador. Está indicado en todo paciente que esté preparado para dejar y desee recibirlo. Se puede utilizar la monoterapia o la combinación de fármacos. En ambas situaciones los estudios y las guías respaldan su seguridad y eficacia (4, 5, 6, 9).

La elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del fumador, contraindicaciones, interacciones y perfil de efectos adversos de los fármacos, experiencias previas y preferencias del fumador (8).

Se ha demostrado que, indicar fármacos y brindar tratamiento cognitivo conductual, es más eficaz que cada una de estas intervenciones por separado (2, 3). Ofrecerle tratamiento a un paciente fumador es una medida altamente costo efectiva y aumenta las chances de éxito. Solo el 3% al 5% de los fumadores que dejan solos, logran mantenerse sin fumar al año (6).

Para determinar el grado de dependencia física y poder orientarnos en la elección del tratamiento, utilizamos el Test de Fagerström. La versión abreviada de este test nos permite, con sólo dos preguntas, separar a los fumadores entre los de alta y baja dependencia física (6, 8):

- 1. ¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y enciende su primer cigarrillo? ¿Más de media hora o menos de media hora?
- 2. ¿Cuántos cigarrillos fuma por día? ¿Más de 20 o menos de 20?

Si la respuesta es que fuma antes de la media hora y más de 20 cigarrillos, estamos frente a un paciente con alta dependencia química a la nicotina, por lo que, seguramente, sufrirá un síndrome de abstinencia más intenso al dejar. En estos casos se recomienda la combinación de fármacos y/o la utilización de dosis altas de TRN (4, 5, 6).

Tomemos como ejemplo el siguiente caso clínico: paciente de 62 años, mujer, fumadora de 30 cig./d desde hace 40 años, con antecedentes de EPOC, varios intentos previos fallidos sin tratamiento, con un test de Fagerström de alta dependencia, sin comorbilidad psiquiátrica ni eventos cardiovasculares agudos, decidida a dejar de fumar y dispuesta a recibir tratamiento farmacológico. En este caso en particular un esquema terapéutico a instaurar podría ser: bupropion 150 mg/día 7 a 10 días antes de fijar el día D más TRN (parches de 30 cm²) 72 hs. antes del día D y uso de Chicles de nicotina de 4 mg. o pastillas de nicotina de 2 mg. para el *craving* a partir del día D. Indicar tratamiento entre 8 a 12 semanas y acompañamiento psico conductual.

Otra opción sería (de tener disponible) vareniclina 7 a 10 días antes del día D más uso de chicles de 4 mg o pastillas de 2 mg para el *craving* a partir del día D. Indicar tratamiento entre 8 a 12 semanas y acompañamiento psico-conductual.

El tratamiento puede modificarse, tanto en la combinación de fármacos como en la duración según la tolerancia y la evolución del paciente.

Es fundamental el seguimiento semanal principalmente al inicio del tratamiento como para considerar esos ajustes y acompañar al paciente cercanamente. Dejar de fumar es un proceso complejo que requiere tanto el compromiso del paciente como del profesional actuante para aumentar las chances de éxito.

A modo de conclusión

- El tabaquismo es una enfermedad adictiva, crónica y recurrente.
- El 22% de la población adulta en Argentina fuma.
- Más de 44.000 personas fallecen al año a causa de enfermedades relacionadas con el tabaquismo.

- Ofrecer tratamiento para dejar de fumar es una medida altamente costo efectiva.

- El tratamiento farmacológico asociado a estrategias psicoconductuales ha demostrado ser más eficaz que cada una de estas intervenciones por separado.

- Existen fármacos seguros y eficaces para la cesación tabáquica.

- En Argentina actualmente disponemos de: bupropion, TRN como parches, chicles, pastillas y *spray* de nicotina.

- Estudios clínicos y guías nacionales e internacionales avalan su uso en esquemas de monoterapia o combinación de fármacos.

- Los médicos debemos averiguar sobre el estatus de fumador de nuestros pacientes y ofrecerles algún tipo de tratamiento para dejar de fumar.

Referencias bibliográficas

- 1. 4ta. Encuesta Nacional de factores de riesgo. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf.
- 2. Efectos del tabaquismo. <https://www.argentina.gob.ar/salud/consumo-de-tabaco/efectos-tabaquismo>.
- 3. Talhout, R., Schulz, T., Florek, E., van Benthem, J., Wester, P., & Opperhuizen, A. (2011). Hazardous Compounds in Tobacco Smoke. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(2), 613-628. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084482/>.
- 4. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Edición 2021 <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-nacional-de-tratamiento-de-la-adiccion-al-tabaco-edicion-2021>.
- 5. Guía SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) de Práctica Clínica de Tratamiento del Tabaquismo

mo 2023.

- <https://drive.google.com/file/d/1AwOB-j5n6VxcQWuBAqomVNML-QomKjxFi/view?usp=sharing>.
- 6. Cesación Tabáquica: tiempo de intervenir. MEDEF. Fernando w. Müller (comp) 1° edición. Ed. Polemos, 2006.
- 7. Álvarez Mavárez JD, Mirambeaux Villalona RM, Raboso Moreno B, Segrelles Calvo G, Cabrera César E, de Higes-Martínez EB. Preguntas y respuestas en tabaquismo [Questions and Answers in Tobacco Smoking]. *Open Respir Arch*. 2023 Jan 3;5(1):100230. Spanish. doi: 10.1016/j.opresp.2022.100230. PMID: 37497250; PMCID: PMC10369620.
- 8. Manejo diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en la práctica clínica diaria. Higes-Martínez E.B., Perera-Lopez L., editors. Editorial Respira; 2015.
- 9. Seguridad y eficacia neuropsiquiátrica de vareniclina, bupropión y parches de nicotina en fumadores con y sin trastornos psiquiátricos (EAGLES): un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Profesor Robert M Anth-

nelli, MD Profesor Neal L Benowitz, MD Profesor Robert West, PhD Lisa St Aubin, DVM Thomas McRae, MD David Lawrence, doctorado et al. Publicado: 22 de abril de 2016 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0).

- 10. Turka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Citisina para el tratamiento de la adicción a la nicotina: una revisión de la farmacología, la terapéutica y una actualización de la evidencia de ensayos clínicos para dejar de fumar. *Addiction* 2019 noviembre;114(11):1951-1969 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240783/>.
- 11. Kate Cahill, Nicola Lindson-Hawley, Kyla H Thomas and col. Agonistas parciales de los receptores de nicotina para dejar de fumar 9 de mayo de 2016 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006103.pub7>.

Dra. María Lorena Keller

Bioquímica.

Magister en Microbiota, Probióticos y Prebióticos. Mar del Plata, Argentina. IG: @lorena.keller_bioq.

Correspondencia a: lorekel@yahoo.com

Fecha de recepción: 5 de febrero de 2024

Fecha de aceptación: 14 de marzo de 2024

Papel de la microbiota en el eje intestino-cerebro

Su implicancia en desórdenes psiquiátricos y del neurodesarrollo

Resumen

La microbiota intestinal es una comunidad compleja de microorganismos que coloniza el intestino, y que ejerce numerosas funciones, como la metabolización de alimentos, la protección contra patógenos, la síntesis de metabolitos esenciales, el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la modulación de la respuesta inmune. La disbiosis microbiana, es decir las alteraciones en su composición y/o función, ha sido implicada en numerosas enfermedades intestinales, metabólicas, alérgicas, autoinmunes y dermatológicas, así como también en desórdenes psiquiátricos y condiciones del neurodesarrollo. El eje “intestino-cerebro” comprende una compleja comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro que está finamente regulada por los sistemas endócrino, inmune y nervioso (autónomo y entérico). Investigaciones recientes han demostrado que la microbiota intestinal y los metabolitos que produce cumplirían un papel fundamental en este eje. Actualmente existe numerosa evidencia sobre la implicancia de la microbiota en trastornos depresivos, de ansiedad y en el comportamiento, si bien aún no se conocen exactamente los mecanismos de esta interacción. Esta revisión pretende ahondar en el análisis de las vías de señalización implicadas en el eje microbiota-intestino-cerebro, y en las alteraciones de la microbiota intestinal observadas en dos de las patologías mentales más estudiadas en relación al tema, los desórdenes depresivos y el trastorno del espectro autista.

Palabras clave

Microbiota intestinal – Desórdenes depresivos – Trastorno del espectro autista – Eje microbiota-intestino-cerebro – Probióticos.

Keller ML. “Papel de la microbiota en el eje intestino-cerebro: Su implicancia en desórdenes psiquiátricos y del neurodesarrollo”. *Psicofarmacología* 2023;135:11-17.Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

En el término más amplio, la microbiota es una comunidad compleja de microorganismos que puebla un hábitat. La microbiota autóctona es aquella que coloniza el cuerpo humano, y está constituida principalmente por bacterias, aunque también incluye virus, hongos (sobre todo levaduras), protozoos y arqueas. Se define como microbioma a todo el hábitat, incluyendo los microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales circundantes (metabolitos, elementos genéticos

móviles, estructuras microbianas, moléculas de señalización, etcétera) (1, 2).

La microbiota intestinal, especialmente la localizada en el colon, llega a alcanzar densidades de 10^{11} - 10^{12} células/ml. (3, 4). Está compuesta principalmente por dos filos bacterianos, Firmicutes y Bacteroidetes (que suponen el 90% de la microbiota intestinal) y, en menor medida, los filos Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia (4, 5). El filo Firmicutes incluye un gran número de géneros, siendo algunos de los

más importantes *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Ruminococcus*. El filo Bacteroidetes incluye bacterias pertenecientes a los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*. El principal género del filo Actinobacteria es *Bifidobacterium*. Las proteobacterias están representadas fundamentalmente por miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, mientras que el filo Verrucomicrobia tiene un único integrante, *Akkermansia muciniphila*. Recientemente se ha realizado una revisión taxonómica, que ha modificado los nombres del filo Firmicutes por Bacillota, Bacteroidetes por Bacteroidota, Actinobacteria por Actinomycetota y Proteobacteria por Pseudomonadota, además de cambiar la nomenclatura de algunos géneros y especies (6).

Las bacterias de la microbiota intestinal ejercen numerosas funciones, tales como la metabolización de alimentos que el organismo no puede procesar, como fibra dietética y carbohidratos complejos; la protección contra patógenos mediante exclusión competitiva y producción de bacteriocinas; la síntesis de metabolitos esenciales, como algunas vitaminas y neurotransmisores; el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la modulación de la respuesta inmune, incluyendo la tolerancia oral a los alimentos. La biodiversidad microbiana y su actividad generan un equilibrio homeostático entre la microbiota y el hospedador. La disbiosis, una ruptura de este equilibrio causada por varios factores, ha sido implicada en numerosas enfermedades y condiciones, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon, obesidad, alergias, asma y desórdenes psiquiátricos y del neurodesarrollo (7).

El eje “microbiota-intestino-cerebro” está compuesto por el sistema nervioso central (SNC), los sistemas neuroendócrino y neuroinmune, el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático), el sistema nervioso entérico (SNE) y la microbiota intestinal. Actualmente existe numerosa evidencia sobre el papel de ésta en desórdenes depresivos, trastornos de ansiedad y en el comportamiento, si bien aún no se conocen exactamente los mecanismos de la interacción entre la microbiota y el SNC (7).

Vías de comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro

La compleja comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro está finamente orquestada por los sistemas endócrino, inmune y nervioso. Existen crecientes evidencias de que los denominados **péptidos intestinales** jugarían un papel muy importante en las vías de señalización de este eje. Estos péptidos secretados en el intestino, alcanzan la circulación sanguínea y tienen receptores en células inmunes y en terminaciones del nervio vago, permitiendo de esta manera una comunicación entre el intestino y el cerebro. La concentración

de dichas moléculas no sólo está modulada por señales de la microbiota intestinal, sino que también varía de acuerdo a su composición (5, 7).

En la figura 1 se esquematizan las principales vías de señalización del eje microbiota-intestino-cerebro. Existen numerosos mecanismos a través de los cuales la microbiota puede enviar señales al cerebro para controlar procesos fisiológicos. Uno de ellos es la liberación de péptidos por las células enteroendócrinas (CEE). Algunos de esos péptidos como el neuropéptido Y (NPY) pueden ser liberados también a través de la estimulación inmune mediada por citoquinas (7). Varios de los péptidos liberados en el intestino y sus receptores también se hallan en el cerebro, donde cumplen funciones bien establecidas en la neurobiología de la ansiedad y la depresión, y además juegan un papel en la regulación central del apetito y la ingesta de alimentos, en particular vía el núcleo hipotalámico. Llamativamente, la obesidad y los desórdenes psiquiátricos comúnmente están asociados (5, 8).

Los distintos péptidos son secretados por CEE específicas en diferentes localizaciones del intestino. Así, la grelina es secretada por células *X/A-like*, y está asociada con el *timing* de la comida, es decir el momento óptimo de ingesta de alimentos. En el intestino delgado proximal las células I secretan colecistoquinina (CCK), que participa en la regulación del vaciado gástrico y del control del apetito.

En el intestino delgado distal, las células L producen glucagón *like-peptide* (GLP) 1 y 2, y péptido YY (PYY). Siguiendo a su secreción, estas moléculas difunden a través de la lámina propia, alcanzan el torrente sanguíneo y estimulan neuronas sensoras y al nervio vago. La barrera hematoencefálica facilita selectivamente su transporte en la dirección sangre-cerebro, sugiriendo una vía directa de algunos péptidos intestinales que no son degradados luego de su liberación. Dada su ubicación en el tracto gastrointestinal, es posible que estos péptidos puedan ser influenciados por cambios en la microbiota intestinal y de esta manera modular, directa o indirectamente, señales hacia el cerebro (5, 7).

Por otra parte, dependiendo de la composición dietaria, la microbiota y sus productos de fermentación, como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y ácido gamma-aminobutírico (GABA), pueden influenciar la comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro. La dopamina y la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) también son secretadas a nivel intestinal. Más del 50 % de la dopamina proviene del intestino, producida por bacterias como *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Proteus vulgaris* y *Staphylococcus aureus*. Este neurotransmisor es central en los comportamientos de búsqueda y recompensa. La

serotonina está involucrada en el miedo, y más del 90 % de esta molécula es sintetizada en el intestino. Algunas bacterias utilizan el triptófano de la dieta para convertirlo en triptamina, y así alteran la disponibilidad de triptófano en el hospedador, reduciendo la producción de serotonina en el cerebro (5, 7, 9).

Papel de la microbiota en los desórdenes depresivos

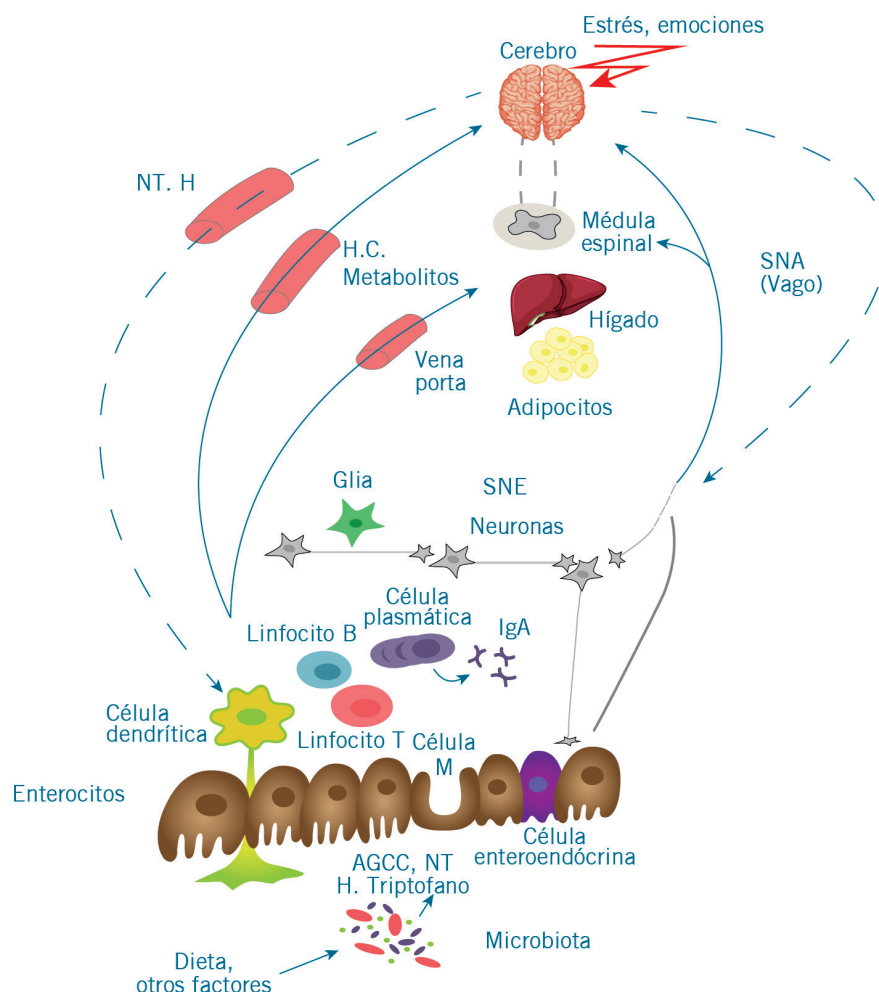
Los desórdenes depresivos (DD) representan un importante problema de salud, que afecta no sólo al individuo sino a su entorno familiar, social y laboral. Se trata de un desorden complejo en cuya etiología intervienen factores genéticos y ambientales. La prevalencia en el mundo es de 10 a 25 % en mujeres y 5 a 12 % en hombres, y un tercio de las consultas a psiquiatras son a causa de la depresión. El DD se define por episodios de decaimiento en el humor, con incapacidad para

experimentar placer, y cambios físicos o en ciertas funciones psicológicas. Este cuadro se asocia además con un riesgo aumentado de desarrollar aterosclerosis, enfermedad cardíaca, hipertensión, accidente cerebrovascular, declinación cognitiva y demencia, además de desórdenes inmunológicos y metabólicos incluyendo diabetes tipo 2. Por otra parte, los DD son altamente recurrentes, comenzando muchas veces en la adolescencia (8).

La relación entre función intestinal y salud mental ha sido establecida y descripta. La depresión y la ansiedad con frecuencia son acompañadas por cambios en la motilidad colónica, la cual altera a su vez la composición y estabilidad de la microbiota intestinal, así como la fisiología del colon. Los desórdenes relacionados al estrés pueden alterar la barrera intestinal, produciendo un “intestino permeable” (*leaky gut*), que genera una respuesta inflamatoria donde interviene la

Figura 1

Mecanismos de señalización del eje microbiota-intestino-cerebro



microbiota, a través de la translocación de ciertos productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) (5).

Los pacientes con DD muestran cambios en la composición y abundancia de su microbiota comparados con sujetos sanos. Firmicutes, Actinobacteria y Bacteroidetes son los filos más afectados, especialmente se observa un aumento de la relación B/F (Bacteroidetes/Firmicutes), caracterizado por aumento del género *Bacteroides*, y disminución de *Blautia*, *Faecalibacterium* y *Coprococcus* (9). Un estudio de Naseribafroeu y col. en 2014, reportó aumento del orden *Bacteroidales* y disminución de la familia *Lachnospiraceae* en comparación con individuos normales. En otro estudio publicado en 2015, Jiang y col. detectaron mayores niveles de Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria y al mismo tiempo, menor cantidad de Firmicutes en pacientes con DD. A su vez, se observó una correlación negativa entre *Faecalibacterium prausnitzii* –importante productor de butirato–, y la severidad de los síntomas depresivos (5, 8).

Estudios en ratones bajo estrés crónico han mostrado reducciones en el género *Bacteroides*, y también mayores niveles del género *Clostridium*, que comúnmente se encuentra alterado como resultado de cambios modulados por metabolitos intestinales, como fenilalanina, triptófano y tirosina. Estas moléculas son parte del metabolismo de neurotransmisores claves como la serotonina, con implicancias en las funciones del SNC y SNE. Un estudio de Kelly y col. en 2016 demostró que ratas trasplantadas con heces obtenidas de pacientes con DD, desarrollaban signos de comportamiento y fisiológicos característicos de esta entidad, indicando una asociación causal. Más aún, en varios estudios, la administración de probióticos, antibióticos y bacterias patógenas, que influyen la composición de la microbiota, también mostraron cambios en los patrones de comportamiento. Es importante destacar que en 2004, Sudo y col. demostraron una relación directa entre microbiota y respuesta al estrés mediada por el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, obteniendo mayores niveles de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y corticosterona en plasma de ratones libres de gérmenes (*germ free*) sometidos a estrés, con respecto a los controles normales. Esta respuesta al estrés se recuperaba normalmente después de la inyección de *Bifidobacterium infantis* (5).

Es importante remarcar que los cambios en la composición de la microbiota intestinal se acompañan de alteraciones en el metaboloma, es decir los metabolitos que dichas bacterias producen, los cuales tienen implicancias en los DD. Algunas alteraciones observadas en estos pacientes son la depleción de la concentración de AGCC –especialmente butirato–, neurotransmisores y ácidos biliares secundarios. En relación

a éstos, un estudio inclusive halló una correlación negativa entre su concentración y la severidad de los DD, sugiriendo un papel protector de los ácidos biliares secundarios en esta enfermedad (9).

Alteraciones de la microbiota en el Trastorno del Espectro Autista

El trastorno del espectro autista (TEA) incluye una familia de desórdenes del neurodesarrollo, que comprende alteraciones en el comportamiento, problemas en la comunicación y socialización, anormalidades sensoriales, comportamientos restringidos y reiterativos, y en algunos casos, daño autoinfligido. Algunas comorbilidades son alimentación restrictiva, síntomas gastrointestinales y trastornos convulsivos. Se ha identificado TEA en 1 de cada 36 niños de 8 años (2.8 %), según el último análisis publicado en el Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR) de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Las cifras de los nuevos hallazgos son más altas que en la estimación anterior, del 2018, que informó una prevalencia de 1 de cada 44 niños (2.3 %). Los datos provienen de 11 comunidades de la Red de Vigilancia de Autismo y Discapacidades del Desarrollo (ADDM, por sus siglas en inglés) en USA. Esta condición es más prevalente en varones que en mujeres (4:1), y ha tenido un rápido aumento de su incidencia en los últimos años (10, 11, 12).

Recientes estudios sugieren que el TEA no es un trastorno primario cerebral, sino un desorden generalizado, con muchas anormalidades en las funciones metabólica e inmune. Cada vez existen más evidencias de que interacciones complejas entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales contribuyen a la patogénesis de este desorden. Los factores genéticos hallados hasta ahora, que incluyen mutaciones raras, polimorfismos de nucleótidos simples en genes comunes, variantes en el número de copias genómicas, etcétera, pueden dar cuenta de sólo un tercio de los casos de autismo. Esto, sumado a la evidencia de la discordancia para esta condición en gemelos monocigóticos, sugieren un rol importante de factores epigenéticos y ambientales en el desarrollo del TEA (11).

En la figura 2 se muestran las comorbilidades que han sido reportadas en pacientes con autismo. Una de las más frecuentes son los **síntomas gastrointestinales**, como dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, y se ha observado que los pacientes con estos síntomas demuestran más problemas de ansiedad, menos interacción social y en algunos casos comportamientos agresivos y alteraciones del sueño, comparados con los que no presentan esta sintomatología. Un **incremento de la permeabilidad intestinal** es observado en pacientes con autismo midiendo lactulosa en sangre después de la administración

oral, probablemente como resultado de una expresión disminuida de proteínas de oclusión de las uniones estrechas (*tight junctions*) de la barrera intestinal. Como resultado, metabolitos bacterianos como el LPS, pueden atravesar esta barrera y generar inflamación afectando el cerebro a través de cambios en el nivel de citoquinas. Las **alteraciones cerebrales** observadas en biopsias *post mortem* de pacientes con TEA tienen que ver con la expresión alterada de ciertas proteínas en la barrera hematoencefálica de la corteza y cerebelo, como las claudinas (CLDN). CLDN-5 es una proteína presente en las uniones estrechas, importante para la adhesión de las células endoteliales cerebrales. También se ha observado activación de las células de la microglía, sugiriendo que en el TEA se produce una estimulación inmune en el cerebro. Otra alteración observada en niños autistas es la **disfunción mitocondrial**, ya que existe una menor actividad del ETC *complex IV* (complejo IV de la cadena transportadora de electrones) y de la citrato sintetasa en mucosa intestinal. Las disfunciones mitocondriales alteran el funcionamiento normal de los enterocitos y causan dismotilidad intestinal y mayor sensibilidad al estrés oxidativo. Algunos metabolitos bacterianos, como butirato, también son utilizados por la mitocondria para la producción de energía, y su alteración puede influenciar la función mitocondrial (10).

Entre los factores involucrados en la patogénesis del TEA se describen genes candidatos asociados a mayor riesgo de padecer esta condición, así como mecanismos epigenéticos,

incluyendo metilación del ADN, remodelación de la cromatina por modificaciones de histonas (metilación, acetilación y fosforilación) o regulación post transcripcional por ARNs no codificantes como micro ARNs, que pueden impactar en la cantidad y calidad de productos génicos a diferentes niveles. Por otra parte, se han hallado factores del entorno que contribuyen a la patogénesis del TEA, como la alteración del sistema inmune y la microbiota intestinal (13).

Las proteínas inmunes juegan un rol crucial en el desarrollo cerebral. El complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC-I), clave en la inmunidad adaptativa, está enriquecido en las fracciones sinápticas y su deficiencia puede regular negativamente dichas sinapsis durante la formación de conexiones corticales mediante vías de señalización que requieren MEF2, un gen candidato en TEA. Otros estudios tanto en humanos como en animales de experimentación han revelado que la activación inmune materna durante el primer o segundo trimestre podrían ser factores de riesgo para autismo (13). Con respecto al eje microbiota-intestino-cerebro, se postula que la alteración en la microbiota intestinal podría alterar la actividad cerebral a través de mecanismos endócrinos, metabólicos e inmunes, contribuyendo a la patogénesis del TEA. Los primeros colonizadores del intestino de recién nacidos sanos son enterobacterias, estafilococos y estreptococos, que son anaerobios facultativos. Estas bacterias consumen rápidamente el oxígeno creando un entorno anaeróbico, el cual pueden colo-

Figura 2

Comorbilidades y alteraciones observadas en pacientes con TEA



Adaptada de Srikantha y col.

nizar anaerobios estrictos, como *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Clostridium*. La composición de la microbiota se estabiliza entre los 2 y 3 años. Llamativamente el cerebro de los bebés crece hasta un 90 % del volumen adulto en los primeros 2 años de vida, de manera que la formación de las sinapsis cerebrales también alcanza su pico en este período de tiempo. Así, la ventana crítica del establecimiento de una microbiota saludable coincide con el mismo período de desarrollo del cerebro. Dado que éste es sensible a muchos cambios ambientales, se ha postulado que el estrés prenatal materno, infecciones o la dieta pueden jugar un rol en los desórdenes del neurodesarrollo (10).

Numerosos estudios demuestran alteraciones en la microbiota intestinal de niños con autismo. Con frecuencia se observa una relación disminuida entre los filos Bacteroidetes y Firmicutes. Algunas de las bacterias significativamente elevadas son la familia *Enterobacteriaceae*, y los géneros *Clostridium*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Desulfovibrio*, mientras que presentan concentración disminuida *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Oscillospira*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Staphylococcus* (10, 13). En un estudio se han asociado niveles incrementados de *Clostridium spp* con mayor severidad de TEA, utilizando el score *Childhood Autism Rating* (CAR), y se ha postulado que algunas toxinas como beta-2 podrían atravesar la barrera intestinal y afectar el cerebro, causando daños compatibles con los del autismo. En una revisión reciente se ha postulado el rol del glifosato, un pesticida ambiental, en la patogénesis del TEA, ya que produciría un incremento de clostridios productores de toxinas. Más aún, *C. perfringens* y *C. botulinum* son muy resistentes al glifosato, a diferencia de bacterias beneficiosas como bifidobacterias o lactobacilos. Las cantidades de *Desulfovibrio* se han correlacionado con la severidad de los síntomas de comportamiento e interacción social, según un estudio de Tomova y col. *Sutterella*, que regula el metabolismo de la mucosa y la integridad del epitelio intestinal, presenta niveles elevados en niños autistas, de acuerdo a Williams y col. En relación al incremento de enterobacterias, se ha observado en niños con TEA y síntomas regresivos a los 2 años, que los niveles del filo Proteobacteria eran más altos que en los niños que no mostraron regresión (12). Finalmente, la levadura *Candida albicans* parece tener un papel en niños autistas, encontrándose elevada en sus heces, actuando como oportunista en el entorno de disbiosis observado. Su proliferación puede producir amonio y toxinas, que podrían afectar el comportamiento (10, 12).

Los AGCC son los principales metabolitos producidos por bacterias fermentadoras de carbohidratos en el intestino. Los

más abundantes son: ácido acético (AA), ácido butírico (BA) y ácido propiónico (PPA). La cantidad total de AGCCs en niños autistas está disminuida, pero las concentraciones de AA y PPA están aumentadas, sugiriendo una importante disminución en la producción de BA. Estos metabolitos afectan en forma directa el tracto digestivo del hospedador, a través de su acción sobre las células epiteliales colónicas y actuando como fuente de energía. Pueden actuar como supresores tumorales, en la apoptosis celular, como moduladores del sistema neuroendocrino y en la regulación de procesos antiinflamatorios. Niveles aumentados de PPA han sido observados en heces de pacientes autistas. Dado que PPA es un metabolito producido principalmente por bacterias asociadas a TEA (*Clostridium*, *Bacteroides*, *Desulfovibrio*) y modula muchos procesos bioquímicos, se ha propuesto que los AGCCs podrían estar ligados a autismo e inducir efectos en intestino, cerebro, funciones inmune y metabólica, y en el comportamiento. Además, los AGCCs pueden producir efectos epigenéticos en pacientes con TEA, por su acción moduladora de la expresión génica del inhibidor de la histona deacetilasa, de la tiroxina hidroxilasa (involucrada en la síntesis de catecolaminas), y de CREB, un factor clave en el neurodesarrollo, el aprendizaje y la memoria (11).

Uso de probióticos en el manejo de desórdenes mentales

Según la Organización Mundial de la Salud, los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud. Dado que como analizamos, las patologías psiquiátricas y los trastornos del neurodesarrollo cursan con disbiosis intestinal, la administración de estos suplementos alimentarios podría ser una estrategia terapéutica útil. En la actualidad, existen numerosas publicaciones científicas que apoyan su uso en enfermedades crónicas, ya que además de ser seguros y tolerarse bien, protegen la barrera intestinal a través de la producción de mucina y fortaleciendo las uniones estrechas, aumentan la producción de enzimas digestivas y antioxidantes, y modulan la respuesta inmune (12).

Si bien los resultados de intervenciones con probióticos en pacientes con DD y TEA son promisorios, por el momento existe una falta de ensayos clínicos controlados y con mayor número de individuos. Entre los retos futuros, se necesitan protocolos estandarizados en cuanto al tipo de cepas probióticas, la dosis administrada y la duración de los tratamientos, con el fin de aumentar la reproducibilidad de los resultados y permitir la obtención de conclusiones definitivas sobre la aplicación de los probióticos en tales patologías (7).

Conclusiones

El eje microbiota-intestino-cerebro es un ejemplo claro del papel de la microbiota en la salud, que permite explicar la implicancia de la misma en la conducta, las emociones y el control del estrés. Esta comunicación bidireccional resulta de la interacción entre los microorganismos intestinales y los sistemas homeostáticos (nervioso, endócrino e inmune). Los mediadores generados por la microbiota intestinal (AGCC, hormonas, neurotransmisores y citoquinas) no sólo intervienen en la homeostasis local, sino que alcanzan a otros órganos, en especial al sistema nervioso central, incidiendo en su desarrollo, metabolismo y funcionamiento.

Existen evidencias de una asociación entre la alteración en la composición y/o funciones de la microbiota intestinal con el desarrollo y progresión de enfermedades psiquiátricas como ansiedad y depresión, así como en condiciones del neurodesarrollo como el autismo.

El gran desafío actual es comprender acabadamente las vías de señalización involucradas, y de qué manera éstas son afectadas por los cambios en la microbiota intestinal, para dirigir investigaciones que apunten a la utilización de probióticos específicos que brinden beneficios en la salud de pacientes con desórdenes mentales. Esto contribuirá a optimizar una atención personalizada, integral, efectiva y segura para dichos pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1. Berg G, Rybakova D, Fisher D, Cernava T, Champonier Verges M, Charles T et al. Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020, 8:103.
- 2. Allaband C, Mc Donald D, Vázquez-Baeza Y, Minich J, Tripathi A, Brenner D et al. Studying, analyzing and interpreting gut microbiome data for clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019, 17(2): 218-230.
- 3. Ley R, Peterson D and Gordon J. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006, 124: 837-854.
- 4. Rutayisire E, Huang K, Liu Y and Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016, 16:86.
- 5. Lach G, Schellekens H, Dinan T and Cryan J. Anxiety, depression and the microbiome: A role for Gut peptides. *Neurotherapeutics* 2018, 15: 36-59. DOI: 10.1007/s13311-017-0585-0.
- 6. Oren A., G.M. Garrity. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2021, 71: 005056. DOI 10.1099/ijsem.0.005056.
- 7. Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de Probióticos/Prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas. Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (2021).
- 8. Zalar et al. The role of microbiota in depression- a Brief review. *Psychiatry Danubina* 2018; Vol 30, nro 2: 136-141. DOI: 10.24869/psyd.2018.136.
- 9. Liu L, Huang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H and Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine* 2023;90: 104527.
- 10. Srikantha and Mohajeri. The possible role of the microbiota-gut-brain axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Molec Sci* 2019; 20, 2115; doi: 10.3390/ijms20092115.
- 11. Derrick MacFabe. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria and mind: implications in Autism Spectrum Disorders. *Microbial Ecology in Health and disease* 2015; 26: 28177. <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.28177>.
- 12. Abdellatif B, Mc Veigh C, Bendriss G and Chaari A. The promising role of Probiotics in managing the altered gut in Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 4159.
- 13. Yu Li, Yiming and Bai-Lin. Genetic architecture, epigenetics influence and environment exposure in the pathogenesis of Autism. *Sci China Life Sci* 2015; 58: 958-967, doi: 10.1007/s11427-015-4941-1.

Dr. José Alberto Angemi

Médico especialista jerarquizado en Psiquiatría y Psicología.
Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología (Universidad Favaloro).
Director Clínica Psiquiátrica San José. Concordia. Entre Ríos.
Médico del Hospital Santa Rosa y del Centro especializado en adicciones y trastornos de la alimentación Arte de Volver (Chajarí, Entre Ríos).

Fecha de recepción: 5 de marzo 2024
Fecha de aceptación: 26 de abril 2024

Genética del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Resumen

La etiología del TDAH es compleja y multifactorial. La teoría más plausible hasta la fecha es que surge de múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales, que tienen pequeños efectos individuales y actúan en conjunto para aumentar la susceptibilidad a desarrollar el trastorno. Esto constituye un patrón de herencia no mendeliana, compleja, con posible penetrancia incompleta y expresividad variable, que sugiere la acción conjunta de múltiples genes de efecto moderado o discreto con factores ambientales.

En este artículo se realiza una revisión narrativa del tema, teniendo en cuenta la descripción de genes candidatos y estudio de transcriptomas y GWAS.

Palabras clave

TDAH – Genética – GWAS – Transcriptoma – Herencia.

Angemi JA. "Genética del trastorno por déficit de atención e hiperactividad". *Psicofarmacología* 2024;135:18-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

La etiología del TDAH (Trastorno por déficit de atención e hiperactividad) es compleja y multifactorial. La teoría más plausible hasta la fecha es que surge de múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales, que tienen pequeños efectos individuales y actúan en conjunto para aumentar la susceptibilidad a desarrollar el trastorno (1) (Ver Cuadro 1).

Metaanálisis de múltiples estudios de gemelos a gran escala estiman una heredabilidad del 70% al 80% para el TDAH infantil (2) y alrededor del 70% para el TDAH clínicamente diagnosticado en adultos (3).

Además, las tasas de concordancia en gemelos monocigóticos son consistentemente más altas que las de los gemelos dicigóticos, alrededor de 80% y 40%, respectivamente (4). Los estudios de adopción sugieren que los factores familiares del TDAH son atribuibles a factores genéticos más que a factores ambientales compartidos. Las tasas de TDAH entre parientes biológicos de niños con TDAH adoptados son mayores que entre parientes adoptivos de esos niños (5).

La heredabilidad no varía entre varones y mujeres y entre los distintos subtipos (inatento e hiperactivo/ impulsivo) (6).

Estudios en gemelos demuestran que en la genética del TDAH existen factores estables y dinámicos que influyen a lo largo del desarrollo desde la niñez hasta la edad adulta temprana. El componente estable del riesgo genético sugiere que el TDAH persistente y su forma pediátrica están genéticamente relacionados. El componente dinámico sugiere que el conjunto de variantes genéticas que explican la aparición del TDAH difiere de aquellas que explican la persistencia y remisión del trastorno (3).

En cuanto a la comorbilidad, que es la regla y no la excepción, un factor genético compartido latente representa hasta el 45% de la covarianza en los síntomas de externalización, internalización y fobia de la infancia y el 31% de la covarianza en los síntomas del neurodesarrollo infantil (7). La correlación entre TDAH y coeficiente intelectual (CI) se explica en un 91% por factores genéticos (3).

La contribución de estudios genéticos realizados sobre todo a partir de la década del 1990, resultan fundamentales para entender la complejidad de las interacciones gen-ambiente (GxA), manifestación clínica y abordaje terapéutico del TDAH. Se remite al Cuadro 2 para ver definiciones basadas en el *National Human Genome Research* de USA (www.genome.gov), que facilitarán la lectura del presente artículo.

La variación epigenética se clasifica en modificaciones hereditarias y dependientes del contexto, que ocurren en células germinales y se transmiten de generación en generación, o en células somáticas y persisten dinámicamente solo a lo largo de la vida (no se transmite a la descendencia).

El nucleosoma es la subunidad fundamental de la estructura de la cromatina y comprende un tramo corto de ADN envuelto alrededor de dos copias de las histonas centrales H2A, H2B, H3 y H4.

Las modificaciones postraduccionales de las proteínas histonas, predominantemente la acetilación y la fosforilación, así como la metilación del ADN, regulan la arquitectura de la cromatina, lo que afecta la unión del factor de transcripción a secuencias específicas de ADN y, en última instancia, la expresión genética. La acetilación y fosforilación de histonas pueden facilitar la deposición o eliminación de modificaciones más estables de la cola de histonas, como la metilación, y por lo tanto tienen el potencial de moderar la expresión genética a largo plazo. Finalmente, estos mecanismos se complementan con la represión postranscripcional acelerada por miARN que se unen a las 3'-UTR de los ARNm objetivo para regular su expresión ya sea reprimiendo la traducción o induciendo la degradación del ARNm (8).

Cuadro 1

Factores de riesgo ambientales en el TDAH

Prematuridad
Exposición intraútero a tabaco, alcohol, marihuana, paracetamol, cafeína, Pb, Hg. (¿pesticidas y agroquímicos?)
Complicaciones pre y perinatales
Traumatismo cerebral
Deprivación socioeconómica
Disrupción familiar
Falta de criterios educativos

Los factores estresantes prenatales afectan el riesgo de anomalías cognitivas y conductuales asociadas con el TDAH. La evidencia indica la participación de alteraciones en la mielinización y la transmisión GABAérgica. En ratones, las crías nacidas de madres expuestas a estrés por restricción prenatal durante el embarazo mostraron hiperactividad locomotora y déficits en la atención, el procesamiento de la información, el aprendizaje y la memoria, así como en la interacción social (8, 9).

Los fenotipos cerebrales alterados en el TDAH se han considerado endofenotipos clave para el trastorno, y la investigación de las influencias genéticas en estas medidas constituye un aporte importante para entender la correlación.

En sus inicios, los estudios genéticos se enfocaron en genes candidatos en animales de acuerdo al mecanismo de acción de fármacos en el tratamiento del trastorno (sistemas dopaminérgico, catecolaminérgico y serotoninérgico). Posteriormente se enfocó sobre funciones afectadas (atención, control de impulsos, funciones ejecutivas) y desarrollo del sistema nervioso, la morfogénesis de la proyección neuronal, la comunicación entre células, la señalización de receptores/sinapsis glutamatérgicas, el desarrollo de organismos multicelulares o las proyecciones neuronales y los componentes sinápticos. Son de mucha utilidad los correlatos con neuroimágenes estructurales y funcionales, y con estudios neuropsicológicos (10) (Ver Figura 1) (11).

Zhou et al., (2008) aplicaron el metaanálisis de GWAS, encontrando un vínculo significativo en todo el genoma para una región del cromosoma 16 entre 64 Mb y 83 Mb. Esta resulta la evidencia más fuerte de localización cromosómica (12).

Estudios de GWAS establecen una heredabilidad de SNP en un rango de 0,1 a 0,28, apoyando la contribución de variantes comunes a la etiología del TDAH. Un importante GWAS, que comprendió 20.000 pacientes con TDAH y 35.000 controles, identificó 12 locus de riesgos independientes, agregando nueva información importante sobre la biología subyacente del TDAH. La heredabilidad se calcula como el cociente de la correlación calculada y el coeficiente de relación. Esto significa que la correlación esperada máxima entre padres e hijos es de 0,5. Si el coeficiente de correlación es mayor, significa que la similitud es causada por otros factores no genéticos (13).

Genes candidatos

Se trata de los genes que codifican los transportadores de dopamina (DA) y serotonina (5HT), SLC6A3/DAT1 y SLC6A4/5HTT, los genes que codifican los receptores de dopamina D4 y D5, (DRD4 y DRD5), el receptor de serotonina

HTR1B, y el gen de la proteína 25 asociada a sinaptosomas, SNAP25. Algunos genes adicionales (que codifican la DA beta-hidroxilasa [DBH], el adrenoceptor alfa 2A [ADRA2A], la triptófano hidroxilasa 2 [TPH2] y la monoaminooxidasa A [MAOA]) se encontraron sugestivamente asociados con el TDAH en los metaanálisis.

Una muestra europea de 674 familias con probandos de tipo combinado de TDAH, recopilada para el proyecto International Multisite ADHD Gene (IMAGE), identificó asociaciones con genes candidatos para el TDAH, como ADRAB2, DAT1, DRD4, TPH2 y MAOA (11, 14).

A continuación se describen los más significativos.

Gen SLC6A3, DAT1

Localizado en cromosoma 5p.15.3.2, codifica para una proteína transportadora de solutos (DAT), responsable de la recaptación de dopamina desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica, lo que representa un mecanismo primario de regulación de la disponibilidad de DA en el espacio sináptico. El polimorfismo más estudiado es un número variable de secuencias repetidas en tándem (VNTR) en la región 3' no traducida (3'UTR) que tiene 40 pares de bases (pb) de longitud. Los alelos más comunes son aquellos con 9 y 10 repeticiones (9R y 10R), el primero relacionado al TDAH de la infancia y el segundo al TDAH persistente (11, 15).

Un grupo brasileiro realizó una investigación de un VNTR de seis copias de 30 pb ubicado en el intrón 83 de SLC6A3 en una muestra compuesta por 94 pacientes adultos con TDAH (utilizando criterios del DSM-IV) y 481 sujetos de control. Entre los 94 pacientes con TDAH, 58 (61,20%) eran hombres y 36 (38,30%) eran mujeres, mientras que, en el grupo de control, 323 (67,15%) eran hombres y 158 (32,85%) eran mujeres. Las edades medias de los grupos con TDAH y de control fueron, respectivamente, 33,0 (sd = 9,21) y 32,5 (sd = 9,5). Encontraron una fuerte asociación con TDAH (0.05) (16).

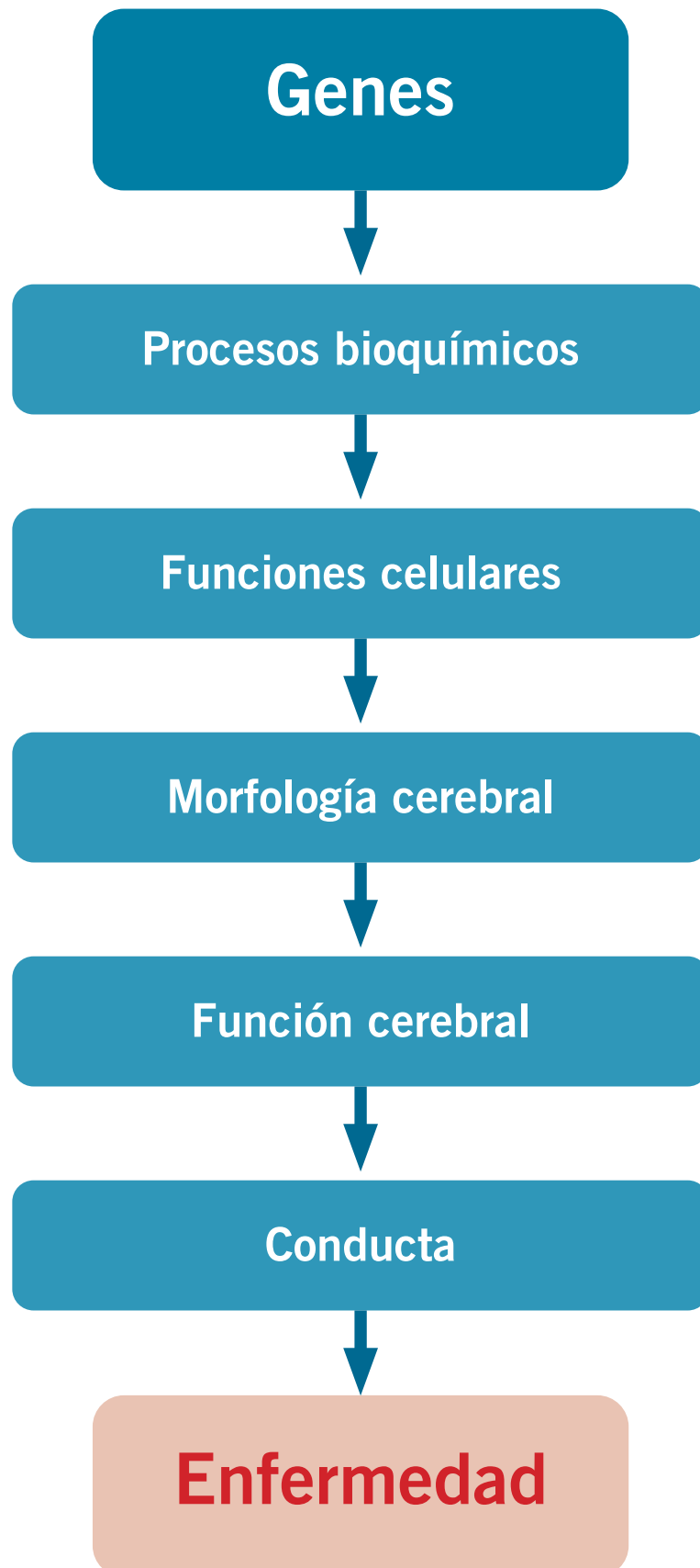
Pacientes homocigotos para el alelo SLC6A3/DAT1 10R y portadores del alelo DRD4 7R exhibieron una menor ocupación de DAT después del tratamiento con MPH en el núcleo caudado y el putamen derecho e izquierdo (17).

Los modelos animales en ratones KO para el gen son de los más conocidos. La conducta alterada en estos animales mejora con anfetamina, MPH y atomoxetina (18).

Los ratones DAT-KO presentan alteración de la función del autorreceptor DA y muestran una disminución significativa de la expresión de la proteína tirosina hidroxilasa (TH), a pesar

Figura 1

De la genética a la enfermedad



Modificado de Klein et al., 2017.

Cuadro 2**Definiciones útiles sobre genética**

SNPs (Polimorfismos de nucleótido único)	Variación de una secuencia de DNA que ocurre cuando se altera un solo nucleótido (adenina, timina, citosina o guanina) de la secuencia de referencia. Los SNP suelen presentarse en al menos el 1 % de la población y son el tipo más común de variación genética en las personas. Sirve para detectar riesgo de ciertas enfermedades, de biomarcadores para ayudar a predecir el riesgo de algunas afecciones o para predecir la respuesta de una persona a determinados medicamentos. También se usan para rastrear la herencia de variantes que causan enfermedades en estudios familiares.
GWAS (Estudio de asociación de genoma completo)	Estudio en el que se comparan los marcadores de ADN en el genoma completo de las personas con una enfermedad o rasgo con el de las personas que no tienen la enfermedad o rasgo. Una vez que se han identificado esas variantes genómicas, por lo general se usan para buscar variantes cercanas que contribuyan directamente a la enfermedad o rasgo.
Transcriptoma	Totalidad de todas las lecturas de genes presentes en una célula o tejido, establecidas por el conjunto de moléculas de mRNA y de ARN no-codificante presentes.
TWAS (Transcriptome-wide association study)	Estudio de asociación de todo el transcriptoma. Se utiliza para la identificación y priorización de genes causales candidatos en el análisis de genes candidatos después de un estudio de GWAS.
LD (Linkage disequilibrium)	Desequilibrio de ligamiento. Se produce cuando hay alelos (marcadores de ADN) que debido a su cercanía física en un cromosoma se presentan juntos de manera más frecuente de lo que se esperaría por azar.
TDT (Transmission-disequilibrium test)	Prueba de LD basada en estudios de familias que brinda una fuerte probabilidad de establecer el vínculo entre alelos y fenotipos que puede ser causal (es decir, el locus marcador es el alelo de la enfermedad/rasgo) o se debe a un desequilibrio de ligamiento. La TDT equivale a un experimento aleatorio.
EWAS (Epigenome-wide association studies)	Examen de un conjunto de marcas epigenéticas cuantificables en todo el genoma, especialmente la metilación del ADN, en diferentes individuos, para establecer asociaciones entre la variación epigenética y un fenotipo o rasgo.
VNTR (Variable Number of Tandem Repeats)	Secuencias de ADN repetitivas y adyacentes (en “tándem”) que varían entre individuos. Son marcadores genéticos útiles para la identificación y el estudio de enfermedades genéticas, así como en la investigación forense y de paternidad. Su longitud puede variar entre 10 y 100 pares de bases.
PRS (Puntuación de riesgo poligénico)	Uso de información genómica para evaluar las probabilidades de que una persona tenga o desarrolle una afección médica particular. La PRS de una persona es un cálculo estadístico que se basa en la presencia o ausencia de múltiples variantes genómicas, sin tomar en cuenta factores ambientales u otros factores.
Microarrays	Técnica que estudia la expresión de muchos genes a la vez. Consiste en colocar miles de secuencias génicas (ADN o zARN) sobre un chip y cuantificar los apareamientos de bases complementarias.

de alteraciones no significativas en el número de neuronas TH positivas. (19) El bloqueo de receptores NMDA aumenta los síntomas, e impide el efecto terapéutico de los estimulantes e IRSS. Esto sugiere la participación de las vías glutamatérgicas cortico-estriales en los efectos de estos fármacos. Es importante destacar que, mientras que el efecto estimulante psicomotor de los psicoestimulantes se correlaciona con el aumento de los niveles extracelulares de DA en las principales áreas cerebrales de DA en ratones normales, los psicoestimulantes inhiben la actividad sin causar una disminución de los niveles elevados de DA en ratones DAT-KO (20).

Gen DRD4

Codifica para el receptor dopaminérgico D4, acoplado a proteína G, ubicado cerca del telómero del cromosoma 11p15.51. Los distintos alelos tienen capacidades diferentes para disminuir los niveles de AMPc, resultando el 4R ser el más eficiente.

Se destaca un estudio realizado a una población chilena de 60 niños de la etnia Rapa Nui con TDAH en la Isla de Pascua, vs 30 controles neurotípicos. En este grupo, se asoció el genotipo 2R/4R con el TDAH, de forma similar a lo que sucede en población asiática (de donde proviene su origen). Resulta muy interesante que el mismo equipo halló diferencias en la prevalencia del TDAH en distintos grupos poblacionales, a saber: 8,33% de los escolares de origen aymara, 9,73% de los escolares de Santiago de Chile y 20,79% de los escolares de origen Rapa Nui (21).

El polimorfismo DRD4 más estudiado en el TDAH ha sido el VNTR de 48 pb en el exón 3 del gen, siendo los alelos de 2, 4 y 7 repeticiones los más comunes. Es altamente expresado en corteza orbitofrontal y cingulada anterior (11, 22).

El DRD4 48 pb VNTR parece mostrar una asociación diferencial con el TDAH en niños, donde puede ser uno de los factores de riesgo más fuertes entre las variantes genéticas comunes y en adultos, donde no se pudo observar asociación con el trastorno, aunque sí podría ocurrir como parte de interacciones gen-ambiente.

Los portadores del alelo 7R mostraron una disminución del volumen de la corteza frontal a una edad más temprana y menor respuesta a tratamiento con estimulantes (23).

Los modelos de ratones DRD4-KO resultaron fallidos en demostrar síntomas compatibles con TDAH (24).

Gen COMT

Codifica para la enzima Catecol-O-metil-transferasa (ubicado en 22q11.21), la cual participa en la degradación de las

catecolaminas DA y norepinefrina (NE). Se expresa altamente en las regiones del lóbulo frontal, donde es responsable de la regulación de los niveles de DA.

Los estudios que investigan la asociación entre COMT y TDAH se han centrado en gran medida en un SNP funcional (rs4860) en el exón 4 que conduce a una sustitución de aminoácidos (valina - metionina). Se ha demostrado que este polimorfismo afecta considerablemente la actividad de la enzima COMT, de modo que los portadores homocigotos del alelo valina muestran una actividad de 3 a 4 veces mayor que los portadores homocigotos del alelo metionina, lo que resulta en una menor disponibilidad de DA en los primeros (11, 25).

Corral-Frias et al., realizaron un meta análisis donde relacionan esta variante a alteraciones en aprendizaje por recompensa (26).

Otros estudios no encontraron evidencia de relación (11).

Gen DRD1

Codifica para el receptor de DAD1, siendo éste el subtipo de receptor de DA más abundante en el cerebro. Está altamente expresado en el cuerpo estriado y la corteza cerebral.

La variación genética común en el gen DRD1 (rs5326) se ha asociado con el riesgo de esquizofrenia y deterioro cognitivo en pacientes con trastorno bipolar, siendo ambas entidades comórbidas con el TDAH (27).

Gen HTR1B

Codifica para el receptor 1B de 5HT localizado en el cromosoma 6 (6q13), el más estudiado en TDAH. Es un receptor acoplado a proteína G que inhibe la formación de AMPc. Se expresa altamente en el núcleo del rafe dorsal, que participa en el ciclo sueño/vigilia, y en menor grado en el cuerpo estriado y las regiones frontales, como la CPF dorsolateral. El estudio inicial, que investigó a 273 familias nucleares con TDAH, informó una transmisión preferencial del alelo G rs6296 a los probandos de TDAH (28).

Gen LPHN3

Codifica para el gen de latrofilina 3 (Receptor L3 acoplado a proteína G de adhesión, ADGRL3, cromosoma 4). Ampliamente expresado en núcleo caudado, cerebelo, amígdala y corteza cerebral. Se identificó como un gen de riesgo de TDAH después de estudios de ligamiento genético en familias de casos múltiples. En estudios de asociación multitipo, inicialmente, se demostró que un haplotipo de tres SNP (rs6551665, rs1947274 y rs2345039) estaba asociado con el TDAH. Su deficiencia se correlaciona con alteraciones en la

expresión cortical de DAT (11, 29).

Hay modelos de ratones *knockout* de este gen, que reproducen la signo sintomatología del TDAH (8).

Gen MAOA

Codifica para la enzima monoaminoxidasa A, que interviene en la degradación de monoaminas. Se encuentra localizado en cromosoma X. Se halló que un SNP, rs1137070 (ubicado en el exón 14), contribuye a la impulsividad, puntuaciones altas de TDAH y mal resultado en los tratamientos (30).

Gen NOS1

Codifica para la enzima óxido nítrico sintasa 1, la cual sintetiza óxido nítrico a partir de l-arginina. El óxido nítrico es un radical libre reactivo que puede actuar como mediador biológico en varios procesos, incluida la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica y el crecimiento de neuritas. El gen tiene una estructura compleja, que incluye 12 primeros exones alternativos no traducidos (exón 1a-1l). En el exón 1f, un VNTR que afecta la expresión genética se ha relacionado con un comportamiento hiperactivo e impulsivo en humanos. Se demostró que el alelo corto es el factor de riesgo para el TDAH, especialmente en mujeres (11, 31).

Gen SERT

Codifica para el Transportador de Serotonina (sinónimos 5HTT, SLC6A4, localizado en brazo largo del cromosoma 17). Se expresa en regiones implicadas en la atención, la memoria y las actividades motoras como: amígdala, hipocampo, tálamo, putamen y ACC. Un metaanálisis proporcionó evidencia significativa de una asociación entre el TDAH en niños y la variante larga del gen (11, 32).

En ratones DAT KO, la administración de inhibidores del transportador de serotonina o de varios agonistas y antagonistas del receptor de 5HT (agonistas no selectivos quipazina y 5-carboxamidotriptamina o el antagonista selectivo 5HT2A M10090) reduce drásticamente la hiperactividad (33).

Gen del SNAP25

Codifica para la proteína 25 asociada al sinaptosoma. Ésta participa en el crecimiento axonal y la plasticidad sináptica, así como en el acoplamiento y fusión de vesículas sinápticas en las neuronas presinápticas (necesarias para la regulación de la liberación de neurotransmisores). Varios estudios han probado el vínculo y la asociación entre SNAP25 y el TDAH. Un metaanálisis inicial del SNP rs3746544 sugirió que SNAP25 era un gen de riesgo de TDAH (11, 3). En ratones modificados genéticamente (*Coloboma* mice), se demostraron alteraciones en el sistema monoaminérgico, con reducción de

la recaptación de DA en el estriado dorsal y aumento de la concentración de NE en el estriado, *locus ceruleus* y núcleo accumbens. La hiperactividad en estos ratones mejoró con la administración de anfetaminas, pero no con MPH (8).

Gen de la TPH2

Codifica para la enzima triptófano hidroxilasa 2, que cataliza la reacción del triptófano a 5-hidroxitriptófano, que posteriormente se descarboxila formando el neurotransmisor 5HT. Es activa en SNC, mientras que la TPH1 lo es en sistema nervioso periférico. Se encontró una asociación con el TDAH para varios SNP. Para rs4570625, se demostró que el alelo G se transmite con mayor frecuencia a hijos con TDAH, lo mismo que el alelo T del rs11178997 (34).

Sheehan et al., (2005) estudiaron 8 SNP adicionales en 179 familias con TDAH y encontraron evidencia estadísticamente significativa de asociación con el alelo rs1843809-T ($p=0,0006$), el alelo rs1386497-A ($p=0,048$) y una tendencia que sugiere asociación con el rs1386493- Alelo C ($p=0,09$). En el proyecto IMAGE, rs1843809 y rs1386497 también se asociaron significativamente con el TDAH (35).

Gen DRD5

Codifica para el receptor dopaminérgico D5. Consta de un único exón en el cromosoma 4. Dos metaanálisis confirmaron que un microsatélite polimórfico sin importancia funcional conocida, confiere un riesgo pequeño pero significativo de TDAH. Se observó asociación entre el alelo repetido de 148 pb y 4 variables del test de variables de atención (errores de comisión, errores de omisión, tiempos de reacción y variabilidad del tiempo de reacción) (36).

Gen ADRA2A

Codifica para el receptor adrenérgico Alpha-2A. Se informó una asociación entre el alelo G-1291C con el TDAH y los síntomas del trastorno de conducta o de oposición desafiante. Al mismo tiempo, el alelo C-1291G se asoció con un espectro de otras afecciones, incluidos los ataques de pánico, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), adicciones, síntomas afectivos y esquizoides (37).

Otros genes

El gen del BDNF (cromosoma 11p13) ha sido asociado con hiperactividad, hiperfagia y obesidad en ratones (38). En humanos se identificó y relacionó una sustitución de valina por metionina en el codón 66 del gen (Val66Met) (25).

El gen Arsa (cromosoma 22q13.33, que codifica para la enzima arilsulfatasa A) está relacionado con baja performance escolar, trastornos de conducta, ataxia cerebelosa y leucodistrofia (39).

Los modelos de ratón del gen *Disc1* (*Disrupted in Schizophrenia 1*) muestran comportamientos típicos asociados a trastornos psiquiátricos como alteraciones en la actividad locomotora (hiperactividad en machos e hipoactividad en hembras), impulsividad y aumento del comportamiento de desesperación. El gen codifica para la proteína homónima, que interviene en procesos de migración y crecimiento neuronal (40).

El gen *CNR1* (receptor de cannabinoide 1) también se encontró asociado con el trastorno en estudios de asociación basados en genes candidatos. Además, se ha observado una asociación de *CNR1* con el abuso y la dependencia del alcohol y las drogas (41).

El gen *BAIAP2* (*brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2*) se correlacionó con TDAH persistente. Interviene en proliferación y supervivencia neuronal, morfogénesis y maduración de espinas dendríticas y guía del cono de crecimiento neuronal (42).

El *FOXP2* también se asoció con TDAH en adultos, como así también en trastornos del lenguaje (43).

Un estudio de 489 pacientes con TDAH y 1285 controles encontró CNV raras en el gen de la proteína 2 del Parkinson (*PARK2*). Ésta regula el sistema ubiquitina-proteosoma de la célula, que ayuda a eliminar las proteínas dañadas y en exceso (44).

Comings en 1991, comparó a 104 sujetos con TDAH (casi todos con síndrome de Tourette comórbido) con controles y encontró una asociación significativa con el alelo *TaqIA1* del gen *DRD2* (Receptor de DA 2) (45).

Más adelante se mencionarán otros significativos.

Estudios de transcriptomas

El primer estudio de expresión génica mediante microarrays se publicó en 2012 y describió niveles elevados de prostaglandina-D2-sintasa (*PTGDS*) en sangre periférica de 30 niños con TDAH en comparación con 9 niños con TBP (46).

Otro estudio informó datos de microarrays de 45 adultos con TDAH que no habían recibido medicación y 39 controles sanos, mostrando sobreexpresión de *RNF122* (*Ring Finger Protein 122*) en sujetos con TDAH. *RNF122* es una ubiquitina ligasa E3 implicada en el procesamiento, el tráfico y la degradación de proteínas mediados por proteosomas y actúa como mediador esencial de la especificidad del sustrato de la ligadura de ubiquitina (44).

Mortimer et al., (2020) estudiaron el perfil de transcriptoma en células mononucleares de sangre periférica a 94 personas adultas con TDAH vírgenes de tratamiento farmacológico vs 124 controles sanos. Detectaron evidencia sugestiva de asociación (valor de $p < 0,05$ antes de la corrección para pruebas múltiples) para 1793 genes, de los cuales 48 ya estaban relacionados con TDAH en trabajos previos. A través del estudio exploratorio encontraron 8 genes que muestran niveles de expresión diferenciales en el TDAH, con una dirección de efecto consistente en dos conjuntos de datos independientes. Incluyen genes relacionados con la esquizofrenia y el logro educativo (*KMT5A*, *lysine methyltransferase 5A*), diferenciación neuronal y migración (*KLF4 Kruppel like factor 4* e *IL7R interleukin 7 receptor*), tráfico de membranas y crecimiento de axones (*RAB11FIP1*, *RAB11 family interacting protein 1*) dependencia del alcohol (*SLA*, *Src like adaptor*), insomnio (*SNORA38*, *small nucleolar RNA. H/ACA box 38*) y la función cognitiva (*EGR2*, *early growth response 2*). Estos resultados respaldan estudios previos que revelan antecedentes genéticos compartidos y vías biológicas comunes que subyacen a diferentes trastornos psiquiátricos y afecciones comórbidas con TDAH (47).

En un metaanálisis sobre 17149 casos y 32411 controles, se encontró asociación con 9 genes: *FEZF1*, *DUSP6*, *ST3GAL3/KDM4A*, *SEMA6D*, *C2orf82* / *GIGYF2*, *AMN* y *FBXL17*. El primero es candidato para TEA, interviniendo en la formación del diencefalo (48).

Weiß et al., (2021) estudiaron la metilación del ADN en 37 genes candidatos mediante la realización de una secuenciación dirigida con bisulfito del ADN aislado de sangre total de 88 personas diagnosticadas con TDAH adultas y 91 personas no afectadas (edad media 34,2 años). Los sitios metilados diferencialmente se evaluaron mediante modelos lineales generalizados que prueban el estado del TDAH y los síntomas del TDAH, teniendo en cuenta además una puntuación de tabaquismo basada en la metilación, la edad, el sexo y el recuento de células sanguíneas. La metilación del ADN de sitios únicos dentro de *DRD4* y *KLDR1* se asoció con el estado de TDAH en adultos, y múltiples sitios de metilación de ADN dentro de *TARBP1* se asociaron con síntomas de TDAH en la edad adulta y la infancia. Este constituye el primer trabajo que apuntan a *TARBP1* como un nuevo gen candidato para los síntomas del TDAH. Los niveles de metilación de *TARBP1* se asocian con la gravedad de los síntomas del TDAH y el tabaquismo prenatal. En estudios ontológicos se lo relacionó a la regulación de la transcripción por la ARN polimerasa II, al procesamiento de ARN y a la metilación de ARNt. Es interesante que algunas variantes fueron asociadas con EZQ y psoriasis, ambas entidades comórbidas con TDAH (49).

En el año 2023 se realizó un estudio de asociación de todo el transcriptoma (TWAS) utilizando un metaanálisis del GWAS realizado por Demontis en el mismo año (50) (el cual identificó 27 locus de riesgo), en 38.691 personas con TDAH y 186.843 controles, y 14 paneles de referencia de expresión genética en múltiples tejidos cerebrales y sangre total. Con base en los resultados de TWAS, seleccionaron subconjuntos de genes y establecieron puntuaciones de riesgo transcriptómico (TRS) para el trastorno en células mononucleares de sangre periférica de individuos con TDAH y controles. Encontraron evidencia de asociación entre el TDAH y los TRS construidos utilizando perfiles de expresión de múltiples áreas del cerebro, y los individuos con TDAH tienen una mayor carga de TRS que los controles. Los TRS no estaban correlacionados con la puntuación de riesgo poligénico (PRS) para el TDAH y, en combinación con el PRS, mejoraron significativamente la proporción de varianza explicada con respecto al modelo solo PRS. Estos resultados respaldan el potencial predictivo complementario de los perfiles genéticos y transcriptómicos en sangre y subrayan la utilidad potencial de la expresión genética para la predicción de riesgos y una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares subyacentes al TDAH. Los genes están relacionados a transmisión glutamatérgica, neurotransmisión DA y NE y desarrollo neuronal (PNPLA2, PLK1S1, GMPFB, GIGYF2 y SLC25A22). Su detalle está fuera del alcance de este artículo (51).

Estudios de GWAS

Neale et al., (2008) llevaron a cabo el primer GWAS familiar en TDAH (estudio IMAGE) en 909 tríos de afectados, 790 varones y 119 mujeres, de 5 a 17 años. 845 presentaban TDAH subtipo combinado, siendo el promedio de síntomas de 16.1. Los participantes eran israelíes y europeos caucásicos. El hallazgo más consistente fue la posible implicación del gen cadherina 13 (CDH13) en el TDAH. La cadherina-13 es una proteína dependiente de calcio importante en la adhesión célula-célula y el crecimiento de células neurales. Este gen se expresa en la corteza cerebral y se ha relacionado con déficits de memoria de trabajo, hiperactividad e impulsividad en personas con TDAH (59). Otro gen asociado fue GFOD1 (*Glucose-Fructose Oxidoreductase Domain Containing 1*, en cromosoma 6), que se expresa en el cerebro y posiblemente desempeña un papel en el transporte de electrones (57). Otros genes candidatos hallados en ese estudio fueron: DCLK1 (organizador del citoesqueleto), SPOCK3 (componente de la matriz extracelular) y 2 reguladores de canales de K (KCNIP1 y KCNIP4) (52).

En un estudio se encontraron duplicaciones en genes que codifican para el receptor metabotrópico de glutamato (GRM,

mGluR): duplicaciones en GRM1 y eliminaciones en GRM-5, 7 y 8. Son fundamentales en neurogénesis (53).

Reif et al., (2009) hallaron una asociación del SNP en NOS1, que codifica la forma neuronal de la óxido nítrico sintasa. El NO actúa como segundo mensajero del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e interactúa tanto con el sistema dopaminérgico como con el serotoninérgico del cerebro humano. NOS1 se ha asociado con comportamiento impulsivo y agresivo y TDAH (31).

Lesch et al., (2008) publicaron un GWAS donde analizaron 343 pacientes alemanes con TDAH persistente (edad media 32,9 años con un rango de 18 a 65 años, 54,5% hombres, 61,5% subtipo combinado, 31,2% subtipo inatento, 7,3% subtipo hiperactivo-impulsivo) y 304 controles (media 32,7 años, 51,3% hombres). La comorbilidad a lo largo de la vida con depresión mayor fue del 44,7% y con trastornos por uso de sustancias 44,1% (de los cuales 32,0% por consumo de cannabis, 40,6% por consumo de alcohol). Después del análisis de datos, los autores seleccionaron frecuencias alélicas de 504.219 SNP, de los cuales los SNP autosómicos se clasificaron según la media de las clasificaciones realizadas mediante ANOVA y sumas de rangos. Informan genes candidatos para el TDAH: KALRN (15 SNP), ZNF354C (15 SNP), WRNIP1 (14 SNP), GRB10 (10 SNP), DPP6 (7 SNP), ARHGAP22 (11 SNP), RAB38 (11 SNP), FAT3 (8 SNP), DA259379 (13 SNP), NT5DC3 (20 SNP), ASTN2, CSMD2, ITGA11, CTNNA2 y CDH13. Todos estos genes han mostrado asociación con trastornos por uso de sustancias y fenotipos relacionados, lo cual es interesante a la luz de la frecuente comorbilidad con dichos trastornos en el TDAH (44,1 % en el estudio actual) (54).

Un GWAS cruzado de 5 trastornos neuropsiquiátricos principales (esquizofrenia, trastorno bipolar, TEA, trastorno depresivo mayor y TDAH) identificó 5 hallazgos significativos en todo el genoma, cuatro de los cuales en o cerca de los genes ITIH3, AS3MT, CACNA1C y CACNB2, fueron compartidos con TDAH (55).

En el año 2013 se publica el primer GWAS de TDAH en población china de la etnia Han, que abarcó 1.040 casos y 963 controles. Aunque no se encontró ninguna variante significativa de SNP o CNV en todo el genoma, sí se halló evidencia significativa de un componente poligénico de SNP y una mayor carga de CNV raras. Estas implican 3 vías: adhesión celular (NXPH1–NRXN1, CNTN2–CNTNAP2–ZMIZ1), desarrollo de sinapsis glutamatérgicas (GRM7–PICK1–GRM3, PICK1–EPHA7) y vías de transcripción (TAF2–PAPOLA–POLR2F–MED27–MED20, POLR2F – NCL–RSL1D1–BYSL) (56).

Un estudio investigó 429.784 SNP autosómicos utilizando el algoritmo FBAT-logrank para identificar variantes genéticas que podrían predisponer a los niños a una edad más temprana de aparición de los síntomas de la enfermedad. Se probaron modelos genéticos aditivos, dominantes y recesivos. Un total de 16 SNP alcanzaron valores de asociación, no existiendo superposición con los resultados de otros GWAS. Aunque potencialmente debido al azar, es notable la mención de una serie de genes que están involucrados en la respuesta del cuerpo a las exposiciones ambientales y/o regulados por el medio ambiente, como el ADAMTS2 relacionado con la inflamación, el regulador del estrés MAP3K7 y el gen NAV2 que responde a la vitamina A (57).

Klein et al., (2019) investigaron la superposición entre la variación genética común asociada con el riesgo de TDAH y medidas de volumen cerebral para identificar los procesos biológicos subyacentes que contribuyen al trastorno. Para eso tuvieron en cuenta estudios previos que encontraron disminución del volumen del *n accumbens*, amígdala, *n caudado*, hipocampo y putamen.

En los niveles de variante única y de todo el gen, los metaanálisis encontraron locus significativos asociados tanto con el riesgo de TDAH como con los volúmenes cerebrales. Identificaron a los genes SEMA6D, KIZ y MEF2C como posibles loci clave que contribuyen tanto al riesgo de TDAH como a ICV, y el análisis exploratorio del conjunto de genes reveló una asociación de la superposición de TDAH-ICV con la variación en los genes de crecimiento de neuritas (58).

Un GWAS-MA a gran escala en TDAH, considerando 20.183 individuos con TDAH y 35.191 controles, identificó por primera vez 12 locus significativos en todo el genoma, ubicados en o cerca de genes implicados en procesos de neurodesarrollo y fun-

ciones neurobiológicas, potencialmente relevante para el TDAH. Entre ellos, destacan FOXP2 en el locus del cromosoma 7, que está implicado en la formación de sinapsis y el desarrollo del habla y el aprendizaje así como DUSP6 (cromosoma 12), que puede jugar un papel en la regulación de la homeostasis de los neurotransmisores al afectar los niveles de DA en las sinapsis. Las otras localizaciones son: ST3GAL3, KDM4A, KDM4A-AS1, PTPRF, SLC6A9, ARTN, DPH2, ATP6VOB, B4GALT2, CCDC24, IPO13 (en cromosoma 1), SPAG16 (cromosoma 2), PCDH7, LINC02497 (cromosoma 4), LINC00461, MIR9-2, LINC02060, TMEM161B-AS1 (cromosoma 5), LINC01288 (cromosoma 8), SORCS3 (cromosoma 10), SEMA6D (cromosoma 15) y LINC01572 (cromosoma 16) (13, 59).

En el año 2021, Liu et al., presentaron el primer estudio que utilizó una red neuronal convolucional para clasificar 1033 personas diagnosticadas con TDAH (870 varones, 84,2%) y 950 controles sanos (601 varones, 63,3%) según sus datos genómicos (Ver Cuadro 3). Al incorporar el análisis de prominencia de la red de aprendizaje profundo (*Deep learning model*), se encontró un total de 96 genes candidatos, de los cuales 14 se han informado en estudios anteriores relacionados con el TDAH. Además, el análisis conjunto de locus de rasgos cuantitativos de expresión y enriquecimiento de ontología genética identificó un gen de riesgo potencial para el TDAH, EPHA5 (*ephrin type-A receptor 5*, cromosoma 4q13) con una variante de rs4860671. Ephrin A5 es una proteína anclada a glicosilfosfatidilinositol (GPI) de la subclase efrina-A de ligandos de efrina que participa en el desarrollo del cerebro, la remodelación sináptica y la plasticidad sináptica en el cerebro adulto a través de la regulación de la sinaptogénesis. Otros genes involucrados incluyeron NRG3, TENM4, LIG4, MDGA2, BMP2, EPHA5, EPHA7, LPAR1 y TLR (60).

Un metaanálisis de cuatro estudios de GWAS en el TDAH

Cuadro 3

Red neuronal convolucional y *deep learning* (Definiciones)

Red neuronal convolucional (CNN o ConvNet) es una arquitectura de red para *Deep Learning* que aprende directamente a partir de datos. Son particularmente útiles para identificar patrones en imágenes con el fin de reconocer objetos, clases y categorías.

Deep Learning es un subconjunto del machine learning, que es esencialmente una red neuronal con tres o más capas. Estas redes neuronales intentan simular el comportamiento del cerebro humano, lo que les permite “aprender” de grandes cantidades de datos.

sugirió que el CHMP7 (*charged multivesicular body protein*, localizado en el cromosoma 8p21.3 y participa en el transporte tardío del endosoma a la vacuola y la división nuclear mitótica) es un gen predisponente. Se ha demostrado que una variante de ADN (rs2294123) asignada a CHMP7 tiene una alta probabilidad de funcionalidad y se correlaciona con niveles reducidos de transcripción. Se correlacionaría con buena respuesta al MPH (61).

Recientemente, Hongyao et al., (2023) realizaron un estudio de asociación de red de genes entre TDAH y dislexia, entidades que presentan una alta comorbilidad (25 al 48%). Hallaron que entre los 20 genes con mayor prioridad DRD2, DRD4, CNTNAP2 (relacionado a encefalopatía epiléptica) y GRIN2B (que codifica para una proteína que forma parte de los receptores ionotrópicos de tipo NMDA), se mencionan en la literatura como directamente relacionados con la comorbilidad del TDAH y la dislexia. Además los genes OPRM1 (gen del receptor opiáceo μ 1), CHRNA4 (codifica para el receptor nicotínico alfa 4) y el SNCA (proteína alfa-sinucleína) se describieron como candidatos noveles en el desarrollo de comorbilidad de estas dos enfermedades. Los genes mencionados se relacionan, con la transducción de señales, regulación de la transcripción de los promotores de la ARN polimerasa II, transmisión sináptica química, respuesta a fármacos, transporte transmembrana de iones, desarrollo del sistema nervioso, adhesión celular y migración neuronal (62).

En el año 2022, Ajnakina et al., utilizando datos del Estudio Longitudinal Inglés sobre el Envejecimiento (ELSA), (estudio multidisciplinario en curso de una muestra nacionalmente representativa de la población inglesa mayor de 50 años), encontraron un riesgo elevado de mortalidad relacionado a la predisposición multigénica del TDAH, utilizando el Score Poligénico (PGS), relacionado a asma, EPOC, DBT 2 y elevado riesgo cardiovascular, independientemente de las conductas de riesgo conocidas en esta población (consumo de sustancias, tabaquismo, conductas delictivas, accidentes). El riesgo de EPOC se correlacionó con menor edad de la madre al momento del parto (teniendo en cuenta que los embarazos adolescentes son más frecuentes en el grupo de riesgo (63).

El *New Jersey Language and Autism Genetics Study* (NJLAGS) recopiló más de 100 familias con al menos un miembro afectado por TEA. Estas mostraron una alta prevalencia de TDAH, brindando una buena oportunidad para estudiar los factores de riesgo genéticos compartidos para el TEA y el TDAH. El estudio de vinculación de las familias NJLAGS reveló regiones en los cromosomas 12 y 17 que están significativamente asociadas con el TDAH. Utilizando datos de secuenciación del genoma completo en 272 muestras de 73

familias NJLAGS, identificaron genes de riesgo potenciales para ambas entidades. Dentro de las regiones de ligamiento, hay 36 genes asociados con el TDAH mediante un enfoque de priorización de genes basado en pedigrí. KDM6B (lisina desmetilasa 6B) es el gen de mayor rango, siendo un gen de riesgo conocido para trastornos del desarrollo neurológico. Otros fueron MYBBP1A, PER1 y TIMELESS, todos relacionados al ritmo circadiano (64).

Discusión

La etiología del TDAH es compleja y multifactorial. La teoría más plausible hasta la fecha es que surge de múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales, que tienen pequeños efectos individuales y actúan en conjunto para aumentar la susceptibilidad a desarrollar el trastorno. Esto constituye un patrón de herencia no mendeliana, compleja, con posible penetrancia incompleta y expresividad variable, que sugiere la acción conjunta de múltiples genes de efecto moderado o discreto con factores ambientales.

Otra hipótesis que se debe explorar en futuras investigaciones es la posibilidad de que el TDAH sea un trastorno omnigénico. El modelo omnigénico de Boyle et al., (65) postula la existencia de una pequeña cantidad de genes centrales que tienen papeles biológicamente interpretables en la enfermedad junto con una cantidad mucho mayor de genes periféricos que regulan a estos genes centrales.

La evidencia actual iría a favor de que los casos de TDAH pueden definirse como extremos de la distribución de los síntomas del mismo (inatención /hiperactividad/impulsividad) y que los subtipos no corresponderían a distintas genéticas. Los estudios de GWAS sobre estos rasgos revelaron influencias genéticas tanto únicas como compartidas en las dimensiones del TDAH, en sintonía con la tendencia actual del concepto de espectro. Dentro de esto debemos considerar la fuerte evidencia de las relaciones genéticas y fenotípicas entre TDAH y TEA, y la comorbilidad con múltiples trastornos, como el consumo de sustancias, trastornos del humor y ansiedad, trastorno antisocial, asma, DBT, EPOC y obesidad entre otros.

Quedan fuera de este trabajo los importantes aportes de la farmacogenómica, estudios detallados sobre correlación estructura-función (medidas mediante neuroimágenes funcionales y/o test neuropsicológicos)-genética y las intrincadas interacciones GxA.

Todo esto refleja la complejidad del tema y la puesta en evidencia de que cuanto más sabemos de genética, más importancia le debemos dar al ambiente.

Referencias bibliográficas

- 1. Angemi J (2017). Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En PROAPSI (Programa de actualización en psiquiatría) Barembaum R et al. Bs As. Ed. Médica Panamericana.
- 2. Nikolas M, Burt S.A. (2010). Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. *J. Abnorm. Psychol.* 119 (1), 1.
- 3. Faraone S, Larsson H (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry* 24 (4), 562–575.
- 4. Levy F, Hay D, Mc Stephen M, Wood C, Waldman I (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 737–744.
- 5. Sprich S, Biederman J, Crawford H, Mundy E, Faraone S. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 39:1432–7.
- 6. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. (2007). Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *J Abnorm Child Psychol*; 35:999–1008.
- 7. Pettersson E, Anckarsater H, Gillberg C, Lichtenstein P. Different neurodevelopmental symptoms have a common genetic etiology. (2013) *J Child Psychol Psychiatry*; 54:1356–65.
- 8. Cabana-Dominguez J, Anton-Galindo E, Fernandez- Castillo N, Singgih E, O'Leary A, Norton W et al (2023) The translational genetics of ADHD and related phenotypes in model organisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 144 (2023) 104949.
- 9. Matrisciano F, Tueting P, Dalal I, Kadriu B, Grayson D, Davis J et al. (2013). Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Neuropharmacology* 68, 184–194.
- 10. Hawi Z, Cummin T, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarra W, Bellgrove M (2015). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry* 20 (3), 289–297.
- 11. Klein M, Onnink M, van Donkelaar M, Thomas Wolfers T, Harich B, Shi Y et al (2017). Brain imaging genetics in ADHD and beyond – Mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 80; 115–155.
- 12. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker S, Banaschewski T, Biederman J et al. (2008). Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 147B:1392–8.
- 13. Demontis D, Walters R, Martin J, Mattheisen M, Als T, Agerbo E et al (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat. Genet.* 51 (1), 63–75.
- 14. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N et al (2006). The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol. Psychiatry* 11,934–953.
- 15. Franke B, Vasquez A, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hummer A et al. (2010). Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology* 35, 656–664.
- 16. Da Silva M, Cordeiro Q, Louza M, Vallada H (2009). Association between a SLC6A3 intron 8 VNTR functional polymorphism and ADHD in a Brazilian sample of adult patients. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009; 31(4):387-95.
- 17. Szobot C, Roman T, Hutz H, Genro J, Shih M, Hoexter M et al (2011). Molecular imaging genetics of methylphenidate response in ADHD and substance use comorbidity. *Synapse* 65, 154–159.
- 18. de la Peña J, de la Peña I, Custodio R, Botanas C, Kim H et al (2018). Exploring the validity of proposed transgenic animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol. Neurobiol.* <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0608>.
- 19. Jaber M, Dumartin B, Sagné C, Haycock J, Roubert C, Giros B et al (1999). Differential regulation of tyrosine hydroxylase in the basal ganglia of mice lacking the dopamine transporter. *Eur J Neurosci* 11:3499–3511.
- 20. Leo D, Gainetdinov R (2013). Transgenic mouse models for ADHD. *Cell Tissue Res* (354:259–271).
- 21. Rothhammer P, Paz Lagos L, Espinosa-Parrilla Y, Aboitiz F, Rothhammer F (2012). Variación de alelos del gen receptor de dopamina DRD4 en escolares chilenos de diferente origen étnico y su relación con riesgo de déficit atencional/hiperactividad. *Rev Med Chile*; 140: 1276-1281.
- 22. Nikolaidis A, Gray J (2010). ADHD and the DRD4 exon III 7-repeat polymorphism: an international meta-analysis. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 5,188–193.
- 23. Schweren L, de Zeeuw P, Durston S (2010). MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23,1151–1164.
- 24. Rubinstein M, Phillips J, Bunzow R, Falzone L, Dziewczapolski G, Zhang G et al. (1997). Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell* 90:991–1001.
- 25. Chen J, Lipska B, Halim N, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana B et al. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 807–821.
- 26. Corral-Frias N, Pizzagalli D, Carre J, Michalski L., Nikolova Y, Perli R et al (2016). COMT val met genotype is associated with reward learning: a replication study and meta-analysis. *Genes Brain Behav.* 15 (5), 503–513.
- 27. Zhao L, Lin Y, Lao G, Wang Y, Guan L., Wei J (2015). Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients. *J.Affect. Disord.* 170, 85–90.
- 28. Hawi Z, Cummins T, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarra W et al (2002). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry* 20 (3), 289–297.
- 29. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta M, Shively S, Stanescu H, Wallis D et al. (2010). A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Mol. Psychiatry* 15, 1053–1066.
- 30. Liu L, Guan L, Chen Y, Ji N, Li H, Li Z et al. (2011). Association analyses of MAOA in Chinese Han subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder: family-based association test, case-control study, and quantitative traits of impulsivity. *Am.J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 156B, 737–748.
- 31. Reif A, Jacob C, Rujescu D, Herterich S, Lang S, Gutknecht L et al. (2009). Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 41–50.
- 32. Gizer I, Ficks C, Waldma, I (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum. Genet.* 126, 51–90.
- 33. Gainetdinov R, Wetsel C, Jones S, Levin D, Jaber M, Caron M (1999). Role of serotonin in

the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 283:397–401.

- 34.- Walitza S, Renner T, Dempfle A, Konrad K, Wewetzer C, Halbach A et al. (2005). Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry* 10, 1126–1132.
- 35. Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z (2005). Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Mol Psychiatry*;10(10):944-9.
- 36. Kebir O,Tabbane K, Sengupta S, Joob R (2008). Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *J Psychiatry Neurosci*; 34(2):88-101.
- 37. Comings D, Gonzalez N, Cheng Li S (2003). A “line item” approach to the identification of genes involved in polygenic behavioral disorders: the adrenergic alpha2A (ADRA2A) gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 118B:110-4.
- 38. Kernie S, Liebl D, Parada L (2000). BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.* 19, 1290–1300.
- 39. Lugowska A, Mierzevska H, Bekiesinska-Figatowska M, Szczepanik E, Goszczanska-Ciuchta A, Bednarska-Makaruk M (2014). A homozygote for the c.459+1G>A mutation in the ARSA gene presents with cerebellar ataxia as the only first clinical sign of metachromatic leukodystrophy. *J. Neurol. Sci.* 338, 214–217.
- 40. Gómez-Sintes R, Kvaio M, Gogos J, Lucas J (2014). Mice with a naturally occurring DISC1 mutation display a broad spectrum of behaviors associated to psychiatric disorders. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 253.
- 41. Lu T, Ogdie N, Jarvelin R, Moilanen I, Loo S, McCracken J et al.(2008). Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1488–1494.
- 42. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C(2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry*; 21:1643.
- 43. Enard W, Gehre S, Hammerschmidt K, Holter S, Blass T,Somel M et al.(2009). A humanized version of Foxp2 affects corticobasal ganglia circuits in mice. *Cell*;137:961–71.
- 44.García-Martínez I, Sánchez-Mora C, Soler Artigas M, Rovira, P, Pagerols M, Corrales M (2017). Gene-wide association study reveals RNF122 ubiquitin ligase as a novel susceptibility gene for attention deficit hyper-

ractivity disorder. *Sci. Rep.* 7 (1), 1–13.

- 45. Comings D, Comings G,Muhleman D, Dietz G, Shahbahrami B, Tast D(1991). The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *Journal of the American Medical Association*;266(13):1793–1800.
- 46. Marín-Méndez J, Patiño-García, A. Segura V, Ortuño F, Gálvez M, Soutullo C (2012). Differential expression of prostaglandin D2 synthase (PTGDS) in patients with attention deficit-hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 138 (3), 479–484.
- 47. Mortimer N, Sanchez-Mora C, Rovira P, Vilar-Ribó L, Richarte V, Corrales M et al. (2020). Transcriptome profiling in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology* (2020) 41, 160–166.
- 48- Rovira P, Demontis D, Sánchez-Mora C, Zayats T, Klein M, Mota N et al. (2020). Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 45:1617–1626
- 49. Weiß A, Meijer M, Budeus B, Pauper M,Hakobjan M, Groothuismink J, et al. (2021). DNA methylation associated with persistent ADHD suggests TARBP1 as novel candidate. *Neuropharmacology* 184 (2021) 108370.
- 50. Demontis D, Walters G, Athanasiadis G, Walters R, Therrien K, Nielsen T et al. (2023). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet*, 55:198–208.
- 51. Cabana-Domínguez J, Llonga N, Arribas L, Alemany S, Vilar-Ribó L, Demontis D et al. (2023). Transcriptomic risk scores for attention deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psych* ,28:3493–3502.
- 52. Neale B, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller Jet al. (2008). Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics*147B(8):1337-1344.
- 53. Elia J, Glessner J, Wang K, Takahashi N, Shtir C., Hadley et al.(2012). Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat. Genet.* 44, 78–84.
- 54. Lesch K, Timmesfeld N, Renner J, Halperin R, Roser C, Nguyen T et al. (2008). Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm* 115:1573– 1585.
- 55. Cross-Disorder Group of The Psychiatric

Genomics Consortium, 2013.Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 381, 1371–1379.

- 56. Yang L, Neale B, Liu L, Lee S, Wray N, Ji N, et al. (2013). Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Polygenic Transmission and Complex Neuro Developmental Network for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Genome-Wide Association Study of Both Common and Rare Variants. *Am J Med Genet Part B* 162B:419–430.
- 57. Lasky-Su J, Anney J, Neale M, Franke B, Zhou K, Maller B et al. (2008). Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1355–1358.
- 58. Klein M, Walters R, Demontis D, Stein J, Hibar D et al. (2019). Genetic Markers of ADHD-Related Variations in Intracranial Volume *Am J Psychiatry*; 176(3): 228–238.
- 59. Pujol-Gualdo N, Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga J, Ribasés M, Soler Artigas M(2021). Integrating genomics and transcriptomics: Towards deciphering ADHD. *European Neuropsychopharmacology* 44 ,1–13.
- 60. Liu L, Feng X, Li H, Li S, Qian Q, Wang Y (2021). Deep learning model reveals potential risk genes for ADHD, especially Ephrin receptor gene EPHA5. *Briefings in Bioinformatics*, 22(6), 2021, 1–11.
- 61. Dark C, Williams C, Bellgrove M, Hawi Z,Bryson-Richardson R(2020). Functional validation of CHMP7 as an ADHD risk gene. *Translational Psychiatry* 10:385.<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01077-w>
- 62. Hongyao H, Chun J, Xiaoyan G, Fangfang L, Jing Z, Lin Z et al. (2023). Associative gene networks reveal novel candidates important for ADHD and dyslexia comorbidity. *BMC Medical Genomics* 16:208 <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01502-1>.
- 63. Ajnakina O, Shamsutdinova D, Wimberley T, Dalsgaard S, Steptoe A(2022). High polygenic predisposition for ADHD and a greater risk of all-cause mortality: a large population-based longitudinal study. *Medicine* (2022) 20:62 <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02279-3>.
- 64.Zhou A, Cao X, Vaidhyanathan Mahaganapathy V, Azaro M, Gwin C, Wilson S et al. (2023). Common genetic risk factors in ASD and ADHD co-occurring families. *Hum Genet*; 142(2): 217–230.
- 65. Boyle E, Li Y, Pritchard J (2017). An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic. *Cell.* 2017; 169:1177–86.