



Salud Colectiva

ISSN: 1669-2381

ISSN: 1851-8265

Universidad Nacional de Lanús

Martinhago, Fernanda; Lavagnino, Nicolás José; Folguera, Guillermo; Caponi, Sandra
Factores de riesgo y bases genéticas: el caso del trastorno por déficit de atención e hiperactividad
Salud Colectiva, vol. 15, e1952, 2019
Universidad Nacional de Lanús

DOI: <https://doi.org/10.18294/sc.2019.1952>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=73159565008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEM
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Factores de riesgo y bases genéticas: el caso del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Risk factors and genetic bases: the case of attention deficit hyperactivity disorder

Fernanda Martinhago¹, Nicolás José Lavagnino², Guillermo Folguera³, Sandra Caponi⁴

¹Doctora en Ciencias Humanas. Doctora en Antropología y Comunicación. Posdoctoranda, Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências Humanas, Universidade Federal de Santa Catarina. Becaria, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Programa Nacional de Pós-Doutorado; Florianópolis, Brasil. 

²Licenciado en Ciencias Biológicas. Licenciado en Filosofía. Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. 

³Licenciado en Ciencias Biológicas. Licenciado en Filosofía. Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Investigador Adjunto, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. 

⁴Doctora en Filosofía. Profesora titular, Departamento de Sociología e Ciência Política, Universidade Federal de Santa Catarina. Becaria Senior, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Florianópolis, Brasil. 

RESUMEN El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno mental considerado más frecuente en la infancia. Si bien su diagnóstico en el manual de psiquiatría hoy más utilizado en el mundo, el *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5), se basa en los comportamientos de desatención, hiperactividad e impulsividad, se encuentran numerosos intentos de describir las bases biológicas del trastorno para usarlos con fines de diagnóstico y como marcadores de riesgo. En este trabajo analizamos críticamente la validez de los estudios asociados a la búsqueda de marcadores genéticos para el TDAH. En primer lugar, se presenta la caracterización del TDAH en el manual DSM-5; luego, se desarrolla el vínculo entre el TDAH y los factores de riesgo y los marcadores genéticos; y, finalmente, se presentan algunas conclusiones en las que se señalan simplificaciones y omisiones que pueden tener consecuencias significativas.

PALABRAS CLAVES Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; Factores de Riesgo; Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; Genética; Genómica.

ABSTRACT Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is considered to be the most frequent mental disorder in childhood. Although its diagnosis in the most utilized manual of psychiatry in the world today – the *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5) – is based on behaviors of inattention, hyperactivity and impulsivity, numerous attempts to describe the biological bases of the disorder can be found, for the purposes of diagnosis and also as risk markers. In this paper, we will critically analyze the validity of studies associated with the search for genetic markers of ADHD. First, a characterization of ADHD by the DSM-5 manual is presented. Subsequently, the link between ADHD and risk factors and genetic markers is developed. Finally, some conclusions are presented which highlight simplifications and omissions that could have significant consequences.

KEY WORDS Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Risk Factors; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Genetics; Genomics.

INTRODUCCIÓN

La existencia de fronteras inestables, difusas y ambiguas entre lo normal y lo patológico en el campo de la salud mental, posibilitó la aceptación de un proceso por el cual conductas propias de la infancia pasaron a ser clasificadas como anormales. Se consolidó así, ese espacio de saber y de intervención que Michel Foucault⁽¹⁾ denominó medicina de lo no patológico. En este marco, en las últimas décadas, un conjunto de conductas propias de la infancia ingresó en la lógica psiquiátrica del riesgo. En dicha lógica, para evitar la cronificación de trastornos mentales en la vida adulta será necesario diagnosticar los pequeños desvíos ya en la edad preescolar. De hecho, la obsesión por detectar precozmente los trastornos mentales en la infancia, parece ser el eje central en torno al cual se articula el *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5). Esta estrategia que está presente en prácticamente todos los trastornos mentales definidos en este manual, ha aumentado la tendencia ya presente en los manuales anteriores, de anticipar y prevenir riesgos en edad cada vez más temprana.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno mental considerado más común en la infancia, y su diagnóstico en el DSM-5 se basa en los comportamientos de desatención, hiperactividad e impulsividad. Dicho diagnóstico es clínico, pues no existen exámenes de laboratorio que puedan detectar tal patología. De este modo, cualquier persona puede recibir el diagnóstico de dicho trastorno mental con cierta facilidad y, consecuentemente, la prescripción de metilfenidato⁽²⁾. Esta vulnerabilidad facilita que un número significativo de personas reciban un diagnóstico falso positivo, dado que afecta entre el 5% y el 10% de la población infanto-juvenil en diversos continentes^(2,3,4,5).

En los últimos años se han dado numerosos intentos de describir las bases biológicas del trastorno para usarlos con fines de diagnóstico y también como marcadores de riesgo. De hecho, el DSM-5 se refiere a la necesidad de establecer formas de conocer

posibles riesgos de que las personas desarrollen trastornos mentales, no solo para el TDAH sino para la casi totalidad de las enfermedades psiquiátricas clasificadas. La detección de riesgos para TDAH supone la existencia de marcadores biológicos, en particular, del ámbito genético, como una instancia potencialmente fértil para realizar la detección precoz del trastorno y de ese modo garantizar un mejor tratamiento y recuperación.

En este trabajo analizamos críticamente los estudios dedicados a la búsqueda de marcadores biológicos para el TDAH. Con este fin se realiza un recorrido argumental que incluye la caracterización del TDAH en el DSM-5 y el análisis de los supuestos vínculos existentes con algunos factores de riesgo. Por último, se analizan las explicaciones referidas a los supuestos marcadores biológicos de la enfermedad, en particular los referidos a lo genético y lo genómico.

EL TDAH DESDE EL MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES (DSM-5)

La ambición del DSM-5 por anticipar posibles riesgos de que las personas desarrollen trastornos mentales en el futuro recibió diversas críticas, entre las cuales se destacó la realizada por Allen Frances, en su libro *Saving normal: An insider's look at the epidemic of mental illness*⁽²⁾. Frances, quien fuera el jefe del grupo de la Asociación Americana de Psiquiatras (APA, por sus siglas en inglés) que organizó el DSM-IV, argumenta que, en la medida en que no existen marcadores biológicos definidos para las enfermedades mentales de la infancia que permitan validar las agrupaciones de síntomas, fácilmente podrían realizarse infinitas combinaciones posibles de ellos, lo que dará lugar a la aparición de nuevos diagnósticos. Frances considera que, dada la dificultad existente para establecer límites precisos entre normalidad y patología psiquiátrica, la clasificación de diagnósticos para trastornos mentales puede

ser indefinidamente ampliada, apareciendo a cada nueva edición, nuevos diagnósticos y reagrupaciones cada vez más amplias como es el caso de los denominados "trastornos de espectro autista".

En particular, el diagnóstico que más preocupó a Frances fue el "riesgo del síndrome de síntomas psicóticos". De hecho, esta categoría fue excluida del DSM-5, pero reapareció con la denominación de "síndrome de psicosis atenuado", incluida dentro del grupo de trastornos del espectro esquizofrenia⁽³⁾. Al respecto, Frances dirá que:

La única manera de evitar los peligros del DSM-5 es estar plenamente conscientes de ellos. No tiene absolutamente ningún sentido fijar el rótulo engañoso y estigmatizante "otros desordenes especificados del espectro de la esquizofrenia" en alguien que, en configuraciones típicas, tendrá apenas cerca del 10% de probabilidad de volverse psicótico. Y, ciertamente, no tiene ningún sentido seguir ese diagnóstico equivocado, sin comprobación y potencialmente muy dañino con tratamientos antipsicóticos. [The only way to avoid the perils of DSM-5 is to be fully aware of them. It makes absolutely no sense to pin the misleading and stigmatizing label "Other Specified Schizophrenia Spectrum Disorder" on someone who, in typical settings, will have only about a 10% chance of ever becoming psychotic. And certainly it makes no sense to follow this misdiagnosis with an unproven and potentially very harmful antipsychotic treatment].⁽⁶⁾

En diversos textos, Frances dice que el DSM-5 anuncia la aparición de una verdadera pandemia de trastornos mentales^(2,6,7). Así, de acuerdo a Allen Frances, el DSM-5 corre el riesgo de crear millones de nuevos pacientes "falsos positivos", exacerbando los problemas causados por los manuales anteriores. De ese modo existirían tratamientos masivos e innecesarios, con medicamentos de alto costo que son altamente perjudiciales^(2,7).

La Asociación Brasileña de Déficit de Atención afirma que, entre varios factores causales para el TDAH, existen dos causas fundamentales. Por un lado, se refiere a la existencia de predisposición genética, afirmando que:

Lo que sucede en estos trastornos es que la predisposición genética involucra varios genes, y no un solo gen (como es la regla para varias de nuestras características físicas, también). Probablemente no existe, o no se cree que exista, un único "gen del TDAH". Además, los genes pueden tener diferentes niveles de actividad, algunos pueden estar actuando en algunos pacientes de un modo diferente que en otros; que interactúan entre sí, sumándose las influencias ambientales. [O que acontece nestes transtornos é que a predisposição genética envolve vários genes, e não um único gene (como é a regra para várias de nossas características físicas, também). Provavelmente não existe, ou não se acredita que exista, um único "gene do TDAH". Além disto, genes podem ter diferentes níveis de atividade, alguns podem estar agindo em alguns pacientes de um modo diferente que em outros; eles interagem entre si, somando-se ainda as influências ambientais].⁽⁸⁾

Por otra parte, se dirá que se trata de un trastorno causado por alteraciones neuroquímicas, afirmando que:

Lo que parece estar alterado en esta región cerebral es el funcionamiento de un sistema de sustancias químicas llamadas neurotransmisores (principalmente dopamina y noradrenalina), que pasan información entre las células nerviosas (neuronas). Existen causas que se han investigado para estos cambios en los neurotransmisores de la región frontal y sus conexiones. [O que parece estar alterado nesta região cerebral é o funcionamento de um sistema de substâncias químicas chamadas neurotransmissores (principalmente dopamina e

noradrenalina), que passam informação entre as células nervosas (neurônios). Existem causas que foram investigadas para estas alterações nos neurotransmissores da região frontal e suas conexões].⁽⁸⁾

En el DSM-5, el TDAH está clasificado como un trastorno del neurodesarrollo. Sin embargo, en principio, esto no significa que de hecho haya alguna alteración neurológica en determinada región del cerebro, o algún déficit neurofisiológico, pues el manual menciona que, hasta el momento, no fueron encontrados marcadores biológicos para TDAH⁽³⁾. Para la medicina, el término “desarrollo” significa:

...el proceso natural de progresión de un estado anterior, inferior, embrionario o juvenil, a otro superior, posterior más complejo, o estado adulto. [...o processo natural de progressão de um estado anterior, inferior, embrionário ou juvenil, para outro superior, posterior mais complexo, ou estado adulto].⁽⁹⁾

En el caso del niño, el desarrollo infantil es comprendido como un

...proceso de adquisición de conocimiento, en el sentido más amplio, incluyendo percepción, memoria, discernimiento y raciocinio. [...processo de aquisição de conhecimento, no sentido mais amplo, incluindo percepção, memória, discernimento e raciocínio].⁽⁹⁾

El prefijo “neuro” está relacionado al sistema nervioso, por lo tanto, el término neurodesarrollo es un término bastante amplio que incluye diversos aspectos relacionados con todos los trastornos presentes en el DSM-5, incluso el comportamiento que se refiere al TDAH. El modo en que esa patología está descripta en el manual puede llevar a interpretar que este término se refiere específicamente a problemas cerebrales, aunque está relacionado a aspectos más amplios que los cerebrales. En el propio manual se afirma que “los trastornos del neurodesarrollo son un

grupo de afecciones con inicio en el período del desarrollo”⁽³⁾.

Diversas investigaciones están analizando si existe alguna relación entre el comportamiento de niños con TDAH y una posible alteración en el cerebro o alguna alteración genética; sin embargo, no se menciona en el DSM-5 ningún estudio conclusivo. Según Polanczyk, actualmente no hay marcadores biológicos, electrofisiológicos, ni por neuroimagen, que tengan utilidad clínica para fines de diagnóstico del TDAH⁽¹⁰⁾.

De acuerdo al DSM-5, los problemas presentados por los trastornos del neurodesarrollo afectan las relaciones personales, sociales y escolares en la infancia, y profesionales, en la edad adulta. Según se menciona:

Los trastornos se manifiestan normalmente de manera precoz en el desarrollo, a menudo antes de que el niño empiece la escuela primaria, y se caracterizan por un déficit del desarrollo que produce deficiencias del funcionamiento personal, social, académico u ocupacional.⁽³⁾

Se entiende que, en este período, el niño se encuentra con adversidades propias del proceso de desarrollo, que no son más que etapas de la vida a ser superadas. De acuerdo con el DSM-5, “el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo definido por niveles problemáticos de inatención, desorganización y/o hiperactividad-impulsividad”⁽³⁾. Como vemos, ninguno de estos aspectos que se refieren al comportamiento del niño están necesariamente relacionados con algún problema neurológico.

En lo que se refiere a los criterios para establecer el diagnóstico de TDAH, el DSM-5 afirma que dada una lista de nueve síntomas para desatención y nueve síntomas para hiperactividad, la ocurrencia de seis síntomas de cada grupo por un período de seis meses indica la existencia del trastorno. Se afirma también que esos comportamientos pueden ser indicativos del diagnóstico de TDAH, si interfieren en el funcionamiento y en el desarrollo, si son inconsistentes con el nivel de desarrollo, o bien si tienen impacto directo en las actividades sociales, académicas y profesionales.

Los síntomas definidos por el DSM-5 para el diagnóstico de desatención, en el llamado *Criterio A1*, son:

- ...a) Con frecuencia falla en prestar la debida atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades [...]. b) Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas [...]. c) Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente [...]. d) Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales [...]. e) Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades [...]. f) Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido [...]. g) Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades [...]. h) Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos [...]. i) Con frecuencia olvida las actividades cotidianas.⁽³⁾

Los síntomas definidos para el DSM-5 para el diagnóstico de hiperactividad, en el llamado *Criterio A2*, son:

- ...a) Con frecuencia jueguesea con o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento. b) Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado [...]. c) Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado [...]. d) Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas. e) Con frecuencia está "ocupado," actuando como si "lo impulsara un motor" [...]. f) Con frecuencia habla excesivamente. g) Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta [...]. h) Con frecuencia le es difícil esperar su turno [...]. i) Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros.⁽³⁾

Considerando estos dos agrupamientos de síntomas, y si existe predominio del *Criterio A1* o del *Criterio A2*, se definen tres subtipos dentro del diagnóstico de TDAH: a) desatención e hiperactividad combinada, que recibirá el código 314.02 del DSM-5; b) desatención predominante, con preponderancia de síntomas descriptos en el *Criterio A1*, cuyo código será 314.00; c) hiperactividad predominante, con preponderancia de síntomas descriptos en el *Criterio A2*, cuyo código será 314.01⁽³⁾.

Al profundizar sobre cada síntoma del TDAH, en el caso de los síntomas de desatención y desorganización, el DSM-5 describe que "implican la incapacidad de seguir tareas, que parezca que no escuchan y que pierdan los materiales a unos niveles que son incompatibles con la edad o el nivel del desarrollo"⁽³⁾. No está descripto a qué tipo de tarea se refiere, ni en cuál situación el niño aparenta no escuchar, así como tampoco qué considera como niveles de desarrollo normales para la edad. Muy probablemente se trata de situaciones que no despierten el interés del niño para fijar su atención o para organizarse para esa actividad.

En relación con los síntomas de hiperactividad-impulsividad, el manual afirma que "implica actividad excesiva, movimientos nerviosos, incapacidad de permanecer sentado, intromisión en las actividades de otras personas e incapacidad para esperar que son excesivos para la edad o el nivel del desarrollo"⁽³⁾. El primer cuestionamiento en relación con esos síntomas es si se puede tener una medida exacta para establecer el comportamiento de cada niño, cuando nos referimos a síntomas ambiguos como por ejemplo, "actividad excesiva", "incapacidad de permanecer sentado", "intromisión en las actividades de otras personas" o "incapacidad para esperar"⁽³⁾.

De acuerdo al DSM-5, esos síntomas deben aparecer antes de los 12 años de edad. Quizá por ese motivo el TDAH es conocido como trastorno de la edad escolar, aunque puede ser detectado en la escuela y en la casa. Según describe el DSM-5 con relación al ambiente en el que se identifican los síntomas, las llamadas "manifestaciones del

trastorno” deben estar presentes en más de un entorno, por ejemplo, en casa y en la escuela. La identificación de estos comportamientos es realizada por informantes que observan a los niños: “la confirmación de los síntomas sustanciales en los diferentes entornos normalmente no se puede realizar con precisión sin consultar con informantes que hayan observado al individuo en esos contextos”⁽³⁾. O sea, el parámetro está bajo el juicio de quien observa al niño y no en una evaluación directa del comportamiento por un profesional de la salud, o por algún tipo de examen. Esta particularidad del diagnóstico del TDAH es relevante ya que el comportamiento de los niños tiende a variar si la actividad que realiza es de interés o no, y si el ambiente donde se encuentra es favorable o no.

En esta situación, no se podría dejar de mencionar a Becker, cuando afirma:

...los grupos sociales crean el desvío al hacer las reglas [...] el desvío no se refiere al acto que la persona comete, sino que es una consecuencia de la aplicación por otras personas de reglas y sanciones a alguien que se considera un transgressor. [...] os grupos sociais criam o desvio ao fazer as regras [...] o desvio não é uma qualidade do ato que a pessoa comete, mas uma consequência da aplicação por outras pessoas de regras e sanções a um transgressor].⁽¹¹⁾

Al establecer las reglas, la sociedad busca clasificar entre todas las personas, a aquellas que se desvían del sistema, quienes pasarán a ser rotuladas y encuadradas en las normas.

Vemos que, aun cuando el DSM-5 clasifique al TDAH como un trastorno del neurodesarrollo, es fácil observar que ese trastorno se refiere a síntomas que son comportamientos inherentes a la infancia. Así, conductas tales como desatención, hiperactividad e impulsividad, se transformaron en síntomas de un trastorno a través de la mirada que el adulto dirige al niño. Todo parece indicar que estamos frente a un diagnóstico frágil, que presenta grandes debilidades epistemológicas,

pese a que la terapéutica indicada para ese trastorno ambiguo es un tratamiento psicofarmacológico.

TDAH Y FACTORES DE RIESGO

En el DSM-5 se describen “factores de riesgo y pronóstico” referentes al TDAH. Se mencionan factores temperamentales, ambientales, genéticos y fisiológicos⁽³⁾. A pesar de que se habla en términos de probabilidades y que se dice que estos factores indicarían la existencia del trastorno, no se afirma que exista una relación directa o causal entre esos factores y el trastorno.

Los factores temperamentales se asocian a aspectos que no son específicos del TDAH, como niveles menores de inhibición comportamental, control por medio de contención, búsqueda de novedades, entre otros factores citados en el DSM-5. En cuanto a la relación con factores ambientales, se afirma la existencia de correlaciones ambiguas y variadas con: a) bajo peso al nacer, aunque la mayoría de los niños con esta característica no desarrolla TDAH; b) consumo de tabaco durante la gestación; c) vínculos con la dieta; d) aspectos relacionados con la historia de vida, tales como maltrato infantil, negligencia o convivencia en hogares adoptivos; e) exposición a neurotóxicos, a infecciones, o a consumo de alcohol⁽³⁾. Se atribuye a dichos factores estar potencialmente asociados al TDAH, a pesar de no haber demostraciones claras de una influencia causal de ninguno de estos factores.

En lo que se refiere a factores genéticos y fisiológicos, el manual menciona que “es más frecuente entre los familiares biológicos de primer grado de los individuos con TDAH”, y que fueron encontrados genes específicos correlacionados⁽³⁾. Con relación a los factores fisiológicos considerados como posibles influencias sobre los síntomas del TDAH, se mencionan “las discapacidades visuales y auditivas, las anomalías metabólicas, los trastornos del sueño, las deficiencias nutritivas y la epilepsia”⁽³⁾. Aun cuando estas circunstancias puedan producir algunos

perjuicios para la persona que sufre de esos problemas, no se explica de qué modo pueden influenciar en el diagnóstico de TDAH. Por ejemplo, un niño que tiene deficiencia auditiva quizá no se mantenga sentado o atento en clase, pero eso no significa que ese comportamiento esté relacionado con algún síntoma del TDAH. También, si un niño no consigue dormir de manera adecuada, probablemente presentará un déficit de atención durante la clase. Ejemplos como estos permiten cuestionar la idea de que esos factores puedan influenciar en el surgimiento de síntomas del TDAH. Por fin, y a pesar de no existir ninguna asociación entre TDAH y características físicas específicas, el DSM-5 menciona “anomalías físicas menores” como: hipertelorismo, paladar muy arqueado, orejas bajas⁽³⁾; anomalías que serán claramente estigmatizantes para el sujeto.

Vemos así que el DSM-5 considera una amplia gama de factores como potenciales o posibles causas del TDAH, desde el uso de alcohol o tabaco en el embarazo, el bajo peso al nacer, la existencia de problemas fisiológicos como el atraso motor, hasta supuestos factores genéticos. La centralidad dada a estos supuestos factores biológicos lleva a limitar y a desconsiderar la influencia que pueden tener en el comportamiento del niño, los conflictos familiares o escolares, así como el sufrimiento que esos conflictos pueden suscitar en la primera infancia. Desconsidera también que esos comportamientos pueden ser la respuesta simbólica encontrada por el niño para hacer frente a una situación que considera adversa.

En la perspectiva del riesgo, parece que prácticamente todos los factores que actúan como estresantes podrían ocasionar el TDAH. Esa situación genera muchos cuestionamientos con relación a los factores descritos en el DSM-5. La percepción al respecto es que no se han encontrado factores sólidamente justificados, sino simples probabilidades de situaciones que pueden o no ocurrir. Como el DSM-5 es realizado con base en investigaciones, se cree que es posible, e incluso importante, investigar todos los factores que puedan estar relacionados a

cualquier trastorno mental. Eso no significa que los aspectos investigados representen factores de riesgo pues, en caso de ser comprobados, serían factores relacionados con el trastorno y no de riesgo. La idea de riesgo hace referencia a probabilidades, a posibles factores desencadenantes de una enfermedad, pero también asume que las correlaciones pueden no ocurrir. En este sentido, todo parece indicar que, con relación al TDAH, la idea de riesgo representa una falacia.

Es en ese espacio, en el que es posible identificar mecanismos de riesgo y seguridad, que se puede hablar de estrategias biopolíticas de control. Así, mediante la divulgación de estos “riesgos” que se caracterizan como verdaderas amenazas para la vida adulta, cualquier identificación de un trastorno en la infancia parece legitimarse. Es posible afirmar que:

...el dispositivo de seguridad, con sus estudios estadísticos de anticipación y prevención de riesgos, es el elemento central para comprender la articulación entre biopolítica y psiquiatrización de la sociedad en el mundo contemporáneo.
[...o dispositivo de segurança, com seus estudos estatísticos de antecipação e prevenção de riscos, é o elemento central para compreender a articulação entre biopolítica e psiquiatrização da sociedade no mundo contemporâneo].⁽¹²⁾

En esta lógica, cualquier comportamiento indeseado puede ser considerado como un desvío y como indicativo de algún trastorno mental.

TDAH, FACTORES DE RIESGO Y SUSTRADOS BIOLÓGICOS

Para evitar la ambigüedad de los diagnósticos psiquiátricos basados en síntomas, en los últimos años aumentó la tendencia de buscar explicaciones biológicas para los trastornos mentales. Además, si esos marcadores biológicos de trastornos mentales pueden ser definidos entonces la detección precoz de

trastornos mentales podría llegar a tener el mismo valor y el mismo rigor predictivo que cualquier examen preventivo, como los exámenes de audición, de visión, las medidas craneales para detectar microcefalia, entre otros. Es así que dichos potenciales marcadore s biológicos del trastorno tendrían un rol central para la definición de diagnósticos y de factores de riesgo.

En principio, y como esquema general, una parte importante de las investigaciones sobre bases biológicas del TDAH tratan de reconocer algún tipo de correlación entre el diagnóstico de TDAH y determinados rasgos biológicos. La forma en que esto se realiza es básicamente analizando si el grupo afectado por el trastorno difiere del no afectado en algún carácter biológico en particular. Con este fin, se miden en los niños diferentes variables, entre las que se cuentan el tamaño y forma del cerebro o algunas de sus partes, la actividad de un área o circuito cerebral o la presencia de variantes genéticas particulares. Veremos brevemente las características y algunos de los inconvenientes de las investigaciones que buscan los sustratos biológicos y factores de riesgo, en particular de los ámbitos genéticos y genómicos.

Acerca de las bases genéticas

En lo que se refiere a la genética, el DSM-5 menciona que “incluso en los casos poco frecuentes, en que hay una causa genética conocida (p. ej., el síndrome del X frágil, el síndrome de la delección de 22q11) se debe seguir diagnosticando la presentación del TDAH”⁽³⁾. Esto quiere decir que, en los muy limitados casos en que se encontró una relación entre el TDAH con algún aspecto genético, esto mostraría que en personas que comparten el rasgo genético, por ejemplo, síndrome del X-frágil, también pueden existir síntomas relacionados al TDAH –como desatención, hiperactividad e impulsividad– pero esto no implica que el diagnóstico de TDAH se pueda realizar a partir de tal rasgo genético, sino que deberá ser diagnosticado independientemente.

El análisis de las publicaciones que describen investigaciones sobre aspectos genéticos relacionados al TDAH presentan las siguientes características. La mayoría de los trabajos afirman que el TDAH tiene un “componente genético substancial”⁽¹³⁾. Así, Pauls sostiene que es claro que el TDAH es un trastorno genéticamente complejo⁽¹⁴⁾, a la vez que Smoot *et al.* refieren que habría una causa genética para aproximadamente el 75% de los casos de TDAH⁽¹⁵⁾. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de estas investigaciones parten de la estrategia de reconocer algún tipo de correlación entre el diagnóstico de TDAH y la presencia de variantes genéticas particulares. Específicamente, se busca encontrar alelos de algún gen asociado a la presencia del trastorno. Se señalan, entonces, genes de los que se conocen al menos dos variantes segregantes en una determinada población, es decir alelos. La portación de uno de esos alelos conllevaría, a quienes lo portan, un mayor riesgo de ser diagnosticados con TDAH con respecto a aquellos que no lo portan. Tal alelo es referido como “alelo de riesgo”. Los estudios de genética del TDAH se centran desde un principio en genes particulares, cuya función es conocida de antemano y se asume que, por desempeñar esa función, podrían estar vinculados con una hipotética fisiopatología del TDAH.

Esta aproximación metodológica presenta diferencias con una parte de los estudios genómicos que se describen a continuación. En el caso de la genética clásica la mayoría de las investigaciones se han centrado en genes de la vía dopaminérgica: receptores de dopamina, transportadores y enzimas involucradas en su metabolismo^(16,17,18). Se destaca singularmente un alelo del gen del receptor de dopamina D4 –ver, por ejemplo, el trabajo de Bellgrove *et al.*⁽¹⁹⁾, Kieling *et al.*⁽²⁰⁾ y Swanson *et al.*⁽²¹⁾–; como también se reconocen otras propuestas de genes candidatos que cuentan con una cantidad menor de investigaciones genéticas, aquellos asociados al metabolismo del neurotransmisor noradrenalina⁽²²⁾. Proposiciones aún menos reconocidas vinculan al TDAH con otro neurotransmisor, la serotonina⁽²³⁾; dando

pie a un grupo reducido de estudios de genes relacionados con su metabolismo. A su vez, se reconocen otros ejemplos de trabajos que analizan la relación entre el TDAH y genes relacionados con el metabolismo de etanol⁽²⁴⁾.

Finalmente, otra aproximación desde la genética utiliza modelos animales en la búsqueda de las bases genéticas del TDAH. En estas investigaciones se presupone que dichos animales presentan comportamientos extrapolables a los que definen al TDAH en humanos, tal como el caso de ratas⁽¹³⁾ y ratones⁽²⁵⁾. Inevitablemente, en función de los síntomas propuestos en el DSM-5, los estudios a través de esta vía metodológica hacen necesaria la creación de nuevos criterios para determinar si los animales modelos son homologables a los individuos diagnosticados con TDAH. Surgen así criterios tales como el alejamiento de las paredes de una caja, cuándo avanzan y cuánto levantan la cabeza, entre otros^(13,25). El segundo paso en estos estudios es relacionar los comportamientos atípicos de estos animales con sus genes. Quienes trabajan con modelos animales –ver, por ejemplo, los trabajos de Vendruscolo et al.⁽¹³⁾, Faraone et al.⁽¹⁸⁾, Gainetdinov et al.⁽²⁵⁾, van der Kooij et al.⁽²⁶⁾– suponen que existen particularidades genéticas que dan cuenta de sus comportamientos atípicos.

Los estudios que indagan bases genéticas del TDAH, considerados relevantes como indicadores de riesgo, presentan una serie de dificultades, específicamente, problemas metodológicos y sesgos epistemológicos. En primer lugar, las investigaciones en humanos parten de una importante e inevitable heterogeneidad etaria, de sexos y hasta de presencias previas de tratamientos farmacológicos. Respecto a esta última fuente de heterogeneidad, los niños incluidos en los estudios como diagnosticados con el trastorno pueden estar medicados o no medicados, en caso de que lo estén pueden haber sido tratados con distintos fármacos⁽²⁷⁾. Algunos autores –como, por ejemplo, Rodríguez Ponte⁽²⁸⁾, Janin⁽²⁹⁾, Janin⁽³⁰⁾, Silver⁽³¹⁾, Levin⁽³²⁾, Dueñas⁽³³⁾, Filidoro⁽³⁴⁾– han destacado que existe otra fuente de heterogeneidad dentro del grupo de niños

con TDAH, en el que pueden identificarse numerosos problemas diferentes, vinculados a la historia y el contexto particular de cada niño. Entonces, en el grupo experimental de niños afectados con TDAH habría diversas fuentes de heterogeneidad que, en general, no son recuperadas en los estudios genéticos. El problema asociado a la heterogeneidad es que, si no se toman los recaudos necesarios para reconocerla, interfiere directamente en los resultados de los experimentos. Este problema ha sido destacado por algunos autores como, por ejemplo, Swanson et al.⁽²²⁾ que han señalado que los estudios sobre grupos de menos de 50 niños con TDAH tienen resultados de alcance limitado, por ser los grupos experimentales demasiado susceptibles a las heterogeneidades internas. Es decir, la influencia de uno de los factores antes mencionados se vuelve muy relevante en muestras pequeñas, en las que ya no se podría discernir si la correlación entre el carácter genético en cuestión es con el diagnóstico de TDAH o con el factor no tomado en cuenta. A los fines de responder a este tipo de cuestionamiento, se han realizado metaanálisis^(17,35,36), que revisan grupos de estudios como los mencionados. Estos metaanálisis consisten, a grandes rasgos, en tomar estudios similares con tamaños muestrales pequeños y analizarlos en conjunto. Así, cuando los resultados individuales tenían un alcance limitado porque las muestras eran pequeñas, el resultado del conjunto de los estudios tendría un alcance mayor. Sin embargo, estos metaanálisis, en general, no tienen en cuenta las características particulares de cada muestra y con frecuencia omiten incluso la mención de muchas de esas particularidades. Además, compilan trabajos realizados en diferentes países, omitiendo la consideración de variaciones geográficas en el diagnóstico del TDAH que documentan numerosas fuentes^(8,37,38). Por ejemplo, Moffitt y Melchior documentan que la cantidad de niños afectados con TDAH puede variar entre países desde el 6,2% hasta el 11,8%⁽³⁷⁾. Entonces, el problema de la heterogeneidad se hace más profundo, porque ni la locación ni los criterios de inclusión de cada estudio son tenidos en cuenta. Es decir,

si bien había heterogeneidad dentro de cada estudio, también se observan diferencias entre estudios. La omisión y ocultamiento de las múltiples heterogeneidades y el problema que esto acarrea al debilitar metodológicamente la configuración de las bases genéticas del TDAH es uno de los tópicos que logran reconocerse, pero no el único.

El otro sesgo importante tiene que ver con la forma en que es conceptualizado el ámbito genético-molecular. A pesar de que, desde el discurso, la complejidad genética de este trastorno es reconocida, esta no se rescata en el diseño de los estudios, en los que se asume una serie de implicaciones en la acción de los genes en el contexto del TDAH. Si bien, como hemos mencionado anteriormente, se han propuesto numerosos genes que podrían estar relacionados con el TDAH, la mayor parte de las investigaciones se enfoca únicamente en uno o unos pocos de ellos y las interacciones entre genes rara vez son estudiadas. Por ejemplo, Kieling et al. subrayan en su introducción que el trastorno presenta una

...naturaleza compleja, tanto a nivel genotípico (múltiples genes) como fenotípico (heterogeneidad fenomenológica). [...complex nature, both at the genotypic (multiple genes) and the phenotypic (phenomenological heterogeneity) levels].⁽²⁰⁾

Sin embargo, en su estudio analizan la asociación entre un único gen y el desempeño en un test neuropsicológico. Otro ejemplo es dado por Swanson et al., que estudian también la correlación entre un gen y la respuesta en tests neuropsicológicos⁽³⁵⁾. Por otro lado, estas investigaciones no rescatan las importantes interacciones que se dan entre el genotipo y el ambiente, uno de los grandes aportes teóricos que se han dado en la biología a partir de la década de 1980. Tal como explica Kaplan,

...la relación entre el genotipo y el fenotipo es plástica – capaz de variar sobre la base del ambiente de desarrollo [the relationship between the genotype and the phenotype is plastic – capable of varying based on developmental environment].⁽³⁹⁾

Así, el aporte del ambiente no es tenido en cuenta en los diseños de las investigaciones. Este problema es subrayado por algunos autores encargados de repasar estudios sobre TDAH. Por ejemplo, Swanson et al. muestran en su trabajo que “pocos estudios de la genética molecular han abordado las interacciones gen-ambiente [few molecular genetic studies of TDAH have addressed gene-environment interactions]⁽²²⁾”. En ese mismo sentido, Pauls concluye que

...la mayoría de los investigadores en genética reconoce que es importante evaluar factores ambientales en estudios genéticos; sin embargo, muy pocos estudios han sido capaces de medir adecuadamente factores ambientales. [most genetic researchers acknowledge that it is important to assess environmental factors in genetic studies; however, very few studies have been able to adequately measure environmental factors].⁽¹⁴⁾

Luego, de los trabajos analizados solo se ha reconocido una mención en el estudio de Swanson et al.⁽²²⁾ a que la variación epigenética podría contribuir a explicaciones sobre el TDAH. Entonces, tanto en sus aspectos funcionales de regulación de la expresión génica como posible causa funcional en la manifestación del trastorno, como en su rol en la denominada herencia epigenética, estos desarrollos de la biología de los últimos años no son retomados en las investigaciones sobre la neurobiología del TDAH. Entonces, se muestra una relación simplificada, en el sentido de una relación, en general, unitaria entre un gen y el trastorno que, además, se presenta lineal y descontextualizada del entorno tanto ambiental como genético y epigenético.

En este panorama, en general, sobrevuela la noción de que los resultados obtenidos en los estudios genéticos sobre TDAH son poco concluyentes y presentan sesgos conceptuales marcados. Swanson et al. señalan que:

...los estudios existentes de factores genéticos y ambientales no cumplen con los estándares de estudios de genética

molecular moderna [...] the existing studies of genetic and environmental factors do not meet the standards for modern molecular genetic studies].⁽²²⁾

...es probable que las interacciones gen-gen y gen-ambiente estén presentes y requieran de un tamaño muestral grande para ser detectadas y descriptas. [...] la mayoría de los estudios actuales no consigue abordar la conocida y esperada complejidad de las interacciones gen-gen y gen-ambiente que han emergido en la investigación de otros trastornos complejos [gene-gene and gene-environment interactions are likely to be present and require large sample size to detect and describe. [...] most current studies fail to address the known and expected complexity of gene-gene and gene-environment interactions that has emerged in research of other complex disorders].⁽²²⁾

Acerca de las bases genómicas

El primer estudio genómico de TDAH se realizó en el año 2003, solamente dos años después de la publicación del primer borrador del genoma humano. En los últimos años el volumen de datos genómicos en humanos y los desarrollos metodológicos para su análisis han crecido enormemente. Es en ese contexto que se han realizado estudios genómicos de diferente tipo en torno al TDAH y se han publicado, hasta la actualidad, alrededor de una treintena (ver, por ejemplo, las revisiones de Franke et al.⁽⁴⁰⁾ y Hawi et al.⁽⁴¹⁾). En estos estudios se emplearon diferentes metodologías genómicas, que implican diseños experimentales diferentes como también análisis estadísticos de diferente índole y un aumento progresivo de los tamaños muestrales. La metodología que la mayoría de las investigaciones utilizan es la de *estudios de asociación de genoma entero* (GWAS, por sus siglas en inglés). Los GWAS se basan en realizar una asociación estadística entre variantes genómicas poblacionales ubicadas en cualquier lugar del genoma y alguna característica fenotípica

del organismo en cuestión. En general, las variantes genómicas poblacionales se tratan de polimorfismos de sitio simple (SNP, por sus siglas en inglés) que son sitios individuales del genoma, es decir de un nucleótido, en donde no todos los individuos de la población comparten la misma base nucleotídica (en el ADN existen cuatro posibilidades de bases nucleotídicas para conformar el código genético). La característica fenotípica puede ser un carácter morfológico, comportamental, etc.; o una enfermedad, trastorno o patología. Si bien se trata de una técnica metodológica y estadísticamente muy potente y sofisticada, su lógica es muy simple: si individuos con una característica fenotípica particular presentan, en una proporción más grande que la esperada por azar, una variante genómica particular, entonces dicha variante estaría asociada a dicha característica fenotípica. Volviendo a la lógica general de los estudios genómicos del TDAH, todos los estudios utilizan una de dos estrategias, con algunos casos en los que se usan ambas en la misma investigación: por un lado, se realizan búsquedas a nivel genómico de genes, o cualquier otro elemento del genoma, asociados al TDAH sin fundamentar dicha búsqueda en teorías que conceptualicen el trastorno de alguna manera específica, llamados *análisis libres de hipótesis*; y, por otro lado, también se hacen estudios en los que se busca, en las muestras de genomas completos de humanos, la relación de genes particulares con el TDAH, y la elección de estos genes se basa en teorías y estudios previos.

En principio, es destacable que los resultados obtenidos en la mayoría en los estudios genómicos sobre TDAH, en cuanto a reconocer genes o variantes genómicas asociadas al trastorno, son casi nulos. Los trabajos de revisión antes mencionados lo expresan claramente:

...tomando en conjunto todos los resultados de GWAS realizados para TDAH, se debe remarcar lo siguiente: de acuerdo a los límites estadísticos actualmente utilizados, ninguno de los resultados encontrados hasta ahora muestra una asociación significativa del tipo de

genoma entero con el TDAH [...]taking together all results from the GWAS performed in ADHD, the following is to be remarked: none of the findings so far show genome-wide significant association with ADHD according to the thresholds currently handled]⁽⁴⁰⁾

En general, los estudios de TDAH-GWA han tenido un éxito limitado en la identificación de asociaciones en el nivel de significación crítica. [Overall ADHD-GWA studies have had limited success in identifying associations at the critical significance level].⁽⁴¹⁾

A pesar de que se reconoce que “actualmente, no tenemos suficiente información para sacar conclusiones sólidas sobre el impacto relativo de las vías biológicas y la influencia genética [currently, we do not have sufficient information to draw strong conclusions about the relative impact of the biological pathways and genetic influences]”⁽⁴⁰⁾, se plantea que el problema de estos estudios es que no estarían detectando variantes genéticas de menor frecuencia que las estudiadas, que sí podrían estar asociadas al TDAH, ni tampoco variantes con efectos muy pequeños sobre el fenotipo de TDAH^(40,42). En este sentido, las últimas investigaciones se basaron en estudiar la asociación entre el TDAH y los elementos genómicos llamados variación en el número de copias (CNVs por sus siglas en inglés), siendo estos elementos genómicos de frecuencia menor a los estudiados hasta el momento. En estos estudios se han encontrado asociaciones más robustas, sin embargo:

...la mayoría de variaciones en el número de copias (CNV) implicadas hasta ahora en TDAH evidentemente no son altamente penetrantes (es decir, no están relacionados causalmente con TDAH) ya que también se detectaron (aunque con menor frecuencia) en muestras de control. [...] la mayoría de las CNV reportadas muestran una intersección limitada entre pacientes individuales, lo que significa que cualquier variante rara

identificada en un individuo con TDAH puede tener un valor explicativo limitado para la población más amplia con TDAH [the majority of CNVs implicated thus far in ADHD are evidently not highly penetrant (that is, not causally linked to ADHD) as they were also detected (albeit less frequently) in control samples. [...] most of the reported CNVs show limited intersection between individual patients, meaning that any one rare variant identified in a particular individual with ADHD may have limited explanatory value for the broader ADHD population].⁽⁴¹⁾

Más allá del repaso de los principales resultados, el análisis permite destacar conceptualizaciones, problemas y omisiones en los estudios genómicos de TDAH. En principio, estas investigaciones no presentarían problemas con el tamaño muestral, dado que si bien los estudios de los primeros años o los focalizados en una población particular podrían ser criticados por no tener un número de individuos suficientes que provea al análisis la potencia necesaria para detectar variantes de baja frecuencia poblacional asociadas al TDHA, se han realizado metaanálisis de bases de datos genómicos y también estudios utilizando datos genómicos de consorcios con miles de genomas que suman tamaños muestrales suficientemente grandes en los que este problema se vería resuelto^(40,41). Sin embargo, un nuevo problema relacionado con la heterogeneidad surge cuando ni la locación ni los criterios de inclusión de cada estudio son tenidos en cuenta en los metaanálisis o en las bases de datos de los consorcios genómicos. Es decir, también en estos estudios la omisión y ocultamiento de la heterogeneidad debilita metodológicamente la configuración de las bases genómicas del TDAH.

Por otro lado, es de remarcar que, en estas investigaciones que presentan resultados poco concluyentes y para nada robustos, se encuentran estructuras de promesas respecto de las bases genómicas del TDAH. Por ejemplo, en Franke et al. se anuncia que:

Por ahora, ¡los GWAS representan una gran promesa para comprender la arquitectura genética del TDAH! Sin embargo, necesitamos mejorar el diseño de estos estudios aumentando el tamaño muestral para obtener más poder y mejorar/ampliar aún más la evaluación fenotípica para reflejar y dividir mejor la complejidad fenotípica del trastorno [*For now, GWAS holds the greatest promise for understanding the genetic architecture of ADHD! However, we need to improve the design of these studies by increasing sample size for more power and by further improving/extending phenotypic assessment to better reflect and partition the phenotypic complexity of the disorder*].⁽⁴⁰⁾

Es decir, el paso siguiente parece ser realizar los estudios de asociación entre elementos genómicos con fenotipos de los niños diferentes a los que hasta el momento se venían utilizando, básicamente endofenotipos cuantificables mediante alguna metodología neurobiológica que representarían el diagnóstico del trastorno por síntomas. Esto queda también claramente expresado en la revisión de Hawi et al.:

Mientras que la gran mayoría de los estudios genéticos han tratado el TDAH como una construcción unitaria, argumentamos que para avanzar en el campo se debe realizar un cambio hacia la reducción de la heterogeneidad, incluido el uso de endofenotipos y técnicas de clasificación basadas en datos, deben ser usadas ahora para avanzar en el campo. [*Whereas the vast majority of genetic studies have treated ADHD as a unitary construct, we argue that a shift towards heterogeneity reduction, including the use of empirically derived endophenotypes and data-driven classification techniques, must now be used to advance the field.*]⁽⁴¹⁾

Entendemos que esta apelación secuencial a la promesa de que en un futuro se llegue a bases genómicas del TDAH pueden

relacionarse con la aceptación y potencialidad que lo genómico tiene como indicador de riesgo.

En definitiva, al igual que en los estudios genéticos no genómicos, los estudios genómicos del TDAH presentan resultados poco robustos y para nada conclusivos, a la vez que comparten sesgos y simplificaciones tanto metodológicas como conceptuales. Esto último se puede observar claramente en el hecho de que, salvo en un trabajo en el que se estudia la interacción del genoma con el ambiente y se mencionan posibles efectos no genéticos⁽⁴³⁾ y otro en el que se hacen análisis de interacción entre genes conocido como *pathway analysis*⁽⁴⁴⁾, la mayoría de los trabajos apuntan a encontrar genes individuales relacionados con el TDAH, los cuales luego pueden ser presentados como genes que están casualmente implicados en el TDAH, además de ser señaladores de riesgo de padecer dicho trastorno. Es decir, se muestra una relación simplificada, en el sentido de una relación, en general, unitaria entre el gen y el trastorno que, además, se presenta lineal y descontextualizada del entorno tanto ambiental como genético y epigenético.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN: SIMPLIFICACIONES Y OMISIONES

El recorrido del trabajo argumenta que el interés que se ha dado en los últimos años en describir las bases biológicas del TDAH puede enmarcarse en su uso con fines de diagnóstico y también como marcadores de riesgo del trastorno. Sin embargo, ha quedado establecido también que las investigaciones sobre las bases biológicas del TDAH –en particular, las genéticas y genómicas– presentan algunas grietas. En principio, y de manera más general, el diagnóstico del TDAH por medio de síntomas comportamentales que se propone en el DSM-5 parece estar compuesto por síntomas que serían comportamientos que corresponden al mundo infantil. Sin embargo, esos mismos comportamientos de desatención, hiperactividad e impulsividad

propios del comportamiento infantil y sus complejidades, se transforman en señaladores de un trastorno a través de la mirada que el adulto dirige al niño. Esto constituye una fragilidad o sesgo del diagnóstico que no puede ser desconsiderado.

Pero el DSM-5 no se restringe a presentar diagnósticos meramente descriptivos a partir de un conjunto de síntomas, sino que también son descriptos “factores de riesgo y pronóstico” del TDAH, teniendo como referencia supuestas bases biológicas del trastorno. Se trata de factores temperamentales, ambientales, genéticos y fisiológicos. Hemos enumerado varias problemáticas respecto a estos “factores de riesgo”, dado que no es claro que exista una relación directa de estos factores con el trastorno. Vemos que se trata de situaciones sociales que sin duda necesitan atención, ya que generan sufrimiento psíquico. Es importante resaltar que los problemas sociales causan un sufrimiento psíquico en el sujeto, pudiendo llevar a la manifestación de comportamientos de impulsividad, desatención, hiperactividad, tristeza, entre otros. Eso no significa que si durante el período de cinco o seis meses, tal como fue previsto para el diagnóstico del TDAH, la persona no supera estas dificultades y aun manifieste estos comportamientos sea necesario recibir el diagnóstico de un trastorno mental. El principal tratamiento para el TDAH es el metilfenidato, un fármaco de venta restringida a la indicación médica. Cabe preguntar si sería adecuado tratar cuestiones sociales tan complejas como estas con un medicamento.

En este escenario, y dada la ambigüedad del diagnóstico, se buscan legitimar las intervenciones a partir de explicaciones biológicas, neurobiológicas y genéticas para los trastornos mentales. El argumento es que si fuera posible encontrar tales explicaciones causales se reduciría la ambigüedad del diagnóstico, ya que se contaría con parámetros biológicos claros, tal como ocurre en otras ramas de la medicina. Además, estos potenciales marcadores biológicos del trastorno tendrían un rol dentro del esquema de factores de riesgo para una detección temprana y un tratamiento oportuno del trastorno.

Sin embargo, hemos encontrado que los estudios genéticos y genómicos del TDAH presentan resultados poco robustos y para nada conclusivos y que, a su vez, esos estudios comparten sesgos y simplificaciones tanto metodológicas como conceptuales. Principalmente, se encontró que los trabajos muestran resultados con problemas metodológicos y en los casos que estos son superados, sobre todo en estudios genómicos, los resultados son poco concluyentes respecto de la relación del TDAH con el substrato biológico, genómico en este caso. Incluso suponiendo un escenario sin estos problemas, de todas maneras se encontró un predominio de una conceptualización simplificada de las bases genéticas del trastorno, en el sentido de una relación en general unitaria entre un gen y el trastorno que, además, se presenta lineal y descontextualizada del entorno, tanto ambiental como genético y epigenético. Es decir, si incluso la evidencia empírica sobre las bases genéticas y genómicas del TDAH fuera muy sólida, de todas maneras, habría una conceptualización simplificada que cae en omisiones. Si proponemos aquí una mirada crítica, es porque entendemos que la búsqueda de bases genéticas y genómicas redundaría en que aumente aún más el número de niños diagnosticados con TDAH, al partir de la idea de que existen “factores de riesgo” genéticos o genómicos, que permitirían identificar la enfermedad en edades cada vez más tempranas. Del mismo modo, el uso de psicofármacos como tratamiento predominante, sería más sostenible en escenarios genéticos y genómicos simplificados, en los que las causas genéticas son unitarias y, por ende, más directamente accesibles por drogas que actúen sobre el producto génico.

Entonces, el análisis presentado muestra que los aspectos epistémicos, las simplificaciones y las omisiones de las bases genéticas del TDAH se vuelven relevantes en dos puntos de la problemática del TDAH: riesgo y terapéutica. Los problemas señalados, referidos a las bases genéticas del TDAH, convocan además a una mirada crítica sobre dicho conocimiento para evaluar con cuidado su rol como posible fuente de diagnósticos libre

de ambigüedades y como ámbito en el que buscar marcadores de riesgo tempranos del TDAH. Es necesario cuestionar qué ciencia se está produciendo a partir de manuales como el DSM-5, y "al servicio" de quién está esa ciencia, aun cuando se trate de un saber aceptado por los más reconocidos ámbitos científicos. Nuevamente cabe la pregunta

sobre la pertinencia de dar un rol muy destacado a unas bases genéticas poco convincentes, que implican simplificaciones y omisiones en una problemática que sin duda involucra dimensiones sociales relacionadas con el sufrimiento psíquico de los niños y adultos en las sociedades contemporáneas.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue realizado con el apoyo de la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Brasil), código de financiamiento 001, y con el subsidio PICT-2015-1815 de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica (Argentina).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foucault M. *Les anormaux: cours au Collège de France (1974-1975)*. Paris: Le Seuil; 1999.
2. Frances A. *Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of ordinary life*. New York: William Morrow; 2013.
3. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015.
4. Whitaker R. Transformando crianças em pacientes psiquiátricos: fazendo mal do que bem. En: Caponi S, Vásquez MF, Verdi M. Vigiar e medicar: estratégias de medicalização da infância. São Paulo: LiberArs; 2016. p. 13-29.
5. Braggan Pr. Talking back to ritalin: what doctors aren't telling you about stimulants for children. Cambridge: Da Capo Press; 2001.
6. Frances A. *Psychosis risk syndrome is back to haunt us*. Huffpost [Internet]. 26 ene 2014 [citado 5 jun 2018]. Disponible en: <https://tinyurl.com/yaud94sd>.
7. Frances A. *Opening Pandoras Box: The 19 worst suggestions for DSM5*. Psychiatric Times. 2010.
8. Associação Brasileira de Déficit de Atenção. O que é TDAH [Internet]. Associação Brasileira de Déficit de Atenção; 2017 [citado 10 nov 2017]. Disponible en: <https://tinyurl.com/y8sdsrap>.
9. Rey L. *Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
10. Polanczyk G. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal Child Psychology and Psychiatry*. 2015;56(3):345-365.
11. Becker HS. *Uma teoria da ação coletiva*. Rio de Janeiro: Zahar; 1977.
12. Caponi S. O DSM-V como dispositivo de segurança. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2014;24(3):741-763.
13. Vendruscolo LF, Terenina-Rigaldie E, Raba F, Ramos A, Takahashi RN, Mormede P. A QTL on rat chromosome 7 modulates prepulse inhibition, a neuro-behavioral trait of ADHD, in a Lewis x SHR intercross. *Behavioral and Brain Functions*. 2006;2:21. doi: 10.1186/1744-9081-2-21.
14. Pauls DL. The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005;57(11):1310-1312.
15. Smoot LC, Boothby LA, Gillett RC. Clinical assessment and treatment of TDAH in children. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(10):1730-1738.

16. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *Journal of Neurochemistry*. 1995;65(3):1157-1165.
17. Heiser P, Friedel S, Dempfle A, Konrad K, Smidt J, Grabarkiewicz J, Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H, Hebebrand J. Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2004;28(6):625-641.
18. Faraone SV, Perlini RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnik JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005;57(11):1313-1323.
19. Bellgrove MA, Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Robertson IH, Gill M. DRD4 gene variants and sustained attention in attention deficit hyperactivity disorder (TDAH): effects of associated alleles at the VNTR and -521 SNP. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005;136B:81-86.
20. Kieling C, Roman T, Doyle AE, Hutz ME, Rohde LA. Association between DRD4 gene and performance of children with ADHD in a test of sustained attention. *Biological Psychiatry*. 2006;60(10):1163-1165.
21. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, et al. Dopamine genes and TDAH. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000;24(1):21-25.
22. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, Taylor E, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychology Review*. 2007;17(1):39-59.
23. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E, Weizman A. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999;99(4):300-304.
24. Jacobson SW, Carr LG, Croxford J, Sokol RJ, Li TK, Jacobson JL. Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *Journal of Pediatrics*. 2006;148(1):30-37.
25. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*. 1999;283(5400):397-401.
26. Van Der Kooij MA, Glennon JA. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007;31(4):597-618.
27. Scheres A, Dijkstra M, Ainslie E, Balkan J, Reynolds B, Sonuga-Barke E, Castellanos FX. Temporal and probabilistic discounting of rewards in children and adolescents: effects of age and TDAH symptoms. *Neuropsychologia*. 2006;44(11):2092-2103.
28. Rodríguez Ponte M. Matías ¿un extraño?: Relato de un caso. En: Dueñas G, (comp.). La patologización de la infancia: ¿Niños o síndromes? Buenos Aires: Noveduc; 2011.
29. Janin B. Cuando la pastilla reemplaza a la palabra. *Novedades Educativas*. 2009;21(223).
30. Janin B. La construcción de la subjetividad: Entre la violencia y la esperanza. En: Dueñas G, (comp.). La patologización de la infancia: ¿Niños o síndromes? Buenos Aires: Noveduc; 2011.
31. Silver R. La desatención y la hiperactividad en los niños como efecto de múltiples determinaciones psíquicas. En: Dueñas G, (comp.). La patologización de la infancia: ¿Niños o síndromes? Buenos Aires: Noveduc; 2011.
32. Levin E. Atención, angustia e infancia: ¿Dónde está el sujeto? En: Dueñas G, (comp.). La patologización de la infancia: ¿Niños o síndromes? Buenos Aires: Noveduc; 2011.
33. Dueñas G. Los derechos de los niñ@s en juego. En: Dueñas G, (comp.). La patologización de la infancia: ¿Niños o síndromes? Buenos Aires: Noveduc; 2011.
34. Filidoro N. Aportes de la psicopedagogía: Cuando las etiquetas se tornan invisibles. En: Dueñas G, (comp.). La patologización de la infancia: ¿Niños o síndromes? Buenos Aires: Noveduc; 2011.
35. Swanson J, Oosterlaan J, Murias M, Schuck S, Flodman P, Spence MA, Wasdell M, Ding Y, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(9):4754-4759.
36. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005;57(11):1263-1272.

37. Moffitt T, Melhior M. Why does the worldwide prevalence of childhood attention deficit hyperactivity disorder matter? *American Journal of Psychiatry*. 2007;146(6):856-858.
38. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology*. 2007;32(6):631-642.
39. Kaplan JM. Phenotypic plasticity and reaction norms. En: Sarkar S, Plutynski A. *A Companion to the Philosophy of Biology*. Estados Unidos: Blackwell; 2008. p. 205-222.
40. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics*. 2009;126(1):13-50.
41. Hawi Z, Cummins TDR, Tong J, Johnson B, Lau R, Samraai W, Bellgrove MA. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 2015;20(3):289-297.
42. Neale MB, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49(9):884-897.
43. Sonuga-Barke EJ, Lasky-Su J, Neale BM, Oades R, Chen W, Franke B, Buitelaar J, Banaschewski T, et al. Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD?: An exploration using a genome wide association scan. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147B(8):1359-1368.
44. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye LT, Tamnes CK, et al. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122501.

FORMA DE CITAR

Martinhago F, Lavagnino NJ, Folguera G, Caponi S. Factores de riesgo y bases genéticas: el caso del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *Salud Colectiva*. 2019;15:e1952. doi: 10.18294/sc.2019.1952.

Recibido: 29 de junio de 2018 | Versión final: 14 de septiembre de 2018 | Aprobado: 21 de septiembre de 2018



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio, se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

<http://dx.doi.org/10.18294/sc.2019.1952>