

TDAH. FACTORES GENÉTICOS, EPIGENÉTICOS Y AMBIENTALES.

26/01/2013

Dr. Barbero

APNADAH

El TDAH es un síndrome neurobiológico de etiología o causa compleja, debido a un fallo en el desarrollo de los mecanismos cerebrales.

Hemos pasado a lo largo de varias décadas desde la incredulidad de que el TDAH fuera realmente una alteración patológica al conocimiento médico más profundo y completo de la alteración o alteraciones que influyen en la aparición de esta patología. Así pues, desde el escepticismo en el que se les consideraba como niños/as malcriados, vagos y desobedientes, a la comprensión de las alteraciones que los producen como algo independiente de la propia voluntad y del comportamiento consciente.

Todo ello conlleva a que los pacientes sean hoy en día mejor comprendidos, más precoz y perfectamente diagnosticados y mejor tratados. También, como ya veremos, no solo abre puertas a los diferentes tratamientos farmacológicos y neuropsicológicos, sino que incluso nos muestra posibilidades de prevención.

Según el tema que nos ocupa, hemos diferenciado claramente tres grupos de factores causantes del TDAH. Todos ellos se correlacionan e interactúan en mayor o menor medida a que se produzcan los síntomas que como ya conocemos, consisten en déficit atencional, hiperactividad, impulsividad, trastornos de relación social y del control inhibitorio y otros síntomas comórbidos muy variados como son los trastornos del sueño, de la empatía, del estado de ánimo, etc. Todo ello junto con los problemas derivados como son la depresión, el trastorno disocial, el trastorno bipolar, etc.

GENÉTICA:

En primer lugar, vamos a referirnos a la genética como causa primordial. Efectivamente el TDAH se hereda. Eso lo vemos ya en la propia consulta de Neuropediatría cuando se realiza la anamnesis y preguntamos por antecedentes familiares, casi siempre se nos comenta que algún progenitor o familiar próximo ha tenido o tiene una sintomatología similar.

Hay más de cien publicaciones científicas que avalan el origen genético del TDAH, pero no es solamente la herencia la responsable de la aparición de la sintomatología típica del trastorno, por eso se dice que la etiología es multifactorial. En este sentido

Swanson y Cols en el 2000 y Barkley en el 2003, nos describen mutaciones genéticas relacionadas con la transmisión dopaminérgica. Existen en los pacientes con TDAH alteraciones y defectos de transmisión de la dopamina y noradrenalina en diferentes circuitos neuronales que interrelacionan los lóbulos frontales y los ganglios basales y otras estructuras cerebrales, habiéndose comprobado que ciertos fármacos como el Metilfenidato y la Atomoxetina mejoran la interconexión neuronal entre las diferentes estructuras.

Alexander, DeLong y Striock (1986), Goldman y Rakic (1988) y Swanson y Cols (1998) señalan cinco estructuras anatómicas interconectadas que sirven de modelo fisiopatológico en la aparición del TDAH. Los genes que transmiten la información genética mediante el ADN que codifica la producción del conjunto de proteínas componen aproximadamente el 2% de dicho ADN y serían los responsables genéticos, y el 98% restante sería el epigenoma que no codifica proteínas pero es el responsable de modificar (activar, mantener o desactivar) las expresiones posibles, es decir, los fenotipos de cada gen como veremos más adelante.

La investigación genómica desarrollada recientemente en los últimos años, nos aporta información genética que nos ayuda al mejor conocimiento de la complejidad del TDAH. La heredabilidad del TDAH se estima en el 78% (Taphar A. y cols). Los factores ambientales explican el 20-30% de la variabilidad fenotípica y los factores de riesgo imputables a la causa genética representarían el 70-80% de la variabilidad.

Los estudios genéticos utilizados son estudios de asociación de ligamiento y estudios en modelos animales, siendo los primeros los más utilizados. El primer estudio publicado data de 1995 en relación con el transportador de la dopamina y el TDAH, realizado por Cook Ege Jr. y Cols y publicado en Human Genetic.

Los genes más estudiados han sido SLC6A3 Y DRD4 que codifican para el transportador y el receptor D4 de dopamina respectivamente. Se ha recurrido a metaanálisis que han permitido agrupar diferentes estudios e incrementar el poder estadístico de dichos estudios.

Los avances genéticos han permitido realizar estudios diagnósticos utilizados en la clínica a fin de completar el estudio de ciertos pacientes con TDAH realizándose el estudio genético, mediante 1 ml de la saliva del paciente. Concretamente un estudio genético reciente analiza diferentes genes divididos en tres grupos.

Un primer grupo analiza los genes de susceptibilidad (DAT1). Se entiende por susceptibilidad, la capacidad o predisposición a padecer un determinado problema patológico, en este caso el TDAH.

Un segundo grupo de genes relacionados con la farmacogenética son: ADRA2A, COMT, CYP2D6, DAT1.

Y un tercer grupo de genes relacionados con la comorbilidad son: COMT, OPRM1.

Nuevos genes se han identificado y siguen apareciendo otros nuevos que se relacionan con el TDAH considerado globalmente como un síndrome complejo, con importantes derivaciones patológicas y consecuencias terapéuticas y preventivas:

- El DAT está relacionado con mayor riesgo de aparición del TDAH que la media de la población.
- El ADRA2A se relaciona con mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento con Metilfenidato.
- El COMT, igual que el anterior, se relaciona con mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento con Metilfenidato.
- El CYP2D6, el paciente se va a comportar como un metabolizador lento. En caso de ser relevante se recomienda tratar al paciente con dosis de Atomoxetina inferior a la estándar.
- El DAT1, este polimorfismo indica una tendencia a responder al tratamiento de forma diferente a la estándar.
- El COMT, el paciente no presenta un genotipo asociado a un mayor desorden de conducta.
- El OPRM1, el paciente presenta un riesgo de abuso de ciertas sustancias que es ligeramente superior a la media.

El conocimiento de la existencia de estos genes puede tener interés en casos en que pudieran existir dudas diagnósticas, en aquellos casos en que la medicación no se ajusta adecuadamente al paciente o en casos de efectos secundarios por acumulación metabólica y nos ayuda a prever y prevenir posibles casos de abusos de sustancias o trastornos del comportamiento y problemas de conducta o trastorno disocial. Todo ello puede contribuir a un mejor tratamiento farmacológico. En un futuro los tratamientos farmacológicos individualizados como “tratamientos a la carta” son el deseo de los médicos y es extensivo a otras patologías (epilepsia, cáncer, etc.).

LA EPIGENÉTICA:

Exposiciones a tóxicos a dosis muy bajas y continuadas pueden a la larga producir alteraciones en la manera de comportarse los genes (se activan o se inactivan epigenéticamente) haciendo que puedan expresarse o manifestarse y producir TDAH.

En las enfermedades multifactoriales o enfermedades complejas no solamente es el carácter genético el que las define y las sustenta. Esto ocurre en diferentes tipos de patología y el conocimiento de otros factores ambientales y epigenéticos nos ayudan a diseñar una mejor, más amplia y específica terapia. Estas enfermedades integran un amplio grupo de trastornos cardiovasculares, psiquiátricos, neurológicos y metabólicos en los que no se puede responsabilizar exclusivamente a la herencia genética Mendeliana. Por consiguiente, la epigenética es más dinámica en relación con secuenciación de ADN y puede ser alterado por condiciones ambientales y por circunstancias específicas del desarrollo.

El dimorfismo sexual consiste en la susceptibilidad diferenciada a adquirir una enfermedad entre los diferentes sexos. Existe una frecuencia desigual a padecer ciertas enfermedades entre hombres y mujeres, aunque ambos pueden ser afectados. El hipertiroidismo, la enfermedad de Crohn, el trastorno de pánico son más frecuentes en mujeres. Los hombres padecen más frecuentemente alergias, alcoholismo, Parkinson, etc. Las hormonas modulan epigenéticamente los genes controlando la expresión genética. En algunas enfermedades complejas, el desarrollo de la enfermedad puede depender del sexo del padre o de la madre afecto. Por consiguiente, el asma, el trastorno bipolar y la epilepsia, entre otros, son transmitidos principalmente por la madre afecta. La diabetes tipo 1 parecer transmitirse mayoritariamente por el progenitor masculino que la padece. Errores de metilación de ADN originan inestabilidad en las repeticiones de secuencias (expansión de repeticiones de triucleótidos), lo cual ocurre durante la gametogénesis y provoca mutaciones o silenciación de los genes afectados.

La hipometilación global y la hipermetilación o metilación de novo en zonas promotoras específicas produce alteraciones en el epigenoma, produciéndose alteraciones celulares observadas en diferentes enfermedades, entre ellas los cánceres.

La metilación puede cambiar sus patrones en relación con la edad. Esto se ha comprobado en gemelos monocigóticos. Cambia el patrón de metilación, aunque comparte la misma información genética. Durante el proceso de envejecimiento celular

se presenta una disminución generalizada de los niveles de metilación y un incremento en la hipermetilación de zonas localizadas del ADN (Richardson, 2002).

Otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes también son influenciadas epigenéticamente. Curiosamente en la esquizofrenia existen niveles de folatos (ácido fólico) bajos y algunas condiciones que han sido definidas como factores de riesgo, se han observado en esta enfermedad, como son el nacer en periodo de transición de invierno a primavera, la desnutrición materna y bajos niveles de folatos, ambientes socioeconómicos bajos, ambientes urbanos, abuso de alcohol y tabaco. Mujeres en condiciones de hambruna en China y Holanda tuvieron hijos con duplicación de posibilidades de padecer esquizofrenia. La depresión, el trastorno bipolar y otros problemas también tienen patrones similares.

FACTORES AMBIENTALES:

En el TDAH se registran diferentes factores ambientales que afectan a sus progenitores y a los propios pacientes y que determinan que el proceso patogénico se realice. Así pues, la desnutrición materna y feto-materna, el abuso por parte de la madre de tabaco, alcohol y drogas durante la gestación, y el mal control obstétrico puede influir en la presentación del TDAH en su descendencia. Procesos que pueden producir un adelanto en el parto (prematuridad) o un peso al nacimiento disminuido (niños con bajo peso al nacimiento) motivan fenómenos de hipoxia, isquemia o hemorragias tipo I-IV de Volpe que condicionan el desarrollo neurológico y la presencia de trastornos neurológicos diversos como el retraso mental, TEA y TDAH en los recién nacidos que se manifiestan en los primeros años de vida.

La deprivación severa en niños adoptados de orfanatos produce cambios neurobiológicos en ellos que motivan TDAH. Existen procesos que se asocian como son las convulsiones febriles, la epilepsia, los procesos alérgicos, asmáticos, dermatitis atópicas, etc., coinciden en los mismos pacientes con frecuencia.

En el TDAH una parte importante desde el punto de vista de su tratamiento es la farmacología clínica con estimulantes del SNC, como son la Atomoxetina y el Metilfenidato, los antidepresivos, ansiolíticos, fármacos antiepilépticos y antipsicóticos, son utilizados para el tratamiento de fondo sobre los síntomas nucleares y en los trastornos comórbidos acompañantes, pero junto con este tratamiento farmacológico es imprescindible comenzar a hablar de profilaxis y de prevención, así como de otras

terapias como son la intervención psicopedagógica adecuada, la terapia cognitivo-conductual, el cuidado del ambiente familiar, social y escolar, las relaciones sociales y en definitiva el cuidado integral de los pacientes con TDAH, junto con las profilaxis y la atención obstétrica de las embarazadas, la prevención de las drogodependencias y todas aquellas medidas higiénicas, sanitarias, alimentarias y ambientales luchando contra todas aquellas perturbaciones que puedan alterar genética y epigenéticamente a la población general.

En el tratamiento integral del TDAH en primer lugar se hace imprescindible una profilaxis-prevención de esta alteración neurobiológica o trastorno. Todo lo cual comporta un amplísimo programa social de atención a las embarazadas, apoyo social y económico a la población en general. Apuestas firmes de las autoridades y de los políticos por el cuidado del medioambiente, de la atención social y económica a las familias, de la educación de los niños y de los jóvenes promoviendo la intervención psicopedagógica y el apoyo individual procurando una atención global desestresada, diversificada y que fomente el compañerismo, el apoyo al más débil y la lucha contra el acoso escolar y el aislamiento. La prevención de las drogodependencias es un capítulo importante que debe igual mente tenerse en consideración de forma continua y habitual.

El diagnóstico precoz del TDAH y el tratamiento farmacológico adecuado junto con el apoyo escolar y familiar se hace imprescindible en los afectos. En ello deben colaborar en primer lugar el propio paciente, la familia, los educadores, los médicos (pediatras, neuropediatras y psiquiatras), así como todos aquellos profesionales que intervienen en el tratamiento (terapeutas, logopedas y psicólogos) y las sociedades de pacientes como APNADAH, y por supuesto los dirigentes políticos que deben de apoyar económicamente y legislativamente a los pacientes TDAH.

Pensemos que todo ello bien estructurado y tratado redundará en una población más sana y los problemas que pueden generarse al no tratar adecuadamente a los pacientes TDAH son muy importantes: mayor gasto económico, mayor incidencia de enfermedades crónicas psiquiátricas muy graves y problemáticas en su evolución. Mayor incidencia de fracasos de parejas, mayor índice de accidentes, fracaso escolar y profesional, aumento de la agresividad y de la delincuencia, y de la comorbilidad sanitaria y social.