



Descifrando el TDAH: Rutas Multiómicas y Neuropsicológicas desde la Infancia hasta la Adulthood¹

Decoding ADHD: Multiomic and Neuropsychological pathways from Childhood to Adulthood

Nicolás Garzón Rodríguez

Universidad de La Sabana. Chía, Colombia

© <https://orcid.org/0000-0002-0944-5722>

✉ nicolasgaro@unisabana.edu.co

Ignacio Briceño-Balcázar

Universidad de La Sabana. Chía, Colombia

© <https://orcid.org/0000-0001-7300-6401>

✉ ignacio.briceño@unisabana.edu.co

María José Muñoz Zabaleta

Universidad de La Sabana. Chía, Colombia

© <https://orcid.org/0000-0002-9033-9002>

✉ mariamuza@unisabana.edu.co

Humberto Nicolini

Instituto Nacional de Medicina Genómica de México - INMEGEN. CDMX, México

© <https://orcid.org/0000-0003-2494-0067>

✉ hnicolini@inmegen.gob.mx

María Fernanda Quiroz-Padilla

Universidad de La Sabana. Chía, Colombia

© <https://orcid.org/0000-0001-8706-2762>

✉ maria.quiroz@unisabana.edu.co

Resumen

En el estudio del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se han identificado múltiples factores a nivel biológico y

¹ Producto derivado del proyecto, “Genomic and neuropsychological characterization in Colombian young adults with attention deficit hyperactivity disorder”, financiado por Universidad de La Sabana. MED-329-2022.

Cita este capítulo / Cite this chapter

Garzón Rodríguez, N.; Muñoz Zabaleta, M. J.; Quiroz-Padilla, M. F.; Briceño-Balcázar, I. & Nicolini, H. (2025). Descifrando el TDAH: Rutas Multiómicas y Neuropsicológicas desde la Infancia hasta la Adulthood. En: Erazo, O. y Martínez Flórez, J. F. (eds. científicos). *Alcances en neurociencias cognitivas - Tomo 5. Neurociencias y Desarrollo Humano: un Enfoque Integrador para Comprender la Complejidad de la Experiencia Social*. (pp. 17-49). Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali. <https://doi.org/10.35985/9786287770607.1>

en sus interacciones con el ambiente que podrían asociarse a un mayor riesgo de manifestación de este trastorno. Sin embargo, los enfoques teóricos y metodológicos actuales carecen de ofertas para integrar el conocimiento proveniente de diversas disciplinas que permitan aumentar la comprensión de los mecanismos subyacentes a este diagnóstico. Un gran porcentaje de investigaciones se han concentrado en el estudio de genes candidato que expliquen la alteración de algunos procesos biológicos que se han asociado a la etiología del TDAH.

De forma similar, se han caracterizado diversos procesos cognitivos que podrían precisar las disfunciones en la vida diaria de las personas que padecen este trastorno. Otras disciplinas han revelado aspectos intermedios entre las variaciones del código genético y el fenotipo que podrían mediar la aparición del TDAH. A pesar de estos esfuerzos y del abaratamiento exponencial de las técnicas de computación y de procesamiento en biología molecular, aún son escasas las inferencias sobre la complejidad de las interacciones que transcurren entre estas dimensiones. Por esta razón, el presente capítulo desarrolla una propuesta que permite recopilar los hallazgos más recientes en cuanto a los factores etiológicos que anteceden al TDAH para proveer una ruta analítica en la evaluación y posible tratamiento de esta enfermedad. Se identifican varios marcadores biológicos que trascienden las teorías de las monoaminas y proporcionan nuevas alternativas para aumentar la comprensión del trastorno en distintas etapas del desarrollo.

Palabras clave: TDAH, genética, neuropsicología, endofenotipo, multiómica.

Abstract

In attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) research, multiple biological factors and their interactions with the environment has been identified as potentially related with risk of manifestation of this disorder. However, current theoretical and methodological approaches lack integrative view that integrate knowledge between disciplines

to enhance the understanding of the underlying mechanisms of this diagnosis. A large proportion of research has focused on candidate genes that might explain the disruption of certain biological processes associated with ADHD etiology.

Similarly, cognitive processes have been characterized to pinpoint dysfunctions in the daily lives of individuals with this disorder. Other disciplines have revealed intermediate aspects between genetic code variations and phenotype that could mediate the onset of ADHD. Despite these efforts and the exponential reduction in the cost of computational and molecular biology processing techniques, inferences about the complexity of interactions among these dimensions remain scarce. Therefore, this chapter proposes compiling the most recent findings regarding etiological factors preceding ADHD to provide an analytical pathway for evaluating and potentially treating the disorder. Several biological markers that go beyond monoamine theories are identified, offering new alternatives to enhance the understanding of ADHD across different developmental stages.

Keywords: ADHD, genetics, neuropsychology, endophenotype, multiomics.

1. Introducción al TDAH

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se ha asociado con múltiples síntomas y alteraciones en la vida diaria. La sintomatología clásica incluye la inatención, la hiperactividad/impulsividad y la presentación combinada (Faraone & Larsson, 2019). Más recientemente la disregulación emocional se ha indicado como un fenotipo particular dentro de este espectro (Nigg et al., 2020). En ese sentido, vale la pena diferenciar entre los enfoques categóricos y dimensionales para la asignación de este diagnóstico.

El primero, refiere al cumplimiento de una serie de criterios que, si alcanzan un umbral determinado, denotan la presencia del TDAH. Este abordaje es el más utilizado y transmitido en los manuales de

clasificación de enfermedades actuales. Por su parte, el enfoque dimensional considera que el trastorno se puede presentar en un espectro de sintomatología que no limita la tipología o etiología del TDAH, sino que responde más a los mecanismos subyacentes afectados, los cuales se asocian a una severidad de síntomas específica (Garzón Rodríguez et al., 2023). De esta manera, aunque se han identificado beneficios en ambos enfoques, aún carecemos de sistemas que vayan más allá de los síntomas clínico-conductuales e integren paradigmas, disciplinas y perspectivas para aumentar la comprensión de esta y otras enfermedades del neurodesarrollo y de orden neuropsiquiátrico.

En aproximaciones contemporáneas, se reconoce que el TDAH es una enfermedad compleja que implica una alta heterogeneidad etiológica a nivel biológico, cognitivo y emocional (Nigg et al., 2020). De forma sintetizada, se puede considerar como una patología multicausal, donde existen factores de riesgo a nivel genético y ambiental que pueden aumentar la probabilidad de su presentación y la severidad de su impacto funcional (Franke et al., 2011). A pesar de que hoy en día la literatura que describe estas dimensiones es abundante, las estrategias de integración de información proveniente de distintas fuentes para el abordaje y tratamiento del TDAH son limitadas. En consecuencia, el presente capítulo pretende desarrollar a través de los aprendizajes provenientes de varias de las disciplinas involucradas en el estudio del TDAH, una ruta analítica que permita comprender integralmente este diagnóstico.

2. Perspectivas Multiómicas

Antes de conducir en dirección a los desarrollos de diversas biociencias respecto a los factores biológicos en la etiología del TDAH, es pertinente distinguir una definición para este enfoque. En primer lugar, al hablar de multiómica nos referimos a una disciplina que busca comprender los sistemas biológicos aprovechando metodologías y teorías de las ciencias ómicas. Cada una de estas, casi de forma aislada, lleva un desarrollo histórico mucho más amplio.

En ese sentido, la multiómica responde a una especialización del conocimiento que se ha dado gracias al avance tecnológico en las técnicas de biología molecular y en las ciencias de la computación, lo cual facilita la integración de los factores neurobiológicos asociados al trastorno en cuestión. Dado esto, realizaremos un recorrido por las ciencias ómicas con mayores avances en torno al TDAH, buscando una conexión lógica entre los hallazgos y los paradigmas involucrados.

2.1. Riesgo Genético

La susceptibilidad genética se puede estudiar desde distintos niveles. En primer lugar, y el más frecuente, examinando cambios directamente en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de las variantes de nucleótido único (SNVs*)² o los polimorfismos de nucleótido único (SNPs*). En ambos casos, implica la variación de una de las bases nitrogenadas (Adenina, Timina, Citocina, Guanina) en una secuencia específica bien sea codificante o no-codificante³. Seguidamente, las variaciones en el número de copias (CNVs*) y las variaciones estructurales (SVs*), son segmentos de ADN que: a) se copian y aparecen más de una vez a lo largo del genoma (Duplicaciones); b) se pierden en el proceso de replicación celular (Deleciones); c) se adicionan debido a errores en la replicación, transposones⁴ o procesos de recombinación homóloga⁵(Inserciones); o d) se alteran en términos amplios y producen cambios en la secuencia de uno o más genes. Por su parte, también tenemos los microsátélites o secuencias cortas repetidas en tándem (STRs*) y el número variable de repeticiones en tándem (VNTRs*), que son secuencias que se repiten de forma consecutiva

² * Las siglas marcadas son expresadas de acuerdo con su uso en inglés debido a la frecuencia en la literatura científica.

³ La diferencia entre secciones del genoma que sean codificantes o no depende de si los genes allí ubicados se transcriben y luego se traducen para formar proteínas, en caso afirmativo es una sección codificante (Exones), en caso contrario es no-codificante (Intrones) y seguramente contenga una sección reguladora o promotora de otros genes.

⁴ Transposones: elementos genéticos móviles que pueden insertarse en nuevas ubicaciones en el genoma.

⁵ Recombinación homóloga: proceso biológico en el cual dos moléculas de ADN, generalmente cromosomas homólogos, intercambian segmentos de material genético.

sin interrupciones (repeticiones en tándem) y tienen un papel regulador en la expresión y estructura de ciertos genes.

En general, los estudios de riesgo genético para enfermedades mentales reflejan un efecto aditivo entre variantes que en conjunto podrían representar una mayor probabilidad de manifestación para diversas psicopatologías, más allá del gran efecto de una única variante (Franke et al., 2011). La secuenciación de nueva generación ha liderado en los últimos años los estudios más novedosos en genética. No obstante, en el caso del TDAH, buena parte de los hallazgos más robustos provienen de las tecnologías con microarreglos.

Considerando su bajo costo en la actualidad y amplia cobertura en el genoma, se han dado iniciativas de estudios multicéntricos que en el metaanálisis más reciente reunieron 38,691 personas con TDAH (Demontis et al., 2023). Los resultados sugieren diversos procesos biológicos implicados más allá de las hipótesis clásicas de los neurotransmisores monoamina (Ver Tabla 1). Un hallazgo importante es que entre el 84% y el 98% de las variantes genéticas implicadas son compartidas con otros diagnósticos psiquiátricos (Demontis et al., 2023), develando un nivel más de complejidad en la arquitectura del riesgo de presentación del TDAH. Esto se debe a la alta comorbilidad a nivel biológico y clínico con otras enfermedades no solo del neurodesarrollo sino a nivel neuropsiquiátrico.

Tabla 1

Funciones biológicas de los genes previamente asociados al TDAH

| Cromosoma | Gen | Función asociada |
|-----------|-------|---|
| 1 | PTPRF | Formación de sinapsis y desarrollo de circuitos neuronales |
| 1 | KDM4A | Regulación de la expresión génica a través de la desmetilación de histonas, lo que afecta la estructura de la cromatina |
| 3 | SNRK | Regulación del metabolismo energético y respuesta al estrés celular |
| 3 | ANO10 | Homeostasis iónica y la señalización celular |
| 3 | CAMKV | Liberación de neurotransmisores y plasticidad sináptica |
| 3 | ABHD5 | Descomposición de los triglicéridos en las células adiposas |
| 3 | TRAIP | Respuesta al daño del ADN y replicación del ADN |
| 3 | MST1R | Respuesta inmune, inflamación, crecimiento celular y motilidad |
| 3 | MON1A | Tráfico vesicular y biogénesis de los lisosomas |

| Cromosoma | Gen | Función asociada |
|-----------|----------|---|
| 3 | IQCF3 | Regulación de la función de proteínas específicas en el desarrollo espermático |
| 3 | IQCF2 | |
| 3 | IQCF5 | |
| 3 | IQCF1 | |
| 3 | VGLL3 | Coactivador transcripcional que se une a factores de transcripción TEAD |
| 3 | FOXP1 | Factor de transcripción crítico para el desarrollo del habla y el lenguaje |
| 4 | LSM6 | Procesamiento del ARN y degradación del ARN mensajero |
| 4 | SLC10A7 | Homeostasis de los iones y regulación de la integridad y función del tejido óseo y dental |
| 6 | COL19A1 | Estructura y estabilidad de los tejidos conectivos |
| 7 | FOXP2 | Factor de transcripción crítico para el desarrollo del habla y el lenguaje |
| 8 | ARHGAP39 | Regula la dinámica del citoesqueleto, influenciando la morfología celular y la migración neuronal |
| 10 | SORCS3 | Señalización sináptica y plasticidad |
| 11 | METTL15 | Metiltransferasa que modifica el ARN ribosomal, afectando la síntesis de proteínas |
| 12 | DUSP6 | Diferenciación celular y respuesta al estrés |
| 12 | POC1B | Formación y función de los centriolos, estructuras importantes en la división celular. |
| 16 | CDH8 | Formación y mantenimiento de las sinapsis neuronales |
| 18 | TMEM200C | Señalización celular |
| 18 | DCC | Guía axonal y migración neuronal |
| 20 | XRN2 | Degradación del ARN |
| 20 | NKX2-4 | Factor de transcripción en el cerebro |

Nota: tabla construida con los genes reportados por el metaanálisis de Demontis et al., (2023).

Además de los estudios de variantes comunes, se han explorado variantes genéticas raras y patrones alternativos de transmisión genética en la etiología del TDAH. Los estudios recientes han identificado una carga significativa de CNVs raras, tanto deleciones como duplicaciones, en pacientes con este diagnóstico (Faraone & Larsson, 2019; Franke et al., 2011).

Estas CNVs se han asociado con genes que desempeñan roles cruciales en la transmisión sináptica, el desarrollo del sistema nervioso central y procesos cognitivos. De igual manera, se han encontrado mutaciones únicas que co-segregan⁶ con el TDAH en familias específicas, como una translocación⁷ que involucra el gen SLC9A9 y una mutación inactivadora en el gen TPH2 (Franke et al., 2011). Estos hallazgos sugieren que, aunque la mayoría de los casos pueden estar influenciados por múltiples variantes comunes de efecto pequeño, también existen casos causados por variantes genéticas raras con efectos más significativos (Franke et al., 2011). La integración de datos de variantes comunes y raras mediante análisis bioinformáticos ha revelado procesos biológicos y vías enriquecidas⁸ que están implicados en el riesgo de TDAH.

Un aspecto crucial en la investigación genética del TDAH es la transición de la infancia a la adultez. Los estudios han demostrado que este trastorno persiste en una proporción significativa de individuos desde la niñez hasta la adultez, sugiriendo una continuidad en los factores genéticos subyacentes (Rovira et al., 2020). Las investigaciones con gemelos han revelado que tanto los factores de riesgo genéticos estables como los dinámicos influyen en el TDAH a lo largo del desarrollo (Faraone et al., 2018). El componente genético estable sugiere que el TDAH persistente y su forma pediátrica están genéticamente vinculados, mientras que el componente dinámico sugiere que las variantes genéticas responsables del inicio del TDAH difieren de aquellos que influyen en su persistencia y remisión (Faraone & Larsson, 2019; Rovira et al., 2020). Este hallazgo es respaldado por investigaciones recientes que han identificado loci específicos asociados con el diagnóstico persistente en adultos, como LPHN3 y CDH13, los cuales se han vinculado a la predisposición genética a lo largo de la vida (Faraone & Larsson, 2019).

⁶ Co-segregan: dos o más características genéticas se heredan juntas en familias. Esto suele indicar que los genes o variantes están ubicados cerca unos de otros en el mismo cromosoma.

⁷ Translocación: reordenamiento cromosómico en el que un segmento se rompe y se une a otro cromosoma.

⁸ Vías enriquecidas: rutas biológicas que muestran una acumulación significativa de genes.

Por su parte, los puntajes de riesgo poligénico (PRS*) son herramientas utilizadas para predecir la susceptibilidad genética de un individuo a desarrollar un trastorno o característica específica, en función de la suma ponderada de múltiples variantes genéticas asociadas con dicho rasgo.

Estos puntajes se calculan a partir de los resultados de estudios de asociación del genoma completo (GWAS*), que identifican variantes genéticas comunes relacionadas con enfermedades complejas como el TDAH. En este contexto, los PRS han demostrado ser herramientas valiosas para predecir problemas de atención en muestras de niños y adultos, sugiriendo una superposición genética entre el diagnóstico clínico de TDAH y los puntajes continuos de atención en la población general (Groen-Blokhuis et al., 2014). Hemos detectado que la carga genética relacionada con el TDAH en poblaciones latinoamericanas (en este caso Colombia y México) puede estar influenciada por la mezcla genética de ancestría europea,⁹ lo cual subraya la necesidad de incluir más diversidad en los conjuntos de datos de referencia para mejorar la identificación de variantes de riesgo en estas poblaciones (Garzón Rodríguez et al., 2024).

2.2. Cambios Epigenéticos

Los mecanismos epigenéticos se refieren a modificaciones químicas en el ADN y en las proteínas asociadas, que no alteran la secuencia de nucleótidos, pero sí influyen en la expresión génica. Uno de los mecanismos más estudiados es la metilación del ADN, donde grupos metilo se añaden a las citosinas en regiones ricas en dinucleótidos CpG,¹⁰ generalmente “silenciando” los genes al impedir la unión de factores de transcripción.¹¹

Otra vía importante es la modificación de histonas, proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN para formar una de las estructuras funcionalmente más complejas llamada nucleosoma.

⁹ Ancestría europea: parte del genoma que proviene de antepasados europeos.

¹⁰ Islas CpG: una citosina (C) está seguida por una guanina (G), unidas por un enlace fosfodiéster.

¹¹ Factores de transcripción: proteínas que regulan la transcripción de ADN a ARN mensajero.

Estas modificaciones, como la acetilación o la metilación, pueden cambiar la estructura de la cromatina, haciendo que los genes sean más o menos “accesibles” para la transcripción. Sumado a esto, los remodeladores de la cromatina dependientes de adenosín trifosfato (ATP) juegan un papel crucial en los cambios de la cromatina, utilizando la energía del ATP para desplazar o alterar las posiciones de los nucleosomas, lo que afecta directamente la accesibilidad del ADN para la maquinaria transcripcional. Asimismo, el ácido ribonucleico (ARN) no codificante, como los micro ARN, regulan la expresión génica al unirse a moléculas de ARN mensajero y bloquear su traducción o promover su degradación.

Estos mecanismos epigenéticos permiten que las células respondan a cambios ambientales y desarrollen diferentes funciones sin alterar la secuencia genética subyacente, y son cruciales para procesos como el desarrollo embrionario, la diferenciación celular y la adaptación a estímulos externos (O’Neill, 2015). En última instancia, está la transcriptómica, que estudia la activación y el silenciamiento de genes específicos y se ve directamente influenciada por los mecanismos epigenéticos, ya que estos regulan qué genes son transcritos y cuándo.

En el TDAH, se han identificado varios genes con diferencias en los patrones de metilación, incluyendo SKI, implicado en el desarrollo del tubo neural, ZNF544, previamente relacionado con el TDAH, ST3GAL3, vinculado a la discapacidad intelectual, y PEX2, relacionado con procesos peroxisomales¹² (Walton et al., 2017).

Esto subraya la posible importancia de la metilación del ADN en genes relacionados con procesos del neurodesarrollo, que entre otras, juegan un papel clave en la maduración y estabilidad de los circuitos corticales (Tognini et al., 2015; Walton et al., 2017). Sin embargo, estos hallazgos se registran al nacer, ninguna de estas asociaciones se mantuvo significativa a los 7 años (Walton et al., 2017), lo que sugiere que los patrones de metilación del ADN pueden cambiar significativamente durante el desarrollo temprano.

¹² Los peroxisomas son orgánulos celulares que participan del metabolismo celular, especialmente en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga, y en la detoxificación de peróxidos.

Además, los patrones de metilación del ADN pueden ser influenciados por la calidad del cuidado materno en los primeros años de vida y la exposición a maltratos durante la infancia, generando marcadores epigenéticos duraderos (McGowan & Szyf, 2010). Estos hallazgos subrayan la importancia de los factores ambientales en la modulación epigenética y su impacto en la neurobiología del TDAH. En un sentido similar, los niveles de metilación de los promotores de genes relacionados con el sistema dopaminérgico (DAT1, DRD4 y DRD5) y la expresión de genes modificadores de histonas (p300, MYST4 y HDAC1) mostraron que todos estos eran factores de riesgo para el TDAH (Xu et al., 2015).

En particular, se descubrió que la metilación de un sitio CpG crítico en el promotor de DRD4 afecta su transcripción, sugiriendo un papel en el desarrollo del TDAH (Xu et al., 2015). Estudios recientes en adultos han identificado posiciones diferencialmente metiladas asociadas con el TDAH, destacando ciertas regiones en los genes C4A y C4B (van Dongen et al., 2019). También se observó una relación significativa entre la carga de riesgo poligénico para este trastorno y la metilación del ADN en los promotores de GART y SON en niños (Mooney et al., 2020), sugiriendo que estos efectos epigenéticos persisten más allá de la infancia y pueden proporcionar biomarcadores útiles para el diagnóstico y tratamiento del TDAH.

En esa misma línea, este diagnóstico ha sido asociado con alteraciones en los ritmos circadianos y la expresión de genes relacionados con el reloj biológico (Akkaya et al., 2023). Los ritmos circadianos regulan numerosos procesos fisiológicos y conductuales a través de un conjunto de genes conocidos como “genes del reloj”, incluyendo CLOCK y PER1 (Akkaya et al., 2023; Y. Yang et al., 2012). Las investigaciones muestran que los niños con TDAH tienen una mayor prevalencia de cronotipo¹³ vespertino y problemas de sueño comparados con controles saludables, lo que sugiere una disrupción en sus ritmos circadianos (Akkaya et al., 2023). Estos avances no solo mejoran nuestra comprensión de los

¹³ Cronotipo: Diferencias individuales en las preferencias y hábitos de sueño y vigilia.

mecanismos subyacentes al TDAH, sino que también abren nuevas vías para el diagnóstico y tratamiento personalizados basados en el perfil epigenético de los individuos.

2.3. Análisis Proteómicos

La proteómica se refiere al estudio exhaustivo de las proteínas presentes en una célula, tejido u organismo en un momento dado. Estos estudios identifican su estructura, función, y modificaciones postraduccionales¹⁴. Uno de los métodos más utilizados en proteómica es la espectrometría de masas, que permite identificar y cuantificar proteínas mediante la medición de la masa y la carga de fragmentos peptídicos derivados de la digestión enzimática de proteínas complejas.

Otra técnica crucial es la electroforesis en gel bidimensional, que separa las proteínas primero por su punto isoeléctrico¹⁵ y luego por su peso molecular, proporcionando un mapa proteico detallado. Además, los análisis de interacción proteína-proteína, como la co-inmunoprecipitación y el uso de biosensores¹⁶ de resonancia de plasmón superficial, permiten explorar las redes de interacción dentro de la célula y cómo estas interacciones cambian en respuesta a diferentes condiciones fisiológicas o patológicas. A través de la integración de datos proteómicos con información genómica y transcriptómica, es posible obtener una visión más completa de los mecanismos moleculares que subyacen a la función celular y la enfermedad.

Los análisis proteómicos del TDAH en humanos son limitados; no obstante, existe evidencia en torno a algunos biomarcadores relevantes para el trastorno. Uno de los métodos más novedosos, la nanoelectrospray acoplada a espectrometría de masas en tándem, ha demostrado ser altamente eficiente para la identificación y cuantificación de neurotransmisores y sus metabolitos en muestras biológicas, como la orina, sin necesidad de una separación cromatográfica previa.

¹⁴ Modificaciones postraduccionales = Cambios químicos que ocurren en las proteínas después de su síntesis en los ribosomas.

¹⁵ Punto isoeléctrico: Valor de pH en el cual una molécula tiene una carga neta total de cero.

¹⁶ Biosensor: Dispositivo analítico que combina un componente biológico sensible con un detector fisicoquímico para identificar y cuantificar sustancias específicas.

En este contexto, el análisis de serotonina, dopamina y ácido hidroxindolacético (5-HIAA) a través de esta técnica ha revelado diferencias significativas en los niveles de estos compuestos entre individuos con TDAH y controles sanos (Moriarty et al., 2012). Por otra parte, los triacilgliceroles y fosfolípidos plasmáticos parecen ser más bajos en los pacientes con TDAH, mientras que el colesterol libre, HDL y apolipoproteína A-I se muestran más altos en comparación con los controles (Spahis et al., 2008). También, la proporción de EPA y DHA en plasma suele ser mayor, pero la de ácidos oleico y α -linolénico (ALA) menor (Spahis et al., 2008). Aquí, se resalta la importancia de ampliar la investigación en esta área para mejorar la comprensión de las rutas moleculares del TDAH.

2.4. Marcadores Metabólicos

Los metabolitos son pequeñas moléculas intermediarias y productos finales del metabolismo celular, y su análisis permite identificar y cuantificar estos compuestos para proporcionar una visión detallada de los procesos bioquímicos en curso. Técnicas como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS*) y la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS*) son fundamentales en estos estudios, ya que permiten separar y analizar una amplia variedad de metabolitos. En otro sentido, la resonancia magnética nuclear ofrece una herramienta robusta para identificar y cuantificar metabolitos en mezclas complejas sin necesidad de separación previa. Los análisis metabolómicos son esenciales para comprender cómo los cambios en los perfiles metabólicos pueden reflejar y afectar la salud y la enfermedad.

En el contexto del TDAH, los perfiles metabolómicos pueden revelar biomarcadores específicos que indiquen la presencia o progresión del trastorno, proporcionando información crucial sobre sus mecanismos. Entre los hallazgos más destacados se encuentran las modificaciones en el metabolismo de aminoácidos, especialmente el triptófano, que es esencial en la producción de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina (Predescu et al., 2024). Estas alteraciones podrían explicar, en parte, la disfunción

de neurotransmisores observada en personas con TDAH, ya que la serotonina y la dopamina juegan roles cruciales en la regulación del estado de ánimo, la atención y el comportamiento (Oades, 2008; Predescu et al., 2024).

Igualmente, se han revelado niveles alterados de metabolitos relacionados con la gluconeogénesis, sugiriendo una posible disfunción en la producción y utilización de energía en las células neuronales (Predescu et al., 2024; Tian et al., 2022). Se observa que los individuos con este diagnóstico presentan insuficiencias en los marcadores de estrés oxidativo (Joseph et al., 2015; Predescu et al., 2024). Estos marcadores, que incluyen productos de la peroxidación lipídica y niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS), indican un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del organismo (Predescu et al., 2024). Este desequilibrio puede resultar en daño celular y alterar la función neuronal, contribuyendo a la fisiopatología del trastorno.

Los niveles de antioxidantes endógenos¹⁷, como el glutatión, también se encontraron disminuidos en estos pacientes, lo que refuerza la hipótesis de un estado de estrés oxidativo crónico en el TDAH (Predescu et al., 2024). Por su parte, los niños con TDAH suelen presentar diferencias significativas en varias vías metabólicas, incluyendo el metabolismo del ácido araquidónico, la biosíntesis de hormonas esteroides y de catecolaminas (Tian et al., 2022).

La caracterización del metaboloma en niños de diferentes cohortes europeas ha revelado asociaciones significativas entre diversos metabolitos y factores demográficos, dietéticos y de índice de masa corporal (IMC) (Lau et al., 2018). En particular, se identificaron relaciones metabólicas entre el catabolismo¹⁸ de treonina y el IMC infantil (Lau et al., 2018). Incluso, se observaron diferencias en los niveles de creatinina tanto en orina como en suero, que aumentan con la edad, y asociaciones con metabolitos de aminoácidos de

¹⁷ Antioxidantes endógenos: sustancias producidas por el cuerpo que protegen las células del daño causado por los radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno.

¹⁸ Catabolismo: procesos metabólicos que descomponen moléculas complejas en otras más simples liberando energía en el proceso.

cadena ramificada (BCAA), esfingolípidos y glicerofosfolípidos, reflejando el impacto de la dieta y la composición corporal en el perfil metabólico (Lau et al., 2018). Todo esto resalta a la metabolómica en la identificación de nuevos biomarcadores y en la comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes al TDAH. La identificación de estos perfiles metabólicos no solo proporciona una visión más detallada de la biología del TDAH, sino que también puede guiar el desarrollo de intervenciones terapéuticas más precisas y personalizadas.

2.5. Microbiota Intestinal y Nutrigenómica

La microbiota intestinal, el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal juega un papel crucial en el bienestar del huésped. Estos microorganismos no solo participan en la digestión y absorción de nutrientes, sino que también influyen en el sistema inmunológico y en la modulación de diversas funciones fisiológicas y metabólicas. El estudio del microbioma, a través de técnicas de secuenciación de nueva generación y análisis metagenómicos¹⁹, ha revelado una relación estrecha entre la composición microbiana intestinal y diversas enfermedades, incluyendo trastornos neuropsiquiátricos como el TDAH. La interacción bidireccional entre el cerebro y el intestino, conocida como el eje microbiota-intestino-cerebro, sugiere que alteraciones en la microbiota pueden influir en el desarrollo y la manifestación de estos trastornos.

En personas con TDAH, se ha observado una disminución en la diversidad microbiana, lo que podría estar relacionado con la disfunción en la comunicación entre el intestino y el cerebro (Checa-Ros et al., 2021).

Se destaca la influencia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ω -3 PUFAs) en esta interacción, ya que estos ácidos grasos son esenciales para la neurotransmisión y la función cerebral (Gillies et al., 2012). Los ω -3 PUFAs pueden modular la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias

¹⁹ Análisis metagenómicos: herramientas que permiten el estudio detallado de comunidades microbianas en su entorno natural.

beneficiosas que producen metabolitos con efectos neuroprotectores (Checa-Ros et al., 2021; Gillies et al., 2012). En un sentido similar, ciertas bacterias intestinales pueden influir en la producción de melatonina y otros metabolitos relacionados, afectando así la calidad del sueño y la estabilidad de los ritmos circadianos en pacientes con este diagnóstico (Checa-Ros et al., 2021; L. L. Yang et al., 2023). La abundancia relativa de varios taxones bacterianos²⁰ difiere entre casos y controles, destacando un aumento nominal en el género *Bifidobacterium* en individuos con TDAH (Aarts et al., 2017; Checa-Ros et al., 2021).

Este hallazgo está relacionado con una mayor capacidad predictiva de la microbiota para sintetizar fenilalanina, un precursor de la dopamina (Aarts et al., 2017). Además, se observó que esta capacidad predictiva aumentada de la microbiota se asociaba con respuestas neuronales reducidas en el estriado ventral durante la anticipación de recompensas, un marcador característico del TDAH (Aarts et al., 2017).

Por otra parte, la nutrigenómica se centra en cómo los nutrientes y otros componentes dietéticos afectan la expresión y función de los genes. Este campo interdisciplinario explora cómo las variaciones genéticas individuales pueden influir en la respuesta a los nutrientes y cómo estos, a su vez, pueden modular la expresión génica y la salud metabólica (Afman & Müller, 2006). En el contexto del TDAH, la nutrigenómica y el estudio de la microbiota intestinal pueden proporcionar nuevas perspectivas sobre cómo los factores dietéticos y microbianos contribuyen a la etiología y progresión del trastorno.

3. Análisis Integrativo de Técnicas Multiómicas

Este enfoque combina datos obtenidos de las diversas disciplinas ómicas mencionadas, como genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y microbiómica, para proporcionar una visión

²⁰ Taxones bacterianos: forma de clasificar y organizar las bacterias en niveles jerárquicos desde categorías amplias hasta específicas.

holística de los sistemas biológicos. Los avances en tecnologías de secuenciación de alto rendimiento y espectrometría de masas han generado grandes volúmenes de datos ómicos, que requieren herramientas computacionales avanzadas para su integración y análisis. Algoritmos de aprendizaje automático, inteligencia artificial y bioinformática permiten la identificación de patrones complejos y la construcción de modelos predictivos que mejoran nuestra comprensión de las interacciones biológicas y los mecanismos subyacentes a diversas enfermedades, incluido el TDAH.

La capacidad de integrar datos multiómicos ha revolucionado el campo de la biomedicina, permitiendo la identificación de biomarcadores más precisos y la elaboración de perfiles moleculares detallados de las enfermedades. Estos enfoques integrativos permiten correlacionar variaciones genéticas y epigenéticas con cambios en la expresión génica, la producción de proteínas y metabolitos, y la composición de la microbiota. En el contexto del TDAH, esta integración es crucial para comprender la complejidad y heterogeneidad del trastorno.

Un enfoque integrativo multiómico permitió plantear un modelo que detectó asociaciones significativas entre PRS, sitios de metilación del ADN y metabolitos específicos, destacando las interacciones entre estos niveles biológicos (Hubers et al., 2024). Se encontraron conexiones fuertes entre los efectos genéticos indirectos y la metilación del gen STAP2, además de confirmar la relación del TDAH con la exposición a glucocorticoides y genes de la familia TMEM (Hubers et al., 2024). Sin embargo, estas iniciativas, aunque son sumamente productivas, aún no capturan la interacción de todas las disciplinas al mismo tiempo sino por pares, es decir máximo tomando dos ciencias ómicas a la vez. Los avances en analítica de datos permiten no solo la detección de asociaciones significativas entre diferentes niveles biológicos, sino también la predicción de respuestas terapéuticas y el diseño de intervenciones personalizadas. En síntesis, el análisis integrativo de técnicas multi-ómicas ofrece un marco robusto para la investigación traslacional, facilitando la aplicación de descubrimientos científicos en estrategias clínicas que mejoren la salud y el bienestar de los pacientes.

4. Endofenotipos Neuropsicológicos

Los endofenotipos son características intermedias y específicas que se encuentran entre los fenotipos observables y las bases genéticas subyacentes de un trastorno. Es crucial diferenciar entre fenotipos intermedios y Endo fenotipos. En este sentido, los fenotipos intermedios se refieren a medidas que actúan como intermediarios entre los genes y los fenotipos clínicos, reflejando la influencia de los genes a través de vías biológicas específicas.

Por otro lado, los Endo fenotipos son características más específicas y medibles que tienen una base biológica clara y están más estrechamente vinculadas a los mecanismos genéticos que predisponen a un individuo a un trastorno. Para que un rasgo sea considerado un Endo fenotipo, debe cumplir con varios criterios, incluyendo la heredabilidad, la co-segregación con la enfermedad en las familias, la asociación con la enfermedad en la población y puntuaciones más altas del rasgo en los hermanos no afectados de pacientes en comparación con los controles (Franke et al., 2011). En el caso del TDAH, los endofenotipos pueden incluir diferencias en el rendimiento de tareas cognitivas específicas, anomalías en la actividad cerebral medida mediante neuroimagen, o perfiles específicos en pruebas neuropsicológicas (von Rhein et al., 2015).

Los endofenotipos identificados según estos criterios son variables que indexan el riesgo genético de los trastornos, e incluyen vías mediadoras (fenotipos intermedios), así como fenotipos pleiotrópicos¹⁹ que reflejan múltiples efectos de los genes (Franke et al., 2011; von Rhein et al., 2015). Esta distinción es importante porque, aunque ambos pueden ser utilizados para mapear genes asociados con el TDAH, solo los fenotipos intermedios deberían usarse para identificar los procesos biológicos directamente implicados en la etiología de este y otros diagnósticos.

Esto se debe a que los endofenotipos, aunque son medidas específicas y estables relacionadas con la predisposición genética, no actúan como intermediarios directos entre los genes y los fenotipos clínicos. Los endofenotipos reflejan una predisposición genética general,

pero no necesariamente los pasos biológicos específicos que llevan a la manifestación clínica de la enfermedad. En cambio, los fenotipos intermedios representan los procesos biológicos específicos que median entre la variación genética y los síntomas observables, proporcionando una conexión más directa y clara para el estudio de los mecanismos subyacentes de los trastornos como el TDAH.

A pesar de estas diferencias conceptuales y de los requerimientos para que una variable pueda ser considerada como endofenotipo o fenotipo intermedio, gran parte de la literatura científica disponible no discrimina adecuadamente entre ambos constructos. Frecuentemente, se utilizan de manera intercambiable en contextos donde la evidencia no es suficiente para suponer que las variables en cuestión median las interacciones genotipo-fenotipo. En ese sentido, la falta de evidencia sistemática sobre este tema sugiere ser cautelosos al interpretar la utilidad de las medidas o los perfiles neuropsicológicos disponibles. Aunque estos permiten caracterizar en profundidad las disfunciones y los procesos cognitivos implicados en el TDAH, no necesariamente evalúan las interacciones de una forma metodológica y estadísticamente adecuada para hacer inferencias complejas sobre la naturaleza mediacional de las medidas neuropsicológicas.

Ahora bien, respecto a los marcadores cognitivos²¹ que muestran utilidad para caracterizar al TDAH, uno de los más estudiados son las funciones ejecutivas, debido a que parece haber un déficit transversal en este tipo de procesos a lo largo del espectro fenotípico del trastorno. De hecho, procesos como la inhibición de respuestas y control inhibitorio, el procesamiento de recompensas, el procesamiento temporal, la vigilancia continua, la memoria de trabajo, la atención sostenida y las habilidades visomotoras parecen cumplir varios criterios como endofenotipos de este diagnóstico (Cervantes-Henríquez et al., 2020; von Rhein et al., 2015).

Similarmente, se han observado cambios estructurales en el cerebro, incluyendo una reducción de su volumen total, con disminuciones

²¹ Marcadores cognitivos: características específicas del funcionamiento cognitivo que pueden ser utilizadas para identificar y diferenciar trastornos mentales y neurológicos, así como para evaluar el impacto de estos trastornos.

más significativas en las regiones frontales, los ganglios basales (particularmente el núcleo caudado), el cerebelo y el cuerpo caloso (von Rhein et al., 2015).

Las alteraciones en la sustancia blanca también son comunes, afectando la corona radiata, el cuerpo caloso y la cápsula interna (von Rhein et al., 2015; Wu et al., 2016). Los estudios de neuroimagen funcional han revelado cambios en los circuitos fronto-estriatales (Cubillo et al., 2012), así como en los circuitos sensoriomotores y la red por defecto (Sutclubasi et al., 2020; von Rhein et al., 2015). Estos hallazgos sugieren que el TDAH está asociado con una amplia gama de anomalías cognitivas y cerebrales que pueden ser utilizados como marcadores cognitivos para diagnosticar y comprender mejor el trastorno.

5. Influencia Ambiental

Los factores ambientales pueden influir en la manifestación y severidad del TDAH a través de interacciones complejas con predisposiciones genéticas. El ambiente, incluyendo factores prenatales como la exposición a toxinas, el estrés materno, y la nutrición, así como factores postnatales como la calidad de la crianza, el ambiente educativo, y experiencias traumáticas, puede afectar significativamente el desarrollo neurológico y conductual de los individuos (Azeredo et al., 2018). Entender cómo estos contribuyen al TDAH es esencial para desarrollar estrategias de prevención e intervención más efectivas.

La exposición prenatal a toxinas, como el tabaco y el alcohol, puede alterar la maduración cerebral y los sistemas de neurotransmisión aumentando el riesgo de TDAH (Han et al., 2015). Del mismo modo, el estrés materno durante el embarazo eleva los niveles de cortisol, lo que puede afectar negativamente el desarrollo del cerebro fetal, resultando en una mayor susceptibilidad al trastorno (Ronald et al., 2011). Además, la nutrición materna deficiente en nutrientes esenciales como el hierro y el ácido fólico puede influir en el desarrollo neurológico del feto (Li et al., 2019).

En el ámbito postnatal, la calidad de la crianza es esencial. Un ambiente familiar estable y afectuoso puede mitigar los síntomas del TDAH, mientras que un entorno de conflicto y disfunción puede exacerbarlos (Song et al., 2021). La calidad del cuidado, incluyendo la responsividad y consistencia de los cuidadores, también juega un papel fundamental (Rostain et al., 2015).

El ambiente educativo es otro factor determinante. Un entorno escolar que carece de apoyo adecuado y recursos puede agravar las dificultades de los niños con TDAH, mientras que un ambiente positivo y comprensivo puede ayudar a manejar mejor los síntomas (Loe & Feldman, 2007). Las experiencias traumáticas en la infancia, como el abuso y la negligencia, están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar TDAH (Teixeira et al., 2015). Estos traumas pueden afectar el desarrollo del cerebro y los sistemas de respuesta al estrés, contribuyendo a la manifestación del trastorno.

Como ya se había anticipado, la nutrición del niño también desempeña un papel significativo. Dietas deficientes en nutrientes esenciales como los ácidos grasos omega-3, el zinc y el magnesio pueden afectar la función cerebral y aumentar el riesgo de manifestación de este diagnóstico (Verlaet et al., 2014).

Adicionalmente, la exposición a contaminantes ambientales como el plomo o mercurio se ha vinculado con un mayor riesgo de presentar el trastorno (Azeredo et al., 2018; Yoshimasu et al., 2014). En resumen, estos factores ambientales interactúan con predisposiciones genéticas, sugiriendo que la combinación de ambos tipos de influencias es crucial para entender la etiología del TDAH y desarrollar intervenciones efectivas (Azeredo et al., 2018). La integración de enfoques genéticos y ambientales puede proporcionar una comprensión más completa del diagnóstico.

6. Tratamiento y Direcciones Futuras

El tratamiento del TDAH abarca una variedad de enfoques, tanto psicoterapéuticos como farmacológicos, diseñados para abordar

los diversos síntomas y mejorar el funcionamiento diario de los individuos afectados. Los tratamientos psicoterapéuticos incluyen intervenciones conductuales, terapia cognitivo-conductual (TCC), y programas de entrenamiento para padres. Las intervenciones conductuales se centran en modificar comportamientos específicos a través de técnicas como el refuerzo positivo y la creación de rutinas estructuradas (Serrano-Troncoso et al., 2013).

La TCC, por otro lado, ayuda a los individuos a desarrollar habilidades de afrontamiento, mejorar el control de impulsos y manejar la inatención mediante la reestructuración de pensamientos y patrones de comportamiento disfuncionales (Safren et al., 2005). Los programas de entrenamiento para padres proporcionan estrategias efectivas para manejar el comportamiento del niño y fomentar un ambiente positivo en el hogar, lo cual es fundamental para el éxito del tratamiento a largo plazo (Zwi et al., 2011).

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, los estimulantes como el metilfenidato y las anfetaminas son los medicamentos más comúnmente prescritos para el TDAH. Estos fármacos han demostrado ser altamente efectivos en la reducción de los síntomas de inatención e hiperactividad al relacionarse con el aumento de los niveles de dopamina y norepinefrina en el cerebro, lo que mejora (al menos temporalmente) la función ejecutiva y la capacidad de concentración (Faraone & Buitelaar, 2010).

Además, se utilizan otros medicamentos no estimulantes como la atomoxetina, que actúa como un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina (Michelson et al., 2003), y los agonistas alfa-2 adrenérgicos como la guanfacina y la clonidina, que pueden ser útiles especialmente en casos donde los estimulantes no son bien tolerados o no son completamente efectivos (buena parte asociada a genotipos específicos) (Álamo et al., 2016). La combinación de tratamientos psicoterapéuticos y farmacológicos a menudo resulta en una mejora significativa de los síntomas y en la calidad de vida de los individuos con TDAH (Moriyama et al., 2013), destacando la importancia de un enfoque integral y personalizado en el manejo del trastorno.

En el futuro, los tratamientos de precisión para el TDAH representan una oportunidad significativa para mejorar los resultados terapéuticos. Estos enfoques personalizados tienen en cuenta las características individuales de cada paciente, incluyendo sus perfiles genéticos, biomarcadores específicos y respuestas previas al tratamiento.

La integración de datos multiómicos y el uso de algoritmos avanzados pueden permitir la identificación de subtipos específicos de TDAH y la personalización de los tratamientos para maximizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios. Por su parte, la tecnología de secuenciación de células individuales (single-cell sequencing) promete revolucionar nuestra comprensión de las rutas moleculares subyacentes al TDAH.

Esta técnica permite el análisis detallado de la expresión génica a nivel de una sola célula, proporcionando una visión profunda de la heterogeneidad celular y los mecanismos moleculares involucrados en el trastorno. La identificación de rutas moleculares específicas en diferentes tipos de células cerebrales puede llevar al desarrollo de nuevas terapias dirigidas.

Es esencial el desarrollo de nuevos algoritmos que permitan integrar las rutas biológicas con los perfiles neuropsicológicos. Estas herramientas avanzadas pueden facilitar la comprensión de cómo las variaciones genéticas y los cambios moleculares se traducen en diferencias en el comportamiento y la cognición. La implementación de modelos computacionales que combinen datos genéticos, epigenéticos, proteómicos, metabolómicos, microbiómicos y neuropsicológicos puede ofrecer nuevas perspectivas sobre la etiología del TDAH y guiar el desarrollo de intervenciones terapéuticas más efectivas.

En resumen, las direcciones futuras en el tratamiento del TDAH se centran en la personalización de las terapias, el uso de tecnologías avanzadas para desentrañar las bases moleculares del trastorno y la integración de datos multiómicos y neuropsicológicos para desarrollar intervenciones más precisas y eficaces. Estos avances tienen el potencial de transformar la manera en que se diagnostica y trata el TDAH, mejorando significativamente la calidad de vida de los afectados.

7. Conclusiones

En conclusión, la investigación sobre el TDAH ha avanzado significativamente, revelando la complejidad de su etiología y la necesidad de enfoques integrativos para comprender y tratar eficazmente el trastorno. A lo largo de este capítulo, hemos examinado cómo los factores genéticos y ambientales, así como los mecanismos epigenéticos y los análisis multiómicos, contribuyen a una visión holística del trastorno.

La identificación de variantes genéticas comunes y raras, junto con los descubrimientos en epigenética, ha mejorado nuestra comprensión de las bases biológicas del TDAH. Además, la caracterización de los endofenotipos neuropsicológicos y los marcadores cognitivos ha proporcionado herramientas valiosas para el diagnóstico y el desarrollo de intervenciones terapéuticas. Los avances en la proteómica y la metabolómica han permitido identificar biomarcadores específicos que podrían guiar tratamientos más precisos y personalizados. En particular, el estudio de la microbiota intestinal y la nutrigenómica ha abierto nuevas perspectivas sobre cómo los factores dietéticos y microbianos podrían influir en la manifestación y progresión del diagnóstico.

De esta forma, la integración de técnicas multiómicas ha demostrado ser crucial para capturar la complejidad del TDAH, permitiendo correlacionar variaciones genéticas y epigenéticas con cambios en la expresión génica, la producción de proteínas y metabolitos, y la composición de la microbiota.

Finalmente, el futuro en el tratamiento apunta hacia terapias de precisión que consideren las características individuales de cada paciente. La tecnología de secuenciación de células individuales y el desarrollo de nuevos algoritmos para integrar rutas biológicas y neuropsicológicas son esenciales para avanzar en la comprensión y el manejo del trastorno. Estas herramientas integrativas y los algoritmos avanzados de análisis de datos prometen revolucionar la investigación traslacional y facilitar el desarrollo de tratamientos personalizados para el TDAH.

Referencias Bibliográficas

- Aarts, E., Ederveen, T. H. A., Naaijen, J., Zwiers, M. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Smeekens, S. P., Netea, M. G., Buitelaar, J. K., Franke, B., Van Hijum, S. A. F. T., & Vasquez, A. A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLOS ONE*, 12(9), 1–17. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0183509>
- Afman, L., & Müller, M. (2006). Nutrigenomics: From Molecular Nutrition to Prevention of Disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(4), 569–576. <https://doi.org/10.1016/J.JADA.2006.01.001>
- Akkaya, C., Karadag, M., Hangul, Z., Sahin, E., & Isbilen, E. (2023). Evaluation of the Regulatory Role of Circadian Rhythm Related Long Non-Coding RNAs in ADHD Etiogenesis. *Journal of Attention Disorders*, 27(2), 201–213. <https://doi.org/10.1177/10870547221130113/FORMAT/EPUB>
- Álamo, C., López-Muñoz, F., & Sánchez-García, J. (2016). Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 44(3), 107–112. <https://actaspsiquiatria.es/index.php/actas/article/view/913>
- Azeredo, A., Moreira, D., & Barbosa, F. (2018). ADHD, CD, and ODD: Systematic review of genetic and environmental risk factors. *Research in Developmental Disabilities*, 82, 10–19. <https://doi.org/10.1016/J.RIDD.2017.12.010>
- Cervantes-Henríquez, M. L., Acosta-López, J. E., Martínez-Banfi, M. L., Vélez, J. I., Mejía-Segura, E., Lozano-Gutiérrez, S. G., Sánchez-Rojas, M., Zurbarán, M. A., Zurek, E. E., Arcos-Burgos, M., Pineda, D. A., & Puentes-Rozo, P. J. (2020). ADHD Endophenotypes in Caribbean Families. *Journal of Attention Disorders*, 24(14), 2100–2114. <https://doi.org/10.1177/1087054718763741>
- Checa-Ros, A., Jeréz-Calero, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C., & Muñoz-Hoyos, A. (2021). Current Evidence on the Role of the

- Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*, 13(1), 249. <https://doi.org/10.3390/NU13010249>
- Cubillo, A., Halari, R., Smith, A., Taylor, E., & Rubia, K. (2012). A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*, 48(2), 194–215. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2011.04.007>
- Demontis, D., Walters, G. B., Athanasiadis, G., Walters, R., Therrien, K., Nielsen, T. T., Farajzadeh, L., Voloudakis, G., Bendl, J., Zeng, B., Zhang, W., Grove, J., Als, T. D., Duan, J., Satterstrom, F. K., Bybjerg-Grauholm, J., Bækved-Hansen, M., Gudmundsson, O. O., Magnusson, S. H., ... Børghlum, A. D. (2023). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*, 55(2), 198–208. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01285-8>
- Faraone, S. V., & Buitelaar, J. (2010). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19(4), 353–364. <https://doi.org/10.1007/S00787-009-0054-3/FIGURES/4>
- Faraone, S. V., Larsson, H., & Henik, S. (2018). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562–575. <https://doi.org/10.1038/S41380-018-0070-0>
- Franke, B., Faraone, S. V., Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C. H. D., Ramos-Quiroga, J. A., Mick, E., Grevet, E. H., Johansson, S., Haavik, J., Lesch, K. P., Cormand, B., & Reif, A. (2011). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Molecular Psychiatry*, 17(10), 960–987. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.138>

- Garzón Rodríguez, N., Briceño-Balcázar, I., Díaz-Barrera, L. E., Nicolini, H., Genis-Mendoza, A. D., Flores-Lázaro, J. C., & Quiroz-Padilla, M. F. (2023). Moderating effects of impulsivity and morning cortisol on the genotype-phenotype relationship of attention deficit hyperactivity disorder in young adults. *Stress and Health*, 40(2), 1–8. <https://doi.org/10.1002/SMI.3308>
- Garzón Rodríguez, N., Briceño-Balcázar, I., Nicolini, H., Martínez-Magaña, J. J., Genis-Mendoza, A. D., Flores-Lázaro, J. C., Villatoro Velázquez, J. A., Bustos Gamiño, M., Medina-Mora, M. E., & Quiroz-Padilla, M. F. (2024). Exploring the relationship between admixture and genetic susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder in two Latin American cohorts. *Journal of Human Genetics*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s10038-024-01246-5>
- Gillies, D., Sinn, J. K. H., Lad, S. S., Leach, M. J., & Ross, M. J. (2012). Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007986.PUB2>
- Groen-Blokhuis, M. M., Middeldorp, C. M., Kan, K. J., Abdellaoui, A., Van Beijsterveldt, C. E. M., Ehli, E. A., Davies, G. E., Scheet, P. A., Xiao, X., Hudziak, J. J., Hottenga, J. J., Neale, B. M., & Boomsma, D. I. (2014). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Polygenic Risk Scores Predict Attention Problems in a Population-Based Sample of Children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(10), 1123-1129. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2014.06.014>
- Han, J. Y., Kwon, H. J., Ha, M., Paik, K. C., Lim, M. H., Gyu Lee, S., Yoo, S. J., & Kim, E. J. (2015). The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: A large population-based study. *Psychiatry Research*, 225(1–2), 164–168. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2014.11.009>
- Hubers, N., Hagenbeek, F. A., Pool, R., Déjean, S., Harms, A. C., Roetman, P. J., van Beijsterveldt, C. E. M., Fanos, V., Ehli, E. A., Vermeiren, R. R. J. M., Bartels, M., Hottenga, J. J., Hankemeier,

- T., van Dongen, J., & Boomsma, D. I. (2024). Integrative multi-omics analysis of genomic, epigenomic, and metabolomics data leads to new insights for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 195(2). <https://doi.org/10.1002/AJMG.B.32955>
- Joseph, N., Zhang-James, Y., Perl, A., & Faraone, S. V. (2015). Oxidative stress and ADHD: A meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, 19(11), 915–924. https://doi.org/10.1177/1087054713510354/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1087054713510354-FIG2.JPEG
- Lau, C. H. E., Siskos, A. P., Maitre, L., Robinson, O., Athersuch, T. J., Want, E. J., Urquiza, J., Casas, M., Vafeiadi, M., Roumeliotaki, T., McEachan, R. R. C., Azad, R., Haug, L. S., Meltzer, H. M., Andrusaityte, S., Petraviciene, I., Grazuleviciene, R., Thomsen, C., Wright, J., ... Coen, M. (2018). Determinants of the urinary and serum metabolome in children from six European populations. *BMC Medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-018-1190-8>
- Li, M., Francis, E., Hinkle, S. N., Ajjarapu, A. S., & Zhang, C. (2019). Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(7), 1628. <https://doi.org/10.3390/NU11071628>
- Loe, I. M., & Feldman, H. M. (2007). Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(6), 643–654. <https://doi.org/10.1093/JPEPSY/JSL054>
- McGowan, P. O., & Szyf, M. (2010). The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiology of Disease*, 39(1), 66–72. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2009.12.026>
- Michelson, D., Adler, L., Spencer, T., Reimherr, F. W., West, S. A., Allen, A. J., Kelsey, D., Wernicke, J., Dietrich, A., & Milton, D. (2003). Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biological Psychiatry*, 53(2), 112–120. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01671-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01671-2)

- Mooney, M. A., Ryabinin, P., Wilmot, B., Bhatt, P., Mill, J., & Nigg, J. T. (2020). Large epigenome-wide association study of childhood ADHD identifies peripheral DNA methylation associated with disease and polygenic risk burden. *Translational Psychiatry*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0710-4>
- Moriarty, M., Lehane, M., O'Connell, B., Keeley, H., & Furey, A. (2012). Development of a nano-electrospray MSn method for the analysis of serotonin and related compounds in urine using a LTQ-orbitrap mass spectrometer. *Talanta*, 90, 1–11. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2011.11.085>
- Moriyama, T. S., Polanczyk, G. V., Terzi, F. S., Faria, K. M., & Rohde, L. A. (2013). Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD—a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectrums*, 18(6), 296–306. <https://doi.org/10.1017/S109285291300031X>
- Nigg, J. T., Karalunas, S. L., Feczko, E., & Fair, D. A. (2020). Toward a Revised Nosology for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Heterogeneity. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(8), 726–737. <https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2020.02.005>
- Nigg, J. T., Karalunas, S. L., Gustafsson, H. C., Bhatt, P., Ryabinin, P., Mooney, M. A., Faraone, S. V., Fair, D. A., & Wilmot, B. (2020). Evaluating chronic emotional dysregulation and irritability in relation to ADHD and depression genetic risk in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(2), 205–214. <https://doi.org/10.1111/JCPP.13132>
- Oades, R. D. (2008). Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Brain Research*, 172, 543–565. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00926-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00926-6)
- O'Neill, C. (2015). The epigenetics of embryo development. *Animal Frontiers*, 5(1), 42–49. <https://doi.org/10.2527/AF.2015-0007>
- Predescu, E., Vaidean, T., Rapciuc, A. M., & Sipos, R. (2024). Metabolomic Markers in Attention-Deficit/Hyperactivity

- Disorder (ADHD) among Children and Adolescents—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 1–35. <https://doi.org/10.3390/IJMS25084385/S1>
- Ronald, A., Pennell, C. E., & Whitehouse, A. J. O. (2011). Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Frontiers in Psychology*, 1(JAN), 8023. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2010.00223/BIBTEX>
- Rostain, A., Jensen, P. S., Connor, D. F., Miesle, L. M., & Faraone, S. V. (2015). Toward quality care in ADHD: defining the goals of treatment. *Journal of Attention Disorders*, 19(2), 99–117. <https://doi.org/10.1177/1087054712473835>
- Rovira, P., Demontis, D., Sánchez-Mora, C., Zayats, T., Klein, M., Mota, N. R., Weber, H., Garcia-Martínez, I., Payerols, M., Vilar-Ribó, L., Arribas, L., Richarte, V., Corrales, M., Fadeuilhe, C., Bosch, R., Martin, G. E., Almos, P., Doyle, A. E., Grevet, E. H., ... Ribasés, M. (2020). Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1617–1626. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0664-5>
- Safren, S. A., Otto, M. W., Sprich, S., Winett, C. L., Wilens, T. E., & Biederman, J. (2005). Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 43(7), 831–842. <https://doi.org/10.1016/J.BRAT.2004.07.001>
- Serrano-Troncoso, E., Guidi, M., Ángel, J., -Díez, A., De Psiquiatría Y Psicología, S., Sant, H., De Déu, J., & Sant, P. (2013). Is psychological treatment efficacious for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? Review of nonpharmacological treatments in children and adolescents with ADHD. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 41(1), 44–51. <https://actaspsiquiatria.es/index.php/actas/article/view/653>
- Song, J., Fogarty, K., Suk, R., & Gillen, M. (2021). Behavioral and mental health problems in adolescents with ADHD: Exploring

- the role of family resilience. *Journal of Affective Disorders*, 294, 450–458. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.07.073>
- Spahis, S., Vanasse, M., Bélanger, S. A., Ghadirian, P., Grenier, E., & Levy, E. (2008). Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 79(1-2), 47–53. <https://doi.org/10.1016/J.PLEFA.2008.07.005>
- Sutclubasi, B., Metin, B., Kurban, M. K., Metin, Z. E., Beser, B., & Sonuga-Barke, E. (2020). Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 21(9), 662–672. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1775889>
- Teixeira, M. C. T. V., Marino, R. L. de F., & Carreiro, L. R. R. (2015). Associations between Inadequate Parenting Practices and Behavioral Problems in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Scientific World Journal*, 2015(1), 683062. <https://doi.org/10.1155/2015/683062>
- Tian, X., Liu, X., Wang, Y., Liu, Y., Ma, J., Sun, H., Li, J., Tang, X., Guo, Z., Sun, W., Zhang, J., & Song, W. (2022). Urinary Metabolomic Study in a Healthy Children Population and Metabolic Biomarker Discovery of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Frontiers in Psychiatry*, 13, 819498. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2022.819498/BIBTEX>
- Tognini, P., Napoli, D., & Pizzorusso, T. (2015). Dynamic DNA methylation in the brain: A new epigenetic mark for experience-dependent plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(AUGUST), 160154. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2015.00331/BIBTEX>
- van Dongen, J., Zilhão, N. R., Sugden, K., Heijmans, B. T., 't Hoen, P. A. C., van Meurs, J., Isaacs, A., Jansen, R., Franke, L., Boomsma, D. I., Pool, R., Hottenga, J. J., van Greevenbroek, M. M. J., Stehouwer, C. D. A., van der Kallen, C. J. H.,

- Schalkwijk, C. G., Wijmenga, C., Zhernakova, S., Tigchelaar, E. F., ... Franke, B. (2019). Epigenome-wide Association Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adults. *Biological Psychiatry*, 86(8), 599–607. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2019.02.016>
- Verlaet, A. A. J., Noriega, D. B., Hermans, N., & Savelkoul, H. F. J. (2014). Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 23(7), 519–529. <https://doi.org/10.1007/S00787-014-0522-2/FIGURES/1>
- von Rhein, D., Mennes, M., van Ewijk, H., Groenman, A. P., Zwiers, M. P., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D., Franke, B., Hoekstra, P. J., Faraone, S. V., Hartman, C., & Buitelaar, J. (2015). The NeuroIMAGE study: a prospective phenotypic, cognitive, genetic and MRI study in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Design and descriptives. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 24(3), 265–281. <https://doi.org/10.1007/S00787-014-0573-4/TABLES/4>
- Walton, E., Pingault, J. B., Cecil, C. A. M., Gaunt, T. R., Relton, C. L., Mill, J., & Barker, E. D. (2017). Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: A prospective, methylome-wide study. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 250. <https://doi.org/10.1038/MP.2016.85>
- Wu, Z. M., Bralten, J., Cao, Q. J., Hoogman, M., Zwiers, M. P., An, L., Sun, L., Yang, L., Zang, Y. F., Franke, B., & Wang, Y. F. (2016). White Matter Microstructural Alterations in Children with ADHD: Categorical and Dimensional Perspectives. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 572–580. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.223>
- Xu, Y., Chen, X. T., Luo, M., Tang, Y., Zhang, G., Wu, D., Yang, B., Ruan, D. Y., & Wang, H. L. (2015). Multiple epigenetic factors predict the attention deficit/hyperactivity disorder among the Chinese Han children. *Journal of Psychiatric Research*, 64, 40–50. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2015.03.006>

- Yang, L. L., Stiernborg, M., Skott, E., Xu, J., Wu, Y., Landberg, R., Arefin, S., Kublickiene, K., Millischer, V., Nilsson, I. A. K., Schalling, M., Giacobini, M. B., & Lavebratt, C. (2023). Effects of a Synbiotic on Plasma Immune Activity Markers and Short-Chain Fatty Acids in Children and Adults with ADHD—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 15(5), 1293. <https://doi.org/10.3390/NU15051293/S1>
- Yang, Y., Duguay, D., Bédard, N., Rachalski, A., Baquiran, G., Na, C. H., Fahrenkrug, J., Storch, K. F., Peng, J., Wing, S. S., & Cermakian, N. (2012). Regulation of behavioral circadian rhythms and clock protein PER1 by the deubiquitinating enzyme USP2. *Biology Open*, 1(8), 789–801. <https://doi.org/10.1242/BIO.20121990>
- Yoshimasu, K., Kiyohara, C., Takemura, S., & Nakai, K. (2014). A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *NeuroToxicology*, 44, 121–131. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2014.06.007>
- Zwi, M., Jones, H., Thorgaard, C., York, A., & Dennis, J. A. (2011). Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003018.PUB3/INFORMATION/>