

182

El último número del volumen 5° de la revista *Molecular Psychiatry* (<http://www.nature.com/mp>) incluye un total de seis artículos centrados en las **bases moleculares de los trastornos mentales infantiles**. En la misma línea biológica se comenta un interesante artículo sobre la **etiopatogenia de los trastornos de ansiedad** en la infancia en el número de octubre de *Archives of General Psychiatry* (<http://pubs.ama-assn.org>). Y entrando más en materia clínica, el *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* publica en octubre un estudio sobre los síntomas prodromáticos del trastorno bipolar visibles antes de los 16 años de edad.

Cuatro de los seis estudios de *Molecular Psychiatry* de octubre de 2000 se centran en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Cada vez es más evidente que el TDAH muestra una agregación familiar. De hecho, tanto los estudios familiares como los de gemelos y de adopción apoyan la existencia de un potente componente genético responsable de un mecanismo de herencia parcial. Hasta el momento uno de los genes más estudiado ha sido el gen del receptor de la dopamina D4 (DRD4), pero también otros (como el del receptor dopaminérgico D5 o DRD5, el del transportador de la dopamina o DAT1, o los genes serotoninérgicos 5-HT2A que modulan la actividad serotoninérgica).

- Un estudio familiar caso-control de asociación del gen del receptor de la dopamina D4 y el gen del transportador de la dopamina en el TDAH.

J Holmes, A Payton, JH Barrett, T Hever, H Fitzpatrick, AL Trumper, R Harrington, P McGuffin, MJ Owen, WER Ollier, J Worthington, A Thapar. A family-based and case control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder Molecular Psychiatry 2000 Volume 5, pages 523-530

Dado que algunos grupos de investigación han demostrado independientemente la asociación entre el alelo 480p del DAT1 y el alelo 7 del DRD4 en el TDAH, mientras que otros no han podido probarla, los autores de este estudio examinan los polimorfismos DAT1 y DRD4 utilizando un diseño familiar y de caso-control en una muestra de 137 niños con TDAH (con lo que la potencia de detección de su estudio es superior al 80%). Tras el análisis estadístico no encuentran evidencia de asociación con el alelo DAT1 480bp, aunque sí un aumento significativo del alelo 7 del DRD4 en los pacientes con

TDAH y sus padres (en comparación con los controles apareados).

- Evidencia de ligazón de una duplicación polimórfica en tándem del gen del receptor de la dopamina D4 (DRD4) y el TDAH.

JT McCracken, SL Smalley, JJ McGough, L Crawford, M Del'Homme, R Cantor, A Liu, SF Nelson. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Molecular Psychiatry 2000 Volume 5 pages 531-536

La variación más frecuente del gen DRD4 encontrada en pacientes con TDAH da lugar a cambios en la estructura proteica del receptor, sin embargo recientemente se ha descrito otra variación común, consistente en la repetición de un elemento del gen que precede a la porción que determina la estructura de la proteína. En este artículo los autores describen los resultados del análisis de esta nueva variantes del gen DRD4 en una numerosa muestra de pacientes con TDAH y sus padres. Los resultados muestran un significativo exceso de transferencia de esta variante de padres a hijos, y apoyan el papel de las variaciones del gen DRD4 como uno de los factores de susceptibilidad para el TDAH.

- TDAH y el gen del receptor de la dopamina D5.

CL Barr, KG Wigg, Y Feng, G Zai, M Malone, W Roberts, R Schachar, R Tannock, and JL Kennedy. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and the Gene for the Dopamine D5 Receptor. Molecular Psychiatry 2000 Volume 5 pages 546-551.

En este estudio se intenta replicar un hallazgo previo de asociación entre un polimorfismo encontrado cerca del gen DRD5 y el TDAH en una muestra de 92 familias con hijos afectados de este trastorno. Aunque encuentran una tendencia a la transmisión de este alelo a los hijos afectados, los resultados no son significativos. Al mismo tiempo observan una transmisión sesgada de otros dos alelos (el 136bp y el 146 bp), que no se transmitían a los hijos hiperactivos (sin que por el momento se pueda extraer conclusión alguna al respecto).

- Evidencia de que los genes de los receptores serotoninérgicos HTR2A y HTR1B son un factor de susceptibilidad para el TDAH.

JF Quist, CL Barr, R Schachar, W Roberts, M Malone, R Tannock, VS Basile, J Beitchman, JL Kennedy.

Evidence for the serotonin HTR2A and HTR1B receptor genes as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder. Molecular Psychiatry 2000 Volume 5 pages 537-541

Dado que la función dopaminérgica se encuentra al menos parcialmente modulada por los receptores serotoninérgicos, cualquier defecto en estos últimos podría conducir a alteraciones de la primera. Los autores del estudio utilizan un diseño familiar de asociación para valorar la transmisión no aleatoria de polimorfismos del gen del receptor de la serotonina entre padres e hijos con TDAH. Sus resultados indican una transmisión preferente al hijo afecto del alelo 452Tyr, una variación que altera el funcionalismo del receptor serotoninérgico, y que constituiría un factor de riesgo para el desarrollo del TDAH.

Siguiendo con la serotonina, en esta serie del Molecular Psychiatry que estamos comentando aparecen dos artículos que estudian la implicación de la misma tanto en la depresión como en los síndromes ansiosos de niños y adolescentes.

- Alta disponibilidad del transportador de serotonina en el hipotálamo/cerebro medio en niños y adolescentes deprimidos nunca tratados previamente.

M Dahlström, A Ahonen, H Ebeling, P Torniaainen, J Heikkilä, IK Moilanen. Elevated hypothalamic/mid-brain serotonin transporter availability in depressive drug-naive children and adolescents. Molecular Psychiatry 2000 Volume 5, pages 514-522

Los autores del estudio se plantean determinar si las alteraciones en la disponibilidad cerebral de serotonina, y a veces también de dopamina, detectadas en adultos con depresión aparecen también en niños y adolescentes deprimidos. Para ello examinan mediante SPET un total de 41 individuos (edades de 7 a 17 años). La mitad de los pacientes presentaba depresión clínica mientras que la otra mitad no estaban deprimidos; ninguno de ellos había sido tratado previamente con antidepresivos. Los niños y adolescentes deprimidos mostraron una disponibilidad del transportador de serotonina significativamente superior ($p < 0.002$) en el área cerebral media/hipotalámica; sin que en ello afectara la edad. No se encontraron diferencias en la actividad del transportador estriatal de dopamina entre los dos grupos (pacientes deprimidos y no deprimidos).

- Asociación de un polimorfismo funcional del gen del transportador de la serotonina con el temperamento

ansioso y problemas de conducta en niños. Un estudio longitudinal desde la infancia hasta la adolescencia media.

AF Jorm, M Prior, A Sanson, D Smart, Y Zhang, S Easteal. Association of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with anxiety-related temperament and behavior problems in children: A longitudinal study from infancy to the mid-teens. Molecular Psychiatry 2000 Volume 5 pages 542-545.

Los autores aprovechan su archivo histórico de 660 niños valorados longitudinalmente (en aspectos como temperamento, problemas de conducta, síntomas de ansiedad y depresión) desde los 4-8 meses de vida hasta los 15-16 años de edad para determinar si los rasgos ansiosos se asocian, como se ha comunicado anteriormente, con un polimorfismo funcional de la región reguladora del gen del transportador de la serotonina. Sus hallazgos (cierta asociación con ansiedad al debutar la adolescencia) van, sin embargo, en dirección opuesta a los trabajos previos.

Los trastornos de ansiedad en la infancia incluyen un grupo apreciable de entidades fenomenológicamente distintas (fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad por separación y crisis de ansiedad). Hasta qué punto comparten una fisiopatología común y en qué grado se relacionan con la ansiedad del adulto es algo que se preguntaron los autores del siguiente estudio.

- Sensibilidad diferencial al dióxido de carbono en los trastornos de ansiedad de la infancia y en un grupo de comparación no enfermo.

Daniel S. Pine, Rachel G. Klein, Jeremy D. Coplan; Laszlo A. Papp; Christina W. Hoven; Jose Martinez; Pavel Kovalenko, Donald J. Mandell; Donna Moreau, Donald F. Klein, Jack M. Gorman. Differential Carbon Dioxide Sensitivity in Childhood Anxiety Disorders and Nonill Comparison Group. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:960-967

El estudio valora la relación entre los trastornos de ansiedad y los síntomas aparecidos durante la exposición al dióxido de carbono, la sensibilidad específica de los trastornos de ansiedad de la infancia al anhídrido carbónico, y las relaciones entre las respuestas fisiológicas y sintomáticas frente a este gas. Para ello replica en 104 niños de 9 a 17 años (57 probandos; 47 controles) los estudios de exposición al CO₂ realizados previamente en adultos. Los trastornos de ansiedad en la infancia, y espe-

184 cialmente el trastorno por ansiedad de separación, mostraron hipersensibilidad al CO₂. Los cambios fisiológicos asociados a esta hipersensibilidad fueron similares a los vistos en las crisis de ansiedad, lo cual, en opinión de los autores, sugiere que algunos de los trastornos de ansiedad en infancia pueden compartir rasgos patofisiológicos de las crisis de ansiedad de los adultos.

Al igual que en los trastornos de ansiedad, en el trastorno bipolar la búsqueda de "conexiones" entre la infancia y la edad adulta es cada vez más frecuente. Baste recordar que la manía es una de las entidades más subdiagnosticada en los prepúberes, que los síntomas afectivos del trastorno bipolar tipo I pueden preceder hasta 10 años al debut de la enfermedad, y que el 59% de los adultos con este subtipo de trastorno bipolar recordaba haber tenido sus primeros síntomas cuando niños o adolescentes.

- Síntomas prodrómicos del trastorno bipolar obtenidos de las historias de admisión hospitalarias.

Egeland, Janice A, Hostetter, Abram M., Pauls, David L, Sussex, James N. Prodromal Symptoms Before Onset of Manic-Depressive Disorder Suggested by First Hospital Admission Histories. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 39:1245-1252, 2000

Los autores de este estudio retrospectivo, integrados en el Amish Study, revisan y codifican sistemáticamente las historias de 58 pacientes adultos (32 hombres y 26 mujeres) con un diagnóstico confirmado de trastorno bipolar I, con el fin de identificar sus rasgos prodrómicos y los posibles patrones sintomáticos asociados. En la muestra total los síntomas o conductas más frecuentes fueron: hipotimia (53% de la muestra), aumento de energía (47%), anergia/cansancio (38%), explosiones de ira y/o temperamento reivindicativo (38%), e irritabilidad (33%) conductas intrusivas, excesivas o problemáticas (28%-29%); disminución de la necesidad de sueño y lloro (26%); y labilidad emocional (24%). En el artículo se enumeran, además, los síntomas más frecuentes por intervalos de edades (0-6 años, 7-10 años, 11-12 años y 13-15 años) El intervalo entre estos síntomas y el debut de la enfermedad fue de 9 a 12 años.

Otras reseñas de actualidad:

- Contenido íntegro en internet gratuito de la revista *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* hasta diciembre de este año (<http://www.jaacap.com/>)

En ella podremos encontrar, en el número de septiembre por ejemplo, una "perspectiva clínica" sobre el **significado de los psicofármacos** para niños, adolescentes y sus familias, y relacionado con éste un artículo atrasado (de mayo de 1999) en el que se describe la **costumbre prescriptora de psicofármacos en niños** en los EE.UU

- También por internet se puede acceder al texto íntegro de las revistas:

- *Current Opinion in Psychiatry* (<http://www.co-psychiatry.com>)

Cuyo número de julio está dedicado en una tercera parte a la psiquiatría de la infancia y la adolescencia.

- *The British Journal of Psychiatry* (<http://bjp.rcpsych.org>)

En el que es posible leer los resultados de la utilización de la medida de evolución HoNOSCA (Health of the Nation Outcome Scales for Children and Adolescents) diseñada para valorar la evolución clínica de los niños y adolescentes que acuden a un Centro de Psiquiatría Infantil y Juvenil. (*M. E. Garralda, P Yates, And I Higginson. Child and adolescent mental health service use: HoNOSCA as an outcome measure. Br. J. Psychiatry 2000 177: 52-58.*)

- *Psiquiatría pública* (<http://www.dinarte.es/salud-mental/revista.htm>)

- *Revista de neuro-psiquiatría (Perú)* (<http://members.tripod.com/stucchi/ultimo/ultimo.htm>)

- *Psiquiatría.com* (<http://www.psiquiatria.com/psiquiatria>)

- *Psicología.com* (<http://www.psiquiatria.com/psicologia>)