

Conglomerados de clases latentes en 408 miembros de 120 familias nucleares de Barranquilla con un caso índice afectado de trastorno de atención hiperactividad (TDAH)

Latent class clusters in 408 members of 120 nuclear families from Barranquilla with a proband attention deficit hyperactivity disorder (adhd) affected case

David A Pineda (1), Johan Acosta López (2), Marta L. Cervantes-Henríquez (2), Giomar Jimenez-Figueroa (2), Manuel Sánchez-Rojas (2), Wilmar Pineda- Alhucema (2), Elsy Mejía-Segura (2), Pedro Puentes-Rozo (2,3).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el análisis de conglomerados de clases latentes (ACCL) es un procedimiento estadístico para agrupamientos, dependiendo de la respuesta a cada ítem. Se ha usado con el trastorno de atención hiperactividad (TDAH), para derivar tipos sutiles de casos en estudios genéticos.

OBJETIVO: analizar los CCL de 408 miembros de 120 familias con un caso índice de TDAH, en relación con los síntomas registrados en la entrevista psiquiátrica.

PACIENTES Y MÉTODOS: a partir de un caso índice (niño escolarizado de Barranquilla con diagnóstico estándar de oro de TDAH) se construyeron familias nucleares, las cuales se evaluaron para el diagnóstico de TDAH y comorbilidades. La muestra fue de 408 miembros de 120 familias, edad $26,6 \pm 15,4$ años. Con el programa para computador Latent-Gold 4,0 se hizo el ACCL con la respuesta nominal para cada síntoma de TDAH, y la presencia o no de comorbilidades con TOD y TDC. Se usó el sexo y la edad como covariables categóricas. Se hizo un análisis cruzado de cada conglomerado con el diagnóstico estándar de oro.

RESULTADOS: el mejor modelo (índices de verosimilitud) fue de 6 CCL (p Bootstrap = 0,08). El conglomerado 1 (32,5 %) son adultos, predominio de sexo femenino, probabilidad < 20 % de síntomas y comorbilidades. El segundo (17,4 %) son adultos y niños de sexo masculino con 40 a 80 % de síntomas de TDAH combinado. El grupo tres (15,7 %) son niños con ~100 % síntomas de TDAH combinado, TOD y TDC. El cuarto conglomerado (14,3 %) son adultos de ambos sexos con 20 a 50 % probabilidades de hiperactividad-impulsividad, TOD (70 %) y TDC (40 %). El grupo 5 (10,6 %) en un 80 % adultos con 30 a 90 % probabilidades de inatención sin comorbilidades. El conglomerado 6 (9,5 %) con altas probabilidades de síntomas de inatención.

CONCLUSIONES: se derivaron 6 CCL. Cuatro conglomerados son de afectados, 1 de no afectados y 1 con similar proporción de afectados y no afectados, los cuales podrían ser usados en análisis con marcadores genéticos de susceptibilidad para TDAH.

PALABRAS CLAVE: trastorno de atención, hiperactividad, TDAH, clases latentes, clúster, taxometría (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Latent class cluster analysis (LCCA) is a statistical procedure to sort a sample, according to item response of each member of a sample. It has been used with ADHD in order to derive mild cases for genetic studies.

OBJECTIVE: To analyze LCC from 408 members of 120 nuclear families with a ADHD proband, related to registered symptoms obtained with a structured psychiatric interview.

- (1) Grupo Neuropsicología y Conducta, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- (2) Grupo de Neurociencias del Caribe, Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Simón Bolívar de Barranquilla, Barranquilla, Colombia.
- (3) Grupo Neurociencias del Caribe, Facultad de educación, Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia.

PATIENT AND METHODS: From a proband (school –gold standard- ADHD affected child from Barranquilla) nuclear families were recruited, which were assess for ADHD and comorbidities diagnoses. Sample size 408 members of 120 nuclear families, mean age $26,6 \pm 15,4$ years old. Using Latent Gold 4,0 software, an ACCL with each ADHD categorical symptoms, and comorbidities with ODD and CD was run. Gender and age were used as categorical active covariables. A cross tabulation analysis between LCC and ADHD gold standard diagnosis was done.

RESULTS: The best model (maximum likelihood index) was a 6 LCC (p Bootstrap = 0,08). Cluster 1 (32,5%) were predominantly female adults with low (< 20%) probability of ADHD symptoms. Cluster 2 (17,4%) were adults and children with 40 to 80% probabilities of combined ADHD symptoms. Cluster 3 (15,7%) were children with ~100% of ADHD combined symptoms with ODD and CD comorbidities. Cluster 4 (14,3%) were adults of both genders with 20 to 50% probabilities of hyperactivity – impulsivity and ODD (70%) and CD (40%). Cluster 5 (10,6%) were 80% adults with 30 to 90% probabilities of inattentive symptoms without comorbidities. Cluster 6 (9,5%) had high probabilities of inattentive symptoms.

CONCLUSIONS: A 6 LCC model was obtained. Four LCC were ADHD affected, one was unaffected and one with similar proportion of affected and unaffected members, which would be able to be used for genetic analyses with ADHD susceptibility gene markers.

KEY WORDS: Attention disorder, Hyperactivity, ADHD, Latent Class, Cluster, Taxometry (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El trastorno de atención hiperactividad (TDAH) es la alteración más frecuente del neurodesarrollo, que afecta entre el 6 y el 11 % de los niños en edad escolar y cuyos síntomas pueden persistir en la adultez en el 40 a 50 % de los afectados¹⁻⁷. El TDAH se expresa como un trastorno del comportamiento infantil y de la adolescencia con síntomas persistentes de inatención, hiperactividad e impulsividad, que son más frecuentes y severos que lo observado en los otros niños, adolescentes o adultos de la misma edad y nivel de desarrollo. Algunos de los síntomas deben aparecer antes de los 12 años de edad y deben presentarse en más de un lugar. Los síntomas causan impacto significativo en las actividades sociales, académicas, ocupacionales o recreativas, y no se explican mejor por ningún otro trastorno, de acuerdo con el Manual Diagnóstico Estadístico de las Enfermedades Mentales (sigla en inglés: DSM-IV)¹⁻³. El diagnóstico patrón de oro (gold standard) del TDAH se basa exclusivamente en los criterios clínicos propuestos en el DSM-IV, DSM-IV-TR y DSM-5, los cuales se obtienen mediante entrevista psiquiátrica o neuropsiquiátrica estructurada¹⁻¹².

A pesar de existir una fuerte evidencia de la validez y de la estabilidad del diagnóstico psiquiátrico y de su respuesta al tratamiento con psicoestimulantes y con atomoxetina, la etiología del trastorno todavía permanece controversial^{4,13-16}. Hay estudios múltiples, que incluyen revisiones sistematizadas con meta-análisis y estudios con rastreo total del genoma humano^{4,15-20}, los cuales tienden a demostrar la asociación con algunos loci, que parecen conferir susceptibilidad para el TDAH, entre los cuales se describen más frecuentemente el polimorfismo de 7 repeticiones del receptor D4 de la dopamina (7R-DRD4), que ha sido mapeado en el locus 11p15.5, DAT1 y codificado como el

marcador SLC6A3. Otro polimorfismo se ha relacionado con el receptor D5 de la dopamina (DRD5), el cual se ha localizado en el locus 4p16.3. También se ha estudiado el marcador SNAP-25, localizado en el locus 20p11.2²¹⁻²³. Otro marcador frecuente informado es el SLC6A4, que se ha identificado como SERT, HTT or 5-HTT, relacionado con receptores 5HTB1 de serotonina, el cual se ha mapeado en el locus 17p11.1–q12. Estos dos últimos ligamientos se han estudiado como relacionados con el fenotipo de la hiperactividad. Otros ligamientos se han informado para las regiones cromosómicas 17p11 y 16p13, más reciente también en 6q12 y en otra región sugestiva de ligamiento significativo en el locus 5p13. El análisis de ligamiento con mapeo fino con familias multigeneracionales y familias nucleares encontraron niveles significativos en las regiones 4q13.2, 5q33, 3, 11q22 and 17p11. La región 4q13.2 parece corresponder al gen que codifica la proteína latrofilina 3 (LPHN3)²³⁻²⁶. Todos estos estudios, incluyendo los recientes meta-análisis, han confirmado la importancia de estas zonas cromosómicas en la aparición del TDAH, a través de conferir niveles variables de susceptibilidad^{17-20, 26-29}. Sin embargo, ninguna de las investigaciones ha sido capaz de aportar datos más allá de los niveles de significancia estadística de los ligamientos o de las asociaciones a los diversos marcadores en los análisis del genoma completo. La explicación de la variabilidad estadística es sólo una porción modesta de la complejidad del fenotipo del TDAH, y no aporta datos para comprender la evidencia de múltiples regiones superpuestas relacionadas con el mismo fenotipo. Tampoco aportan información para explicar con claridad la relación de fenotipos heterogéneos con la misma región^{4,15}. A pesar de lo confuso de los datos de la genética molecular, la evidencia de la genética de poblaciones es contundente en la demostración de la gran

heredabilidad de los síntomas de TDAH y de sus comorbilidades más frecuentes con trastorno opositor desafiante (TOD) y trastorno disocial de la conducta (TDC), tanto en estudios de familias extendidas^{4,15,22}, como en estudios de gemelos idénticos, adoptados por diferentes familias. En estos estudios se ha encontrado que el índice de heredabilidad fluctúa entre el 76 y el 90 %^{13, 26, 30-32}. De igual manera, si se estudian hermanos biológicos y adoptados se encuentra que el riesgo de aparición de TDAH es mayor si uno de los hermanos biológicos sufre el problema, que si esto ocurre en un hermano adoptado^{4,15,33-35}. Por esta razón los nuevos estudios se están enfocando a tratar de determinar el papel que juegan los genes de susceptibilidad en relación con los factores de exposición temprana (durante el desarrollo embrionario y los primeros años de vida) que pudieran generar daños cerebrales sutiles, especialmente en las regiones frontales y en los ganglios basales^{4,15, 26,36}.

El análisis de conglomerados de clases latentes (ACCL) es un método estadístico de clasificación, que permite analizar grupos de individuos (CCL) a partir de variables que pueden medirse desde el nivel nominal hasta el nivel de razón. Tiene como objetivo explicar la relación entre las variables observadas, teniendo como supuesto la existencia de una o más variables categóricas latentes. Este método multivariado, luego de derivar las variables latentes, agrupa a aquellos individuos con características homogéneas dentro del mismo clúster, en relación con las respuestas a los ítems de las variables observadas. En el modelo clásico se supone que las variables observadas son condicionalmente independientes dada una variable latente nominal^{37,38}. Las relaciones de dependencia entre las variables categóricas de una tabla de contingencia en muchos casos están provocadas por la existencia de una asociación entre cada una de ellas y otra variable no observable directamente, llamada variable latente. En el modelo de clases latentes, tanto las variables observadas como las variables latentes se consideran variables categóricas (con dos o más categorías), de manera que es necesario que la relación entre las variables manifiestas verifique dos hipótesis previas: a) relación simétrica, es decir no existe una variable explicada por un conjunto de variables explicativas, sino que cada variable de la tabla de contingencia queda ya explicada al igual que cualquier otra variable categórica de la tabla; b) Independencia local, lo cual supone que dentro de cada categoría o cada variable latente, las variables observadas o medidas son estadísticamente independientes³⁸.

La aplicación del modelo de ACCL a los síntomas de TDAH derivados de entrevistas estructuradas o de cuestionarios estandarizados ha encontrado de manera repetida modelos entre 6 y 8 conglomerados -en diferentes poblaciones y culturas-, los cuales se asumen como perfiles dimensionales que subyacen al fenotipo heterogéneo del

TDAH^{24,25}. Estos conglomerados parecen describir mejor la distribución de los perfiles conductuales de la población que los tres tipos de TDAH, fijados por la clasificación del DSM IV¹⁻³, junto con formas más sutiles o intermedias del trastorno, que son perfectamente diferenciados de las personas no afectadas^{24,25,30-32,39,40}. Se ha postulado también que pudieran ser más refinados y precisos que los diagnósticos categóricos para el análisis de asociación a loci de susceptibilidad, en estudios de la genética del TDAH^{30-32, 39,40}.

El objetivo de este estudio fue analizar los conglomerados de clases latentes derivados de 408 miembros de 120 familias nucleares de Barranquilla, Colombia con un caso índice diagnosticado con TDAH, de acuerdo con la respuesta a los síntomas del criterio A para TDAH, según una entrevista estructurada y basada en el DSM IV^{1-3, 41-42}. El propósito es mostrar la capacidad del ACCL para formar agrupamientos válidos en relación con los síntomas del TDAH y sus comorbilidades con TOD y TDC, que pudiera detectar casos sutiles para futuros análisis genéticos para loci conocidos de susceptibilidad. Además se pretende observar la distribución de los afectados y de los no afectados de TDAH, diagnosticados con la entrevista estructurada psiquiátrica, en cada uno de los conglomerados derivados. También se pretende discutir las similitudes y diferencias con estudios similares informados en la literatura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño: estudio de observación transversal descriptivo para construir agrupamientos y perfiles, que pudieran ser utilizados en futuros análisis genéticos.

Muestra: 120 familias nucleares con al menos un caso índice de TDAH (tabla 1, figura 1), con 408 miembros niños y adultos de ambos sexos con edad de $26,6 \pm 15,4$ (rango: 6 – 60) años, quienes aceptaron participar de manera voluntaria, firmando el consentimiento informado por parte de los padres, el asentimiento por parte de los niños. En la tabla 2 se describen las características demográficas de la muestra.

Procedimiento

Con el fin de identificar y reclutar la muestra como herramienta de tamización, se aplicaron 497 cuestionarios de síntomas de TDAH (TDAH- Checklist)⁴³, para ser diligenciada por los padres y maestros de estudiantes de 6 a 11 años, de diferentes colegios de la ciudad de Barranquilla, con educación predominante hispanohablante y de estrato socio-económico 3 a 5. Se seleccionaron sujetos con puntuaciones superiores al percentil 85, lo que se considera como sospechoso de presentar TDAH. Se entró en contacto con los padres, se les explicó el objetivo del estudio y se tomaron aquellos que decidieron participar voluntariamente y firma-

Tabla 1. Ciento veinte familias nucleares con al menos un caso índice de TDAH

Tipo de familia	Número	Porcentaje
Tríos	81	67,5 %
Cuartetos	32	26,7 %
Quintetos	5	4,2 %
Sextetos	2	1,6 %

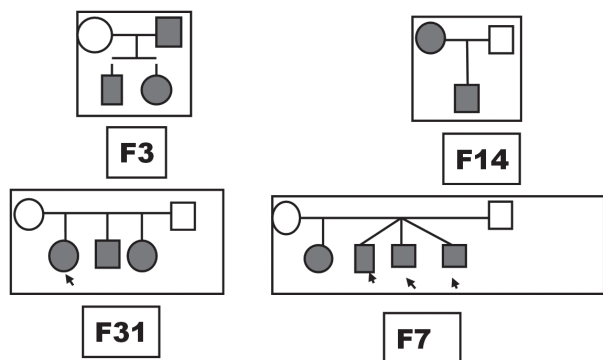


Figura 1. Genealogías de 4 de las 120 familias nucleares con un caso índice de TDAH de Barranquilla

Tabla 2. Características demográficas de 408 miembros de 120 familias con un caso índice de TDAH de Barranquilla, Colombia

Características	Número	Porcentaje
Género		
Masculino	236	57,8 %
Femenino	172	42,2 %
Edad por categoría		
Niño (6-11)	127	31,1 %
Adolescente (12-17)	35	8,6 %
Adulto (18-60)	246	60,3 %
TDAH		
Afectados	233	57,1 %
No afectados	175	42,9 %

ron el consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones de la Universidad Simón Bolívar, sede Barranquilla, Colombia, (acta de aprobación No: 00032 de 13.10.2011). Dicho consentimiento se estableció para ser firmado por adultos con autonomía (padres y jóvenes mayores de 18 años) y los menores (niños y adolescentes de 6 a 17 años) sin autonomía firmaron el asentimiento.

A partir de un caso índice de un niño escolarizado, residente en la ciudad de Barranquilla, Colombia y con diagnóstico confirmado de TDAH, utilizando una entrevista estructurada neuropsiquiátrica (EDNA) (sigla en inglés DICA-IV)⁴¹⁻⁴², de acuerdo con los criterios del DSM IV¹⁻³, como estándar de oro, se construyeron las genealogías de 124 familias nucleares. La misma entrevista fue aplicada a los hermanos, al padre y la madre de 120 familias, las cuales formaron parte de este análisis. Tres familias fueron excluidas porque alguno o varios de los miembros no completaron la evaluación psiquiátrica y 1 porque los datos fueron registrados de forma incompleta. La muestra estuvo conformada finalmente por 408 miembros de 120 familias.

La entrevista EDNA-IV (sigla en inglés DICA-IV)⁴¹, se aplicó en una sesión de 90 minutos para cada participante. Se definió por el diagnóstico de TDAH en los padres sobre la base de la información retrospectiva obtenida de ellos mismos, usando la misma entrevista, acerca de sus comportamientos en el colegio y sus conductas actuales. La información para el diagnóstico de los hermanos adolescentes, también se obtuvo a través de la entrevista aplicada a los padres^{23-25,42}.

Instrumento

Entrevista EDNA-IV (sigla en inglés: DICA IV) (Reich)⁴¹, que recoge información para obtener diagnósticos de síntomas y síndromes siguiendo un sistema de clasificación categórica. El examen sistemático de todos los trastornos que aparecen en el protocolo optimiza la evaluación clínica y el conocimiento de los casos. Tras la evaluación sintomática, se explora el inicio y el final de los trastornos, así como sus ámbitos de mayor repercusión. Las áreas diagnósticas que cubre son las siguientes: trastornos de aparición en la infancia, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la eliminación, trastornos por tics, trastornos psicóticos y rastreo de estrés psicosociales. Además, explora el inicio y el final de los trastornos, así como los ámbitos de mayor repercusión. Ha sido usada previamente para determinar el diagnóstico estándar de oro en estudios de la genética del TDAH^{23-25,42}.

Análisis estadístico

Se hizo un ACCL con la respuesta nominal (SI/ NO) para cada síntoma del criterio A del DSM IV¹⁻³ para TDAH, con la presencia o no de comorbilidades con TOD y TDC en forma categórica (SI/ NO). Se usó el sexo y la edad (adultos: > 18 años, adolescentes (12 – 17 años) y niños (6 – 11 años) como covariables categóricas activas. Para el ACCL se usó el programa para computador Latent-Gold 4,⁰³⁸ y para elegir el mejor modelo se utilizaron los indicadores de mejor ajuste de verosimilitud (AIC, L²), con el menor número de parámetros, una distribución con una frecuencia superior a 30 sujetos en el conglomerado de menor tamaño y una vez que se hubiese ajustado, mediante control estadístico, los residuales bivariados, dada la alta correlación propia de los síntomas usados para el diagnóstico^{30,37,38}. Se hizo un análisis cruzado de cada conglomerado con el diagnóstico estándar de oro derivado de la entrevista estructurada, para observar la distribución de los afectados y no afectados de TDAH en cada conglomerado.

RESULTADOS

Se derivaron 10 modelos de clases latentes, de los cuales el mejor modelo, de acuerdo con los ajustes de verosimilitud, fue de 6 conglomerados latentes p Bootstrap = 0,08 con menores AIC, y L², menor número de parámetros y la mejor distribución proporcional de los perfiles (tabla 3).

El primer conglomerado (32,5 % de la muestra) correspondió con alta probabilidad a adultos, predominio de

sexo femenino, probabilidad casi nula de síntomas y de comorbilidades. El segundo (17,4 %) correspondió con mayor probabilidad al sexo masculino, adultos y niños, con probabilidades entre 40 y 80 % de síntomas de TDAH combinado. El grupo tres (15,7 %) son niños con probabilidades cercanas al 100 % de tener síntomas de TDAH de tipo combinado con comorbilidades de TOD y TDC. El cuarto conglomerado (14,3 %) tuvo muy altas probabilidades de ser adultos de ambos sexos con probabilidades entre 20 y 50 % de tener síntomas de hiperactividad-impulsividad con comorbilidades de TOD (70 %) y TDC (40 %). El grupo 5 (10,6 %) tiene probabilidades entre el 30 y el 90 % de tener síntomas de inatención sin comorbilidades y son más probablemente adultos (80 %). Finalmente, el conglomerado 6 (9,5 %) se distribuye de manera similar en las 3 edades de ambos sexos con altas probabilidades de síntomas de inatención y bajas a moderadas probabilidades de tener síntomas de hiperactividad-impulsividad y de comorbilidades con TOD y TDC (figura 2).

En la tabla 4 se observan las características descriptivas en términos de promedios y variabilidad de los síntomas totales de las dimensiones de los síntomas de TDAH, de TOD y TDC, además de las características demográficas (edad y sexo). El conglomerado 1 representa el 30,7 % de la muestra, está conformado por participantes con promedios bajos de síntomas de TDAH, TOD y TDC, el 61,9 % son mujeres y el 81 % adultos. El conglomerado 2 corresponde a un 57 % de niños y un 42,9 % de adultos, de los cuales el 65,7 % son de sexo femenino con promedios altos de

Tabla 3. Estadísticos de máxima verosimilitud para 10 modelos de ACCL según los síntomas de TDAH y comorbilidades (género y edad categórica como covariables activas). Valor p ajustado, mediante control de residuales bivariados

Modelo	AIC(LL)	Npar	L ²	Bootstrap p ajustado
1-Clúster	12105,3366	22	8736,7997	0,0000
2-Clúster	9563,7712	48	6143,2343	0,0000
3-Clúster	9052,6017	74	5580,0648	0,1720
4-Clúster	8792,1020	100	5267,5651	0,0820
5-Clúster	8523,2577	126	5077,5587	0,1180
6-Clúster	8434,1531	152	4787,6162	0,0800
7-Clúster	8557,6905	178	4877,1536	0,1040
8-Clúster	8533,2199	204	4800,683	0,1020
9-Clúster	8511,956	230	4727,4191	0,0900
10-Clúster	8505,1165	256	4668,5796	0,0500

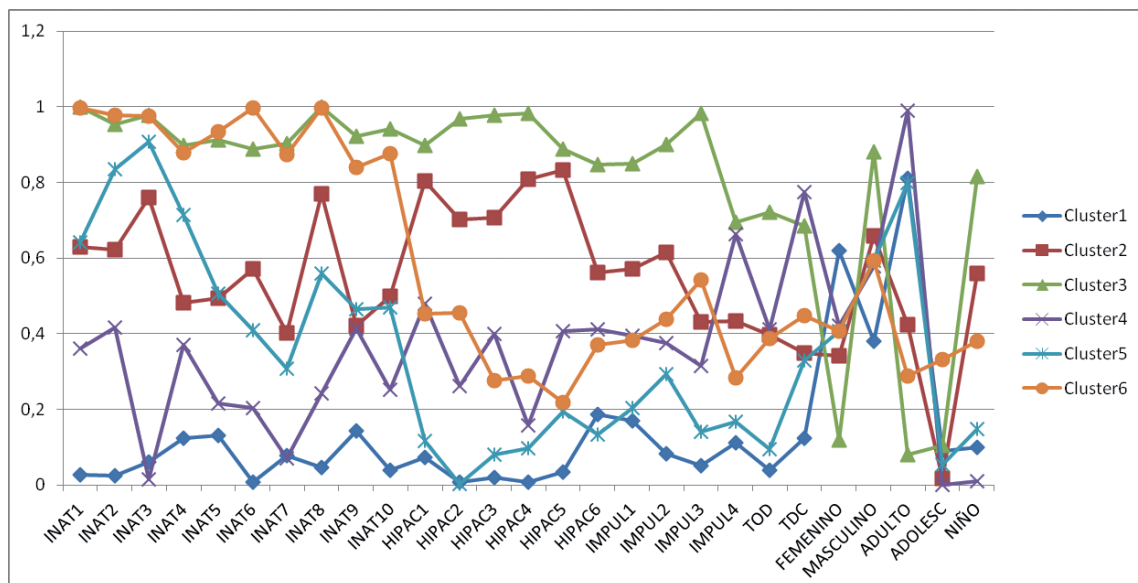


Figura 2. Perfiles de 6 ccl derivados de los síntomas de tdah y comorbilidades con tod y tdc en 408 miembros de 120 familias con al menos un afectado de tdah

Tabla 4. Características de los síntomas de TDAH-TOD-TDC en cada uno de los 6 perfiles de CCL en 408 miembros de 120 familias de Barranquilla.

Síntomas	Cluste R1 n: 135 (32,5 %)	Cluste R2 n: 72 (17,4 %)	ClusteR3 n: 64 (15,7 %)	ClusteR4 n:57 (14,3 %)	ClusteR5 n: 41 (10,6 %)	ClusteR6 n: 39 (9,5 %)
	̄ (DE)	̄ (DE)	̄ (DE)	̄ (DE)	̄ (DE)	̄ (DE)
Inatención	0,68 (1,0)	5,7 (1,9)	9,41 (9,0)	2,61 (1,7)	5,8 (1,5)	9,36 (0,98)
Hiperactividad	0,34 (0,6)	4,5 (1,15)	5,6 (0,73)	2,12 (1,5)	0,56 (0,8)	1,97 (1,4)
Impulsividad	0,41 (0,7)	2,0 (1,21)	3,44 (0,73)	1,72 (1,1)	0,8 (0,9)	1,64 (1,15)
TDAH	1,39 (1,51)	12,11 (2,6)	18,36 (1,5)	6,32 (2,31)	7,24 (1,62)	13,0 (1,9)
TOD	0,86 (1,51)	3,18 (2,4)	5,19 (2,9)	3,0 (2,4)	1,24 (1,7)	3,36 (2,4)
TDC	0,78 (1,6)	2,6 (3,0)	4,1 (3,33)	4,7 (2,6)	2,0 (2,6)	2,5 (2,6)
Covariables	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo						
Femenino	84 (62,2)	25 (34,7)	7 (10,9)	23 (40,4)	16 (39,0)	17 (43,6)
Masculino	51 (37,8)	47 (65,3)	57 (89,1)	34 (59,6)	25 (61,0)	22 (56,4)
Grupo Edad						
Adulto	110 (81,5)	30 (41,7)	5 (7,8)	56 (98,2)	33 (80,5)	12 (30,8)
Adolescente	12 (8,9)	1 (1,4)	7 (10,9)	---	2 (4,9)	13 (33,3)
Niño	13 (9,6)	41 (56,9)	52 (81,3)	1 (1,8)	6 (14,6)	14 (35,9)

̄: promedio
(DE): desviación estándar

síntomas de TDAH combinado y moderados de TOD y TDC. El conglomerado 3 está formado por un 96,6 % de adultos, de los cuales el 58,6 % son de sexo masculino con promedios moderados de síntomas de TDAH - TOD y altos de TDC. El clúster 4 son en su mayoría niños (83,3 %) con predominio masculino (87 %), quienes presentan promedios muy altos de síntomas de TDAH combinado con promedios altos de TOD y TDC. El conglomerado 5 es de predominio de adultos (81,3 %) de ambos sexos, con promedio moderado de síntomas de inatención, con algunos síntomas de TOD y TDC. El grupo 6 está integrado en su mayoría por niños y adolescentes (75,5 %) con predominio de sexo masculino, con promedios altos de síntomas de inatención y moderados de TOD y TDC.

En la figura 3 se grafica el análisis cruzado, el cual mostró que los conglomerados 2, 3, 5 y 6 son probablemente de afectados de TDAH, mientras que el conglomerado 1 corresponde a la mayoría de no afectados. El conglomerado 4 reúne con igualdad de probabilidades afectados y no afectados (tabla 5).

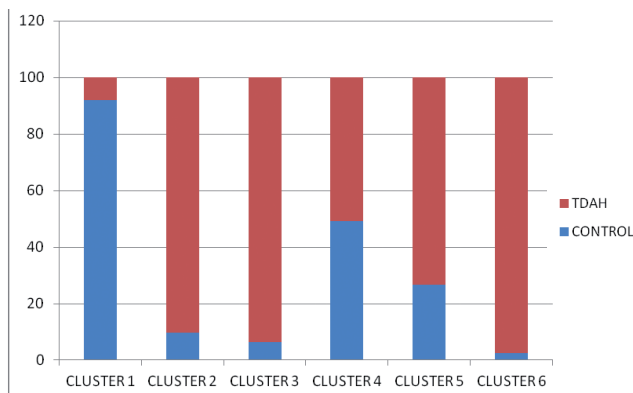


Figura 3. Tabulación cruzada entre 6 perfiles de CCL de síntomas de TDAH y el diagnóstico psiquiátrico estándar de oro de TDAH.

Tabla 5. Distribución en porcentajes de afectados y no afectados de TDAH en cada clúster.

Clúster	Afectado	No afectado
1	8,1	91,9
2	90,3	9,7
3	93,8	6,3
4	50,9	49,1
5	73,2	26,8
6	97,4	2,6

DISCUSIÓN

Se derivó un modelo de 6 CCL, de acuerdo con los índices de bondad de ajuste asumidos³⁸. Estos resultados son similares a los informados previamente en otras investigaciones en Colombia^{24, 39} y a nivel internacional^{25,30-32, 40}, los cuales han sido usados para mejorar el poder de asociación en los análisis genéticos de asociación con diversos genes de susceptibilidad^{25, 30, 40}. Los hallazgos validarían la utilidad del método, para detectar casos sutiles del trastorno y sus comorbilidades³⁰.

Los estudios genéticos de enfermedades comunes y de alta prevalencia, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo II y la migraña, así como de los síndromes psiquiátricos, los cuales son diagnosticados mediante criterios aprobados por consensos, más que por exámenes de laboratorio de alta especificidad, encuentran índices de alta heredabilidad en los estudios de genética de poblaciones; sin embargo, los estudios de ligamiento y de asociación informan índices significativos (no explicados por azar) pero bajos a modestos (poder)^{14,15,44}. Luego de analizar 3 estudios, basados en casos y controles de la población general, que habían mostrado resultados en conflicto acerca del ligamiento del fenotipo estándar de oro de TDAH, basado en los criterios del DSM IV1, a los polimorfismos de 7 repeticiones DRD4 y al de 480 pares de bases del DAT*3 VNTR, se hizo una reclasificación de la muestra de 2.090 sujetos, utilizando un ACCL, de acuerdo con el método previamente descrito por otros autores^{37,38,45}, del cual se derivó un modelo de 8 conglomerados. La mayoría de la muestra se agrupó en el clúster 1, cuyos miembros tenían probabilidades casi nulas de síntomas de TDAH, el clúster 6 tenía probabilidades altas de síntomas severos de TDAH combinado, el conglomerado 7 con síntomas severos de inatención, el 8 con síntomas severos de hiperactividad impulsividad. Los conglomerados 2, 3 y 4 agruparon sujetos con síntomas sutiles a moderados de TDAH. Los análisis de ligamiento con este tipo de clasificación aumentaron el poder y la significancia a los dos loci estudiados⁴⁵.

Una de las explicaciones dadas a este tipo de resultados discrepantes probablemente sea la exclusión de casos sutiles o moderados (falsos negativos) cuando se usa el diagnóstico estándar de oro, a través de las entrevistas estructuradas. El consenso de los criterios para TDAH del DSM IV1, establece que el diagnóstico se hace con 6 síntomas de inatención o 6 de hiperactividad impulsividad, o 6 o más de ambos, algunos de los cuales deben aparecer antes de los 7 años y tener impacto importante en las actividades escolares, laborales o sociales. Esto excluye como casos a las personas con 5 síntomas de una dimensión o de otra, o con 3 ó 4 síntomas en ambas, por ejemplo. Aunque existe la categoría de TDAH no especificado, no es claro si estos individuos se deben incluir o no como afectados

en los estudios genéticos⁴⁴⁻⁴⁶. El DSM 5 corrigió en parte el problema de la edad de inicio, ampliándola hasta los 12 años³, pero siguen presentes las otras dificultades para la inclusión de los casos con un número bajo de síntomas o con un impacto moderado⁴⁰⁻⁴⁶.

La taxometría de ACCL permite hacer agrupamientos de manera independiente de la clasificación estándar de oro, usando directamente las respuestas dadas a cada ítem, bien sea de forma categórica (SI/ NO) o utilizando escalas de rango. Se asume que las respuestas dadas por cada sujeto en cada ítem son independientes, al igual que la asignación de cada sujeto a cada conglomerado³⁴⁻³⁷. El modelo de CCL derivados en este estudio cumplió con todos los supuestos del ACCL y, después de controlar la varianza no explicada de las correlaciones de los residuales bivariados, se encontraron 6 CCL independientes uno del otro en sus características, de acuerdo con la presencia o no de comorbilidades y de la influencia de las covariables de género y edad. De todas formas, dada la alta correlación, incluso la redundancia propia de los diagnósticos realizados con criterios, que indagan de múltiples formas por el mismo síntoma, la independencia local entre los ítem sólo se podría garantizar por eliminación de los síntomas correlacionados (casi todos) o por control estadístico, como se ha hecho en todos los estudios de ACCL de TDAH^{25,30-32,40}.

Precisamente, una de las dificultades de los análisis genéticos de ligamiento o de asociación es la presencia de una heterogeneidad en el fenotipo (fenotipo complejo), que se manifiesta, como se dijo antes, en los diversos grados de severidad, el número de síntomas, la edad de aparición y su impacto, entre los miembros de cada familia. Esta heterogeneidad se aumenta cuando se investigan a participantes diferentes a los casos índices, en el estudio de familias, cuyos diagnósticos pueden verse influidos por sesgos de memoria o de subvaloración por comparación con los miembros más afectados, sobre todo en los adolescentes de más edad o en los adultos^{24,25,40,42,44,47}. Este tipo de dificultades son las que se pueden controlar mediante los ACCL. Estos análisis deben incluir en los modelos las comorbilidades que afectan la homogeneidad de la fenotipificación, al igual que la influencia del sexo y de la edad⁴⁰.

Similar a lo informado en un estudio anterior con una muestra de miembros del aislado genético de la comunidad antioqueña, usando variables de rango, obtenidas con cuestionarios estandarizados acerca de los síntomas de TDAH y sus comorbilidades, usando además de un ACCL, un análisis de correspondencia entre los modelos de CCL obtenidos de cada cuestionario estandarizado³⁹, se derivaron 6 CCL similares, uno de los cuales agrupó a la mayoría de los no afectados, quienes se caracterizan por ser adultos de sexo femenino en su mayoría y con muy bajas probabilidades (inferiores al 20 %) de tener síntomas de TDAH. De otro

lado, el conglomerado 3 reunió al 80 % de niños de sexo masculino con probabilidades cercanas al 100 % de tener síntomas de TDAH combinado con comorbilidades. Hubo otros 2 CCL con probabilidades moderadas a altas de síntomas predominantemente inatentos (clúster 5 y 6). El clúster 3 tuvo probabilidades bajas a moderadas de tener síntomas de TDAH combinado con comorbilidades. El clúster 4 tuvo probabilidades bajas de síntomas de inatención e hiperactividad, pero tuvo probabilidades de 50 al 80 % de impulsividad, TOD y TDC.

Estos 6 CCL, derivados de estas 120 familias de Barranquilla, sin ancestros detectados del aislado genético, de la comunidad antioqueña, pueden ser usados en futuros estudios de ligamiento y de asociación con marcadores de genes de susceptibilidad, los cuales han sido previamente informados en múltiples estudios^{4,15,17-29}.

El análisis de tabulación cruzada con el diagnóstico estándar de oro, realizado en la muestra mediante una entrevista estructurada⁴¹, mostró que en el clúster 1 se agruparon la mayoría de los no afectados de TDAH, mientras que en los CCL 6, 3, 2 y 5, ordenados por frecuencia, se distribuyeron los afectados. El clúster 4 tiene una proporción de afectados similar a los no afectados de TDAH. Este conglomerado tiene probabilidades moderadas a altas de impulsividad con TOD y TDC. La mitad se explicaría por el TDAH. Habría que indagar si la causa de los síntomas de impulsividad, TOD y TDC en la otra mitad de los miembros de este CCL se explican por otro tipo de psicopatología.

CONCLUSIÓN

Igual a lo informado en investigaciones genéticas con loci de susceptibilidad para TDAH, buscando aumentar el poder de asociación, mediante la detección de casos sutiles, se derivaron 6 conglomerados de clases latentes de 408 miembros de 120 familias nucleares con un caso índice de TDAH. Cuatro conglomerados son de afectados, 1 de no afectados y 1 con similar proporción de afectados y no afectados, los cuales podrían ser usados en análisis con marcadores genéticos de susceptibilidad, informados por estudios previos^{4,15,17-29}.

Limitaciones

Posible sesgos de memoria en la respuesta a los ítem de la entrevista neuropsiquiátrica estructurada por parte de los adultos, sobre todo en aquellos posiblemente afectados, lo cual puede generar subregistro, esto ya ha sido informado en otros estudios^{41,42,44,46}.

Sesgo de apreciación de síntomas en hermanos del caso índice, sobre todo cuando este tiene un TDAH muy severo^{41,42}.

La característica redundante de los ítems del criterio A del DSM IV^{1,2}, los cuales limitan la posibilidad de establecer una independencia completa de las variables, como lo supone el ACCL^{25,30-32,40}, por lo cual se debe recurrir a ajustes mediante el control de los residuales bivariados, lo cual le resta parsimonia al modelo.

El tamaño de muestra es apenas aceptable para un análisis de bondad de ajuste de máxima verosimilitud (15 participantes/ítem). Lo ideal sería tener entre 20 y 30 participantes en modelo de casos y controles de la población general⁴⁵, por esta razón los resultados obtenidos sólo son aplicables a los miembros de estas familias.

Agradecimientos

Estamos muy agradecidos a las familias barranquilleras partícipes en esta investigación. A COLCIENCIAS por la financiación al proyecto: “fenotipos complejos y endofenotipos del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y su asociación con genes mayores y de susceptibilidad” Código: 125354531644, Contrato: RC 384-2011.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, fourth ed. American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994
2. American Psychiatric Association. Disorders Usually First Diagnosed in Infancy, Childhood, or Adolescence. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revised, Plus (DSM IV – TR, Plus) [CD Rom]. Washington: American Psychiatric Association; 2000
3. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5 Th Edition). Washington, DC: Author. 2013
4. Thapar A, Martin J, Mick E, Arias Vásquez A, Langley K, Scherer SW, et al. Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD's biology. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2015 Nov 17. [Citado el 15 de feb. 2016]; 1-6 doi: 10.1038/mp.2015.163.
5. Bobb, A.J., Castellanos, F.X., Addington, A.M. Rapoport, J.L. Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004 *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2005;132(1),109–25.
6. Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K. Harrington, R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br. J. Psychiatry.*1999;174(1):105–11.
7. Puentes-Rozo, P., Jiménez-Figueroa, G., Pineda-Alhucema, W., Pimienta-Montoya, D., Acosta-López, J., Cervantes-Henríquez, M. L. et al. Déficit en habilidades sociales en niños con Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad, evaluadas con la escala BASC. *Rev. colomb. psicol.* 2014; 23(1), 95-106. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/rcp.v23n1.34332>
8. Barkley, R. A. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York: The Guilford Press; 1998.
9. Othmer E., Othmer, S. C. DSM-IV. La entrevista clínica: fundamentos. Barcelona: Masson; 1996.
10. Puentes, P. Neuropsicología de las Funciones Ejecutivas. Barranquilla-Colombia: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2009.
11. Trujillo-Orrego, N., Pineda, D.A., Uribe, L.H. Diagnostic validity of attention deficit/hyperactivity disorder: from phenomenology to neurobiology (I). *Rev Neurol.* 2012;54(5):289-302.
12. Trujillo-Orrego N, Ibáñez A, Pineda DA. Diagnostic validity of attention deficit/hyperactivity disorder: from phenomenology to neurobiology (II). *Rev Neurol.* 2012;54(6):367-79.
13. Thapar, A., O'Donovan, M., & Owen, M. J. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Human molecular genetics.* 2005; 14(suppl 2), R275-R282.
14. Orjales Villar I. Déficit de Atención con Hiperactividad: El Modelo Híbrido de las Funciones Ejecutivas de Barkley. *Rev. complut. educ.* 2000;2(1): 71-84.
15. Thapar A.Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* [Internet]. 2015 Sep 16. [Citado el 16 de feb 2016]; pii: S0140-6736(15)00238-X. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00238-X.
16. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(8):617-28.
17. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(8):1392-8.
18. Groen-Blokhuis MM, Middeldorp CM, Kan KJ, Abdellaoui A, van Beijsterveldt CE, Ehli EA, Davies GE, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder polygenic risk scores predict attention problems in a population-based sample of children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014; 53(10):1123-9.
19. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45(9):984-94.
20. Yang L, Neale BM, Liu L, Lee SH, Wray NR, Ji N, et al. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B(5):419-30.
21. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005.57(11):1313–23.

22. Lopera F, Palacio LG, Jimenez I, Villegas P, Puerta IC, Pineda D, et al. Discriminación de factores genéticos en déficit de atención. *Rev Neurol* 1999;28(7):660-4.
23. Arcos-Burgos, M, Castellanos, FX, Pineda, D, Lopera, F, Palacio, JD, Palacio, LG., Rapoport, JL., Berg, K., Bailey-Wilson, J, Muenke, M. et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Isolate: Linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22 and 17p11 *American Journal of Human Genetic*. 2004;75(6):998-1014.
24. Jain M, Palacio LG, Castellanos FX, Palacio JD, Pineda D, Restrepo MI, Muñoz JF, Lopera F, Wallis D, Berg K, Bailey-Wilson JE, Arcos-Burgos M, Muenke M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders: evidence of pleiotropy and new susceptibility loci. *Biol Psychiatry*. 2007;61(7):1329-39.
25. Acosta MT, Vélez JI, Bustamante ML, Balog JZ, Arcos-Burgos M, Muenke M. A two-locus genetic interaction between LPHN3 and 11q predicts ADHD severity and long-term outcome. *Transl Psychiatry*. 2011; e17. doi: 10.1038/tp.2011.14.
26. Schuch V, Utsumi DA, Machado-Costa TVM, Kulikowski LD, Muszkat M: Attention Deficit Hyperactivity Disorder in the Light of the Epigenetic Paradigm. *Frontiers in Psychiatry*. 2015; 6,126. Doi: 10.3389/fpsy.2015.00126
27. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*. 2009;126(1):13–50.
28. Asherson P, Zhou K, Anney RJ, Franke B, Buitelaar J, Ebstein R, et al. A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Mol Psychiatry*. 2008. 13(5):514–21.
29. Faraone SV, Doyle AE, Lasky-Su J, Sklar PB, D'Angelo E, Gonzalez-Heydrich J, et al. Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1387–91.
30. Todd RD, Rasmussen ER, Neuman RJ, Reich W, Hudziak JJ, Bucholz KK, Madden PA. Familiality and heritability of subtypes of attention deficit hyperactivity disorder in a population sample of adolescent female twins. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1891-8.
31. Rasmussen ER, Neuman RJ, Heath AC, Levy F, Hay DA, Todd RD. Familial clustering of latent class and DSM-IV defined attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(3): 589-98.
32. Volk HE, Neuman RJ, Todd RD. A systematic evaluation of ADHD and comorbid psychopathology in a population-based twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(8):768-75.
33. Sharp SI, McQuillin A, Gurling HM. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8):590–600.
34. Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*. 2007;37(12):1681–92.
35. Wallis D, Russell HF, Muenke M. Review: genetics of attention deficit/ hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol*. 2008;33(10):1085–99.
36. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(11):1432–7.
37. Magidson, J, Vermunt, J. K. Latent Class Analysis. In Kaplan D, ed., *Handbook of Quantitative Methodology for the Social Sciences*. Thousand Oaks: Sage Publications. 2003:175-98.
38. Vermunt, J. K., Magidson, J. *Latent GOLD User's Guide*. Belmont: Statistical Innovations. 2000.
39. Pineda DA, Aguirre-Acevedo DC, Lopera F, Pineda DE, Arcos-Burgos M. Taxometría de Conglomerados del Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad con Análisis de Clases Latentes y de Correspondencias. *Univ. Psychol*. 2007;6(2):409-23.
40. Elia J, Arcos-Burgos M, Bolton KL, Ambrosini PJ, Berrettini W, Muenke M. ADHD latent class clusters: DSM-IV subtypes and comorbidity. *Psychiatry Res*. 2009;170(número):192-8.
41. Reich W: Diagnostic interview for children and adolescents (DICA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(2-3):59–66.
42. Palacio JD, Castellanos FX, Pineda DA, Lopera F, Arcos-Burgos M, Quiroz, YT, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidities in 18 Paisa Colombian multigenerational families. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry*. 2004;46(12):1506-15.
43. Pineda DA, Henao GC, Puerta IC, Mejía SE, Gómez LF, Miranda ML., et al. Uso de un cuestionario breve para el diagnóstico de deficiencia atencional. *Rev Neurol*. 1999;28(4):365-72.
44. Todd RD, Huang H, Smalley SL, Nelson SF, Willcutt EG, Pennington BF, et al. Collaborative analysis of DRD4 and DAT genotypes in population-defined ADHD subtypes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(10): 1067-73.
45. Neuman RJ, Heath AC, Reich W, Bucholz KK, Madden PAF, Sun L, et al. Latent class analysis of ADHD and comorbid symptoms in a population sample of adolescent female twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;42(7): 933–942.
46. Lahey BB, Applegate B, Mcburnett K, Biederman J, Greenhill I, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 1994;151(número):1673-85.
47. Acosta J, Cervantes M, Sanchez M, Núñez M, Puentes P, Aguirre D, Pineda D. Alteraciones del control inhibitorio conductual en niños de 6 a 11 años con TDAH familiar de Barranquilla. *Psicogente*. 2010;13(24): 274-91.