# Trabajo Fin de Máster

# Influencia epigenética asociada al desarrollo de neurodivergencias: Un enfoque en TDAH. Una revisión sistemática.

**Autora**

Diana Melissa Espín Arauz

Facultad de Psicología, Universidad Europea de Valencia

Máster de Psicología General Sanitaria

Curso 2024-2025

**Tutor:**

Miguel Ángel Escrig Ayuso

Fecha de presentación:

30 de junio de 2025

**RESUMEN**

El presente trabajo consta de una revisión sistemática centrada en el estudio de la metilación del ADN (ADNm) en personas diagnosticadas con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Tras seguir una estrategia de búsqueda rigurosa en PubMed (n = 140), Scopus (n = 585) y Web of Science (n = 332) se seleccionaron 15 estudios empíricos aplicando criterios de inclusión y exclusión definidos. Se abordan dos enfoques principales: estudios de genes candidatos y estudios de asociación epigenómica amplia (EWAS). Los resultados revelan patrones de metilación diferencial en genes relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica (DAT1/SLC6A3, DRD4) y serotoninérgica (SLC6A4), así como en genes novedosos como VIPR2, APOB, LPAR5, entre otros. La evidencia sugiere asociaciones entre ciertos niveles de metilación y síntomas específicos del TDAH, además de posibles relaciones con la respuesta a tratamientos como el metilfenidato (MPH). Asimismo, se identifica que factores ambientales podrían influir en la ADNm, subrayando el papel de la interacción gen-ambiente. Se concluye que la ADNm representa una vía prometedora para mejorar la comprensión etiológica del TDAH desde una perspectiva biopsicosocial, y plantea la posibilidad de desarrollar intervenciones clínicas más personalizadas y efectivas. No obstante, se destacan limitaciones que requieren mayor atención en futuras investigaciones.

***Palabras clave:*** Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Epigenética, TDAH, metilación del ADN, biomarcadores.

**ABSTRACT**

The present work consists of a systematic review focused on the study of DNA methylation (mDNA) in people diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Following a rigorous search strategy in PubMed (n = 140), Scopus (n = 585) and Web of Science (n = 332), 15 empirical studies were selected using defined inclusion and exclusion criteria. Two main approaches are addressed: candidate gene studies and epigenome-wide association studies (EWAS). Results reveal differential methylation patterns in genes related to dopaminergic (DAT1/SLC6A3, DRD4) and serotonergic (SLC6A4) neurotransmission, as well as in novel genes such as VIPR2, APOB, LPAR5, among others. Evidence suggests associations between certain methylation levels and specific ADHD symptoms, as well as possible relationships with response to treatments such as methylphenidate (MPH). It also identifies that environmental factors may influence mDNA, highlighting the role of gene-environment interaction. It is concluded that mDNA represents a promising avenue for improving the aetiological understanding of ADHD from a biopsychosocial perspective, and raises the possibility of developing more personalised and effective clinical interventions. However, limitations are highlighted that require further attention in future research.

***Key words:*** Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Epigenetics, ADHD, DNA methylation, biomarkers.

**ÍNDICE**

1. Introducción ..... 1

1.1 El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH): conceptualización y datos de prevalencia. ..... 1

1.2 Etiología del TDAH ..... 2

1.3 Epigenética y TDAH ..... 4

1.4 Metilación del ADN ..... 6

1.5 Justificación ..... 8

1.6 Objetivos de la revisión sistemática ..... 9

2. Método ..... 9

2.1 Tipo de estudio ..... 9

2.2 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda ..... 10

2.3 Criterios de elegibilidad ..... 10

2.4 Proceso de selección de los artículos ..... 11

2.4 Extracción y análisis de datos ..... 11

3. Resultados ..... 12

3.1 Selección de los estudios ..... 12

3.2 Características y consideraciones metodológicas generales de los estudios incluidos ..... 13

3.3 Resultados de la síntesis de los estudios ..... 19

3.3.1 Enfoque metodológicos empleados y su calidad de diseño ..... 19

3.3.2 Genes y regiones con patrones de metilación alterados asociados al TDAH ..... 20

3.3.3 Influencia de los factores ambientales sobre la metilación del ADN ..... 26

4. Discusión ..... 29

5. Implicaciones para la práctica clínica y futuras líneas de investigación ..... 36

6. Limitaciones ..... 37

7.Conclusiones ..... 38

8. Referencias bibliográficas ..... 39

9. Anexos ..... 48

**ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

**TABLAS**

TABLA 1. Ecuación de búsqueda .....48

TABLA 2. Estudios de genes candidatos.....15

TABLA 3. Estudios de Asociación del Epigenoma Amplio .....17

**FIGURAS**

FIGURA 1. Diagrama de flujo de Prisma de 4 niveles .....12

FIGURA 2. Años de publicación de los artículos escogidos.....49

FIGURA 3. Tamaño muestral de los participantes.....49

FIGURA 4. Género de la muestra.....50

**LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS**

5'-UTR: Región No Traducida 5'

ADNm: Metilación del ADN

ANKK1: Repetición Anquirina y Dominio Quinasa 1

APOB: Apolipoproteína B, clave en el metabolismo de los lípidos;

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro

COMT: Catecolamina- o -metiltransferasa

CpG: Pares de bases Citosina-Guanina

CPT: Prueba de Rendimiento Continuo de Conners

CT: Grosor Cortical

DA: Dopamina

DAT1/SLC6A3: Transportador de Dopamina

DHA: Ácido Docosahexaenoico

DMPs: Posiciones Metiladas Diferencialmente

DMR: Regiones Metiladas Diferencialmente

DNAmAge: Asociación de los patrones de Metilación y la Edad Biológica

DRD4: Gen Codificante del Receptor de Dopamina D4

DRD5: Gen Codificante del receptor de dopamina D5

ERPs: Potenciales Relacionados con Eventos

EWAS: Estudio de Asociación del Epigenoma Amplio

G x E: Interacción genes – ambiente

LIME1: Lck Interacting Membrane Adaptor 1

LPAR5: Receptor 5 del Ácido Lisofosfatídico

MPH: Metilfenidato

mQTLS: Metilación de Locus de Rasgo Cuantitativo

NGF: Factor de Crecimiento Nervioso

NGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Nervioso

OE: Objetivo Específico

PRS: Puntuaciones de Riesgo Poligénico

RS: Revisión Sistemática

SLC6A4/5-HTT: Gen Transportador de Serotonina

SPTBN2: Espectrina Beta No Eritrocítica 2

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

TND: Trastorno del Neurodesarrollo

VIPR2: Gen que codifica el receptor 2 del péptido intestinal vasoactivo

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH): conceptualización y datos de prevalencia.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se caracteriza por niveles inadecuados de impulsividad, hiperactividad y falta de atención, y es común que su inicio tenga lugar en la infancia (Battle, 2013). El TDAH afecta al 5% de niños y adolescentes y al 2,5% de adultos en todo el mundo (Faraone et al., 2015).

En una revisión sistemática con metaanálisis centrada en estimar la prevalencia global del TDAH en España, los resultados arrojaron una prevalencia agrupada del 6,8% en niños y adolescentes (Catalá-López et al., 2012). La prevalencia es mayor en el sexo masculino a lo largo de la vida, pero dicha diferencia se atenúa conforme aumenta la edad (Collantes et al., 2015).Varios estudios establecen que el TDAH es el trastorno del neurodesarrollo (TND) más frecuente en la infancia (Iváñez et al., 2015; Ron et al., 2015; Sardans et al., 2015).

La evaluación del TDAH se basa principalmente en la entrevista clínica, que incluye la historia clínica y social, junto con la ayuda de medidas objetivas (Austerman, 2015). Por ende, para el diagnóstico del TDAH se hace uso de criterios clínicos dado que actualmente no se dispone de biomarcadores específicos del trastorno (Wolraich et al., 2011). Teniendo en cuenta que el diagnóstico de TDAH se lleva a cabo a través de escalas de calificación y entrevistas clínicas que facilitan su detección (Faraone et al., 2015), dos son los sistemas principales de clasificación de criterios para diagnosticar el TDAH: los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V-TR) (APA, 2022) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) (OMS, 2019).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su 5º edición (APA, 2022) establece que los niños diagnosticados con TDAH deben presentar al menos seis síntomas de inatención o seis síntomas de hiperactividad/impulsividad, según las evaluaciones de los padres o profesores, durante un periodo de al menos 6 meses y con un impacto negativo en las actividades sociales y académicas/ocupacionales. Para su diagnóstico se requiere la elaboración de una historia clínica minuciosa que integre diversas fuentes de información; con ella se pretende poder hacer la valoración clínica tanto de la propia sintomatología nuclear del TDAH, como de la presencia de comorbilidad, además de poder llevar a cabo el diagnóstico diferencial (Sardans et al., 2015). Por tanto, el TDAH se establece como un TND cuyo diagnóstico es eminentemente clínico (Sardans et al., 2015).

En cuanto a los tratamientos para el TDAH, en la actualidad están disponibles diversas opciones basadas en la evidencia que pueden reducir notablemente los síntomas y alteraciones asociadas. Entre estas opciones se puede hablar tanto de tratamientos farmacológicos como no farmacológicos valiosos y fiables (Faraone et al., 2015). En muchos casos, el tratamiento del TDAH se basa en una combinación de intervenciones psicofarmacológicas, académicas y conductuales, que producen tasas de respuesta de hasta el 80% (Austerman, 2015). El tratamiento combinado ha mostrado mejorías significativamente mayores que el tratamiento conductual, mientras que no se han mostrado diferencias significativas sobre el tratamiento farmacológico de forma aislada (Jensen, 1999).

### 1.2 Etiología del TDAH

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) presenta una etiología compleja y multifactorial (Martínez et al., 2015). Su heredabilidad se ha estimado entre el 70-80%, y se ha sugerido que su patogénesis y etiología están vinculadas a factores ambientales y factores genéticos complejos (Gallo & Posner, 2016). Por tanto y a pesar de que la etiología exacta del TDAH no es conocida, se expone un importante papel de la herencia genética y la interacción medioambiental (Martínez et al., 2015). Se ha establecido que el TDAH surge de una combinación de factores de riesgo genéticos y ambientales, cada uno con un pequeño efecto individual y actuando en conjunto para aumentar la susceptibilidad (Faraone et al., 2015).

La heterogeneidad del TDAH es consistente con su causalidad multifactorial, que se demuestra por su extensa comorbilidad psiquiátrica, sus múltiples dominios de deterioro neurocognitivo y la amplia gama de anomalías cerebrales estructurales y funcionales asociadas (Faraone et al., 2015). Cabe destacar que ningún factor de riesgo por sí solo sería necesario ni suficiente para causar TDAH (Faraone et al., 2015). En la actualidad, las investigaciones que exploran la neuroanatomía, el funcionamiento cerebral y los procesos psicológicos como mediadores de los efectos genéticos y ambientales en el TDAH representan una línea prioritaria en el estudio de su etiología (Martínez et al., 2015).

Tres son las hipótesis etiológicas vinculadas al TDAH; la genética y ambiental (Sharp et al., 2009), la neurobiológica y la neurotransmisora (Pliszka, 2005). En cuanto a una de las hipótesis etiológicas del TDAH, se considera relevante destacar la que pone énfasis en la genética y el ambiente. Diversas investigaciones han llegado a conclusiones que contribuyen y refuerzan esta hipótesis etiológica. Por ejemplo, se ha demostrado que los familiares de individuos con historia clínica de TDAH tienen un riesgo significativamente mayor de padecer el trastorno (Faraone et al., 2005). Asimismo, se destaca que la heredabilidad estimada para el

TDAH en estudios de gemelos está entre el 70-80 % (Nikolas & Burt, 2010). De igual forma, resultados concluyentes también se han obtenido a través de estudios de adopción que permiten reforzar la etiología genética de este trastorno (Sprich et al., 2000).

Dentro de esta hipótesis genética, los resultados más relevantes se encuentran en genes del sistema monoaminérgico. Alteraciones en los genes del sistema dopaminérgico como el gen codificante del receptor de dopamina D4 (DRD4) y el gen codificante del receptor de dopamina D5(DRD5), el gen del transportador humano de dopamina (DAT1/ SLC6A3) y el que codifica la catecol-O-metiltrasferasa (COMT) (Thapar et al., 2005) se asocian a la presencia de comportamientos antisociales en pacientes con TDAH. Por otro lado, genes noradrenérgicos como NET1/ SLC6A2 se ha visto que intervienen en procesos atencionales y del control ejecutivo (Arnsten, 2006). Y, de igual forma, se han vinculado con procesos implicados con la impulsividad los genes relacionados con el transportador de serotonina (5-HTT/SLC6A4) (Oades, 2008).

Uno de los fármacos más empleados en el tratamiento farmacológico del TDAH es el metilfenidato (MPH) el cual actúa bloqueando el gen DAT1/SLC6A3, esto hace que el sistema dopaminérgico sea el sistema de neurotransmisores más intensamente analizado en el TDAH (Swanson et al., 2007). La asociación entre el TDAH y las variaciones del gen DAT1 se ha estudiado ampliamente, aunque ha habido muchos informes que respaldan una asociación positiva entre DAT1 y TDAH, también hay hallazgos negativos donde no se ha respaldado una asociación significativa general entre este gen y el TDAH (Li et al., 2006). De igual forma, otro de los genes que pertenece al sistema de neurotransmisión dopaminérgica, concretamente el gen DRD4 también ha sido uno de los más investigados (Banaschewski et al., 2010).

Aunque los medicamentos estimulantes para el TDAH parecen actuar principalmente regulando los niveles de dopamina (DA) en el cerebro, también pueden afectar en menor medida al gen NET1/SLC6A2, y a las funciones serotoninérgicas (Solanto, 1998). Por tanto, las asociaciones genéticas halladas en el TDAH son aquellas localizadas en los sistemas de neurotransmisores dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos (Ficks & Waldman, 2009).

Cabe destacar que para comprender el peso que la herencia tiene en el TDAH, el modelo que se establece es multifactorial, es decir, este trastorno estaría modulado por un efecto acumulativo de varios genes con efectos menores (Martínez et al., 2015). En otras palabras, cada gen contribuiría por sí solo de forma muy débil, ocasionando que la expresión sintomática se vea determinada por la interacción genes-entorno (Pallarés & García, 2011).

Considerando que la expresión de los genes estaría modulada por la interacción genético-ambiental, algunos de los factores ambientales que se han asociado son: la exposición prenatal a sustancias y tóxicos ambientales, complicaciones del embarazo y parto, bajo estatus socioeconómico o adversidades psicosociales (Sagiv et al., 2013). Sin embargo y de la misma forma que los factores genéticos, la literatura científica sugiere que el papel de los factores ambientales tiene un efecto pequeño en la etiología del TDAH, por lo que no es causa necesaria ni suficiente de manera aislada, aunque si puede influir en la evolución y pronóstico del trastorno (Martínez et al., 2015).

**1.3 Epigenética y TDAH**

Investigadores han establecido que el estudio de la interacción genes – ambiente (G x E) puede ofrecer una explicación de las diferencias individuales en las respuestas a las influencias ambientales para avanzar en la etiología de ciertos trastornos mentales, además de que comprender estos mecanismos G x E podría proporcionar pistas útiles para la prevención e intervención de dichos trastornos (Wermter et al., 2010). De igual forma, destacan la investigación longitudinal G × E como especialmente importante dado que puede ayudarnos a comprender mejor la heterogeneidad en diversos trastornos mentales (Wermter et al., 2010).

Considerando que la interacción G x E se refiere a cómo diferentes genotipos responden de manera distinta a las variaciones ambientales (Moffitt et al., 2006), la epigenética proporciona un mecanismo para entender estas interacciones, mostrando cómo los factores ambientales pueden influir en la expresión de los genes a través de cambios epigenéticos.

Se considera relevante definir con claridad que es la epigenética dado que se trata de un punto clave para entender como los factores ambientales pueden influir en la expresión génica. La epigenética hace referencia a los cambios hereditarios en el estado de la cromatina, que no se deben a cambios en la secuencia del ADN, como los que acompañan a la reprogramación celular (Bird, 2007). Cabe aclarar que la cromatina es la suma de ADN y el grupo proteico denominado histonas, la cual cumple una función relevante en la transcripción y expresión de los genes. En otras palabras, la epigenética es el estudio de cómo las interacciones entre genes y ambiente pueden cambiar la expresión de los genes sin alterar la secuencia del ADN. Por tanto, la epigenética es un campo de estudio dentro de la interacción G x E, que se centra en los mecanismos moleculares que explican cómo el ambiente puede afectar a la expresión de los genes y, por ende, al fenotipo de un organismo.

La epigenética se define como el estudio de los cambios estables y heredables en la expresión del genoma, sin representar ello una alteración en la secuencia de nucleótidos de la

molécula de ADN (Egger et al., 2004). Por tanto, se trata de estudiar aquellas "marcas" o señales químicas que modifican la actividad génica sin alterar la estructura del gen. Una investigación pudo establecer que ciertas experiencias socioafectivas adversas en la infancia generan "marcas" epigenéticas que pueden afectar a la regulación del estrés en etapas posteriores de la vida (Martino & Audisio, 2018). A través de los procesos epigenéticos, el entorno social y biológico de un individuo influye en cuándo y en qué medida se expresan los genes dentro de cada tipo celular. Además, se ha establecido que los cambios epigenéticos son reversibles en las principales etapas del desarrollo, y en parte por el entorno (Weinhold, 2006). Los procesos epigenéticos representan una pista potencial como fuente de descubrimiento de nuevos biomarcadores (Horvath, 2013). A diferencia de las secuencias de ADN (genoma) relativamente estables, el epigenoma se altera de manera dinámica y reversible por la exposición a muchos factores ambientales intrínsecos o extrínsecos (Mirkovic et al., 2020).

La modificación epigenética desempeña un papel fundamental en los procesos neurobiológicos y del desarrollo, y las alteraciones en estos procesos pueden tener implicaciones para diversos problemas de salud mental (Silk et al., 2022). Antes se creía que los patrones epigenéticos se eliminaban por completo durante la formación de los gametos, impidiendo su transmisión a la siguiente generación. Sin embargo, algunos estudios sugieren que algunas marcas epigenéticas pueden persistir y heredarse, afectando a la expresión génica (Grossniklaus et al., 2013). No obstante, debe considerarse que los cambios epigenéticos pueden ser específicos del tejido (Champagne & Curley, 2009).

Teniendo en cuenta que el ambiente influye en cómo se expresan nuestros genes, la epigenética ha revelado que factores como la dieta (Rijlaarsdam et al., 2017), la crianza (Feil, 2006), el estrés (de Magalhães-Barbosa et al., 2021) o la exposición a sustancias tóxicas (Subramanian et al., 2024) pueden activar o desactivar genes sin cambiar la secuencia del ADN. Estos cambios ocurren a través de mecanismos como la metilación del ADN (ADNm), la modificación de histonas y el silenciamiento por unión de ARN no codificante, los cuales componen los tres enfoques que permiten estudiar la epigenética. Este cambio de paradigma está permitiendo modificar la visión que se tiene sobre genética, dándole cada vez más importancia a la influencia del entorno en el desarrollo (Martino & Audisio, 2018)

Relacionando la epigenética con trastornos como el TDAH, cabe destacar que no se tiene certeza sobre cómo y cuándo los factores ambientales influyen en el cerebro de las personas con TDAH, lo que es probable es que ocurran varios mecanismos como el impacto tóxico directo, la modulación genética de un factor ambiental dado, la modulación ambiental de un efecto

genético dado o modificaciones epigenéticas a través de restricciones tempranas y transgeneracionales (Cohen, 2010).

En cuanto a la etiología del TDAH, tradicionalmente se ha considerado como un trastorno de base genética, sin embargo, cada vez hay más evidencia de que factores ambientales, como el estrés temprano o la exposición a toxinas, pueden modular su expresión a través de mecanismos epigenéticos (Silk et al., 2022). Por ello y a pesar de que el peso de la genética en el TDAH tiene un papel importante, se está dando cada vez más importancia a la variabilidad significativa que no es atribuible a factores genéticos, sugiriendo así que factores ambientales en combinación con los genes tienen un papel importante en este TND (Silk et al., 2022).

En consecuencia, el campo emergente de la epigenética está empezando a revelar como la expresión genotípica puede ser mediada por diversas variables como la exposición ambiental externa, la variación interindividual en el desarrollo y el propio genoma. Además, como se ha mencionado anteriormente, para establecer la causalidad del TDAH, el esfuerzo que conlleva es tan complejo que se han propuesto varios modelos que combinan diversos factores tanto ambientales como genéticos (Cohen, 2010).

Teniendo en cuenta que los efectos ambientales en el desarrollo cerebral y el comportamiento pueden alterar la actividad genética a través de modificaciones epigenéticas, los estudios epigenéticos podrían resultar valiosos para comprender los fundamentos del TDAH. Poder mejorar a partir del uso de enfoques epigenéticos los modelos etiológicos y poder abrir nuevas vías de intervención supondría un gran avance en este campo (Nigg, 2016). La investigación de la epigenética en TDAH ha despertado un creciente interés y se ha ido encaminando en poder identificar posibles biomarcadores.

### 1.4 Metilación del ADN

El mecanismo epigenético mejor caracterizado y más frecuentemente estudiado es la metilación del ADN (ADNm). Se trata de un proceso que implica la modificación química directa del ADN. En la metilación se produce una adición de grupos metilo ($CH_3$) a la quinta posición de carbono de los sitios de pares de bases citosina-guanina (CpG) a lo largo de una cadena de ADN. Aquellas regiones de ADN con una alta frecuencia de sitios CpG se denominan islas CpG (Bird, 1986). Dicho de otra manera, los sitios CpG son regiones de ADN con gran concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos.

Para entender lo que ocurre en este proceso epigenético se debe tener en cuenta que la molécula de ADN es una doble cadena de desoxirribonucleótidos enfrentados a través de sus

bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y timina. El metilo es un pequeño grupo químico que puede unirse a estas bases, especialmente a la citosina en los seres humanos. Cuando hay muchos grupos metilo unidos al ADN, es decir, altos niveles de metilación, el gen se "apaga" o se "silencia". Esto ocurre porque la cromatina se compacta, impidiendo el ingreso de la maquinaria transcripcional, evitando o reduciendo la expresión génica y por ende sus efectos biológicos (Martino & Audisio, 2018). A nivel funcional, la metilación impide el acceso de los factores de transcripción y la ARN polimerasa al ADN, lo que resulta en el silenciamiento del gen (Champagne & Curley, 2009).

La variación del nivel de metilación se ha asociado con exposiciones a eventos vitales estresantes, factores nutricionales y toxinas, debido en parte a factores genéticos (Moore et al., 2013). El papel de la ADNm en la mayoría de los trastornos psiquiátricos es menos claro, a pesar de ello, existe cada vez más evidencia de que los patrones alterados de metilación de ADN están asociados con muchos trastornos (Moore et al., 2013). Además, es complejo estudiar los efectos epigenéticos en el comportamiento humano dado que varían ampliamente de un tejido a otro. Solo en el cerebro, la ADNm puede variar considerablemente de una región a otra o de un sistema a otro (Mirkovic et al., 2020).

Actualmente, se reconoce ampliamente que la ADNm, en conjunto con otros reguladores, es un factor epigenético importante que influye en la actividad génica (Moore et al., 2013). La ADNm es esencial para el silenciamiento de elementos retrovirales, la regulación de la expresión génica tisular, la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X. Además, en diferentes regiones genómicas puede ejercer diferentes influencias en la actividad génica según la secuencia genética subyacente (Moore et al., 2013) .

La metilación global del ADN, el análisis de todo el epigenoma y el análisis de genes candidatos son los tres enfoques principales utilizados para investigar la ADNm (Kurdyukov & Bullock, 2016). La metilación del ADN puede mapearse a nivel global, es decir, a nivel general de metilcitosina -5mC- en el genoma. Por otra parte, los estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS) investigan los niveles de metilación en sitios CpG específicos en todo el genoma, normalmente no tienen hipótesis y examinan hasta cientos de miles de loci en todo el genoma (Stoccoro et al., 2023). Los EWAS revelan las posiciones metiladas diferencialmente (DMP), es decir, sitios CpG con diferencias estadísticamente significativas en los niveles promedio de metilación entre grupos, y las regiones metiladas diferencialmente (DMR), es decir, diferencias en la metilación media del ADN en regiones genómicas que incluyen múltiples sitios CpG consecutivos entre casos y controles. Y, por último, el enfoque del gen candidato tiene

como objetivo investigar los niveles de ADNm en un número limitado de genes basándose en hipótesis previas para validar los hallazgos de EWAS (Stoccoro et al., 2023).

**1.5 Justificación**

Como se ha mencionado previamente, a diferencia de la creencia previa de que las modificaciones epigenéticas eran permanentes y heredables, estudios recientes han demostrado que la regulación epigenética es más dinámica y reversible de lo que se pensaba al depender de la interacción G x E (Molfese, 2011). Por tanto, los mecanismos epigenéticos como la ADNm pueden ayudar a explicar cómo el ambiente puede influir en las funciones neurales y psicológicas. Respecto al TDAH y sus síntomas, la variación de la ADNm y el papel que tiene sobre estos actualmente aún no está claro (Silk et al., 2022).

Desde la Psicología, los avances en el estudio de la ADNm pueden contribuir a una mejor comprensión de la relación entre el ambiente y los procesos psicológicos a lo largo del desarrollo humano. En este sentido, los mecanismos epigenéticos pueden explicar cómo las experiencias adversas pueden aumentar el riesgo de desarrollar trastornos de salud mental. (Perdomo, 2015). Además, la estrecha relación entre la psicología, los estilos de vida y las modificaciones epigenéticas sugiere un cambio de enfoque, reemplazando la causalidad lineal tradicional por una causalidad recíproca en los procesos de desarrollo y evolución (Laland et al., 2010).

Incorporar el estudio del enfoque epigenético, concretamente el estudio de la ADNm resulta relevante para el ámbito de la psicología clínica dado que permite ampliar la comprensión de los mecanismos subyacentes al TDAH desde una perspectiva biopsicosocial. Identificar posibles biomarcadores epigenéticos relacionados con la expresión de síntomas o la respuesta al tratamiento permitiría establecer herramientas objetivas que complementen las actuales estrategias de evaluación clínica. En otras palabras, la epigenética en TDAH puede suponer abrir nuevos caminos hacia la identificación útil de biomarcadores moleculares que permitan plantear diagnósticos más objetivos o predecir una respuesta al tratamiento según los cambios que tengan lugar en los individuos con este TND.

De igual forma, poder comprender como factores ambientales y psicosociales modulan ciertos mecanismos moleculares facilitaría el diseño de intervenciones más personalizadas, preventivas y sensibles al contexto del paciente. Considerando esto, los hallazgos epigenéticos no solo ampliarían el conocimiento teórico del TDAH, sino que también tendría implicaciones prácticas en la mejora de su diagnóstico, predicción de la evolución y la efectividad de las intervenciones psicológicas. Por ello, surge la ADNm como candidata para predecir diagnóstico, evolución y respuesta al tratamiento en el TDAH.

Por último, se pretende cubrir un vacío que hasta el momento no se ha realizado ya que no existen revisiones sistemáticas anteriores que se centren en un enfoque exclusivo de la ADNm en TDAH. Si bien existen revisiones sistemáticas que han explorado como la epigenética actúa en trastornos como el TDAH, por ejemplo, la más recientemente publicada por Meijer et al. (2023) que se centra de igual manera en estudios centrados en la ADNm. Sin embargo, a diferencia de la planteada en el presente escrito, esta se centra especialmente en las conductas externalizantes (como la agresividad), incluyendo una perspectiva más amplia que abarca otras condiciones, sin limitarse a muestras con TDAH.

### 1.6 Objetivos de la revisión sistemática

***Objetivo General***: evaluar la evidencia disponible actual, extraer hallazgos y destacar puntos clave sobre la metilación del ADN exclusivamente en personas diagnosticadas con TDAH, con la finalidad de poder contribuir a la comprensión psicobiológica del trastorno y explorar su posible utilidad como biomarcadores en el ámbito clínico psicológico.

***Objetivos Específicos:***

**OE.1** Identificar y comparar los distintos enfoques de la metilación del ADN en población con TDAH con la finalidad de observar si sus hallazgos interactúan o difieren entre sí, así como, poder evaluar cuál de ellos parece tener mayor impacto en el TDAH.

**OE.2** Identificar las regiones genómicas y patrones de metilación más frecuentemente asociados al TDAH, así como averiguar su posible relación con síntomas específicos (inatención, hiperactividad, impulsividad) o con la evolución de este TND

**OE.3** Analizar en un segundo plano como ciertos factores ambientales como el estrés, la crianza, uso de tratamiento farmacológico o exposición a adversidad temprana modulan cambios en la ADNm en el TDAH.

## 2. MÉTODO

Esta revisión sistemática estudia los distintos enfoques de la metilación del ADN en población con TDAH bajo el marco de referencia de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et. al, 2021).

### 2.1 Tipo de estudio

Este estudio corresponde a una revisión sistemática (RS), una modalidad de investigación secundaria que emplea un método riguroso y estructurado para seleccionar, analizar e interpretar toda la información relevante sobre un tema específico. En concreto, se

trata de un análisis cualitativo, enfocado en estudios que utilizan métodos estandarizados y análisis estadísticos, lo que garantiza una mayor fiabilidad en los resultados, minimizando la influencia de factores externos y asegurando su objetividad (BiblioGuías, 2025)

El marco de investigación se estructura en torno al modelo PICO, a partir del cual se definen los siguientes criterios para responder a la pregunta de revisión:

- Población (P): niños sin límite de edad y adultos con diagnóstico de TDAH
- Intervención (I): evaluación de la metilación del ADN a través del estudio de metilación global del ADN, el análisis de todo el epigenoma y el análisis de genes candidatos
- Comparación (C): no aplicada
- Resultado (O): asociaciones entre los análisis de metilación del ADN y el estado del TDAH y/o las presentaciones clínicas de este trastorno.

**2.2 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda**

Para la selección de los diferentes artículos empleados en la presente revisión sistemática, se comenzó con la realización de búsquedas durante el mes de enero y febrero de 2025 en tres bases de datos científicas de reconocido prestigio: Web of Science, Scopus y Pubmed. Siendo las dos primeras bases de datos multidisciplinares que incluyen publicaciones de diversas disciplinas científicas, y la última una base de datos especializada en ciencias de la salud.

Para optimizar la búsqueda en las bases de datos, se realizó una selección de palabras claves y descriptores en inglés. Una vez localizados los términos clave se formaron tres grupos diferenciados entre sí. En primer lugar, términos para abarcar el diagnóstico de TDAH, en segundo lugar, aquellos términos relacionados con mecanismos epigenéticos y, por último, aquellos términos que nos ayudasen a ampliar resultados en cuanto a biomarcadores específicos relacionados con la ADNm. La búsqueda se llevó a cabo empleando operadores lógicos booleanos, siendo el resultado final para cada una de las bases de datos la recogida en la Tabla 1 (véase Anexo 1). Para seleccionar los artículos, los términos mencionados debían estar presentes en Título/Resumen (abstract).

**2.3 Criterios de elegibilidad**

Para asegurar la relevancia y calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática, se establecieron criterios específicos de inclusión y exclusión que se expondrán a continuación:

Criterios de inclusión:

1. Estudios de investigación científica o empíricos.

2. Estudios centrados en la metilación de ADN, a través del análisis global del ADN, análisis de todo el epigenoma (EWAS) o el análisis de genes candidatos.
3. Estudios que incluyan a participantes de cualquier rango de edad diagnosticados con Trastorno Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) respaldados por el DSM-IV/DSM-5 o por el CIE-11/CIE-10.
4. Estudios publicados en inglés o en español.

Criterios de exclusión:

1. Estudios con modelos animales.
2. Estudios que correlacionen con alteraciones y/o trastornos mentales específicos de las personas con TDAH, como TEA, esquizofrenia, otros trastornos psicóticos o que correlacionen con el consumo de drogas u otras sustancias.
3. Estudios centrados en otros ámbitos de investigación, como estudios genéticos, de neuroimagen, electrofisiológicos o inmunológicos, sin prestar atención a la metilación del ADN.
4. Estudios que se centran en otras poblaciones o poblaciones normativas.
5. Estudios no empíricos, se descartarán revisiones sistemáticas, metaanálisis, libros, resúmenes o informes de casos.

**2.4 Proceso de selección de los artículos**

Para el proceso de selección de los artículos que componen esta revisión sistemática se realizó una exhaustiva búsqueda en las bases de datos mencionadas anteriormente que arrojó un total de 1057 artículos relevantes. La búsqueda se realizó el 13 de febrero de 2025. La criba desde el inicio y hasta el final se realizó por una sola autora. Posteriormente, se importaron todas las referencias obtenidas al gestor bibliográfico *Mendeley*, donde se procedió a eliminar los artículos duplicados, excluyéndose 319 artículos repetidos entre una base de datos y otra. A continuación, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos, basándose en la revisión de los títulos y resúmenes. Como resultado, se descartaron 1042 publicaciones por diferentes causas, se consideraron apropiados 15 estudios para evaluar su idoneidad.

**2.4 Extracción y análisis de datos**

Una vez seleccionados los artículos, se trasladaron los resultados a dos tablas diferentes según el tipo de método epigenético empleado para medir la metilación del ADN. De cada estudio se extrajeron los siguientes datos: referencia del estudio, número de muestra y grupos que la componen (sujetos diagnosticados con TDAH y grupo control), características

demográficas como la edad y el sexo de la muestra, tipo de tejido analizado, tipo de diseño y principales hallazgos encontrados.

## 3. RESULTADOS

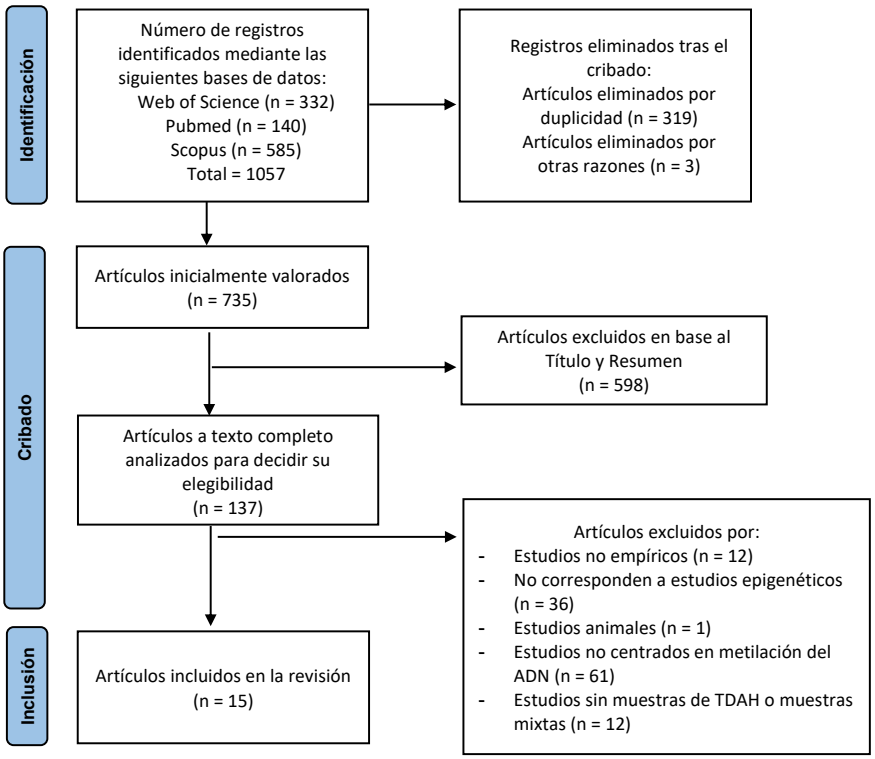
Siguiendo la metodología establecida, a continuación, se expondrán de manera detallada las principales características y hallazgos de los estudios seleccionados, con la finalidad de responder al problema de investigación planteado.

### 3.1 Selección de los estudios

De manera más detallada, se identificaron 140 artículos en PubMed, 585 en Scopus y 332 en Web of Science. Tras la eliminación de 319 duplicados y 3 ítems que no se correspondían a artículos científicos, se realizó una revisión de 735 artículos mediante la evaluación de títulos y resúmenes. A continuación, y con un total de 137 artículos, se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión para la evaluación del texto completo. Finalmente, un total de 15 estudios cumplieron los criterios de inclusión y se incorporaron en la revisión. Todo este proceso de selección de estudios y los criterios de exclusión de los artículos se muestra en el diagrama PRISMA (Figura 1).

**Figura 1**

*Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda de literatura y selección de estudios*.



### 3.2 Características y consideraciones metodológicas generales de los estudios incluidos

Tras una lectura y análisis de cada uno de los artículos se procede a realizar una síntesis narrativa de cada uno de ellos, agrupándolos según el tipo enfoque epigenético evaluado. Cabe mencionar que previamente al análisis de los hallazgos principales, es necesario enfatizar varias cuestiones metodológicas que experimentan los estudios incluidos.

En cuanto a la distribución temporal de los estudios se puede visualizar en la Figura 2 (véase Anexo 2). Se observa que las investigaciones analizadas se publicaron entre el año 2014 y 2023. Generalmente son pocos los estudios publicados cada año, sin embargo, los años en los que se han publicado el mayor número de ellos son en 2016 y 2020 siendo n=3 en cada uno. En 2015, 2017 y 2023 se identificaron n=2 por año. Posteriormente, en los años 2014, 2018 y 2021 se ha reducido a un único estudio por año. Por último, cabe señalar que no se localizaron estudios correspondientes en los años 2019 y 2022.

En cuanto a los diseños de investigación de los estudios, la mayoría de los estudios son de tipo transversal (n=12), sin embargo, un menor número de investigaciones presentan un enfoque longitudinal (n=3). Las muestras que se incluyen variaron de tamaño (véase Anexo 3), desde n=14 (Lambacher et al., 2020) a n= 892 (Walton et al., 2016), con predominancia de varones entre 6 y 23 años. Sin embargo, gran parte de los artículos cuenta con un número de participantes superior a 100, concretamente n=9 (Dadds et al., 2016; Ding et al., 2017; S.-C. Li et al., 2021; Mooney et al., 2020; Park et al., 2015; van Mil et al., 2014; Walton et al., 2016; Wilmot et al., 2016; Xu et al., 2015). Otros tres estudios no superan la cincuentena de participantes (Adriani et al., 2018; Carvalho et al., 2023; Lambacher et al., 2020), mientras que tres restantes sí que lo hacen (Carpentieri et al., 2023; Heinrich et al., 2017; Meijer et al., 2020). Por ende, la actual investigación cuenta con un tamaño muestral medio de 213,13 participantes.

En relación con la variable sexo (véase Anexo 4), se ha analizado si los estudios incluidos informan adecuadamente acerca de la composición de la muestra, con la finalidad de asegurar una interpretación precisa de los hallazgos. En este sentido, todos los estudios establecen diferencias entre género masculino y femenino, a excepción de dos estudios de los cuales la proporción de sexos no se especificó (Heinrich et al., 2017; Lambacher et al., 2020). Se observa una distribución no equitativa entre hombres (n=1966) y mujeres (n=1063), predominando de manera significativa el grupo masculino con un 64,9% frente al femenino que representa un 35,1%.

En cuanto al tipo de tejido utilizado para el análisis epigenético, en la mayoría se analizó en sangre periférica n=6 (Carvalho et al., 2023; Ding et al., 2017; S.-C. Li et al., 2021; Meijer et

al., 2020; Park et al., 2015; Xu et al., 2015) y en saliva o células de hisopo bucal n= 6 (Adriani et al., 2018; Carpentieri et al., 2023; Heinrich et al., 2017; Lambacher et al., 2020; Mooney et al., 2020; Wilmot et al., 2016), n=1 analizó conjuntamente ambos tejidos (Dadds et al., 2016) y en n=2 se extrajo sangre del cordón umbilical (van Mil et al., 2014; Walton et al., 2016). Los estudios de casos y controles fueron los más utilizados n= 8 (Adriani et al., 2018; Carpentieri et al., 2023; Carvalho et al., 2023; S.-C. Li et al., 2021; Meijer et al., 2020; Mooney et al., 2020; Wilmot et al., 2016; Xu et al., 2015).

En cuanto a la distribución geográfica de los estudios, la mayoría de los estudios incluyen muestras de origen europeo, concretamente son n=7 los estudios (Adriani et al., 2018; Carpentieri et al., 2023; Heinrich et al., 2017; Lambacher et al., 2020; Meijer et al., 2020; van Mil et al., 2014; Walton et al., 2016). Por otro lado, n=2 realizan el estudio con muestras de etnia Han china (Ding et al., 2017; Xu et al., 2015), n=2 con muestras de origen estadounidense (Mooney et al., 2020; Wilmot et al., 2016), y los últimos 4 con muestras de origen taiwanés (Li et al., 2021), de Seúl (Park et al., 2015), de origen brasileño (Carvalho et al., 2023) y de origen australiano (Dadds et al., 2016).

En cuanto a la franja etaria, la edad media de los participantes de todos los estudios incluidos fue de 9,23 años, con un amplio rango que abarcó desde los 0 años (van Mil et al., 2014; Walton et al., 2016) hasta los 23 años (Meijer et al., 2020), aunque hubieron 5 investigaciones que solo hicieron mención del rango de edad establecido sin aportar datos suficientes para poder obtener la edad media (Adriani et al., 2018; Carpentieri et al., 2023; Lambacher et al., 2020; van Mil et al., 2014; Walton et al., 2016).

Finalmente, y con el objetivo de recoger las características principales de los estudios incluidos se procede a sintetizar la información de los 8 estudios que recogen la investigación de la metilación de ADN a partir del análisis de genes candidatos (véase Tabla 2) y la información de los 7 estudios restantes que analizan la metilación de ADN a través de lo EWAS (véase Tabla 3)

**Tabla 2**

*Principales características de los estudios que analizan la metilación del ADN a través del análisis de genes candidatos de los estudios incluidos.*

| Referencia | Información sobre el tejido | Tamaño de la muestra | Edad (Media ± DE) | Sexo | Tipo de diseño | Principales hallazgos |
|---|---|---|---|---|---|---|
| van Mil et al. (2014) | Sangre del cordón umbilical | TDAH n= 426 | De 0 a 6 años | Varones n=253 Mujeres n=173 | Diseño longitudinal | Los niveles más bajos de ADNm se asociaron con puntuaciones más altas de síntomas de TDAH, en gran medida por las asociaciones con los niveles de ADNm en las regiones DRD4 y 5-HTT. |
| Lambacher et al. (2020) | Saliva | TDAH n =14 | Entre 6 a 12 años | No especifica | Diseño transversal | Encuentra alteración de la ADNm en la cadena complementaria del gen DAT1. |
| Carpentieri et al. (2023) | Hisopos bucales | TDAH n=60 Control n=15 | Entre 6 y 12 años | Varones n=16 Mujeres n=3 | Diseño transversal | Los cambios epigenéticos que ocurren en el gen DAT1 resultaron ser posibles biomarcadores que pueden ayudar a la validación clínica de una terapia exitosa. |
| Xu et al. (2015) | Sangre periférica | TDAH n=50 Control n=50 | TDAH: 8,3 ± 2,3 Control: 8,1 ± 2,5 | Varones n=80 Mujeres n=20 | Diseño transversal | La metilación del sitio CpG 1 del promotor DRD4 exhibió un patrón considerablemente diferente en niños con TDAH. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Park et al. (2015) | Sangre periférica | TDAH n=102 | 8,9 ± 2,4 años | Varones n=77 Mujeres n=25 | Diseño transversal | Se encontró una asociación positiva entre los niveles de metilación del promotor SLC6A4 y síntomas más graves de TDAH. |
| Dadds et al. (2016) | Saliva y de sangre | N=330 | 8,88 ± 3,18 años | Varones n=254 Mujeres n=76 | Diseño transversal | Un aumento de la metilación de DRD4 se relacionó con los déficits cognitivos/atencionales del TDAH. |
| Ding et al. (2017) | Sangre periférica | TDAH n= 111 | 9,25 ± 2,08 años | Varones n=97 Mujeres n=14 | Diseño longitudinal | Se encontraron alteraciones en DAT1 en la modulación de la respuesta al tratamiento con MPH en el TDAH, principalmente en los síntomas oposicionistas e hiperactivo-impulsivos. |
| Adriani et al. (2018) | Hisopos bucales y sueros | TDAH n=30 Control n=15 | Entre 6 y 14 años | Varones n=25 Mujeres n=5 | Diseño transversal | Hipometilación del ADN en los 6 sitios del gen SLC6A3 en todos los pacientes con TDAH. |

**Tabla 3.**

*Principales características de los estudios que analizan la metilación del ADN a través EWAS de los estudios incluidos.*

| Referencia | Información sobre el tejido | Tamaño de la muestra | Edad (Media ± DE) | Sexo | Tipo de diseño | Principales hallazgos |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mooney et al. (2020) | Saliva | Control n= 213<br>TDAH n= 391 | 9,8 ± 1,4 años | Varones n=388<br>Mujeres n= 216 | Diseño transversal | Se realizan contribuciones relacionadas con posibles biomarcadores periféricos para el TDAH identificando nuevos candidatos sugerentes para perseguir. |
| Carvalho et al. (2023) | Sangre periférica | TDAH n=29<br>Control n=11 | 10,14 ± 1,83 | Varones n=29<br>Mujeres n=11 | Diseño transversal | Se destaca la interacción del metabolismo energético y las vías de estrés oxidativo, además de DNAmAge en pacientes con TDAH. |
| Meijer et al. (2020) | Sangre periférica | TDAH persistente n= 35<br>TDAH remitente n=18<br>Control n= 19 | 11.65 ± 2.75 años | Varones n=52<br>Mujeres n=20 | Diseño transversal | La hipermetilación de APOB y LPAR5 en sangre periférica podría estar asociada con la persistencia del TDAH. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Walton et al. (2016) | Sangre del cordón umbilical | Al nacer n=817<br>Con 13 años n=892 | Entre 7 y 15 años | Varones n=446<br>Mujeres n=446 | Diseño longitudinal | Se identificaron en múltiples ubicaciones genómicas metilación diferencial al nacer que predijeron trayectorias elevadas de síntomas de TDAH entre los 7 y 15 años. Ningún sitio se mantuvo significativo a los 7 años. |
| Wilmot et al. (2016) | Saliva | Grupo 1: TDAH n= 43 y control n=42<br>Grupo 2: TDAH n=10 y control n=10 | Entre 7 y 12 años | Todos varones | Diseño transversal | Se asocia el diagnóstico de TDAH y la ADNm en el gen VIPR2, que está asociado con el ritmo circadiano y con el nivel de actividad en un modelo animal. |
| Li et al. (2021) | Sangre periférica | TDAH n= 126<br>Control n= 72 | 9,2 ± 2,1<br>9,3 ± 2,2 | Varones n=144<br>Mujeres n=54 | Diseño transversal | La hipermetilación en dos sitios CpG en LIME1 y la hipometilación un sitio CpG en SPTBN2 se asociaron con peor rendimiento atencional. |
| Heinrich et al. (2017) | Hisopo bucal | TDAH n=82 | 7,54 ± 0,57 | No especifica | Diseño transversal | Metilación en COMT, BDNF, ANKK1, TPH2, DPP10 asociada a ERPs y síntomas de TDAH. |

### 3.3 Resultados de la síntesis de los estudios

#### *3.3.1 Enfoque metodológicos empleados y su calidad de diseño*

Los estudios incluidos en esta revisión emplearon dos principales enfoques epigenéticos para investigar la ADNm en población con TDAH: el de genes candidatos (n=8) y los EWAS (n=7). Se procede a realizar un análisis comparativo más específico entre ambos enfoques. Las investigaciones de genes candidatos se centran en genes como DAT1/SLC6A3, SLC6A4/5-HTT y DRD4 (Adriani et al., 2018; Carpentieri et al., 2023; Dadds et al., 2016; Ding et al., 2017; Lambacher et al., 2020; Park et al., 2015; van Mil et al., 2014; Xu et al., 2015). Por tanto, el predominio de los enfoques de genes candidatos se centra en las hipótesis dopaminérgica y serotoninérgica del TDAH. Por otra parte, genes como VIPR2 (gen que codifica el Receptor 2 del Péptido Intestinal Vasoactivo), APOB (Apolipoproteína B), LIME1 (Lck Interacting Membrane Adaptor 1), SPTBN2 (Espectrina Beta No Eritrocítica 2), LPAR5 (Receptor 5 del Ácido Lisofosfatídico), COMT, ANKK1 (Repetición Anquirina y Dominio Quinasa 1), entre otros, han sido identificados a partir de los enfoques EWAS (Carvalho et al., 2023; Heinrich et al., 2017; Li et al., 2021; Meijer et al., 2020; Mooney et al., 2020; Walton et al., 2016; Wilmot et al., 2016). Se trata de genes que inicialmente no han sido vinculados al TDAH.

En relación con los hallazgos que se van a exponer en el siguiente apartado, el enfoque de genes candidatos se centra en genes y regiones previamente asociadas al TDAH. Por tanto, estos estudios se caracterizan por su especificidad, no obstante, pueden verse más afectados por sesgos por hipótesis previas. Por otro lado, los EWAS se caracterizan por adquirir una estrategia más exploratoria, no dirigida y a mayor escala en cuanto a regiones y genes de estudio. Por tanto, estos últimos permitirán descubrir nuevas asociaciones sugiriendo que el TDAH puede estar influido por diversas rutas biológicas, más allá de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico tradicionales.

Además, los estudios de genes candidatos presentan muestras de menor tamaño, mientras que los EWAS emplean muestras más grandes, además de complejos métodos estadísticos para controlar falsos positivos. Sin embargo, comparando el tamaño muestral de todas las investigaciones, se aprecia solo una pequeña variabilidad según el tipo de enfoque, es decir, no se trata de una diferencia muestral muy notable. Cabe destacar que el estudio de van Mil et al. (2014) a pesar de ser un estudio de genes candidatos, parte de una muestra notablemente grande (n=426). De la misma forma, el EWAS de Li et al. (2021) utiliza una muestra claramente pequeña (n=19).

En síntesis, puede decirse que los dos enfoques metodológicos de las investigaciones expuestas para el estudio de la ADNm en TDAH resultan ser complementarios. Es decir, mientras que los estudios de genes candidatos refuerzan teorías previas centradas en neurotransmisores, los EWAS permiten indagar en nuevas líneas de investigación más amplias y ofrecen mayor probabilidad de poder identificar nuevos biomarcadores funcionales.

### *3.3.2 Genes y regiones con patrones de metilación alterados asociados al TDAH*

Tras el análisis de los estudios, se determinan un conjunto de regiones genómicas cuyas alteraciones en los patrones de la ADNm se relacionan con la presencia y gravedad de los síntomas del TDAH. Como se ha comentado previamente, se trata de investigaciones que se han centrado en genes relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, así como en otras vías neurotróficas y metabólicas.

En cuanto a los estudios centrados en genes candidatos, resalta el gen DAT1/SLC6A3 y el gen DRD4. Xu et al. (2015) analiza la ADNm comparando 50 niños chinos con TDAH con 50 sujetos control, no se encontraron diferencias en la ADNm para DAT1, sin embargo, para el gen DRD4, sí que se mostró una diferencia significativa en los sujetos con TDAH, es decir, encontró evidencia de metilación diferencial en DRD4, informando de hipermetilación para DRD4 en el grupo con TDAH.

Este hallazgo fue respaldado por Dadds et al. (2016) que al investigar la relación entre la metilación del gen DRD4 y los síntomas del TDAH en niños, demuestra que la metilación de DRD4 está relacionada con la transcripción de este gen y con la manifestación de síntomas de TDAH, sugiriendo que los cambios epigenéticos en DRD4 podrían influir en la expresión de la dopamina y, por ende, en la sintomatología del trastorno. En resumen, Dadds et al. (2016) observó que la hipermetilación de DRD4 se relacionaba con mayores déficits atencionales. Por ello, se confirma el hallazgo de Xu et al. (2015) dado que se observa que la metilación aumentada se asociaría con más síntomas de TDAH.

De manera más extensa, Dadds et al. (2016) encontró que una mayor metilación se asoció con la gravedad de los síntomas del TDAH, por tanto, confirmó la relación entre la regulación epigenética del gen DRD4 y los síntomas del TDAH, sugiriendo que la metilación de este gen influye en el componente cognitivo y atencional del trastorno, pero no con los componentes de hiperactividad/impulsividad. Sin embargo, estos resultados contrastan parcialmente con los hallazgos de van Mil et al. (2014), en un estudio longitudinal con muestras de sangre del cordón umbilical, encontró una relación inversa, es decir, el TDAH se asoció con una menor metilación del gen DRD4, lo que se traduce en una menor transcripción funcional. Es decir, los niveles más

bajos de metilación de ADN se relacionaron con puntuaciones más altas de los síntomas de TDAH. Por lo tanto, ambos estudios de Dadds et al. (2016) y van Mil et al. (2014) coinciden en que las alteraciones epigenéticas en DRD4 están vinculadas al TDAH, pero presentan diferencias en cuanto a si la metilación de este gen lleva a un aumento o disminución de su expresión, cabe destacar que ambas investigaciones miden la ADNm en momentos vitales diferentes.

De manera crítica, la asociación identificada en el estudio de Dadds et al. (2016) presentó una dirección opuesta a la reportada por van Mil et al. (2014). Sin embargo, sus hallazgos fueron consistentes con los de Xu et al. (2015). A pesar de las discrepancias, los tres coinciden en que el grado de metilación de DRD4 se correlaciona significativamente con la gravedad del TDAH. Por otro lado, Carvalho et al. (2023) no pudo confirmar los hallazgos de Xu et al. (2015) dado que no se pudieron replicar los hallazgos previos sobre genes dopaminérgicos (DAT1, DRD4 y DRD5) ya que no se observaron diferencias significativas en la metilación de estos genes.

El gen SLC6A4/5-HTT también se ha visto implicado en diversos estudios, Park et al. (2015) investiga su metilación en relación con las características clínicas del TDAH, además de su asociación con el grosor cortical (CT). Se encontró que la hipermetilación en la región promotora de SLC6A4 se asociaba con peores síntomas clínicos, es decir, mayor hiperactividad e impulsividad y, además, también se asociaba con menor CT en diferentes regiones del cerebro en los niños con TDAH, concretamente en las regiones occipitotemporales derechas. Por tanto, Park et al. (2015) sugiere que una mayor ADNm del promotor SLC6A4 podría provocar una posible disfunción serotoninérgica relacionada con la autorregulación emocional y el control inhibitorio. Sin embargo, cabe mencionar que carece de grupo control.

Otro estudio que encuentra alteraciones respecto a SLC6A4/5-HTT es el de van Mil et al. (2014), el cual coincide con el de Park et al. (2015). Ambos sugieren que la epigenética de la serotonina podría desempeñar un papel en la manifestación de los síntomas. No obstante, estas investigaciones no coinciden en la dirección de sus hallazgos. van Mil et al. (2014) informa que los niveles de metilación del ADN de SLC6A4 se asocian negativamente con las puntuaciones de los síntomas de TDAH de los niños a la edad de 6 años. Por tanto, mientras que van Mil et al. (2014) sugiere que la hipometilación prenatal de SLC6A4 relacionada con el estrés prenatal aumenta el riesgo de TDAH, Park et al. (2015) sugiere que la hipermetilación infantil de SLC6A4 relacionada con el entorno adverso prenatal y posnatal se asocia con ciertos fenotipos de TDAH como la desinhibición conductual y el control deficiente de impulsos.

Continuando con el gen DAT1/ SLC6A3, Adriani et al. (2018), Lambacher et al. (2020) y Carpentieri et al. (2023) se centran en el estudio de este gen, teniendo en cuenta que se trata de una proteína transmembrana que media la recaptación de dopamina en la sinapsis, los tres estudios se centran en la región 5'-no traducida (UTR). Tratándose de un componente clave en la neurotransmisión dopaminérgica.

Adriani et al. (2018) encuentra que, en primer lugar, se identificó una reducción significativa en los niveles de metilación en 6 posiciones CpG específicas dentro de la 5'-UTR del gen SLC6A3 en niños con TDAH, en comparación con los controles sanos. Esta hipometilación podría estar relacionada con una mayor expresión del transportador de dopamina, lo que sugiere un mecanismo epigenético en la regulación de DAT1 y su implicación en el TDAH. Por otro lado, se encontró una conexión entre la metilación de sitios CpG específicos y los autoanticuerpos (AcA) contra DAT, previamente relacionados con el trastorno. Por tanto, este estudio demuestra que la determinación de la ADNm en residuos CpG específicos dentro de la región 5'-UTR de DAT1, junto con la cuantificación de autoanticuerpos anti-DAT, podría ser un biomarcador fiable y robusto para el diagnóstico del TDAH.

Por otro lado, Lambacher et al. (2020) plantea la evaluación de la cadena inversa para monitorear una posible metilación diferencial en las dos cadenas en sujetos con TDAH, es decir, se realiza un nuevo ensayo para los niveles de metilación en la otra hebra, que está justo enfrente de la hebra previamente evaluada en la investigación de Adriani et al. (2018). Al evaluar la cadena inversa se halló que está se correlacionaba negativamente con la original, por lo que se planteó que la cadena opuesta podría estar desmetilada cuando la cadena génica está metilada, y viceversa. Esta es la primera vez que se afirma la importancia de la cadena opuesta y la relación inversa entre hebras complementarias. Tanto Adriani et al. (2018) como Lambacher et al. (2020) refuerzan la idea que DAT1 es un candidato fuerte como biomarcador epigenético del TDAH.

Por otro lado, Carpentieri et al. (2023) plantea que la metilación en sitios CpG específicos dentro de la región 5'-UTR del gen DAT1 podría funcionar como un posible biomarcador novedoso para reconocer tempranamente la eficacia terapéutica sobre la vulnerabilidad psicopatológica, en otras palabras, podría servir como biomarcador para el pronóstico de la gravedad del TDAH o de la eficacia de la intervención. Carpentieri et al. (2023) investiga en una muestra de 60 niños diagnosticados con TDAH sometidos a dos tipos de terapia, la terapia cognitivo-conductual (TCC) o terapia farmacológica con MPH, la metilación y desmetilación de loci CpG individuales en esta región 5'-UTR. En primer lugar, concluye que la metilación de CpG

2 y CpG 6 podría ser un biomarcador discriminatorio para identificar a aquellos sujetos con mejoría clínica dado que se encontraron metilaciones en estos dos sitios en los niños que mejoraron tras la terapia. En segundo lugar, la metilación de CpG 1 podría servir como un biomarcador para identificar a sujetos con TDAH grave y resistente al tratamiento ya que los niños con TDAH grave que no mejoraron tras la terapia se caracterizaron por la metilación de este segundo sitio.

De los resultados obtenidos en este estudio planteado con una intención terapéutica predictiva, se encontró que los cambios en la metilación del 5'-UTR en el gen DAT1/SLC6A3 pueden utilizarse como biomarcador para el pronóstico del TDAH grave inicial. Teniendo en cuenta que cada individuo responde de forma diferente a un tratamiento específico, Carpentieri et al. (2023) sugiere que estos patrones de metilación podrían utilizarse como biomarcadores para monitorizar el resultado o predecir el éxito de una terapia determinada.

Por otro lado, y siguiendo con el pronóstico y respuesta al tratamiento, Ding et al. (2017) encontró que, en los sujetos con TDAH, la metilación del ADN dentro de la región promotora de DAT1 se correlacionaba con la respuesta sintomática al tratamiento con MPH. Demostró que niveles más bajos de metilación en DAT1 se asociaban con una mejor respuesta al tratamiento con MPH, especialmente en síntomas de impulsividad, lo cual, sugiere que el nivel de metilación de DAT1 podría servir como indicador de la respuesta a MPH. En definitiva, los hallazgos de Ding et al. (2017) sugieren que el grado de metilación de DAT1 podría contribuir a la varianza en la respuesta a MPH, en otras palabras, DAT1 podría estar involucrado en la modulación de la eficacia del tratamiento con MPH en el TDAH mediante un mecanismo molecular que influye en la ADNm.

En cuanto a los estudios EWAS, se han identificado genes menos investigados anteriormente, pero de igual forma, relevantes como VIPR2, APOB, LIME1 y SBTN2. Walton et al. (2016) y Wilmot et al. (2016) plantean sus investigaciones con muestras de niños con y sin TDAH de 7 a 12 años (Wilmot et al., 2016), y para evaluar trayectorias de síntomas en una muestra evaluada longitudinalmente (al nacer, a los 7 años y entre los 7 y 15 años) (Walton et al., 2016). Walton et al. (2016) hace uso de muestras de sangre del cordón umbilical y periférica con un diseño longitudinal, a diferencia de Wilmot et al. (2016) que realiza su estudio con muestras de saliva en niños utilizando un diseño de caso-control y transversal. Entre estas dos investigaciones no se llega a un consenso respecto a la metilación diferencial en VIPR2.

Este gen VIPR2 se expresa en todo el sistema nervioso central y periférico, y se ha vinculado a trastornos del estado de ánimo y regulación del ritmo circadiano. Concretamente,

Wilmot et al. (2016) encontró que las sondas en VIPR2 mostraron una metilación de CpG más baja en la saliva de niños con TDAH que los niños control. Es decir, halló hipometilación en VIPR2 en niños con TDAH.

Por otro lado, Walton et al. (2016) halló que la ADNm al nacer diferenciaba las trayectorias del TDAH en múltiples ubicaciones genómicas, se detectaron sondas ubicadas en la vecindad de genes implicados en procesos peroxisomales (PEX2), en el desarrollo del tubo neural (SKI), en la discapacidad intelectual (ST3GAL3), así como una sonda ubicada en un gen previamente asociado con el TDAH (ZNF544). Cabe aclarar que una sonda es una secuencia de ADN de cadena simple que se utiliza para encontrar su secuencia complementaria en el genoma de una muestra. Tras el análisis a los 7 años transcurridos, estos hallazgos no se confirmaron dado que ninguna de las sondas continuaba metilada.

Por tanto, Walton et al. (2016) establece parcialmente que los mecanismos epigenéticos relacionados con procesos específicos del neurodesarrollo, como el desarrollo del tubo neural y los mecanismos peroxisomales, están implicados en la sintomatología del TDAH. Se aporta nuevas perspectivas sobre los marcadores de riesgo epigenéticos longitudinales para el TDAH.

Respecto a los procesos peroxisomales, ambos estudios coinciden ya que Walton et al. (2016) respalda la participación de mecanismos relacionados con la oxidación de ácidos grasos en el TDAH como también informa Wilmot et al. (2016). Los peroxisomas son estructuras celulares clave en el metabolismo de los ácidos grasos omega-3, en especial en la conversión del ácido alfa-linolénico en ácido docosahexaenoico (DHA). Se trata de un ácido graso crucial para el desarrollo cerebral dado que presenta un papel fundamental en la estabilidad de los circuitos corticales y en sistemas de neurotransmisión como la dopamina y la serotonina. Este hallazgo en ambos estudios sugiere que la ADNm en genes relacionados con la función peroxisomal podría contribuir a la aparición del TDAH al afectar la síntesis de DHA.

Siguiendo con otro EWAS planteado, Meijer et al. (2020) investiga la ADNm en el TDAH persistente y sus rasgos asociados. Se centró en identificar patrones epigenéticos relacionados con la aparición y persistencia del TDAH. Al comparar un grupo con TDAH persistente, TDAH remitente y grupo control, no se encontraron diferencias significativas en la metilación de sitios CpG individuales entre los sujetos. Sin embargo, se identificaron diferencias en DMR, los genes APOB y LPAR5, relacionados con la señalización del colesterol, mostraron hipermetilación en el TDAH persistente en comparación con el remitente. Además, varios sitios CpG se metilaron de forma diferencial entre los participantes con TDAH persistente y los controles sanos. De igual manera, se hallaron 18 sitios CpG metilados diferencialmente asociados a rasgos impulsivos e

insensibles. Meijer et al. (2020) demostró que la hipermetilación en APOB y LPAR5 en sangre periférica podría estar asociada con el TDAH persistente. Cabe aclarar que APOB es la lipoproteína primaria que se encuentra en la superficie de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que transporta ácidos grasos y colesterol por todo el cuerpo (Dashti et al., 2011).

Cabe aclarar que en este estudio de Meijer et al. (2020), los sitios de metilación de ADN diferencial observados tampoco se superpusieron con ninguno de los pocos EWAS publicados para el TDAH (Wilmot et al., 2016; Walton et al., 2016). Sin embargo, el hallazgo más significativo de Meijer et al. (2020) apunta al metabolismo de los ácidos grasos en el TDAH persistente, y de igual forma, Walton et al. (2016) y Wilmot et al. (2016) también indicaron que los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos y las vías de oxidación de los ácidos grasos se metilan de forma diferencial en participantes con TDAH en comparación con controles sanos. Los tres estudios sugieren que más allá de los neurotransmisores clásicos, otras rutas biológicas pueden estar involucradas en la persistencia del trastorno.

Siguiendo con otro EWAS, Li et al. (2021) identificó metilación diferencial en los genes LIME1 y SPTBN2. Estos genes están implicados en procesos de comunicación y estabilidad neuronal, respectivamente. En esta investigación se reveló que la metilación del ADN en 2 sitios CpG en LIME1 y 1 sitio CpG en SPTBN2 se asocia con déficits de atención en niños, aunque no con el diagnóstico formal de TDAH. En otras palabras, Li et al. (2021) no encontró una correlación directa entre la ADNm y el diagnóstico de TDAH, sin embargo, sí se halló una fuerte correlación entre los niveles de metilación y el rendimiento atencional, evaluado mediante la Prueba de Rendimiento Continuo de Conners (CPT) (Conners, 1985), un test neuropsicológico que mide atención sostenida e impulsividad. Por tanto, Li et al. (2021) no asocia directamente la ADNm con el diagnóstico de TDAH, pero sí identifica posibles biomarcadores epigenéticos vinculados a déficits de atención, lo que podría resultar útil en el ámbito clínico como apoyo en el diagnóstico funcional.

Siguiendo con los enfoque EWAS, uno más innovador fue el estudio realizado por Heinrich et al. (2017) que se centra en los síntomas principales del TDAH como la atención, el control cognitivo y la motivación relacionándolos con marcadores ERPs (potenciales relacionados con eventos) y perfiles de metilación del ADN. Este estudio emplea mediciones neurofisiológicas como los ERPs para evaluar conjuntamente la ADNm, el rendimiento en tareas de refuerzo y control atencional, así como la actividad eléctrica cerebral. Heinrich et al. (2017) proporciona con esta investigación un puente entre modificaciones moleculares y el funcionamiento neuropsicológico en niños con síntomas de TDAH.

Evaluando transversalmente las asociaciones entre las calificaciones dimensionales de la conducta del TDAH, las medidas funcionales, como el rendimiento y la actividad eléctrica cerebral, y la ADNm, Heinrich et al. (2017) encontró que una menor orientación atencional, déficits en el control inhibitorio y alteraciones en el procesamiento motivacional parecen caracterizar a los niños con síntomas de TDAH ya en la edad escolar temprana. Además, estos fenómenos se correlacionaron con patrones de metilación en genes específicos. Entre los que destacan sitios CpG asociados a genes del sistema dopaminérgico como COMT y ANKK1, y del sistema neurotrófico, como BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y NGFR (receptor del factor de crecimiento nervioso).

Las asociaciones de sondas vinculadas a genes del sistema dopaminérgico como COMT y ANKK1 en esta investigación de Heinrich et al. (2017) respaldaron aún más la idea de que el sistema dopaminérgico se ve afectado en el TDAH. La COMT es fundamental para la señalización de monoaminas en el sitio de las sinapsis corticales. El gen BDNF y el gen NGFR pertenecen a la familia de las neurotrofinas. Intervienen en el desarrollo, la plasticidad y la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas, y podrían desempeñar un papel importante en el aprendizaje y la memoria, así como en las funciones cognitivas. Por tanto, estos genes están implicados en funciones críticas para el desarrollo cognitivo, la plasticidad sináptica y la modulación de la respuesta emocional, lo que los posiciona como posibles moduladores moleculares de la atención, la memoria y el control conductual en TDAH.

Heinrich et al. (2017) también identificó asociaciones respecto al gen DPP10 codificante de la dipeptil peptidasa 10, se trata de un gen que influye en la expresión de canales de potasio dependientes de voltaje. La función del canal de potasio puede afectar el tono dopaminérgico y, por lo tanto, puede estar involucrada en el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia, el autismo y el TDAH. Además, se obtuvo una asociación entre los sitios CpG en el gen TPH2, el cual codifica la triptófano hidroxilasa, clave en la síntesis de serotonina.

En cuanto a VIPR2, Heinrich et al. (2017) no pudo confirmar los hallazgos del estudio de casos y controles de Wilmot et al. (2016). Heinrich et al. (2017), Wilmot et al. (2016) y Walton et al. (2016) se alinean encontrando asociaciones entre los patrones de metilación y TDAH. Sin embargo, el primero integra datos de neuroimagen (ERPs) como novedad para indagar acerca del impacto funcional de la metilación en la actividad cerebral.

### *3.3.3 Influencia de los factores ambientales sobre la metilación del ADN*

Diversos estudios que componen esta RS han destacado que la ADNm puede verse afectada no solo por factores genéticos, sino también por factores ambientales tempranos,

poniendo énfasis en la interacción ambiente y genética para el desarrollo de este trastorno. Uno de los principales estudios que más aportan en este sentido es el de van Mil et al. (2014), el cual, buscaba establecer si los niveles de ADNm estaban asociados con la aparición de síntomas de TDAH a la edad de 6 años. Esta investigación encontró que niveles más bajos de ADNm del gen DRD4 y del gen SLC6A4/5-HTT, evaluados al nacer, se asociaban con una mayor sintomatología de TDAH a los 6 años.

En otras palabras, van Mil et al. (2014) sugiere que la hipometilación prenatal de SLC6A4 relacionada con el estrés prenatal aumenta el riesgo de TDAH. Por tanto, la exposición prenatal a factores ambientales, como el estrés materno o condiciones adversas, podría programar biológicamente al niño hacia un fenotipo de mayor vulnerabilidad psicopatológica a través de mecanismos epigenéticos. Sugiriendo de esta manera, una vulnerabilidad influida por el entorno prenatal.

Del mismo modo, cabe destacar dentro de este objetivo el estudio de Mooney et al. (2020), el cual representa el primer análisis epigenético a gran escala en niños con TDAH que integra tanto metilación del ADN como factores genéticos, utilizando loci de rasgos cuantitativos de metilación (mQTLs) y puntuaciones de riesgo poligénico (PRS). Con una muestra de 391 niños con TDAH, se identificaron asociaciones entre la ADNm y el TDAH, aunque ninguna alcanzó significación a nivel de todo el genoma. Mooney et al. (2020) observó un efecto específico del sexo en la metilación de VIPR2. Se observó hipometilación en varones con TDAH e hipermetilación en mujeres. Los varones con TDAH tuvieron una metilación más baja en comparación con los varones del grupo control, mientras que las mujeres con TDAH tuvieron niveles de metilación más altos que el grupo control.

Además, Mooney et al. (2020) identificó posibles biomarcadores periféricos en DMPs sugerentes. Se identificaron DMPs en genes como SLC7A8, que codifica la proteína transportadora de aminoácidos neutros de tipo L y MARK2, que codifica una proteína kinasa que perteneciente a la familia Par-1, ubicados en regiones reguladoras de sus respectivos genes. SLC7A8 es un transportador de aminoácidos, implicado en la homeostasis y toxicidad de metales pesados, sugiriendo una posible vía de vulnerabilidad epigenética mediada por la exposición ambiental. Por otro lado, MARK2 está implicado en la polaridad celular y el crecimiento neuronal. Ambas DMPs mostraron relación con polimorfismos de nucleótido único (SNPs) cercanos, lo que sugiere una interacción entre genética y epigenética. Dado que los SNPs son variaciones de una secuencia de ADN que ocurre cuando se altera un solo nucleótido de la

secuencia de referencia, esto refuerza la idea de que la ADNm no es un proceso aislado, sino fuertemente dependiente de la genética y el ambiente.

De igual manera, Mooney et al. (2020) identificó una DMP significativamente asociada con el riesgo poligénico (PRS) para el TDAH, detectando que un mayor PRS se vinculaba con una metilación reducida en un sitio promotor bivariado para GART y SON. Este último relacionado con el desarrollo neurocognitivo y rendimiento académico, reforzando la idea que la existencia de una vía epigenética que conecta la carga genética con trayectorias educativas y de desarrollo en sujetos con TDAH. Asimismo, encuentra evidencia acerca de una colocalización significativa entre mQTLs y variantes genéticas asociadas al TDAH, lo que sugiere que muchas de estas variantes podrían ejercer su efecto a través de la regulación epigenética. Es decir, la regulación epigenética podría ser un mecanismo clave a través del cual actúan muchas variantes genéticas asociadas a este trastorno. El estudio de Mooney et al. (2020) demuestra que la ADNm periférica está asociada tanto con el TDAH como con su carga genética, posicionando a ciertos sitios y genes como potenciales biomarcadores o mediadores moleculares.

En cuanto a la investigación más reciente EWAS, Carvalho et al. (2023) se centra en la búsqueda de una firma epigenética específica del TDAH en niños. Además, examina la relación entre la ADNm y la edad biológica estimada mediante metilación (DNAmAge). Esta investigación no identifica una firma epigenética clara del TDAH, es decir, no pudo establecer un perfil diferenciado de los sujetos con TDAH del grupo control.

Sin embargo, Carvalho et al. (2023) sí que consiguió revelar alteraciones en genes implicados en la respuesta al estrés oxidativo. Concretamente, encuentra alteraciones en vías ontológicas como por ejemplo, en las vías de señalización mTOR y mitofagia, las cuales, están directamente relacionadas con el control del estrés oxidativo y el metabolismo energético celular. Esto apunta a una posible relación entre TDAH, el estrés celular y la función mitocondrial.

En conclusión, Carvalho et al. (2023) no identificó biomarcadores epigenéticos concluyentes para el TDAH, pero plantea nuevas hipótesis sobre el papel de las vías metabólicas y del estrés oxidativo en el trastorno. Sugiere que la aceleración epigenética de la edad podría estar vinculada a la función cognitiva en TDAH y destaca la complejidad multifactorial del TDAH y la dificultad de establecer perfiles epigenómicos distintivos para este trastorno.

## 4. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática ofrece el análisis de 15 investigaciones que han estudiado la epigenética a través de la ADNm en población con TDAH. El objetivo de esta investigación es aportar una visión más completa de la evidencia actual sobre la ADNm exclusivamente en personas diagnosticadas con TDAH, con la finalidad de identificar hallazgos significativos que permitan contribuir a una mejor comprensión psicobiológica del trastorno, poder llevarlo al terreno del diagnóstico clínico y explorar su posible utilidad como biomarcadores en el ámbito clínico psicológico.

Una vez analizados los resultados y con el objetivo de identificar patrones de ADNm asociados con la sintomatología del trastorno, su evolución en el tiempo y la respuesta al tratamiento, los resultados de esta revisión evidencian que la regulación epigenética en el TDAH es una hipótesis respaldada con hallazgos notables, pero aún en desarrollo. Los estudios de genes candidatos como los EWAS aportan datos relevantes sobre la implicación de la ADNm en la etiopatogenia del TDAH.

Previamente a comentar los objetivos de esta presente RS, cabe mencionar las diferencias en cuanto a las características metodológicas de los estudios incluidos, resulta necesario destacarlas dado que condicionan tanto la aplicabilidad como la interpretación de los resultados. En primer lugar y en cuanto a la variabilidad en el tipo de tejido biológico analizado y teniendo en cuenta la inaccesibilidad sobre muestras cerebrales en estudios humanos, los estudios de metilación se ven obligados a acudir a tejidos periféricos como los usados en los estudios presentes en esta RS. El uso de sangre periférica, del cordón umbilical o saliva son ejemplos presentes en estos estudios. Sin embargo y como Champagne & Curley (2009) establecieron es conveniente tener presente que los cambios epigenéticos pueden ser específicos del tejido, por lo que se debe tomar con cautela los hallazgos encontrados.

En segundo lugar y en cuanto a las características sociodemográficas de las muestras incluidas, se puede decir que gran parte de los estudios hacen uso de muestras grandes, sin embargo, la mayoría de los individuos que componen las muestras son niños y jóvenes, por tanto, la representatividad de la población general se puede ver limitada. De igual forma, el porcentaje de hombres versus mujeres es también mayor en todos los estudios (64,90% frente un 35,10%). Al tratarse de un TND más presente en el género masculino (Collantes et al., 2015), puede deberse a algo difícilmente inevitable en estudios centrados en el TDAH.

En tercer lugar y en cuanto a la variabilidad de la situación geográfica de los estudios incluidos se puede decir que al proceder de lugares tan diferentes como es Europa, Asia y

América Latina, y teniendo en cuenta que la ADNm puede verse afectada por factores socioculturales, ambientales y dietéticos como diversos estudios han establecido (Feil, 2006; Rijlaarsdam et al., 2017), los hallazgos expuestos deben tomarse con cautela.

Finalmente, cabe mencionar que, de las 15 investigaciones, 7 estudios carecen de grupo control y solamente 3 son los estudios que presentan un diseño longitudinal, lo que disminuiría la fiabilidad de la investigación, por consiguiente y teniendo en cuenta lo comentado acerca de la poca diferenciación de los sujetos en cuanto a rango de edad, sexo o país de origen, se debe tomar con cautela la generalización de los resultados obtenidos.

Continuando con la intención de aportar un análisis crítico y detallado de los resultados y en cuanto al primer objetivo, se puede establecer que mientras que unos permiten indagar y confirmar hipótesis previas en cuanto a los genes y neurotransmisores ya asociados con este trastorno (n=8) como la 5-HT y la DA, otros permiten indagar en nuevos hallazgos y ampliar resultados nuevos (n=7). Desde una perspectiva aplicada, ambos enfoques ofrecen contribuciones distintas y complementarias.

Los EWAS permiten identificar patrones de ADNm en todo el genoma sin centrarse en genes candidatos, aportando una visión más global de la epigenética en el TDAH y, evitando de esta manera sesgos relacionados con hipótesis previas, por otro lado, el enfoque de genes candidatos es útil para afinar la comprensión de rutas biológicas ya conocidas y puede ser más fácilmente trasladable a la práctica clínica en términos de biomarcadores dirigidos.

Sin embargo, cabe resaltar que los EWAS son investigaciones que requieren mayores recursos metodológicos. Se considera importante mencionar que las características metodológicas de los EWAS hacen que las replicaciones de sus hallazgos sean más limitadas. Por ello, el enfoque de genes candidatos puede considerarse como uno de los enfoques con menos limitaciones. Por ejemplo, estudios EWAS como los de Walton et al. (2016) o Wilmot et al. (2016), aportan una visión más global para detectar nuevos genes candidatos y poder generar hipótesis para futuras investigaciones. Aunque su replicabilidad e implementación clínica es más compleja a corto plazo, presentan el potencial de conducir a descubrimientos de gran valor en fases más avanzadas del desarrollo de biomarcadores.

Por tanto, la combinación de ambos enfoques en el estudio de la ADNm en TND tan frecuentes como el TDAH (Iváñez et al., 2015; Ron et al., 2015; Sardans et al., 2015), podría representar un camino más sólido. Estudios híbridos, como el de Heinrich et al. (2017), que integran datos epigenéticos con medidas neurofisiológicas y conductuales, muestran el valor de utilizar estrategias metodológicas más integradoras. Esto permitiría no solo identificar patrones

moleculares de riesgo, sino también vincularlos con perfiles cognitivos y funcionales específicos. En síntesis, esta RS resalta la complementariedad de ambos enfoques para estudiar la ADNm, mientras que el enfoque de genes candidatos permite confirmar hallazgos relacionados con teorías previas centradas en neurotransmisores, los EWAS permiten abrir nuevas líneas de investigación posibilitando llegar a descubrimientos no dirigidos.

En lo que respecta al segundo objetivo, poder plantear que la epigenética actúa como puente entre la vulnerabilidad genética y los factores ambientales adquiere relevancia ante la coincidencia de resultados que sugieren que la ADNm podrían modular la expresión de genes relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica (Carpentieri et al., 2023; Lambacher et al., 2020; Xu et al., 2015), serotoninérgica (Park et al., 2015; van Mil et al., 2014), la respuesta al estrés (Carvalho et al., 2023) y el grosor cortical (Park et al., 2015).

Son 7 los estudios que ofrecen alteraciones en la metilación de genes clave como DRD4, DAT1/SLC6A3 y SLC6A4/5-HTT (Adriani et al., 2018; Carpentieri et al., 2023; Carvalho et al., 2023; Dadds et al., 2016; Lambacher et al., 2020; van Mil et al., 2014; Xu et al., 2015), tratándose de genes clave en las vías dopaminérgica y serotoninérgica, fundamentales para el control de impulsos y la regulación emocional. Aunque algunos hallazgos apuntan en direcciones opuestas, todos sugieren que la metilación de estas regiones puede estar relacionada con la sintomatología del TDAH.

Concretamente, el estudio de van Mil et al. (2014) pone sobre la mesa la importancia del gen SLC6A3/DAT1 como explicación para la patogénesis del TDAH. Teniendo en cuenta que DAT1 es crucial para la recaptación de DA, se ha propuesto que la expresión diferencial del gen DAT1, con las consiguientes alteraciones de la DA basal, explica la patogénesis del TDAH. De igual forma, Adriani et al. (2018) encuentra que la hipometilación de la región 5'-UTR de DAT1 sugiere una mayor expresión del gen, lo que podría influir en el desarrollo de los circuitos neuronales involucrados en la atención y el control de impulsos. Por tanto, Adriani et al. (2018) aporta un nuevo enfoque respecto al TDAH ya que ofrece nueva información acerca de un nuevo biomarcador potencialmente útil para el diagnóstico y/o pronóstico de este trastorno, y lo hace introduciendo una dimensión inmunológica como novedad al estudio de la epigenética.

Asimismo, Dadds et al. (2016) refuerza la implicación del gen DRD4, aunque tampoco ofrece una dirección consistente con van Mil et al. (2014). A pesar de las diferencias expuestas, coinciden en que este gen dopaminérgico juega un papel relevante en la sintomatología del TDAH, aunque el mecanismo exacto y su funcionalidad epigenética siguen sin estar del todo claro. Por tanto, no se puede determinar cómo los cambios descritos de DRD4 afectan a la

función dopaminérgica y la sintomatología del trastorno. De igual forma que Dadds et al. (2016) y Van Mil et al. (2014), Xu et al. (2015) establece que es probable que la regulación epigenética del DRD4 influya en la sintomatología del TDAH.

En cuanto a la vía serotoninérgica, Park et al. (2015) muestra que la hipermetilación del promotor del gen SLC6A4/5-HTT podría reducir la síntesis de serotonina cerebral, lo que podría afectar la inhibición conductual y manifestarse aumentando tanto síntomas hiperactivos-impulsivos como más errores de comisión en niños con TDAH. Este hallazgo se interpreta desde el rol inhibitorio central de la serotonina en el control de la conducta.

A pesar de que el estudio de Park et al. (2015) no cuenta con grupo control y presenta una muestra pequeña para poder determinar si la influencia de la metilación del promotor SLC6A4 en los síntomas clínicos y el CT es específica de los pacientes con TDAH, sus hallazgos refuerzan la idea de que la epigenética de la serotonina podría influir en el neurodesarrollo del TDAH.

Como ya se comentado previamente, la diferencia metodológica en el tipo de tejido y momento de medición podría explicar la falta de coincidencia con estudios como el de Park et al. (2015), que usó sangre periférica de niños en edad escolar, mientras que van Mil et al. (2014) usó muestras de sangre de cordón umbilical en recién nacidos. La metilación detectada al nacer refleja una etapa previa a influencias ambientales posnatales, mientras que la metilación detectada en infancia se verá influenciada a factores como el estrés, la crianza o la alimentación (Moore et al., 2013). De igual manera, la discrepancia expuesta en los estudios de van Mil et al. (2014) y Dadds et al. (2016) resalta la necesidad de considerar factores como el momento del desarrollo, el tejido analizado y las diferencias metodológicas al interpretar los hallazgos. A pesar de estas discrepancias, se refuerza la hipótesis de que los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico están implicados epigenéticamente en la fisiopatología del TDAH.

En cuanto a los estudios del epigenoma completo (EWAS), la falta de replicabilidad del estudio longitudinal de Walton et al. (2016), tras los 7 años transcurridos, pone en duda la validez y fiabilidad de esta investigación, a pesar de haber incluido una muestra tan grande en su investigación. Precisamente por ello, esta diferencia respecto a los patrones de metilación entre el nacimiento y los 7 años pueden reflejar diferencias en las exposiciones ambientales a ambas edades o influencias genéticas del desarrollo que se han reportado para los síntomas del TDAH. En cuanto al estudio de Wilmot et al. (2016), se puede observar que hay una muestra muy pequeña y solo consta de niños varones, por ello, sus resultados se deben tomar con cautela.

Por otro lado, Meijer et al. (2020) destaca vías relacionadas con el metabolismo del colesterol y la señalización celular, sugeridas como relevantes para la persistencia del TDAH. Se observó varias asociaciones entre la ADNm y el trastorno/rasgo, potencialmente significativas para el TDAH y los rasgos conductuales relacionados. Por tanto, Meijer et al. (2020) sugiere que la señalización y el metabolismo del colesterol podrían ser relevantes para la aparición o la persistencia del TDAH.

Siguiendo con la falta de consistencia, Walton et al. (2016) no replicó la metilación diferencial en DRD4 reportada por Xu et al. (2015), lo que como se ha mencionado, podría deberse a diferencias metodológicas, poblacionales o tipo de tejido analizado. Lo mismo sucede con el estudio de Li et al. (2021) que no replicó hallazgos previos en genes como SLC6A4, DRD4 o VIPR2, probablemente por estas mismas razones. A diferencia de los estudios que encontraron marcadores de ADNm en varios genes, incluyendo el gen transportador de serotonina SLC6A4/5-HTT(Park et al., 2015; van Mil et al., 2014), DRD4 y VIPR2 (Wilmot et al., 2016), el estudio de Li et al. (2021) no identifico los marcadores de ADNm mencionados.

De igual forma, los estudios de Heinrich et al. (2017), Wilmot et al. (2016) y Walton et al. (2016), además de confirmar la asociación entre patrones de metilación y TDAH, extienden la interpretación más allá del diagnóstico. Heinrich et al. (2017) vinculó directamente la ADNm con la actividad cerebral funcional, encontrando asociaciones entre perfiles epigenéticos y el control cognitivo, la motivación y el rendimiento atencional, integrando medidas de ERPs en niños con TDAH. Este estudio proporciona evidencia de que la ADNm está asociada con alteraciones funcionales cerebrales, especialmente en dominios clave como la atención, el control inhibitorio y la motivación, que constituyen ejes sintomáticos del TDAH. Genes como COMT, BDNF, NGFR y TPH2 se relacionaron con estas funciones cognitivas, lo que apoya la hipótesis de que la ADNm puede contribuir a las diferencias individuales en el rendimiento neurocognitivo.

Por tanto, la integración de datos epigenéticos con medidas neuropsicológicas/neurofisiológicas refuerzan la idea de que los perfiles de ADNm pueden ser relevantes no solo como biomarcadores diagnósticos, sino también como indicadores del funcionamiento cognitivo y emocional en el marco clínico.

En síntesis y evaluando la evidencia disponible para su consideración como posible herramienta complementaria para el diagnóstico, predicción de respuesta al tratamiento y diseño de intervenciones personalizadas, cabe destacar que a pesar de que la investigación

epigenética se encuentra en pleno auge de estudio, varias investigaciones son las que sugieren hallazgos potenciales para el desarrollo de biomarcadores moleculares funcionales.

En cuanto al tercer objetivo y teniendo en cuenta lo mencionado, algunas son las investigaciones que plantean de manera directa esta posible aplicación, por ejemplo, Ding et al. (2017) propone el uso de la ADNm como herramienta para predecir la respuesta terapéutica. Al encontrarse que menores niveles de metilación de DAT1 se asociaron con una mejor respuesta al MPH, en especial en síntomas de hiperactividad e impulsividad, los investigadores sugieren que la ADNm podría usarse como predictor biológico de eficacia farmacológica.

De igual modo, el estudio de Carpentieri et al. (2023) y sus hallazgos permitieron plantear que distintos perfiles de metilación en la región 5'-UTR del gen DAT1 podrían utilizarse para identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de responder favorablemente a la intervención, tanto farmacológica como psicológica. Asimismo, planteó la posibilidad de que ciertos patrones de metilación podrían predecir casos más resistentes o graves. Por otro lado, Li et al. (2021) permite plantear la posibilidad de poder detectar déficits cognitivos específicos haciendo uso de perfiles de metilación y mediante la evaluación con pruebas neuropsicológicas.

Por otro lado, Mooney et al. (2020) introduce la novedad de analizar efectos poligénicos teniendo en cuenta el sexo de los sujetos. Identifica nuevos candidatos como VIPR2, con hipometilación en varones e hipermetilación en mujeres con TDAH, lo que podría explicar inconsistencias entre estudios no estratificados por sexo. Este hallazgo sugiere que los perfiles de ADNm pueden diferir por sexo y tener implicaciones clínicas diferenciadas. Además, permite identificar nuevos candidatos como SLC7A8, MARK2, GART y SON que permitirían abrir nuevos hipótesis de estudio a considerar. Por tanto, Mooney et al. (2020) permiten plantear la idea de que profundizar en el estudio de la ADNm en el TDAH permitiría avanzar en la identificación de biomarcadores y potenciales mecanismos patológicos en este tipo de trastorno.

Por el contrario, Carvalho et al. (2023) no pudo establecer una firma epigenética clara del TDAH, lo que refuerza la idea de que los cambios epigenéticos en este TND pueden ser sutiles o variables dado que no se pudo establecer un perfil diferenciado de los sujetos con TDAH del grupo control. Sin embargo, detectaron alteraciones en vías biológicas como las vías de señalización de mTOR y la mitofagia. La vía mTOR es una vía de señalización molecular básica en la regulación del metabolismo energético, la proliferación y la diferenciación celular, así como en la modulación del sistema inmune y los mecanismos de autofagia (Wataya-Kaneda, 2015). Esto apunta a que experiencias acumuladas de estrés a lo largo de la vida podrían dejar una huella epigenética en vías biológicas asociadas a la regulación emocional, la atención y el

autocontrol. Por tanto, la metilación de sitios implicados en vías asociadas con el metabolismo energético y el estrés oxidativo podría ser un posible biomarcador en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con TDAH.

En síntesis, las investigaciones de la actual RS han demostrado que la ADNm puede influir en la expresión de genes relacionados con la regulación de la dopamina y serotonina, ambos neurotransmisores clave en el TDAH y de los cuales ya se ha ido obteniendo diversos hallazgos a partir del estudio de la etiología del TDAH. Además, se plantea la idea de que factores ambientales pueden alterar la manifestación del trastorno, lo que conlleva implicaciones tanto para su evaluación como para el diseño de intervenciones psicológicas más personalizadas. No obstante, y como se ha iniciado el presente apartado, es de vital importancia considerar las limitaciones actuales que dificultan la generalización de estos hallazgos.

Los hallazgos de los diferentes estudios incluidos en el presente escrito representan pequeños avances hacia un enfoque de medicina personalizada en salud mental, en el cual, la psicología podría llegar a integrar aquellos indicadores biológicos que permitan precisar su intervención. De igual forma, para el ámbito clínico psicológico resultaría especialmente interesante integrar esta perspectiva práctica dado que permitiría diseñar intervenciones más centradas en las perfiles individuales de los pacientes.

Siguiendo en esta línea y en cuanto a los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la ONU y enmarcando la presente revisión sistemática dentro del Objetivo 3, Salud y Bienestar, cuyo propósito es “garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades” (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, n.d.). Se enmarca en este objetivo ya que esta RS pretende contribuir a la comprensión de la ANDm en población con TDAH, pudiendo ampliar el conocimiento de una forma más precisa y dinámica acerca de los orígenes de este TND. Esta investigación posibilitaría poder avanzar en la prevención, diagnóstico temprano e intervención más personalizada, pudiendo mejorar de esta manera la salud mental desde edades tempranas.

De igual manera, poder plantear intervenciones más personalizadas gracias a la investigación epigenética permitiría desarrollar estrategias más justas y efectivas, reduciendo de esta manera el estigma social asociado a neurodivergencias más comunes. Asimismo, permitiría mejorar el acceso justo e imparcial a servicios de salud mental adaptados a diferentes perfiles neurocognitivos. Por tanto, esta perspectiva permitiría contribuir al diagnóstico temprano, además de posibilitar diseñar estrategias de intervención personalizadas y preventivas, lo que se traduciría en mejoras concretas en la atención clínica de este trastorno,

así como en la reducción del impacto que el TDAH tiene a lo largo de ciclo vital. Teniendo en cuenta que el TDAH tiene manifestaciones desde la infancia hasta la edad adulta, poder comprender las raíces epigenéticas de este trastorno podría significar un impacto positivo en la calidad de vida de las personas que lo presentan. De esta manera, se busca promover un modelo de salud más justo, inclusivo y accesible de manera universal promovidos por la Agenda 2030.

## 5. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Desde la perspectiva clínica, los resultados invitan a tener en cuenta el perfil epigenético como posible indicador complementario para el diagnóstico y pronóstico del TDAH. Sin embargo, su uso clínico aún está lejos de ser viable dado que los resultados en esta revisión abren vías hacia poder aplicar una psicología más integradora, pero los hallazgos son tan limitados y diversos que se necesita seguir ampliando esta perspectiva con estudios que apliquen muestras más grandes y empleen metodologías comunes.

En cuanto a los distintos enfoques usados para el estudio de la ADNm, cabe destacar que no existe un enfoque superior de forma clara, sino que cada uno aporta ventajas distintas dependiendo del objetivo del estudio. Mientras los genes candidatos profundizan en mecanismos conocidos con mayor precisión, los EWAS abren nuevas vías de investigación que amplían el marco teórico del TDAH. Su adecuada combinación e integración, especialmente en estudios longitudinales y clínicamente informados, puede ser clave para el avance hacia modelos explicativos más sólidos y una práctica psicológica basada en evidencia biológica. Poder plantear estudios híbridos o integradores pueden ser el futuro, como, por ejemplo, combinar EWAS con una evaluación clínica y medidas funcionales como lo expuesto por Heinrich et al. (2017) puede significar un gran avance en este campo.

Desde una perspectiva aplicada, los resultados de esta RS son altamente relevantes para la psicología clínica. Teniendo en cuenta los hallazgos encontrados se podría anticipar posibles dificultades funcionales antes de que se consoliden trayectorias sintomáticas persistentes. En otras palabras, una psicología integradora posibilitaría poner en marcha intervenciones que tenga en cuenta factores ambientales como el estrés, vínculos afectivos, el estilo de crianza relacionándolo con el impacto que estos tienen en cada individuo a nivel biológico. Futuros estudios deberán priorizar el uso de diseños longitudinales, controlar distintas variables como el sexo, el uso de medicación, los contextos sociales, la estabilidad de la ADNm a lo largo del tiempo, evaluarán en qué medida los genes o sistemas identificados muestran efectos de metilación en etapas tempranas o tardías del desarrollo, y se estandarizaran los tejidos y métodos analíticos.

Teniendo en cuenta que el diagnóstico actual del TDAH se basa únicamente en criterios clínicos (Wolraich et al., 2011), poder recurrir a conocimientos epigenéticos puede ser de gran utilidad para abordar mejor el diagnóstico y pronóstico de este TND. Realizar más estudios que exploren la interacción entre genes, ambiente y epigenética en diferentes etapas del desarrollo permitirá trazar un mapa más preciso acerca del origen y evolución del TDAH, así como posibilitar la identificación de biomarcadores específicos para este trastorno a través de procesos epigenéticos dado que representan una pista potencial como fuente de descubrimiento de nuevos biomarcadores (Horvath, 2013).

Plantear la posibilidad de integrar información biológica, como perfiles de ADNm, con indicadores conductuales y cognitivos plantea un escenario en el que las intervenciones psicológicas podrían personalizarse según el perfil neurobiológico del individuo, abriendo la puerta a estrategias de prevención y tratamiento más efectivas. Por ello, se necesitan más estudios para confirmar los hallazgos expuestos en esta RS, para así poder seguir investigando el posible mecanismo subyacente del TDAH desde una perspectiva biopsicosocial.

## 6. LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones de esta revisión sistemática, se puede hablar en primer lugar de la limitación en cuanto a idioma dado que sólo se han revisado artículos científicos publicados en español e inglés, lo que nos deja fuera documentos de gran valor e importancia. Del mismo modo, haber realizado los pasos de búsqueda y cribado solo una persona supone una limitación dado que ampliar el número de autores supone una ventaja a la hora de realizar los pasos de cribado y selección de los artículos.

Otra limitación es que, a pesar de ser un criterio de inclusión, carecemos de muestras que incluyan más población adulta, lo que puede deberse a posibles sesgos a la hora de la búsqueda bibliográfica o deberse a la falta de estudios que incluyan muestras de todas la edades. Ampliar la diversidad de las muestras en futuras revisiones podría proporcionar una visión más completa sobre la metilación del ADNm en TDAH. Además, muchos estudios incluidos en esta RS se centraron exclusivamente en muestras infantojuveniles, lo que plantea la cuestión de la generalización a otras etapas del desarrollo, como la adolescencia tardía o la adultez.

Por otro lado, a pesar de que existen tres enfoques para poder estudiar la ADNm, no se han hallado investigaciones que estudien la metilación del ADN a nivel global, esto puede deberse a un error en la ecuación de búsqueda o deberse a que actualmente sigue siendo un tema muy poco explorado por la comunidad científica, por lo que no se dispone de este tipo de estudio actualmente.

Finalmente, haber prescindido de la evaluación de la calidad de los estudios no nos ha permitido identificar sesgos en el diseño y la ejecución que presentan, lo que conlleva no facilitar la evaluación de la fiabilidad de los resultados.

## 7.CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren que los cambios en la ADNm podrían representar una metodología prometedora en la investigación de biomarcadores del TDAH, aunque se requieren más estudios en este campo. Se han identificado patrones relacionados con la presencia, gravedad y evolución de este TND. Además, los resultados de esta revisión sugieren que la ADNm en personas con TDAH no es un fenómeno estático, más bien se trata de un proceso dinámico y modulable por el entorno. Los enfoques EWAS y de genes candidatos resultan complementarios y necesarios para ampliar la comprensión etiopatogénica del TDAH.

Poder ampliar el estudio de bases psicobiológicas a través de mecanismos epigenéticos de este trastorno permitiría comprender mejor la trayectoria del TDAH, su evolución y su respuesta a distintos tipos de intervención. A pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios actuales, los hallazgos apoyan la necesidad de seguir investigando en esta línea. Desde el contexto de la psicología clínica y sanitaria, este tipo de avances permitirían desarrollar modelos explicativos más integradores y sistemas de evaluación más rigurosos a las diferencias individuales, además de permitir desarrollar estrategias preventivas dirigidas a poder minimizar la exposición a contextos adversos durante periodos críticos del neurodesarrollo.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


*Adriani, W., Romano, E., Pucci, M., Pascale, E., Cerniglia, L., Cimino, S., Tambelli, R., Curatolo, P., Granstrem, O., Maccarrone, M., Laviola, G., & D'Addario, C. (2018). Potential for diagnosis versus therapy monitoring of attention deficit hyperactivity disorder: a new epigenetic biomarker interacting with both genotype and auto-immunity. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *27*(2), 241–252. https://doi.org/10.1007/s00787-017-1040-9

American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (DSM-5-TR). In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787

Arnsten, A. F. T. (2006). Fundamentals of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Circuits and Pathways. In *J Clin Psychiatry* (Vol. 67, Issue 8).

Austerman, J. (2015). ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *82*(11 suppl 1), S2–S7. https://doi.org/10.3949/CCJM.82.S1.01

Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., & Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview. In *European Child and Adolescent Psychiatry* (Vol. 19, pp. 237–257). https://doi.org/10.1007/s00787-010-0090-z

Battle, D. E. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *CoDAS*, *25*(2), 190–191. https://doi.org/10.1590/S2317-17822013000200017

BiblioGuías. (2025, April 25). *Revisiones sistemáticas: Definición: ¿qué es una revisión sistemática?* Https://Biblioguias.Unav.Edu/Revisionessistematicas/Que-Es-Una-Revision-Sistematica.

Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, *447*(7143), 396–398. https://doi.org/10.1038/nature05913

Bird, A. P. (1986). CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature 1986 321:6067*, *321*(6067), 209–213. https://doi.org/10.1038/321209a0

*Carpentieri, V., Lambacher, G., Troianiello, M., Pucci, M., Di Pietro, D., Laviola, G., D'Addario, C., Pascale, E., & Adriani, W. (2023). Methylation Dynamics on 5'-UTR of DAT1 Gene as a Bio-Marker to Recognize Therapy Success in ADHD Children. *Children*, *10*(3). https://doi.org/10.3390/children10030584

*Carvalho, G. F. da S., Costa, T. V. M. M., Nascimento, A. M., Wolff, B. M., Damasceno, J. G., Vieira, L. L., Almeida, V. T., Oliveira, Y. G. de, Mello, C. B. de, Muszkat, M., & Kulikowski, L. D. (2023). DNA methylation epi-signature and biological age in attention deficit hyperactivity disorder patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *228*. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107714

Casanovo Perdomo. (2015). Epigenética: contenido esencial para comprender el desarrollo psicológico en el hombre. *Alternativas Cubanas En Psicología*, 53–63.

Catalá-López, F., Peiró, S., Ridao, M., Sanfélix-Gimeno, G., Gènova-Maleras, R., & Catalá, M. A. (2012). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*, *12*(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-168/FIGURES/5

Champagne, F. A., & Curley, J. P. (2009). Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 33, pp. 593–600). https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.009

Cohen, D. (2010). Probabilistic epigenesis: An alternative causal model for conduct disorders in children and adolescents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(1), 119–129. https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2009.07.011

Collantes, R. G., Cascajo, A. R.-S., & García, J. S. (2015). *Epidemiología del TDAH*. Https://Dialnet.Unirioja.Es/Servlet/Articulo?Codigo=5080441.

Conners, C. K. (1985). The Computerized Continuous Performance Test. *Psychopharmacology Bulletin*, *21*, 891–892.

*Dadds, M. R., Schollar-Root, O., Lenroot, R., Moul, C., & Hawes, D. J. (2016). Epigenetic regulation of the DRD4 gene and dimensions of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *25*(10), 1081–1089. https://doi.org/10.1007/s00787-016-0828-3

Dashti, M., Kulik, W., Hoek, F., Veerman, E. C., Peppelenbosch, M. P., & Rezaee, F. (2011). A phospholipidomic analysis of all defined human plasma lipoproteins. *Scientific Reports*, *1*. https://doi.org/10.1038/srep00139

de Magalhães-Barbosa, M. C., Prata-Barbosa, A., & da Cunha, A. J. L. A. (2021). Toxic stress, epigenetics and child development. *Jornal de Pediatria*, *98*(Suppl 1), S13. https://doi.org/10.1016/J.JPED.2021.09.007

*Ding, K., Yang, J., Reynolds, G. P., Chen, B., Shao, J., Liu, R., Qian, Q., Liu, H., Yang, R., Wen, J., & Kang, C. (2017). DAT1 methylation is associated with methylphenidate response on oppositional and hyperactive-impulsive symptoms in children and adolescents with ADHD. *World Journal of Biological Psychiatry*, *18*(4), 291–299. https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1224928

Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., & Jones, P. A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, *429*(6990), 457–463. https://doi.org/10.1038/nature02625

Faraone, S. V, Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 15020. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20

Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Biological Psychiatry* (Vol. 57, pp. 1313–1323). https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024

Feil, R. (2006). Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *600*(1–2), 46–57. https://doi.org/10.1016/J.MRFMMM.2006.05.029

Ficks, C. A., & Waldman, I. D. (2009). Gene-environment interactions in attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Current Psychiatry Reports* (Vol. 11, pp. 387–392). https://doi.org/10.1007/s11920-009-0058-1

Gallo, E. F., & Posner, J. (2016). Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *The Lancet Psychiatry*, *3*(6), 555–567. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00096-1

Grossniklaus, U., Kelly, B., Ferguson-Smith, A. C., Pembrey, M., & Lindquist, S. (2013). Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it? *Nature Reviews. Genetics*, *14*(3), 228. https://doi.org/10.1038/NRG3435

*Heinrich, H., Grunitz, J., Stonawski, V., Frey, S., Wahl, S., Albrecht, B., Goecke, T. W., Beckmann, M. W., Kornhuber, J., Fasching, P. A., Moll, G. H., & Eichler, A. (2017). Attention, cognitive control and motivation in ADHD: Linking event-related brain potentials and DNA

methylation patterns in boys at early school age. *SCIENTIFIC REPORTS*, *7*. https://doi.org/10.1038/s41598-017-03326-3

Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, *14*(10), 1–20. https://doi.org/10.1186/GB-2013-14-10-R115/FIGURES/8

Iváñez, F. M. F., Sánchez, J. A. G., & Ruiz, A. M. (2015). *Tratamiento no farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y su abordaje en el entorno escolar*. Https://Dialnet.Unirioja.Es/Servlet/Articulo?Codigo=5080446.

Jensen, P. S. (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 1073–1086. https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1073

Kurdyukov, S., & Bullock, M. (2016). DNA methylation analysis: Choosing the right method. In *Biology* (Vol. 5). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/biology5010003

Laland, K. N., Odling-Smee, J., & Myles, S. (2010). How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human sciences together. *Nature Reviews. Genetics*, *11*(2), 137–148. https://doi.org/10.1038/NRG2734

*Lambacher, G., Pascale, E., Pucci, M., Mangiapelo, S., D'Addario, C., & Adriani, W. (2020). Search for an epigenetic biomarker in ADHD diagnosis, based on the DAT1 gene 5'-UTR methylation: a new possible approach. *Psychiatry Research*, *291*. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113154

Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, *15*, 2276–2284. https://doi.org/10.1093/hmg/ddl152

*Li, S.-C., Kuo, H.-C., Huang, L.-H., Chou, W.-J., Lee, S.-Y., Chan, W.-C., & Wang, L.-J. (2021). DNA Methylation in LIME1 and SPTBN2 Genes Is Associated with Attention Deficit in Children. *Children (Basel, Switzerland)*, *8*(2). https://doi.org/10.3390/children8020092

Martínez, N., Gutiérrez, E. A., Jaime, J. C. E., Lobera, M. J. G., García, J. S., & Jiménez, J. L. (2015). *Etiología y patogenia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)*. Https://Dialnet.Unirioja.Es/Servlet/Articulo?Codigo=5080442.

Martino, P., & Audisio, E. O. (2018). Epigenética: un nexo para relacionar la Biología con la Psicología. *Revista de Educación En Biología, ISSN-e 2344-9225, ISSN 0329-5192, Vol. 21, No. 1, 2018 (Ejemplar Dedicado a: Revista de Educación En Biología), Págs. 10-18*, *21*(1),

10–18. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6629243&info=resumen&idioma=SPA

Meijer, M., Franke, B., Sandi, C., & Klein, M. (2023). Epigenome-wide DNA methylation in externalizing behaviours: A review and combined analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *145*. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104997

*Meijer, M., Klein, M., Hannon, E., van der Meer, D., Hartman, C., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D., Hoekstra, P. J., Buitelaar, J., Mill, J., & Franke, B. (2020). Genome-Wide DNA Methylation Patterns in Persistent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and in Association With Impulsive and Callous Traits. *Frontiers in Genetics*, *11*, 16. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00016

Mirkovic, B., Chagraoui, A., Gerardin, P., & Cohen, D. (2020). Epigenetics and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: New Perspectives? *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 579. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00579

Moffitt, T. E., Caspi, A., & Rutter, M. (2006). Measured Gene-Environment Interactions in Psychopathology: Concepts, Research Strategies, and Implications for Research, Intervention, and Public Understanding of Genetics. *Perspectives on Psychological Science*, *1*, 5–27. https://doi.org/10.1111/j.1745-6916.2006.00002.x

Molfese, D. L. (2011). Advancing Neuroscience through Epigenetics: Molecular Mechanisms of Learning and Memory. *Developmental Neuropsychology*, *36*(7), 810. https://doi.org/10.1080/87565641.2011.606395

*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). https://doi.org/10.1038/s41398-020-0710-4

Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 38, Issue 1, pp. 23–38). https://doi.org/10.1038/npp.2012.112

Nigg, J. T. (2016). Where Do Epigenetics and Developmental Origins Take the Field of Developmental Psychopathology? *Journal of Abnormal Child Psychology*, *44*(3), 405–419. https://doi.org/10.1007/S10802-015-0121-9/FIGURES/1

Nikolas, M. A., & Burt, S. A. (2010). Genetic and Environmental Influences on ADHD Symptom Dimensions of Inattention and Hyperactivity: A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, *119*(1), 1–17. https://doi.org/10.1037/a0018010

Oades, R. D. (2008). Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). In *Progress in Brain Research* (Vol. 172, pp. 543–565). https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00926-6

Organización Mundial de la Salud. (2019). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud* (11.ª ed.). https://icd.who.int/

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología, 74(9), 790 799.

Pallarés, J. A., & García, J. N. (2011). *Trastornos del neurodesarrollo*. Https://Dialnet.Unirioja.Es/Servlet/Libro?Codigo=452338.

*Park, S., Lee, J. M., Kim, J. W., Cho, D. Y., Yun, H. J., Han, D. H., Cheong, J. H., & Kim, B. N. (2015). Associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation and clinical characteristics and cortical thickness in children with ADHD. *Psychological Medicine*, *45*(14), 3009–3017. https://doi.org/10.1017/S003329171500094X

Pliszka, S. R. (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Biological Psychiatry* (Vol. 57, pp. 1385–1390). https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.026

Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. (n.d.). *Objetivo 3: Salud y Bienestar | Objetivos de Desarrollo Sostenible | Programa De Las Naciones Unidas Para El Desarrollo*. Https://Www.Undp.Org/Es/Sustainable-Development-Goals/Salud-Bienestar.

Rijlaarsdam, J., Cecil, C. A. M., Walton, E., Mesirow, M. S. C., Relton, C. L., Gaunt, T. R., McArdle, W., & Barker, E. D. (2017). Prenatal unhealthy diet, insulin-like growth factor 2 gene (IGF2) methylation, and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in youth with early-onset conduct problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*(1), 19–27. https://doi.org/10.1111/JCPP.12589

Ron, A. G., Fontecilla, H. B., Hernani, B. H., & Sabaté, J. (2015). *Tratamiento farmacológico estimulante del TDAH*. Https://Dialnet.Unirioja.Es/Servlet/Articulo?Codigo=5080444.

Sagiv, S. K., Epstein, J. N., Bellinger, D. C., & Korrick, S. A. (2013). Pre- and Postnatal Risk Factors for ADHD in a Nonclinical Pediatric Population. In *Journal of Attention Disorders* (Vol. 17, pp. 47–57). https://doi.org/10.1177/1087054711427563

Sardans, J. B., Ortiz-Guerra, J. J., Sánchez-Gistau, V., & Sabaté, J. (2015). *Diagnóstico del TDAH*. Https://Dialnet.Unirioja.Es/Servlet/Articulo?Codigo=5080443.

Sharp, S. I., McQuillin, A., & Gurling, H. M. D. (2009). Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). In *Neuropharmacology* (Vol. 57, pp. 590–600). https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.08.011

Silk, T., Dipnall, L., Wong, Y. T., & Craig, J. M. (2022). Epigenetics and ADHD. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *57*, 269–289. https://doi.org/10.1007/7854_2022_339

Solanto, M. V. (1998). Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: A review and integration. *Behavioural Brain Research*, *94*, 127–152. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(97)00175-7

Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39*, 1432–1437. https://doi.org/10.1097/00004583-200011000-00018

Stoccoro, A., Conti, E., Scaffei, E., Calderoni, S., Coppedè, F., Migliore, L., & Battini, R. (2023). DNA Methylation Biomarkers for Young Children with Idiopathic Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24, Page 9138*, *24*(11), 9138. https://doi.org/10.3390/IJMS24119138

Subramanian, D., Ponnusamy Manogaran, G., & Dharmadurai, D. (2024). A systematic review on the impact of micro-nanoplastics on human health: Potential modulation of epigenetic mechanisms and identification of biomarkers. *Chemosphere*, *363*, 142986. https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2024.142986

Swanson, J. M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G. A., Volkow, N., Taylor, E., Casey, B. J., Castellanos, F. X., & Wadhwa, P. D. (2007). Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: Brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. In *Neuropsychology Review* (Vol. 17, pp. 39–59). https://doi.org/10.1007/s11065-007-9019-9

Thapar, A., Langley, K., Fowler, T., Rice, F., Turic, D., Whittinger, N., Aggleton, J., Van Den Bree, M., Owen, M., & O'Donovan, M. (2005). Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 1275–1278. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1275

*van Mil, N. H., Steegers-Theunissen, R. P. M., Bouwland-Both, M. I., Verbiest, M. M. P. J., Rijlaarsdam, J., Hofman, A., Steegers, E. A. P., Heijmans, B. T., Jaddoe, V. W. V., Verhulst, F. C., Stolk, L., Eilers, P. H. C., Uitterlinden, A. G., & Tiemeier, H. (2014). DNA methylation profiles at birth and child ADHD symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, *49*(1), 51–59. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.017

*Walton, E., Pingault, J. B., Cecil, C. A. M., Gaunt, T. R., Relton, C. L., Mill, J., & Barker, E. D. (2016). Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: A prospective, methylome-wide study. *Molecular Psychiatry*, *22*(2), 250. https://doi.org/10.1038/MP.2016.85

Wataya-Kaneda, M. (2015). Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex. In *Journal of Dermatological Science* (Vol. 79, Issue 2, pp. 93–100). Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.04.005

Weinhold, B. (2006). Epigenetics: the science of change. *Environmental Health Perspectives*, *114*(3). https://doi.org/10.1289/EHP.114-A160

Wermter, A. K., Laucht, M., Schimmelmann, B. G., Banaschweski, T., Sonuga-Barke, E. J. S., Rietschel, M., & Becker, K. (2010). From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene × environment interaction in mental disorders. In *European Child and Adolescent Psychiatry* (Vol. 19, pp. 199–210). D. Steinkopff-Verlag. https://doi.org/10.1007/s00787-009-0082-z

*Wilmot, B., Fry, R., Smeester, L., Musser, E. D., Mill, J., & Nigg, J. T. (2016). Methylomic analysis of salivary DNA in childhood ADHD identifies altered DNA methylation in VIPR2. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *57*(2), 152–160. https://doi.org/10.1111/jcpp.12457

Wolraich, M., Brown, L., Brown, R. T., DuPaul, G., Earls, M., Feldman, H. M., Ganiats, T. G., Kaplanek, B., Meyer, B., Perrin, J., Pierce, K., Reiff, M., Stein, M. T., Visser, S., Capers, M., & Davidson, C. (2011). ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents. In *Pediatrics* (Vol. 128, pp. 1007–1022). https://doi.org/10.1542/peds.2011-2654

*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

## 9. ANEXOS

## ANEXO 1

**Tabla 1**

*Ecuación de búsqueda*

| Criterios de búsqueda | Bases de datos |
|---|---|
| *TS= (("DNA methylation" OR epigenetic* OR "methylome-wide" OR histone* OR "chromatin remodeling" OR epigenomic* OR "gene regulation" OR "gene expression" OR acetylat* OR "epigenetic modification*" OR "transcriptional regulation" OR *genetic* OR "gene-environment interaction*" OR transcriptomic* OR cpg OR dna) AND ("attention* deficit*" OR ADHD OR "attention deficit hyperactivity disorder") AND (biomarker* OR "genetic marker*" OR "molecular marker*" OR "epigenetic* marker*"))* | Web of Science |
| *TITLE-ABS-KEY (("DNA methylation" OR epigenetic* OR "methylome-wide" OR histone* OR "chromatin remodeling" OR epigenomic* OR "gene regulation" OR "gene expression" OR acetylation OR "epigenetic modification*" OR "transcriptional regulation" OR genetics OR "gene-environment interaction*" OR transcriptomic* OR cpg OR dna) AND ("attention deficit*" OR adhd OR "attention deficit hyperactivity disorder") AND ("biomarker*" OR "genetic marker*" OR "molecular marker*" OR "epigenetic marker*"))* | Scopus |
| *("DNA methylation"[Title/Abstract] OR epigenetic*[Title/Abstract] OR "methylome-wide"[Title/Abstract] OR histone*[Title/Abstract] OR "chromatin remodeling"[Title/Abstract] OR epigenomic*[Title/Abstract] OR "gene regulation"[Title/Abstract] OR "gene expression"[Title/Abstract] OR acetylation[Title/Abstract] OR "epigenetic modification*"[Title/Abstract] OR "transcriptional regulation"[Title/Abstract] OR genetics[Title/Abstract] OR "gene-environment interaction*"[Title/Abstract] OR transcriptomic*[Title/Abstract] OR CpG[Title/Abstract] OR DNA[Title/Abstract]) AND ("attention deficit*"[Title/Abstract] OR ADHD[Title/Abstract] OR "attention deficit hyperactivity disorder"[Title/Abstract]) AND ("biomarker*"[Title/Abstract] OR "genetic marker*"[Title/Abstract] OR "molecular marker*"[Title/Abstract] OR "epigenetic marker*"[Title/Abstract])* | Pubmed |

**ANEXO 2**

**Figura 2**

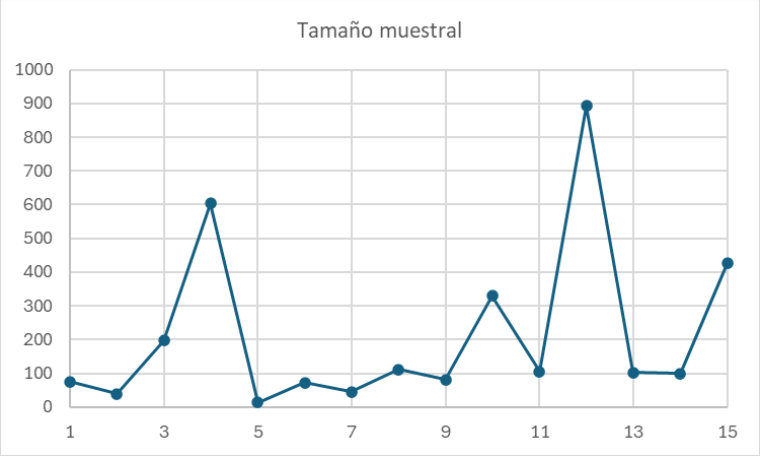
*Años de publicación de los estudios escogidos*

Fuente: Datos obtenidos en las bases de datos

**ANEXO 3**

**Figura 3.**

*Tamaño muestral de los estudios*




Fuente: Elaboración propia

**ANEXO 4**

**Figura 4**

*Género de la muestra*

Fuente: Elaboración propia