

ESTUDIO FAMILIAR DEL TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Teresita Romero Ogawa*, Carmen Lara-Muñoz**, Silvia Herrera**

SUMMARY

Previous research has shown that the Attention Deficit Disorder is more frequent among first degree relatives of children with this disorder than in controls. Unfortunately, this has been reported only in Caucasians. The diagnosis of this disorder has to do with tolerance to disruptive behaviour and usually is related to sociocultural factors.

This investigation tests the hypothesis that the ADDH is more frequent among parents and siblings of ADD children than in the general population, which replicates previous research validating those findings.

In this case-control study, children with ADDH and children without it were included, as well as both parents and siblings.

Index cases and siblings were evaluated with semi-structured interviews to diagnose them according to the DSM-III-R. The Wender Utah Rating Scale (WURS) was used for diagnosing the attention deficit hyperactivity disorder in their parents. All diagnosis were blind to the index case or control.

Fifty-two children and 49 siblings with ADDH, and 26 children and 27 siblings without it were interviewed. Only families with both parents available were included, therefore the Wender Utah Rating Scale was applied to 78 mothers and 78 fathers. With a cut-off point of 36 in the WURS, the frequency of ADDH was 23% among the fathers of children with ADDH, and 3.8% among controls. The odds ratio was 7.5, which is statistically significant. Prevalence among siblings was 22% for ADDH, and 7% for non-ADDH.

Our results confirm previous research.

Key words: Attention deficit disorder, hyperactivity, genetics, family based studies.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue confirmar la hipótesis de que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad es más frecuente entre los padres y hermanos de los niños diagnosticados con este trastorno, que en los niños sin él.

Se comparó la frecuencia de los antecedentes del trastorno por déficit de atención (TDA) en los familiares de primer gra-

do de 52 niños con diagnóstico de TDA, y de 26 niños sin este diagnóstico. La prevalencia de antecedentes de TDA en la infancia fue mayor (23.1%) entre los padres de los niños con TDA que entre los padres de los niños sin TDA (3.8%). Entre los hermanos en edad escolar de los niños caso, la prevalencia de TDA fue de 22%, y entre los hermanos de los niños control fue de 7%. Al comparar los grupos de acuerdo con el género de los padres y de los niños estudiados, se encontró que las madres de las niñas caso tuvieron la mayor prevalencia del trastorno (50%).

En los padres de los niños con TDAH el riesgo relativo aproximado (RRA) de padecerlo fue de 7.5 en relación con el de los padres de los niños que no tenían el trastorno. Este RRA fue estadísticamente significativo.

Este es el primer estudio familiar sobre el trastorno por déficit de atención realizado en población no caucásica, y los resultados apoyan la hipótesis de la participación de componentes genéticos en la etiopatogenia del TDAH. Si consideramos que la detección de los trastornos de conducta podría estar influida por factores socioculturales, la reproducción de los resultados obtenidos en diferentes ambientes socioculturales le confiere validez a los mismos.

Palabras clave: Trastorno por déficit de atención, hiperactividad, genética, estudios familiares.

INTRODUCCIÓN

La determinación genética de la conducta y de sus trastornos ha sido objeto de discusión y de múltiples investigaciones. Las estrategias incluyen estudios familiares, de concordancia en gemelos, de adopción y de análisis de segregación, hasta llegar al empleo de técnicas de enlace génico.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) tiene una prevalencia que varía desde el 2% entre los niños de la población general, hasta 20 y 50% entre los niños atendidos en los servicios de salud mental.

*Departamento de Genética

**Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Correspondencia a: doctora Carmen Lara-Muñoz. 5 Sur 2702-B, 72420, Puebla, Pue.Mexico. Teléfono (22) 43-14-45, ext 36; e-mail: larafox@prodigy.net.mx

Recibido: 23 de octubre de 2001. Aceptado: 18 de marzo de 2002.

CUADRO 1
Trastorno por déficit de atención en los familiares de primer grado de niños con este diagnóstico*

Autor, año	Todos		Padres		Madres		Hermanos	
			Casos	Control	Casos	Control	Casos	Control
Morrison, 1971			20	5				
Cantwell, 1972			16	2	4	0		
Biederman, 1986**	32.9	5.7	45	10	18	0	35.0	7.0
Biederman, 1990**	25.1	4.6	44	8	19	0	20.8	5.6
Last, 1991							24.0	3.0
Faraone, 1991** (niñas)	19.5	4.3						
Mannuzza, 1991							4.0	4.0
Biederman, 1992** (definición estricta)	16.0	3.0						
Biederman, 1992** (definición amplia)	25.0	8.0						

* Los datos presentados corresponden a porcentajes

** Riesgo de morbilidad ajustado por edad

Desde hace 30 años se reconoció que el TDAH podía tener un componente familiar, lo que ha sido revisado por Lombroso (1994) y Faraone (1998).

Morrison (1971) observó que los familiares de los niños con TDAH presentaban el trastorno con mayor frecuencia que los niños que no lo tenían. Otros autores también han observado el TDAH con mayor frecuencia en los familiares de los niños que padecen el trastorno (cuadro 1).

El riesgo relativo aproximado (odds ratio) de que los niños con TDAH tengan algún familiar de primer grado con este trastorno, comparados con los niños que no lo tienen, es de 6.9 (Biederman, 1986) y 7.6 (Biederman, 1990).

Los datos de los estudios de concordancia en gemelos monocigóticos y dicigóticos se han utilizado para estimar la heredabilidad (h^2) de una característica (la h^2 es la proporción de los factores hereditarios en relación con los ambientales).

Stevenson (1992) encontró una heredabilidad de 0.75 en la actividad evaluada por la madre, y de 0.76 en una de las mediciones del déficit de atención.

En el estudio de Goodman (1989), que utilizó como diagnóstico una amplia definición de la hiperactividad evaluada en la casa, en la escuela y globalmente, la concordancia fue de 0.51 en los gemelos monocigóticos, y de 0.33 en los dicigóticos del mismo sexo. La h^2 en esta definición fue de 0.64.

El hecho de que la heredabilidad sea menor de 1 muestra que las características del ambiente intervienen en la etiología del trastorno.

En los niños adoptados que tienen TDAH también intervienen los genes en su etiología. Es más probable que los familiares biológicos de estos niños tengan TDAH o trastornos asociados, que el que los familiares adoptivos los tengan (Morrison y Stewart, 1973).

Los estudios de segregación sugieren la transmisión genética al demostrar que los patrones de la enfermedad en las familias son congruentes con los mecanismos genéticos conocidos.

Morrison y Stewart (1974) propusieron que la herencia poligénica es el modelo más probable de transmisión del TDAH. Sin embargo, para Deutsch (1990), el mejor modelo sería el de un gen único dominante.

Faraone y Biederman (1992) hicieron un análisis de segregación del TDAH en una muestra de 257 niños y 808 familiares de primer grado, de los cuales 137 tenían TDAH y 120 eran controles normales. Utilizando el análisis de segregación observaron que la distribución familiar es congruente con los efectos de un solo gen. Rechazaron el modelo de transmisión multifactorial o poligénica, el modelo de transmisión no familiar ambiental y el modelo de transmisión cultural, pero no el modelo mendeliano del gen único.

Empleando una regresión logística se observó que el modelo mendeliano tuvo el mejor ajuste y predijo una prevalencia mayor de TDAH entre los varones, comparados con las mujeres (5.5 contra 2.3); la magnitud de estas prevalencias es congruente con los estudios epidemiológicos.

Aunque los estudios de segregación de TDAH sugieren la participación de un gen en la etiología del trastorno, las diferencias en el ajuste entre los modelos genéticos son modestas. Esto es especialmente evidente al comparar la herencia multifactorial y la monogénica. Todo sugiere que el TDAH puede ser causado por la interacción de varios genes de efectos modestos.

Esta idea coincide con la elevada prevalencia y la alta concordancia en los gemelos monocigóticos, pero el riesgo de recurrencia es modesto en los familiares de primer grado.

Los estudios moleculares utilizan los métodos de enlace y de asociación en la búsqueda de genes aberrantes que causen la patología. Estos estudios sobre el TDAH son relativamente nuevos y aún no son definitivos.

Hauser (1993) demostró que una rara forma de TDAH se asociaba con la mutación del gen receptor b de la tiroidea, lo que causa la resistencia generalizada a la hormona tiroidea. En varias

familias se encontró que los niveles de hormona tiroidea estaban asociados con síntomas de hiperactividad e impulsividad de acuerdo con el DSM-IV, pero no los de falta de atención.

Los estudios moleculares del TDAH se han enfocado a los genes de las vías catecolaminérgicas porque los modelos animales, las consideraciones teóricas y la efectividad del tratamiento con estimulantes, implican que las catecolaminas intervienen en el trastorno. Desde que Lahoste y col. (1996) encontraron que el alelo de repetición-7 del gen del receptor a dopamina D4 (DRD4) era más frecuente en los pacientes con TDAH que en los controles, se han hecho varios intentos para reproducir este hallazgo. Faraone y col. (2001) hicieron un metaanálisis de los estudios que han evaluado la asociación entre el TDAH y el alelo de repetición-7 del gen del receptor a Dopamina D4. Estos incluyeron 8 estudios de casos y controles y 14 estudios familiares. Encontraron que ambos tipos de estudios apoyaban la asociación entre el alelo mencionado y el TDAH. En 5 de los 8 estudios de casos y controles, el intervalo de confianza de 95% del riesgo relativo aproximado excluyó el 1 en 2 de los estudios familiares. Los estudios de casos y controles combinados obtuvieron un riesgo relativo aproximado (RRA) de 1.9 con un intervalo de confianza de 1.5 a 2.2. En los estudios familiares combinados, el RRA combinado fue de 1.4 con un IC95% de 1.1 a 1.6.

Lahoste (1996) anotó varias razones por las cuales el alelo de repetición-7 de DRD4 tiene implicaciones funcionales que son relevantes para el TDAH. La prevalencia de este alelo es baja en las poblaciones asiáticas, en las que también es baja la prevalencia de TDAH. A pesar de estos datos con DRD4 es prematuro considerar este alelo simplemente como un gen del déficit de atención. Las asociaciones positivas pueden deberse a un gen desconocido ligado con DRD4, sin embargo, en el estudio de Lahoste el alelo no se encuentra en todos los sujetos con TDAH, sino solamente en el 30%. Los tres genes candidatos que se han asociado con el TDAH intervienen en el funcionamiento dopaminérgico, lo que concuerda con los estudios neurobiológicos que implican a las catecolaminas en la etiología del TDAH.

Es más probable que tanto los padres como los hermanos de los niños con TDAH padezcan el trastorno, sin embargo, los estudios reportados hasta el momento sólo corresponden a la población caucásica.

En trastornos como el TDAH, en los que pueden intervenir las variables socioculturales, como la tole-

rancia a la conducta disruptiva, es necesario reproducir los resultados reportados por la bibliografía anglosajona.

El objetivo de este estudio fue el de comparar la frecuencia de los antecedentes de TDAH en los familiares de primer grado de los niños con este trastorno y de los niños sin él. Nuestra hipótesis es que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad es más frecuente entre los familiares de primer grado de los niños con trastorno por déficit de atención, que en los niños sin este diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hizo un estudio de casos y controles

Sujetos

Se estudiaron familias completas por medio de un "niño índice": los niños o las niñas con TDA, y los niños o las niñas sin TDA, en edad escolar, cuyos padres biológicos estuvieran disponibles y hubieran aceptado participar en el estudio.

Instrumentos

El diagnóstico de los niños índice y de sus hermanos se hizo de acuerdo con los criterios del DSM-III-R (Asociación Psiquiátrica Americana, 1988), mediante una entrevista semiestructurada.

Para evaluar los antecedentes del TDA de los padres se utilizó el cuestionario de Wender-Utah (Ward y cols., 1993), previamente validado para nuestro medio (Lara, y cols., 1998).

Procedimiento

Los sujetos se estudiaron a partir de los casos índice que acudieron a consulta pediátrica o de salud mental; también se incluyeron los alumnos de una escuela primaria oficial que aceptaron participar. Tanto los niños índice como sus hermanos fueron evaluados clínicamente por dos médicos psiquiatras por medio de una historia clínica y con los criterios diagnósticos del DSM-III-R para el TDAH. Se evaluó la concordancia interobservador y se obtuvo una Kappa de 0.68. Los casos que no concordaban con el diagnóstico se resolvieron por consenso, el cual se hizo al final del estudio, sin que supieran si se trataba de los niños índice o de sus hermanos, ni si eran casos o controles.

Los padres fueron evaluados con el cuestionario Wender-Utah autoaplicable.

Los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico SAS versión 6.12. La significancia estadística de las diferencias entre los casos y los controles se

CUADRO 2
Edad y sexo de los sujetos estudiados

	<i>n</i>	<i>Promedio</i>	<i>D.E.</i>	<i>Min-Max</i>
Casos	52	6.8	2.7	3-13
Controles	26	7.7	2.3	4-12
Niñas caso	8	6.7	2.6	3-10
Niñas control	11	7.7	2.0	5-11
Niños caso	44	6.8	2.8	3-13
Niños control	15	7.8	2.6	4-12
Hermanos de casos	49	7.8	4.0	2-15
Hermanos de controles	27	7.6	3.2	2-13
Padres de casos	52	36.0	8.3	22-61
Padres de controles	26	37.0	4.9	28-48
Madres de casos	52	33.0	6.4	23-49
Madres de controles	26	33.0	7.1	27-45

determinaron mediante X^2 y U de Mann Whitney para variables categóricas y ordinales, respectivamente. En las primeras también se estableció el riesgo relativo aproximado (RRA).

Resultados

De 89 familias incluidas, 11 se eliminaron porque no se concluyeron las evaluaciones de ambos progenitores. Se entrevistaron 310 sujetos. En el cuadro 2 se detallan la edad y el sexo; no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los casos y los controles.

En el análisis de las puntuaciones del cuestionario Wender-Utah para el diagnóstico retrospectivo del TDAH, se observó que en todas las comparaciones realizadas, los padres y las madres de los casos obtuvieron puntuaciones más altas que los controles. Esta diferencia fue significativa para los padres de los varones y cercana a la significancia en el caso de las madres de las niñas (cuadro 3).

Con un punto de corte de 36 en la Escala de Wender-Utah, la frecuencia del antecedente de haber padecido el trastorno por déficit de atención en la infancia fue mayor (23.1%) entre los padres de los casos que entre los padres de los controles (3.8%) (cuadro 4). Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Al detallar las diferencias de la puntuación según el género del progenitor y el sexo del caso índice, las diferencias sólo fueron significativas en el caso de los varones. Sin embargo, las diferencias cuantitativas son evidentes, como puede apreciarse en los riesgos relativos aproximados. Es importante mencionar que el riesgo relativo aproximado de los padres de los niños fue de 7.5, y aumentó a 10.6 cuando se consideró únicamente a los varones.

Un intervalo de confianza de 95% del RRA de los padres de los niños con TDAH, de haber

CUADRO 3
Puntuación de los padres en el Cuestionario Wender-Utah para antecedentes de TDAH

	<i>Mediana</i>	<i>Min-Max</i>	<i>p*</i>
Padres de casos	21.0	3-85	.057
Padres de controles	14.5	0-45	
Madres de casos	16.5	1-75	.375
Madres de controles	15.0	2-60	
Padres de varones caso	19.0	3-85	.049
Padres de varones control	11.0	0-31	
Madres de varones caso	16.0	1-44	.951
Madres de varones control	15.0	4-60	
Padres de niñas caso	24.5	3-47	.301
Padres de niñas control	16.0	7-45	
Madres de niñas caso	33.5	12-75	.056
Madres de niñas control	13.5	2-39	

*Casos vs controles, U de Mann Whitney

presentado este trastorno en la infancia, excluyó el 1, lo que apoya la naturaleza no aleatoria de este hallazgo.

El 22% de los hermanos de los casos recibieron diagnóstico de TDAH, lo cual es un porcentaje superior al de los hermanos de los niños control (7%). El RRA fue de 3.6 y el IC95% también excluyó el 1 (cuadro 4).

DISCUSIÓN

La determinación de causalidad en medicina no es un proceso lineal. En el campo de la conducta y de los trastorno mentales, la interacción genes-ambiente es particularmente evidente.

Los estudios familiares y de gemelos no han sido concluyentes, ya que la familia comparte no solamente los genes, sino también el ambiente.

Recientemente, Faraone y cols. (2001) publicaron un metaanálisis sobre la participación genética en la determinación del TDAH. Esto parecería indicar que la naturaleza del trastorno está bien determinada y que sólo resta identificar con exactitud a los genes responsables del trastorno. Sin embargo, aún se discute tanto el diagnóstico como el tratamiento (Baughman, 2001; Breggin, 2001; Faraone, 2001).

El presente estudio se realizó con el objetivo de contribuir en la identificación de la naturaleza familiar del TDAH en una población diferente de la caucásica.

Es difícil hacer estudios familiares de manera sistemática, principalmente cuando a los sujetos que no asisten a un servicio de atención a la salud, se les invita a ser evaluados en una institución de salud mental. Esto se refleja en el

CUADRO 4
Porcentajes y riesgo relativo aproximado de antecedentes de TDAH en los padres y hermanos de los niños índice

	%	RRA	IC 95%	p*
Padres de casos	23.1	7.5	1.18 - 47.70	0.03
Padres de controles	3.8			
Madres de casos	19.2	0.95	0.29 - 3.18	0.93
Madres de controles	19.2			
Padres de varones caso	25.0	10.6	0.59 - 192.39	0.03
Padres de varones control	0.0			
Madres de varones caso	13.6	0.4	0.11 - 1.80	0.24
Madres de varones control	26.7			
Padres de niñas caso	12.5	1.4	0.07 - 28.82	0.81
Padres de niñas control	9.1			
Madres de niñas caso	50.0	9.0	0.86 - 94.72	0.06
Madres de niñas control	9.1			
Hermanos de casos	22.0	3.6	1.19 - 12.29	0.09
Hermanos de controles	7.0			

* Casos vs. controles, χ^2

reducido número de familias control que pudo ser incluido en el estudio.

Varios elementos apoyan la validez de nuestros resultados; todas las evaluaciones, tanto de los niños como de los padres, se hicieron de manera sistemática. El diagnóstico de los niños lo hicieron dos observadores independientes. Además, las evaluaciones tanto de los padres como de los hermanos, se llevaron a cabo de manera ciega al diagnóstico de los niños índice, ya fuesen caso o control.

El TDAH es un trastorno que se puede diagnosticar en los niños, pero que es difícil diagnosticarlo en los adultos. Algunos niños con TDAH evolucionan hacia la remisión del trastorno, en otros persiste, y en otros más evoluciona hacia otros cuadros psiquiátricos. En este estudio, el diagnóstico en los adultos se hizo de manera retrospectiva, con un instrumento que ha demostrado su validez y confiabilidad para el diagnóstico retrospectivo del TDAH.

El grupo de Harvard encontró que la frecuencia de TDAH en los padres de los niños con TDAH fluctúa entre 19.5 y 45%. En nuestro estudio, el porcentaje de padres que tuvieron "antecedentes de TDAH durante la infancia" fue de 23.1%. No consideramos necesario realizar un ajuste por edad en los adultos, ya que todos ellos habían pasado la edad de riesgo de presentar TDAH.

El diagnóstico "retrospectivo" podría producir una subestimación de la frecuencia real. Otro factor que pudiera asociarse con una posible subestimación, es la metodología que empleamos: incluir únicamente familias nucleares completas que estuvieran dispuestas a colaborar en nuestras entrevistas. Puede ser que las familias en las que los padres

tuvieran antecedentes de TDAH que hubieran evolucionado a alguno de los trastornos descritos en la bibliografía, tendrían menos probabilidades de ser incluidos en la muestra, ya que para ello se requería haber formado una familia y permanecer en ella.

La frecuencia del TDAH observada por Cantwell (1972) en los padres de niños con este trastorno, es inferior a la observada por otros autores, lo que podría deberse a que la muestra se obtuvo en una clínica de atención a militares, por lo que también pudo haber operado un mecanismo similar de selección.

Es notable que el método de diagnóstico que empleamos, que difiere del empleado por otros autores, dé resultados similares. La frecuencia observada en los hermanos de los casos es muy similar a la última descrita por Biederman (1992), aunque inferior a la descrita en sus primeros trabajos; esto pudiera deberse a haber incluido a los hermanos muy pequeños, y como la muestra era muy reducida, no se hizo un ajuste por edad.

Los resultados obtenidos apoyan las hipótesis propuestas al principio del estudio: hay agregación familiar del TDA, lo que sugiere que en el trastorno participan factores genéticos. El riesgo relativo aproximado del TDAH es mayor en los familiares de primer grado de los niños con TDAH que en los de los controles. Cuando la afectada por el TDAH es mujer, la frecuencia de que la madre haya tenido TDAH es aun más elevada.

Este es el primer estudio familiar sobre el TDA en sujetos que no son caucásicos. En él se reproducen los hallazgos publicados previamente.

REFERENCIAS

1. ASOCIACION PSIQUIATRICA AMERICANA: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Masson SA, Barcelona, 1988.
2. BAUGHMAN FA: Questioning the treatment for ADHD. Carta al editor. *Science*, 291:595, 2001.
3. BIEDERMAN J, MUNIR K, KNEE D, HABELOW W, ARMENTANO M, SHERRY A, HOGE SK, WATER-NAUX C: A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *J Psychiat Res*, 20:263-74, 1986.
4. BIEDERMAN J, FARAONE S, KEENAN K, KNEE D, TSUANG M: Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29(4):526-33, 1990.
5. BIEDERMAN J, FARAONE S, KEENAN K, BENJA-MIN J, KRIFCHER B, MOORE C y cols.: Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:728-38, 1992.

6. BREGGIN PR: Questioning the treatment for ADHD. Carta al editor. *Science*, 291:595, 2001.
7. CANTWELL DP: Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiat*, 27:414-417, 1972.
8. DEUTSCH CK, MATTHYSSE S, SWANSON JM, FARKAS LG: Genetic latent structure analysis of dysmorphology in attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29:189-194, 1990.
9. FARAONE S, BIEDERMAN J, KEENAN K, TSUANG MT: A family -genetic study of girls with DSM-III attention deficit disorder. *Am J Psychiatry*, 148(1):112-17, 1991.
10. FARAONE SV, BIEDERMAN J, CHEN WJ, KRIFCHER B, KEENAN K, MOORE C, SPRICH S, TSUANG MT: Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*, 2:257-275, 1992.
11. FARAONE S, BIEDERMAN J: Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44:951-958, 1998.
12. FARAONE SV, DOYLE AE, MICK E, BIEDERMAN J: Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 158:1052-1057, 2001.
13. FARAONE SV, BIEDERMAN J: ADHD: disorder or discipline problem? Carta al editor. *Science*, 291:1488-9, 2001.
14. GOODMAN R, STEVENSON J: A twin study of hyperactivity-II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiat*, 30:691-709, 1989.
15. HAUSER P, ZAMETKIN AJ, MARTINEZ P, VITIELLO B, MATOCHIK JA, MIXSON AJ, WEINTRAUB BD: Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *NEJM*, 328:997-1001, 1993.
16. LAHOSTE GJ, SWANSON JM, WIGAL SB, GLABE C, WIGAL T, KING N, KENNEDY JL: Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 1:121-124, 1996.
17. LARA-MUÑOZ C, HERRERA-GARCIA S, ROMERO-OGAWA T, TORIJA L, GARCIA ML: Características psicométricas de la escala de evaluación retrospectiva del trastorno por déficit de atención e hiperactividad Wender-Utah en español. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 26(3):165-71, 1998.
18. LAST CG, HERSEN M, KAZDIN A, ORVASCHEL H, PERRIN S: Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry*, 48:928-34, 1991.
19. LOMBROSO P, PAULS D, LECKMAN F: Genetic mechanisms in childhood psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(7):921-38, 1994.
20. MANNUZZA S: Young adult mental status of hyperactive boys and their brothers: a prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30:743-51, 1991.
21. MORRISON J, STEWART M: A family study of hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry*, 3:189-195, 1971.
22. MORRISON JR, STEWART MA: The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*, 28:888-891, 1973.
23. MORRISON JR, STEWART MA: Bilateral inheritance as evidence for polygenicity in the hyperactive child syndrome. *J Nerv Ment Dis*, 158:226-228, 1974.
24. STEVENSON J: Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behavior Genetics*, 22:337-343, 1992.
25. WARD MF, WENDER PH, REIMHER FW: The Wender Utah rating scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 150:885-90, 1993.