

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) como desajuste evolutivo. Una revisión sistemática

Aline Jelenkovic¹, Lara Huebra¹, Alaitz Poveda¹, María Eugenia Ibáñez-Zamacona¹ y Esther Rebato¹

¹Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

*Corresponding Author: aline.jelenkovic@ehu.eus

RESUMEN

En esta revisión bibliográfica sistemática se analiza el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) como un desajuste evolutivo, partiendo de diversas hipótesis que plantean que los rasgos asociados a este trastorno pudieron tener un valor adaptativo en un ambiente ancestral. Para ello se han considerado siete estudios: tres genómicos que analizan las posibles huellas de procesos evolutivos en las variantes genéticas asociadas al TDAH, dos observacionales que examinan el comportamiento exploratorio de niños con rasgos de TDAH frente a niños sin estos rasgos, y otros dos que estudian el posible impacto de un mayor riesgo poligénico de TDAH en diversos rasgos reproductivos y en el éxito reproductivo. Los resultados obtenidos no parecen respaldar las hipótesis planteadas. Así, no se observan huellas de selección positiva en las variantes asociadas al TDAH, aunque existe una disminución de su frecuencia media desde el Paleolítico superior y un probable origen muy antiguo. Tampoco hay grandes diferencias en cuanto a la conducta exploratoria entre niños con y sin fenotipo TDAH. Finalmente, aunque se observa una asociación entre el riesgo poligénico de TDAH y un mayor número de hijos, no hay evidencias claras de un mayor *fitness* en individuos con TDAH. En conclusión, no se descarta que el TDAH sea un desajuste en la actualidad, pero es necesario esclarecer los factores, tanto genéticos como ambientales, que subyacen en su etiología, para poder elaborar nuevas hipótesis sobre los procesos evolutivos que han podido configurar este fenotipo.

Palabras clave:

Fenotipo TDAH
Hipótesis evolutivas
Desajuste evolutivo
Origen ancestral
Éxito reproductivo

ABSTRACT

This systematic literature review analyzes attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) as an evolutionary mismatch, based on several hypotheses that suggest that the traits associated with this disorder may have had an adaptive value in an ancestral environment. For this purpose, seven studies were considered: three genomic studies analyzing possible traces of evolutionary processes in genetic variants associated with ADHD, two observational studies analyzing the exploratory behavior of children with ADHD traits versus children without these traits, and two studies analyzing the possible impact of a higher polygenic risk of ADHD on various reproductive traits and on reproductive success. The results do not seem to support the proposed hypotheses. No traces of positive selection were observed in the variants associated with ADHD, although a decrease in the mean frequency of these variants since the Upper Paleolithic and a probable ancestral origin were found. Furthermore, although an association between polygenic ADHD risk and higher number of offspring was observed, there is no clear evidence of higher fitness in individuals with ADHD. In conclusion, it is not ruled out that ADHD is an evolutionary mismatch, but it is necessary to clarify the factors underlying its etiology, both genetic and environmental, in order to develop hypotheses about the evolutionary processes that may have shaped this phenotype.

Keywords:

ADHD phenotype
Evolutionary hypotheses
Evolutionary mismatch
Ancestral origin
Reproductive success

Recibido: 10-03-2025

Aceptado: 13-04-2025

Introducción

El desajuste evolutivo

Se define desajuste evolutivo como el fenómeno por el cual rasgos y variantes genéticas asociadas que fueron adaptativos en un ambiente ancestral ya no son favorables cuando éste se ve alterado (Manus, 2018). El ambiente en el que ha evolucionado *Homo sapiens* se ha visto modificado en repetidas ocasiones, aunque estos cambios se consideran relativamente recientes en términos evolutivos (Gurven y Lieberman, 2020), y se han producido a un ritmo más acelerado del que tienen los procesos adaptativos en sentido biológico (Manus, 2018). Los primeros registros fósiles sitúan a *Homo sapiens* en África oriental hace unos 200.000 años (Vidal et al., 2022). Durante la mayor parte de la evolución humana, nuestra especie tuvo un estilo de vida nómada, basado en la caza y la recolección, organizado en grupos reducidos (Li et al., 2018). Esta forma de vida se mantuvo hasta hace unos 10.000 años, con el inicio del Neolítico y la expansión de la agricultura y la ganadería, que a su vez supuso una transición demográfica y epidemiológica (Diamond, 2002). La mayor densidad poblacional y las zoonosis causaron la expansión de enfermedades infecciosas. El aumento del consumo de cereales y la reducción concomitante del consumo de proteína animal y de fruta acarrearón más problemas de salud (Haile, Neme y Belachew, 2017). Las sucesivas revoluciones industriales y tecnológicas (a partir del s. XVIII) conllevaron un cambio de paradigma, diferenciando notablemente el ambiente y modo de vida en las sociedades modernas respecto al ancestral (Li, van Vugt y Colarelli, 2018), incrementando las patologías crónico-degenerativas, como las enfermedades cardíacas o los cánceres, entre otras (Corbett et al., 2018).

La hipótesis del desajuste evolutivo señala que muchas enfermedades de las sociedades actuales son debidas a que los genes de los individuos no se han adaptado de manera adecuada a las condiciones de los nuevos entornos (Gurven y Lieberman, 2020). Puesto que el ambiente ha cambiado de forma más rápida que muchos de los genes que en su momento pudieron ser ventajosos, esto se traduce en fenotipos desajustados, que incluso han podido aumentar su prevalencia según

las poblaciones. Entre estos fenotipos se puede citar las caries, la miopía, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, la atopía (predisposición a reacciones alérgicas), o diversos trastornos psiquiátricos (Gurven y Lieberman, 2020).

El presente trabajo se centra en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (en inglés *Attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD)), por ser un fenotipo poco tratado desde una perspectiva evolutiva y del que actualmente hay una mayor percepción en la sociedad, y sobre el que la hipótesis del desajuste evolutivo ha tomado fuerza desde distintos planteamientos que se tratarán a lo largo de este estudio. Es importante señalar que, durante años, la psiquiatría ha funcionado sin una teoría unificada del comportamiento lo que ha generado un pluralismo de enfoques y modelos (biomédicos, psicoanalíticos, conductuales, etc.), cada uno con explicaciones diferentes para diversos trastornos clínicos. A final de los 90, McGuire y Troisi (1998) proporcionan un marco conceptual basado en la teoría darwiniana para integrar muchas características de los modelos predominantes. Desde entonces, muchos psicólogos y psiquiatras buscan cada vez más explicaciones informadas por la evolución para los trastornos mentales (Del Giudice, 2018; Nesse, 2019 revisado por Austad, 2020; Swanepoel et al., 2022), ya que muchos de ellos son relativamente comunes, heredables y afectan a la aptitud biológica, lo que requiere una explicación evolutiva (Keller y Miller, 2006).

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El TDAH es una afección del desarrollo neurológico caracterizada por un patrón de inatención y/o hiperactividad motora e impulsividad (American Psychiatric Association, 2014). Es uno de los trastornos neurológicos más comunes, que afecta aproximadamente al 5-7% de niños y adolescentes, y a un 2,5% de adultos (Da Silva et al., 2023). Aunque se ha propuesto que su etiología está condicionada por factores ambientales, como un bajo peso al nacer, prematuridad o exposición a sustancias nocivas de la madre durante el embarazo y en la temprana infancia, la contribución genética a su desarrollo está entre las más altas de los trastornos psiquiátricos (Da Silva et al., 2023). Las investigaciones en gemelos han estimado

una heredabilidad del 74 al 88% (Faraone y Larsson, 2018) para este fenotipo, y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han revelado una proporción de la variación fenotípica atribuida a variantes genéticas comunes (SNPs) del 14% (Demontis et al., 2023). Los *loci* asociados incluyen genes implicados en una gran variedad de procesos, como los mecanismos del neurodesarrollo y la neurogénesis. Algunos autores consideran el TDAH como un espectro de rasgos en lugar de un trastorno único y homogéneo, con características y comportamientos que varían en intensidad y manifestación entre individuos (Sedgwick, Merwood y Asherson, 2018). Los síntomas del TDAH conducen a menudo a dificultades en los contextos sociales, académicos y laborales, manifestando una alta comorbilidad psiquiátrica y médica. Más del 60% de las personas diagnosticadas con TDAH presentan al menos un trastorno psiquiátrico comórbido (Seo et al., 2022). Además, entre las personas identificadas con TDAH existen altas tasas de obesidad, alteraciones del sueño, asma, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, y otros problemas somáticos y metabólicos relacionados (Da Silva et al., 2023).

Dado que el TDAH supone un perjuicio notable para la persona que lo manifiesta y tiene un importante componente genético, resulta paradójica su alta prevalencia: si el TDAH puede disminuir el *fitness* del individuo, ¿por qué la selección natural no ha actuado sobre los alelos asociados a este rasgo, reduciendo su presencia en la población? Sin embargo, aunque el TDAH se considera una mala-adaptación en el ambiente actual, se piensa que podría haber contribuido a un mayor *fitness* en un ambiente ancestral, haciendo que los individuos con este fenotipo tuvieran algún tipo de ventaja adaptativa, de forma que sus genes habrían pasado a las siguientes generaciones y llegado hasta la actualidad. Bajo esta premisa se han desarrollado varias hipótesis sobre el contexto ancestral de nuestra especie en el cual el TDAH pudo haber tenido un valor adaptativo que se describen brevemente a continuación (ver Esteller-Cucala et al., 2020 en la que se basa esta descripción):

a) La denominada “Hipótesis de los vadeadores” (Shelley-Tremblay y Rosén, 1996) sitúa el origen de los homínidos y de algunas adaptaciones tempranas de nuestra filogenia, como la pérdida de pelo

(sobre todo en las mujeres), en un supuesto contexto semi-acuático ancestral hace unos 6 millones de años, donde rasgos del TDAH habrían supuesto una ventaja para los infantes que los presentasen, al demandar una mayor atención de la madre y suponer una mayor probabilidad de supervivencia; el ambiente acuático permitiría una protección contra los depredadores terrestres.

b) En la llamada “Hipótesis para la preparación de la respuesta”, Jensen et al. (1997) señalan que características del TDAH pudieron ser beneficiosas para los individuos en un ambiente cazador-recolector (200.000-10.000 años), fomentando una evaluación constante del entorno y, con ello, una preparación para responder ante posibles estímulos; sería especialmente útil en situaciones adversas, con abundantes amenazas o recursos escasos, o en situaciones cambiantes, como las migraciones.

c) Hartmann (2019), en su “Hipótesis del cazador y del granjero”, sugiere que los rasgos de TDAH son propios de los antiguos cazadores, al ser cualidades prácticas para la caza (por ejemplo, la rapidez de pensamiento, la impulsividad, etc.); los individuos sin estos rasgos, pero con otros como un pensamiento y previsión a largo plazo, habrían sido característicos de los que el autor denomina “los granjeros”, quienes habrían tenido una mayor relevancia a partir del Neolítico. Así, los individuos con TDAH descenderían de los “cazadores” (cuya máxima actividad data de hace unos 100.000 años), y los individuos neurotípicos de los “granjeros”. Las hipótesis b y c se enmarcan en un contexto de cazadores-recolectores, durante el Paleolítico.

d) Por último, la llamada “Hipótesis del combatiente” (Shelley-Tremblay y Rosén, 1996), presenta un escenario más reciente (60.000-30.000 años), durante la coexistencia entre *Homo sapiens* y *Homo neanderthalensis*, donde la impulsividad y agresividad de los humanos ancestrales con fenotipo TDAH habrían supuesto una ventaja en la lucha física contra los neandertales, durante la competencia por los recursos.

Hay que señalar, no obstante, que las hipótesis expuestas cuentan con poca base experimental (Esteller-Cucala et al., 2020). Por tanto, el objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sistemática de los estudios que hasta la fecha han

intentado probar de forma empírica un posible valor adaptativo del TDAH. Con ello se pretende esclarecer el fundamento de las hipótesis propuestas, descartando aquellas que no tengan evidencias, así como determinar el punto en el que se encuentra esta cuestión, y señalar posibles mejoras o futuros enfoques en la investigación sobre este fenotipo a nivel evolutivo.

Materiales y métodos

Para la revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos Web of Science (WOS). Inicialmente, se efectuaron diferentes búsquedas combinando palabras clave en inglés, relacionadas con el tema objeto de estudio, que posteriormente fueron combinadas con operadores booleanos de la siguiente manera: ("adhd" OR "attention deficit disorder with hyperactivity*" OR "attention deficit hyperactivity disorder") AND ("genetic*" OR "genetic selection" OR "selection" OR "dopamine") AND ("evolutionary perspective" OR "evolution" OR "biological evolution" OR "adaptation*" OR "fitness" OR "natural selection" OR "hunter-gatherers?"). Se hicieron búsquedas equivalentes en Pubmed, pero dado que la mayoría estaban repetidas y se obtuvo un mayor número en WOS, se decidió trabajar directamente con los

resultados de esta base de datos. Las búsquedas se realizaron en febrero de 2024. El procedimiento seguido se muestra en el diagrama de flujo de la Figura 1.

Se obtuvieron 515 registros de los que se excluyeron tesis doctorales, capítulos de libros, informes científicos, resúmenes de conferencias, cartas o biografías, quedando 339 resultados. Posteriormente, se filtraron los artículos de revisión, aunque se analizaron en paralelo para estudiar el *status quo* del tema y como posibles apoyos para la discusión. Los 226 artículos restantes se cribaron a partir de los títulos y resúmenes. El criterio de inclusión se basó en tres premisas: 1) El artículo debía centrarse, al menos en parte, en el TDAH; 2) Debía enfocarse en la posible selección genética de los alelos asociados al fenotipo, la adaptación, el *fitness* o el aspecto evolutivo; 3) Debía tener una base empírica. Se seleccionaron finalmente 17 artículos y, tras una lectura del texto completo, se descartaron aquellos sin un ensayo empírico para probar la(s) hipótesis sobre el TDAH. De los 10 restantes se apartaron los tres más antiguos por haber sido analizados en la revisión sistemática más reciente encontrada (Thagaard et al., 2016), aunque se usaron para la discusión. En definitiva, se obtuvieron 7 artículos que ofrecían resultados para el presente trabajo (Figura 1).

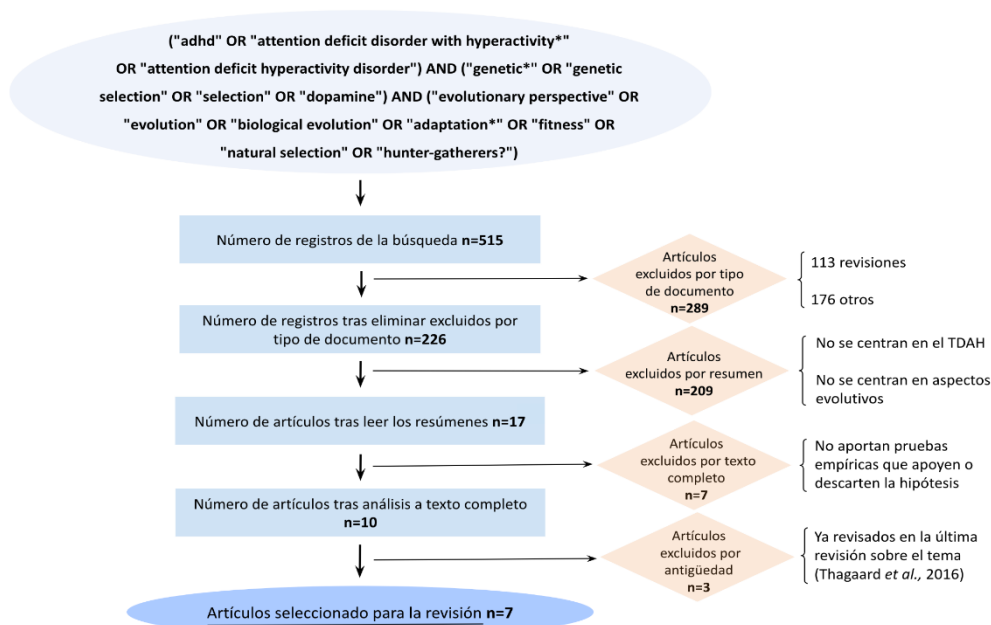


Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda de artículos.

Resultados

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se agruparon en tres categorías. Por un lado, se analizaron tres estudios genómicos (Polimanti y Gelernter, 2017; Esteller-Cucala et al., 2020; Cheung, Tubbs y Sham, 2022), entre cuyos objetivos estaba la búsqueda de posibles huellas de procesos evolutivos en variantes asociadas al TDAH, definidas a partir de GWAS. Por otra parte, se evaluó la “Hipótesis de la preparación de la respuesta” (Jensen et al., 1997) en dos estudios observacionales (Van den Driessche et al., 2019; Arildskov et al., 2022) que analizaban el comportamiento exploratorio (conducta o proceso psicológico dirigido a obtener información del entorno) de niños con TDAH. Por último, se analizó el impacto de trastornos psiquiátricos en el *fitness* reproductivo en dos trabajos (Mullins et al., 2017; Ni et al., 2019), que estudiaban la asociación entre el riesgo poligénico del fenotipo, también calculado a partir de GWAS, y una serie de rasgos reproductivos. A continuación, se describen las tres categorías de trabajos por separado con el fin de ofrecer una exposición detallada de los distintos resultados obtenidos.

Estudios genómicos de procesos evolutivos que pudieron influir en la genética del TDAH

Polimanti y Gelernter (2017) buscaron huellas de adaptación poligénica en varios trastornos psiquiátricos. Para ello, calcularon puntuaciones de selección positiva, completa o incompleta, en una muestra europea procedente del Proyecto 1000 Genomas. Los autores realizaron un análisis de correlación entre las puntuaciones obtenidas y los p-valor de las estadísticas GWAS de cada trastorno, para analizar si los alelos significativamente asociados al trastorno mostraban señales de selección. Los resultados obtenidos no fueron significativos, de forma que no se encontraron huellas de selección (ni completa ni incompleta), en las variantes asociadas al TDAH. Por otro lado, Esteller-Cucala et al. (2020) identificaron el efecto de la selección negativa en alelos de distintas poblaciones, modernas y antiguas (paleolíticas y neolíticas). Los resultados obtenidos en una población

europea moderna procedente del Reino Unido indicaron una selección negativa hacia los alelos asociados al TDAH, al menos en los últimos 2.000-3.000 años. Teniendo en cuenta un mayor espacio temporal, el análisis de muestras antiguas mostró una disminución promedio (f_{ADHD}) de 0,12 en la frecuencia de alelos de riesgo de TDAH, desde el Paleolítico hasta las muestras más recientes. Los citados autores también observaron un enriquecimiento en alelos asociados al TDAH en alelos ancestrales, definidos a partir del chimpancé (*Pan troglodytes*). Asimismo, analizaron genes intolerantes a variantes con pérdida de función (aquellas que alteran o eliminan la función de la proteína codificada) expresados en el cerebro; estos genes estaban enriquecidos en variantes asociadas al TDAH. Por último, los resultados de estos autores revelaron la existencia de introgresiones de origen neandertal enriquecidas en alelos asociados al TDAH (Esteller-Cucala et al., 2020). Paralelamente, Cheung, Tubbs y Sham (2022) exploraron otro proceso evolutivo; su estudio se centró en las regiones humanas aceleradas (*Human Accelerated Regions*, HAR). Se ha propuesto que estas regiones están implicadas en la evolución del cerebro humano y el desarrollo de mayores habilidades cognitivas. Se había observado anteriormente que esas regiones estaban enriquecidas en alelos de riesgo asociados a fenotipos neuropsiquiátricos, pero los resultados obtenidos no fueron significativos en el caso de las variantes TDAH.

Estudios observacionales del comportamiento exploratorio

Según la hipótesis de la “Preparación para la respuesta”, la hiperactividad y falta de atención propias del TDAH se consideran un comportamiento adaptativo útil para detectar oportunidades en entornos nuevos o con recursos escasos. La impulsividad sería ventajosa en situaciones de amenaza, con un tiempo de reacción limitado (tiempo crítico). Bajo esta premisa, Van den Driessche et al. (2019) estudiaron dos tipos de exploración, “externa” e “interna”, en niños dentro de una escala de presencia de rasgos TDAH. En el estudio de la “exploración externa” (“Bells Test”) (Gauthier, Dehaut y Joannette, 1989), los autores evaluaron el número de hallazgos en una búsqueda visual durante dos minutos, pero no encontraron diferencias significativas en los hallazgos visuales entre niños con

mayor o menor puntuación de rasgos TDAH. La “exploración interna” se midió cuantificando el número de nombres de animales que los niños recordaban y decían en dos minutos. En este caso, los niños con más rasgos de TDAH nombraron más animales y más diversos. Más recientemente, Arildskov et al. (2022) realizaron otro experimento que trataba de imitar una situación novedosa, escasa en recursos y con un tiempo crítico, en el que niños con diferentes niveles de TDAH (de nulo a severo) buscaron objetos-recompensa en una habitación desconocida durante un minuto. Estos resultados tampoco mostraron diferencias significativas en el número de hallazgos ni en la eficacia de exploración entre niños con y sin TDAH.

Estudios del impacto del TDAH en el fitness/éxito reproductivo

Los dos últimos estudios considerados en este trabajo analizaron el impacto que podían tener una serie de trastornos psiquiátricos en ciertos rasgos reproductivos, y el eventual efecto de las manifestaciones de dichos trastornos sobre el *fitness* o éxito reproductivo de los individuos. Los autores analizaron la asociación entre las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) para cada trastorno, calculadas a partir de estadísticas de GWAS, y determinadas características reproductivas. Así, Mullins et al. (2017) estudiaron las asociaciones entre el PRS y dos características reproductivas en ambos sexos: edad a la que se tuvo el primer hijo y número de hijos. Por su parte, Ni et al. (2019) relacionaron el PRS con cinco rasgos reproductivos en mujeres: edad al primer parto, número de partos, edad del primer encuentro sexual, edad de menarquia y edad de menopausia. Las dos primeras categorías se corresponderían con las analizadas en el estudio de 2017 para la muestra femenina. En ambos trabajos, los resultados para el TDAH mostraron una asociación entre un mayor riesgo genético de presentar este fenotipo y el hecho de tener un mayor número de hijos y una edad más temprana al tener el primero.

Además, Ni et al. (2019) encontraron una asociación significativa entre un mayor riesgo de TDAH y un primer encuentro sexual más temprano. Las asociaciones fueron menos significativas al considerar para el cálculo de PRS únicamente los SNPs del GWAS más significativos. Estos autores también

calcularon la correlación genética entre los distintos rasgos reproductivos (cuyos PRS habían sido calculados también a partir de GWAS), y de éstos con los fenotipos psiquiátricos, así como la existencia de una posible relación causa-efecto entre todas las variables (correlación causal). Se halló una correlación genética significativa del riesgo de sufrir TDAH con todos los rasgos reproductivos femeninos estudiados, salvo con la edad de menarquia. Al analizar la asociación causal, esta no fue estadísticamente significativa.

Discusión

Los resultados obtenidos en esta revisión parecen descartar las hipótesis planteadas sobre el valor adaptativo del TDAH en un ambiente ancestral. Comenzando con la “Hipótesis de los vadeadores” (Shelley-Tremblay y Rosén, 1996) los resultados obtenidos por Esteller-Cucala et al. (2020) resultan contrarios a la misma, al obtener que los alelos ancestrales estimados a partir de *Pan troglodytes* están enriquecidos en variantes asociadas al TDAH. Esto implica que dichas variantes aparecieron en nuestro linaje antes de la divergencia evolutiva de los géneros *Homo* y *Pan* y, por tanto, antes de ese supuesto contexto ancestral en el que evolucionaron los humanos y donde los rasgos de TDAH serían una adaptación. Además, esta propuesta se basa en la “Hipótesis del simio acuático” (Hardy, 1960), que sugiere un entorno ancestral semi-acuático como origen de adaptaciones humanas tales como la bipedestación, la pérdida de pelo y grandes acumulaciones de grasa. Esta hipótesis ha sido fuertemente criticada y rechazada por la comunidad científica, pues los hallazgos fósiles la desmienten, indicando que estas adaptaciones (y otras) surgieron en medio terrestre y en diferentes momentos y procesos de la evolución humana.

En cuanto a la “Hipótesis de la preparación para la respuesta” de Jensen et al. (1997), los dos estudios que analizan el supuesto comportamiento exploratorio superior en individuos con rasgos TDAH (Van den Driessche et al., 2019; Arildskov et al., 2022) indican que éste no es el caso, al menos en la “exploración externa”. En esta revisión nos hemos centrado en este aspecto pues la hipótesis citada se basaba en este tipo de exploración, al referirse a un

comportamiento beneficioso para la búsqueda de recursos en un ambiente nuevo o cambiante (Jensen et al. 1997). Asimismo, Esteller-Cucala et al. (2020) también discuten esta hipótesis, al situarla en el Paleolítico, periodo en el que, según sus resultados, la frecuencia de los alelos asociados al TDAH habría comenzado a disminuir. Si los rasgos de TDAH hubieran supuesto una ventaja durante esta época, las variantes genéticas asociadas no deberían haber sufrido una selección negativa como señalan los autores.

Por ello, estos investigadores también descartan la “Hipótesis de los cazadores-granjeros” (Hartmann, 2019), ya que según ésta los alelos asociados al TDAH habrían sido beneficiosos para los cazadores del Paleolítico, pero habrían perdido posteriormente su valor, comenzado su selección negativa a partir del Neolítico; sin embargo, los resultados de Esteller-Cucala et al. (2020) indican que la selección negativa comenzó mucho antes de la llegada de la agricultura y la ganadería. Dichos autores también rechazan la “Hipótesis del combatiente” (Shelley-Tremblay y Rosén, 1996), ya que es contraria a un enriquecimiento de variantes asociadas al TDAH en las introgresiones neandertales y a la reducción de la f_{ADHD} en *H. sapiens* durante la época en la que coexistía con *H. neanderthalensis*, durante el Paleolítico superior, hace unos 40.000 años (Djakovic, Key y Soressi, 2022). Los valores adaptativos propuestos también pueden ser descartados según los resultados de Polimanti y Gelernter (2017), al no encontrar rastros de selección positiva en los alelos asociados al TDAH.

Es importante mencionar los resultados obtenidos en la revisión de Thagaard et al. (2016), donde se analizaba el posible valor adaptativo del TDAH. Dos de los estudios considerados en dicha revisión (Ding et al., 2002; Wang et al., 2004) analizaban la variante de siete repeticiones en tándem (7R) del gen codificante para el receptor de dopamina D4 (*DRD4*), que había sido asociado con el TDAH en otros estudios (Faraone y Larsson, 2018). Ambos estudios coinciden en la aparición de la variante 7R-*DRD4* hace unos 40.000-50.000 años, y en que habría sufrido selección positiva. Los autores sugieren que la época en la que surgió la mutación coincide con el *Out-of-Africa* y la colonización de Eurasia (Vallini et al., 2024), y que el agente de selección serían los supuestos beneficios de los rasgos TDAH a la hora de explorar un

nuevo entorno durante la(s) migración(es), como sugiere la hipótesis de Jensen et al. (1997). Otros autores han propuesto que este pudo ser el motivo de la alta prevalencia de la variante entre los amerindios (Tovo-Rodrigues et al., 2010), cuyos antepasados llegaron desde Asia en una gran migración inicial atravesando el estrecho de Bering. Sin embargo, Thagaard et al. (2016) señalan las limitaciones de estos estudios que se basan en la causalidad del TDAH en la presencia de 7R-*DRD4*, ya que no todos los individuos que presentan TDAH tienen el alelo 7R-*DRD4*, ni todos con esta variante padecen TDAH; además, pese a que los resultados de asociación entre el TDAH y 7R-*DRD4* tienen significación estadística, esta es moderada (Gizer, Ficks y Waldman, 2009). Además, Thagaard et al. (2016) critican que este gen no hubiera aparecido como candidato en ningún GWAS realizado hasta la fecha de su estudio; tampoco lo ha hecho en estudios posteriores con mayor tamaño muestral como los de Demontis et al. (2019; 2023). Sin embargo, esto podría deberse a que los números variables de repetición en tándem (VNTRs) como el 7R-*DRD4* y otras regiones multicopia son ignorados generalmente en los GWAS, debido a su metodología basada en SNPs (Garg et al., 2022), cuestión que se discutirá después.

Por otro lado, Williams y Taylor (2005) propusieron que los individuos con TDAH, especialmente del subtipo hiperactivo-impulsivo, son “impredecibles”, lo que podía beneficiar al grupo al permitirle aprender de los riesgos tomados por este tipo de individuos, sin cometer los mismos errores, o descubrir nuevas oportunidades sin exponerse por completo. Según esta premisa, los autores realizaron dos simulaciones computacionales, cuyos resultados mostraron que una pequeña proporción de individuos imprevisibles mejoraba el rendimiento del grupo en situaciones cambiantes. Esta hipótesis y los resultados obtenidos podrían también relacionarse con la idea de la preparación para la respuesta de Jensen et al. (1997). Sin embargo, Thagaard et al. (2016) señalaron que la imprevisibilidad no es un síntoma diagnóstico del TDAH. No obstante, teniendo en cuenta el enfoque de los autores, la imprevisibilidad podría interpretarse como impulsividad, en cuyo caso sí se trataría de un rasgo de TDAH, por lo que no se deben ignorar totalmente estos resultados.

Análisis del éxito reproductivo en individuos con rasgos de TDAH

Al margen de las hipótesis descritas sobre los posibles valores adaptativos de los rasgos del TDAH, se ha especulado con que el agente selectivo pudiera ser un mayor éxito reproductivo de los individuos que los manifiestan (Thagaard et al., 2016). Esta hipótesis se apoya en la literatura que asocia el TDAH con una actividad sexual más temprana, un mayor número de parejas sexuales y una mayor probabilidad de verse involucrado en un embarazo (Spiegel y Pollak, 2019). Dos de los estudios analizados (Mullins et al., 2017; Ni et al., 2019) han observado empíricamente una asociación significativa entre un mayor riesgo poligénico de padecer TDAH y un mayor número de hijos. En esta revisión nos hemos centrado en este rasgo reproductivo, a pesar de que las asociaciones del TDAH y otros rasgos reproductivos han sido también significativas, pues el éxito reproductivo se define como la producción de descendencia de un individuo (Moreno, 2019); por tanto, tener más hijos se podría traducir en un mayor éxito reproductivo en los individuos con TDAH si sus hijos también tuvieran más descendientes. Adicionalmente, esta asociación parece deberse a factores genéticos comunes asociados a un mayor número de partos (y a otros rasgos reproductivos) y al TDAH, al existir una correlación genética positiva (Ni et al., 2019). Sin embargo, no se han encontrado evidencias de que el riesgo de manifestar rasgos de TDAH sea la causa de una mayor descendencia.

Por ello se ha propuesto que la causa de esta asociación (y de las del TDAH con otros rasgos reproductivos) podría deberse a efectos pleiotrópicos. Además, las asociaciones son más significativas cuando solo se tienen en cuenta los alelos asociados al TDAH más significativos; puede que, realmente, las variantes asociadas a tener una mayor descendencia estén dentro de las variantes menos significativamente asociadas al TDAH y se esté sobreestimando la arquitectura genética común de ambos fenotipos. Sin embargo, el mayor éxito reproductivo de los individuos con TDAH en base a un mayor número de hijos es discutible, pues en el caso de los humanos esta cifra depende en gran medida de factores sociales, como el uso de medidas anticonceptivas (Crognier, 2003). Los individuos con TDAH tienden a realizar prácticas

sexuales de riesgo, entre las que se incluye el sexo sin protección (Spiegel y Pollak, 2019), lo que puede ser causa de una mayor descendencia. Existen otros factores sociales a tener en cuenta, como que un mayor número de hijos a una edad más temprana esté asociado a un ambiente de ingresos bajos, que también suele estar asociado al TDAH (Ni et al., 2019). Además, un mayor éxito reproductivo en individuos con mayor PRS de TDAH no es consistente con la selección negativa señalada por Esteller-Cucala et al. (2020) desde hace generaciones.

Rechazar las hipótesis planteadas, incluyendo un mayor éxito reproductivo de los individuos con un gran riesgo de padecer TDAH, no implica descartar del todo la propuesta de que este fenotipo sea un desajuste evolutivo. Los resultados de esta revisión indican que las variantes asociadas al TDAH serían ancestrales, dado el enriquecimiento de las mismas en muestras de especies como *P. troglodytes* y *H. neanderthalensis*, y en genes intolerantes a la pérdida de función expresados en el cerebro (Esteller-Cucala et al., 2020). Esto también se apoyaría en el trabajo de Cheung, Tubbs y Sham (2022), que no encontraron las regiones HAR significativamente enriquecidas con estas variantes, de lo que estos autores deducen que los genes asociados al TDAH han sido conservados evolutivamente por regular funciones básicas. Las nuevas incógnitas se basan en desentrañar las funciones de estas variantes ancestrales y conocer por qué han sufrido selección negativa en la historia evolutiva reciente de *Homo sapiens*. La alta comorbilidad y las variantes de riesgo compartidas del TDAH con otros trastornos psiquiátricos (Ni et al., 2019; Esteller-Cucala et al., 2020; Cheung, Tubbs y Sham, 2022), hacen plantearse si alguno de estos trastornos ha sido aquel bajo selección negativa y no el TDAH, aunque los resultados de Polimanti y Gelernter (2017) descartan el caso del trastorno del espectro autista (ASD), en cuyas variantes asociadas han observado huellas de selección positiva.

Cabe mencionar las limitaciones de este trabajo. La mayor parte de los resultados de esta revisión están basados en estadísticas de GWAS, pero estos estudios son poco sensibles a variantes multicopia que, por otra, parte han sido candidatas a ser factores genéticos influyentes sobre el TDAH (Faraone y Larsson, 2018). Esto es un punto importante a tener en

cuenta, pues si bien el TDAH parece tener una fuerte base poligénica (Faraone y Larsson, 2018), la heredabilidad explicada por las variantes analizadas por GWAS se reduce al 14% (Demontis et al., 2023). Puede que otros factores genéticos que no se hayan tenido en cuenta tengan un efecto importante, lo que explicaría la notable diferencia entre la heredabilidad calculada a partir de GWAS y la valorada a partir de estudios gemelares, un 74% según Faraone y Larsson (2018). Por otro lado, Mullins et al. (2017) y Polimanti y Gelernter (2017) se basan en GWAS del TDAH que por su tamaño muestral no son totalmente significativos. El resto se basan en estadísticas derivadas de los resultados de Demontis et al. (2019), pero un estudio actualizado, con mayor tamaño de muestra (Demontis et al., 2023) ha obtenido nuevos genes asociados al TDAH y descartado algunos *loci* que anteriormente parecían significativos. Es posible que los resultados de los estudios analizados se vean alterados si se tienen en cuenta estas nuevas estadísticas GWAS. En todo caso, es fundamental esclarecer los factores genéticos que subyacen en la etiología del TDAH, así como en su comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y otras enfermedades, para poder interpretar el papel de esos genes en el fenotipo y valorar procesos evolutivos que han podido modelarlo.

Asimismo, hay que considerar no solo los factores genéticos, sino también los ambientales. En el caso del TDAH, la heredabilidad deja margen a que factores ambientales influyan de manera importante en su manifestación (Da Silva et al., 2023). Existen casos de enfermedades consideradas desajustes con una base genética importante pero cuyo desarrollo está muy influido por el estilo de vida del individuo, como la diabetes mellitus tipo II o las enfermedades cardiovasculares (Lea et al., 2023). Se han propuesto distintos factores ambientales de riesgo para el TDAH, como factores psicosociales (Østergaard et al., 2020), consumo de sustancias tóxicas durante el embarazo o la disbiosis de la microbiota (Da Silva et al., 2023). También, en esta revisión se ha observado que hay ambientes en los que la presencia TDAH no supone un impedimento para los individuos que lo padecen (Van den Driessche et al., 2019; Arildskov et al., 2022). Esto abre el debate de si se están “patologizando” conductas ancestrales que, en ambientes más parecidos a aquellos en los que evolucionó *Homo sapiens* no serían una

desventaja, pero que sí lo son en entornos “artificiales”, como los colegios (Swanepoel et al., 2017), o por los estímulos constantes y el uso excesivo de los medios digitales (Ra et al., 2018).

Conclusiones

Todas las hipótesis planteadas sobre el valor adaptativo del TDAH en entornos ancestrales quedan inicialmente descartadas según los resultados de esta revisión. Aunque la hipótesis de Jensen et al. (1997) en el marco de las migraciones tiene cierto apoyo, no considera la arquitectura poligénica del TDAH y carece del respaldo de los estudios observacionales. Tampoco existen claras evidencias de un mayor éxito reproductivo en individuos con mayor riesgo poligénico de TDAH. Las variantes asociadas al TDAH han sufrido selección negativa en los últimos 45.000 años y tienen un origen antiguo. Es necesario esclarecer los factores genéticos de la etiología del TDAH para poder determinar los procesos evolutivos que han podido moldear este fenotipo. Igualmente, es importante tener en cuenta el papel de los factores ambientales. Con todo, entender el TDAH desde una perspectiva evolutiva puede mejorar su tratamiento y el desarrollo de ambientes adecuados para las personas que lo padecen.

Bibliografía

- American Psychiatric Association. (2014). Trastornos del neurodesarrollo: trastorno por déficit de atención/hiperactividad. En: J.L. Ayuso, E.Vieta, y C. Arango (Coords.). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM-5: 59-66 (5ª. Ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Arildskov T.W., Viring A., Thomsen P.H., Østergaard S.D. (2022). Testing the evolutionary advantage theory of attention-deficit/hyperactivity disorder traits. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 31(2): 337-348. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01692-4>
- Austad S. (2020). Randolph M. Nesse, Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry. *Evol Med Public Health* 24(1): 28-29. [doi: 10.1093/emph/eoaa002](https://doi.org/10.1093/emph/eoaa002)
- Cheung J.P., Tubbs J.D., Sham P.C. (2022). Extended gene set analysis of human neuro-psychiatric traits shows enrichment in brain-expressed human accelerated regions across development. *Schizophr Res* 246: 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.06.023>

- Corbett S., Courtiol A., Lummaa V., Moorad J., Stearns S. (2018). The transition to modernity and chronic disease: mismatch and natural selection. *Nat Rev Genet* 19(7): 419-430. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0012-3>
- Crognier E. (2003). Reproductive success: which meaning? *Am J Hum Biol* 15(3): 352-360. <https://doi.org/10.1002/ajhb.10153>
- Da Silva B.S., Grevet E.H., Silva L.C.F., Ramos J.K.N., Rovaris D.L., Bau C.H.D. (2023). An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discov Ment Health* 3(1): 2. <https://doi.org/10.1007/s44192-022-00030-1>
- Del Giudice, M. (2018). *Evolutionary psychopathology: A unified approach*. New York: Oxford University Press.
- Demontis D., Walters G.B., Athanasiadis G., Walters R., Therrien K., Nielsen T.T., et al. (2023). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet* 55(2): 198-208. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01285-8>
- Demontis D., Walters R.K., Martin J., Mattheisen M., Als, T.D., Agerbo E., et al. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51(1): 63-75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Diamond J. (2002). Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature* 418(6898): 700-707. <https://doi.org/10.1038/nature01019>
- Ding Y.C., Chi H.C., Grady D.L., Morishima A., Kidd J.R., Kidd K.K., et al. (2002). Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *PNAS* 99(1): 309-314. <https://doi.org/10.1073/pnas.012464099>
- Djakovic I, Key A., Soressi M. (2022). Optimal linear estimation models predict 1400-2900 years of overlap between *Homo sapiens* and Neandertals prior to their disappearance from France and northern Spain. *Sci Rep* 12: 15000 <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19162-z>
- Esteller-Cucala P., Maceda I., Børghlum A.D., Demontis D., Faraone S.V., Cormand B., Lao O. (2020). Genomic analysis of the natural history of attention-deficit/hyperactivity disorder using Neanderthal and ancient *Homo sapiens* samples. *Sci Rep* 10(1): 8622. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65322-4>
- Faraone S.V., Larsson H. (2018). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 24(4): 562-575. [doi: 10.1038/s41380-018-0070-0](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0)
- Garg P., Jadhav B., Lee W., Rodríguez O.L., Martín-Trujillo A., Sharp A.J. (2022). A phenome-wide association study identifies effects of copy-number variation of VNTRs and multicopy genes on multiple human traits. *Am J Hum Genet* 109(6): 1065-1076. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.04.016>
- Gauthier L., Dehaut F., Joanette Y. (1989). The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 11(2): 49-54.
- Gizer I.R., Ficks C., Waldman I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Hum Genet* 126(1): 51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Gurven M.D., Lieberman D.E. (2020). WEIRD bodies: mismatch, medicine and missing diversity. *Evol Hum Behav* 41(5): 330-340. <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2020.04.001>
- Haile B., Neme K., Belachew T. (2017). Evolution of human diet and effect of globalization on regional diet with emphasis to the Mediterranean diet. *Nutr Food Sci* 47(6): 869-883. <https://doi.org/10.1108/NFS-02-2017-0017>
- Hardy A. (1960). Was man more aquatic in the past? *New Sci* 7(5): 642-645.
- Hartmann T. (2019). *ADHD: A Hunter in a Farmer's World*. USA: Simon & Schuster.
- Jensen, P.S., Mrazek, D., Knapp, P.K., Steinberg, L., Pfeffer, C., Schowalter, J., Shapiro T. (1997). Evolution and revolution in child psychiatry: ADHD as a disorder of adaptation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(12): 1672-1681. <https://doi.org/10.1097/00004583-199712000-00015>
- Keller M.C., Miller G. (2006). Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behav Brain Sci* 29(4): 385-404. [doi: 10.1017/S0140525X06009095](https://doi.org/10.1017/S0140525X06009095)
- Lea A.J., Clark A.G., Dahl A.W., Devinsky O., García A.R., Golden C.D., et al. (2023). Applying an evolutionary mismatch framework to understand disease susceptibility. *PLoS Biol* 21(9): e3002311. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002311>
- Li N.P., van Vugt M., Colarelli S.M. (2018). The evolutionary mismatch hypothesis: Implications for psychological science. *Curr Dir Psychol Sci* 27(1): 38-44. <https://doi.org/10.1177/0963721417731378>
- Manus M.B. (2018). Evolutionary mismatch. *Evol Med Public Health* 2018(1): 190-191. <https://doi.org/10.1093/emph/eoy023>
- McGuire M.T., Troisi A. (1998). *Darwinian psychiatry*. New York: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med:psych/9780195116731.001.1.0001>
- Moreno J. (2019). Reproductive Success. En: J.C. Choe (Ed.). *Encyclopedia of Animal Behavior*: 94-100 (2nd Edition). Elsevier Ltd. Amsterdam.

- Mullins N., Ingason A., Porter H., Euesden J., Gillett A., Ólafsson S., et al. (2017). Reproductive fitness and genetic risk of psychiatric disorders in the general population. *Nat Commun* 8: 15833. <https://doi.org/10.1038/ncomms15833>
- Ni G., Amare A.T., Zhou X., Mills N., Gratten J., Lee S.H. (2019). The genetic relationship between female reproductive traits and six psychiatric disorders. *Sci Rep* 9(1): 12041. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48403-x>
- Østergaard S.D., Trabjerg B.B., Als T.D., Climent C.A., Privé F., Vilhjálmsson B.J., et al. (2020). Polygenic risk score, psychosocial environment and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* 10(1): 335. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01019-6>
- Polimanti, R., Gelernter, J. (2017). Widespread signatures of positive selection in common risk alleles associated to autism spectrum disorder. *PLoS Genet* 13(2): e1006618. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006618>
- Ra C.K., Cho J., Stone M.D., De La Cerda J., Goldenson N.I., Moroney E., et al. (2018). Association of Digital Media Use With Subsequent Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adolescents. *JAMA* 320(3): 255-263. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8931>
- Sedgwick J.A., Merwood A., Asherson P. (2018). The positive aspects of attention deficit hyperactivity disorder: a qualitative investigation of successful adults with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 11(3): 241-253. <https://doi.org/10.1007/s12402-018-0277-6>
- Seo J.C., Jon D.I., Shim S.H., Sung H.M., Woo Y.S., Hong J., et al. (2022). Prevalence and Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among Adults and Children/Adolescents in Korea. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 20(1): 126-134. <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.1.126>
- Shelley-Tremblay J.F., Rosén L.A. (1996). Attention deficit hyperactivity disorder: An evolutionary perspective. *J Genet Psychol* 157(4): 443-453. <https://doi.org/10.1080/00221325.1996.9914877>
- Spiegel T., Pollak Y. (2019). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Increased Engagement in Sexual Risk-Taking Behavior: The Role of Benefit Perception. *Front Psychol* 10: 1043. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01043>
- Swanepoel A., Music G., Launer J., Reiss M.J. (2017). How evolutionary thinking can help us to understand ADHD. *BJ Psych Adv* 23(6): 410-418. [doi:10.1192/apt.bp.116.016659](https://doi.org/10.1192/apt.bp.116.016659)
- Swanepoel A., Reiss M.J., Launer J., Music G., Wren B. (2022). Evolutionary perspectives on neurodevelopmental disorders. En: R. Abed y P. St. John-Smith (Eds.). *Evolutionary Psychiatry: Current Perspectives on Evolution and Mental Health*: 228-243. Cambridge University Press: Cambridge. [doi:10.1017/9781911623625.017](https://doi.org/10.1017/9781911623625.017)
- Thagaard M.S., Faraone S.V., Sonuga-Barke E.J., Østergaard S.D. (2016). Empirical tests of natural selection-based evolutionary accounts of ADHD: A systematic review. *Acta Neuropsychiatr* 28(5): 249-256. [doi:10.1017/neu.2016.14](https://doi.org/10.1017/neu.2016.14)
- Tovo-Rodrigues L., Callegari-Jacques S.M., Petzl-Erler M.L., Tsuneto L., Salzano F.M., Hutz M.H. (2010). Dopamine receptor D4 allele distribution in Amerindians: a reflection of past behavior differences? *Am J Phys Anthropol* 143(3): 458-464. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21358>
- Vallini L., Zampieri C., Shoaee M.J., Bortolini E., Marciani G., Aneli S., et al. (2024). The Persian plateau served as hub for *Homo sapiens* after the main out of Africa dispersal. *Nat Commun* 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46161-7>
- Van den Driessche C., Chevrier O.F., Cleeremans J. Sackur. (2019). Lower Attentional Skills predict increased exploratory foraging patterns. *Sci Rep* 9: 10948. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46761-0>
- Vidal C.M., Lane C.S., Asrat A., Barford D.N., Mark D. F., Tomlinson E.L., et al. (2022). Age of the oldest known *Homo sapiens* from eastern Africa. *Nature* 601, 579-583. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04275-8>
- Wang E., Ding Y.C., Flodman P., Kidd J.R., Kidd K.K., Grady D.L., et al. (2004). The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *Am J Hum Genet* 74(5): 931-944. <https://doi.org/10.1086/420854>
- Williams J., Taylor E. (2005). The evolution of hyperactivity, impulsivity and cognitive diversity. *J R Soc Interface* 3(8): 399-413. <https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0102>