



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

## Tesis Doctoral

Utilidad de los Neuroesteroides en el  
diagnóstico y/o respuesta a Metilfenidato en  
pacientes pediátricos con Trastorno por  
Déficit de Atención con/sin Hiperactividad

Fuensanta Justicia Martínez

Granada, 9 de octubre de 2016

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autora: Fuensanta Justicia Martínez  
ISBN: 978-84-9163-113-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/44931>



Título:

Utilidad de los neuroesteroides en el diagnóstico y/o respuesta  
a Metilfenidato en pacientes pediátricos con  
Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad

Lda. Fuensanta Justicia Martínez

Granada, 9 de octubre, 2016



## DIRECCIÓN Y CERTIFICACIONES





D. Antonio MUÑOZ HOYOS, Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada,

**CERTIFICA:** Que D<sup>a</sup> FUENSANTA JUSTICIA MARTÍNEZ, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL**, bajo mi dirección sobre el tema: **“Utilidad de los neuroesteroides en el diagnóstico y/o respuesta a Metilfenidato en pacientes pediátricos con Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad”**, la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme para su presentación para ser juzgada.

Prof. A. Muñoz-Hoyos

En Granada, 9 de octubre de, 2016







**D. Antonio MOLINA CARBALLO**, Profesor Titular Vinculado de  
Pediatria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada,

**CERTIFICA:** Que **D<sup>a</sup> FUENSANTA JUSTICIA MARTÍNEZ**, Licenciada en  
Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para  
la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL**, bajo mi dirección sobre el  
tema: "**Utilidad de los neuroesteroides en el diagnóstico y/o respuesta a  
Metilfenidato en pacientes pediátricos con Trastorno por Déficit de  
Atención con/sin Hiperactividad**", la que ha finalizado con todo  
aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando  
conforme para su presentación para ser juzgada.

Prof. A. Molina-Carballo

En Granada, 7 de octubre de 2016

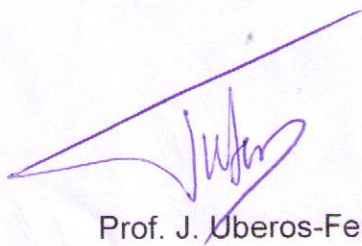


Certificaciones

---

**D. José UBEROS FERNÁNDEZ**, Profesor Titular Vinculado de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada,

**CERTIFICA:** Que **D<sup>a</sup> FUENSANTA JUSTICIA MARTÍNEZ**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL**, bajo mi dirección sobre el tema: **“Utilidad de los neurosteroides en el diagnóstico y/o respuesta a Metilfenidato en pacientes pediátricos con Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad”**, la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme para su presentación para ser juzgada.



Prof. J. Uberos-Fernández

Granada, 7 de Octubre, 2016



## Dedicatoria

- A mis padres, pues sin su esfuerzo y trabajo no habría llegado a estar hoy aquí.
- A mis hermanos, en especial a mi hermana Cari, por protegerme, cuidarme, darme su cariño y estar presente siempre a pesar de nuestras diferencias y aunque no esté cerca.
- A mi compañero y marido, Jesús, por su apoyo incondicional, por ser la energía que me mueve cada día y por darme lo mejor que tengo, a nuestros hijos Eva y mini Jesús.
- A mis segundos padres, Jesús y Trini, por su cariño, por anteponernos a cualquier otra cosa y por estar siempre ahí se les necesite o no, porque no sé lo que haríamos sin vosotros.
- A Antonio Molina, por ser un excelente director de tesis y una de las mejores personas que he conocido tanto en lo personal como en lo profesional. Gracias por brindarme esta oportunidad, por tu generosidad, voluntad, tu trabajo y sobre todo por tu tiempo y paciencia, por tus consejos, tus palabras de ánimo y permitir que llegara hasta el final sin rendirme.
- Al resto de familiares y amigos que forman parte de mi vida, que me quieren y a los que quiero, por compartir conmigo vuestro tiempo y por aportarme tantas cosas...

A todos muchas gracias de corazón por ser parte de mi vida.



## Agradecimientos

Mi más sincera gratitud a todos aquellos que a lo largo de este tiempo me han animado y ayudado en todo momento y han permitido la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, agradecer todo su esfuerzo, paciencia, dedicación, motivación y criterio al Dr. D. Antonio Molina Carballo, porque su papel en la dirección de esta tesis ha sido inmejorable y porque sin su insistencia, ánimo y aliento nunca habría finalizado este trabajo.

Al Dr. y catedrático de Pediatría D. Antonio Muñoz Hoyos, por su confianza en mí, sus palabras de ánimo, su calidad humana, por su papel en la dirección de esta tesis.

Al Dr. José Uberos Fernández, por su capacidad investigadora y docente, por la tranquilidad y humildad que transmite, por todo lo que me ha aportado desde la residencia y por su contribución a esta tesis.

A mis compañeros de residencia, en especial a Ana Naranjo, Isa y María José, por compartir tantas horas de trabajo en la recopilación de datos. A Esperanza, por su ayuda en la corrección de test y a la Doctora Huda Khaldy por su colaboración con las muestras.

A todo el personal de pediatría y otros facultativos que han hecho posible este trabajo.

A todos los niños y familias que han confiado en nosotros, prestándose a participar en este estudio.

A todos mis compañeros pediatras del Hospital Clínico San Cecilio con los que he compartido tantos momentos durante la residencia y tras acabarla, porque todos me han enseñado y aportado algo. En especial al Doctor Emilio Del Moral, por sus consejos, por esas conversaciones antes de empezar las reuniones, por enseñarme tanto. Al Doctor Eduardo Narbona, por estar siempre pendiente de sus residentes y su cariño. Al Doctor Adolfo Sánchez Marengo, excelente profesional y persona, por hacerse tanto de querer y porque gracias a él aprendí muchas cosas... A las doctoras de lactantes, Doctora Villa y Montse, porque sin vosotras no recordaría mi paso por el hospital de forma tan



---

entrañable, porque perdimos mucho cuando os fuisteis. Y sobre todo, a mi tutora durante la residencia, la doctora María José Miras Baldó, porque me enseñó lo que es ser la mejor profesional del mundo, convirtiéndose en un modelo a seguir. Gracias por todo el tiempo que compartimos, por todo lo que aprendí contigo en lo personal y en lo profesional, porque eres una persona súper especial, a la que quiero y añoro y a la que estoy tremendamente agradecida.

A Reyes, Mauri, Aurora, Antonio, Rosario... por esas horas de trabajo compartidas pero también de charlas, de jugar al dominó o a las cartas cuando no había niños... Siempre recordaré esos años y esas guardias gracias a vuestra compañía, porque hacíais cada día y cada guardia especial. Gracias por haber formado/formar parte de mi vida.

A todo el personal de pediatría del Hospital Clínico San Cecilio por vuestro trato, profesionalidad, cariño...

## RESUMEN

**Introducción.** La Allopregnanolona (ALLOP) y la dehidroepiandrosterona (DHEA), dos neurosteroides, tienen una importante influencia en la función neuronal, incluyendo la repercusión sobre las funciones cognitivas, probablemente por afectar la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica.

Los mecanismos neuroendocrinos subyacentes a la eficacia del metilfenidato en pacientes con TDAH, con o sin presencia de patologías comórbidas, no están adecuadamente definidos.

**Objetivos.** Valorar la respuesta clínica a metilfenidato de liberación sostenida y su repercusión sobre dos neurosteroides como posibles marcadores neuroendocrinos de la misma (ALLOP y DHEA) en niños control y con TDAH definido en función de los criterios DSM-IV-TR y la escala EDAH, y clasificados en función de la presencia/ausencia de síntomas depresivos (Cuestionario de Depresión Infantil: CDI).

**Material y Métodos.** Un total de 178 niños/as con sospecha de TDAH remitidos a consulta de NeuroPediatría, eran candidatos a formar el grupo problema. Un grupo control formado por 42 sujetos con una edad media de  $10.35 \pm 2.55$  años, con la peculiaridad de ser hermanos/as de los pacientes previamente incluidos en el grupo problema, previo consentimiento informado de los padres y enfocando el estudio como comparación con el hermano afecto y como examen en salud del propio sujeto control. Grupo TDAH (n=136; 106 varones y 30 mujeres), con edad media de  $9.45 \pm 2.52$ , sin epilepsia y con capacidad cognitiva escrinin (KBIT) normal. Se realizó idéntica valoración clínica, psicométrica y bioquímica, antes y tras 4.53 (2,3) meses de tratamiento. Mediciones: ALLOP mediante técnica ELISA, y DHEA mediante RIA, a las 09 y 20 h, sin ingesta de Metilfenidato. Estadística: Análisis factorial ajustado por edad y sexo mediante el paquete estadístico STATA 12.0. Se obtuvo consentimiento informado por escrito. Financiación: Proyecto FIS-PI07-0603.

**Resultados.** Todos los sujetos del grupo control (n= 28) con puntuación total del CDI <18. En el grupo TDAH (n= 92), tenía síntomas depresivos el 18% de los varones y 29% de las mujeres; que después del tratamiento pasó a ser del

del 22.8 y 25% respectivamente. En función del subgrupo clínico, tenían síntomas depresivos el 13% de los pacientes del subgrupo con predominio inatento y el 25% de los encuadrados en el subgrupo predominio hiperactivo/impulsivo con trastorno de conducta.

El tratamiento con metilfenidato duplicó la concentración de Allopregnanolona en el subgrupo de pacientes con predominio déficit de atención sin síntomas depresivos ( $27.26 \pm 12.90$  vs.  $12.67 \pm 6.22$  ng/ml, en la medición matutina). Aunque sin diferencias estadísticas los pacientes TDAH presentaron una mayor concentración matutina basal de DHEA, obteniéndose un ligero aumento tras metilfenidato en el subgrupo con síntomas depresivos ( $7.74 \pm 11.46$  vs.  $6.18 \pm 5.99$  ng/ml, medición matutina), que se contrapone a una menor concentración basal y un descenso añadido tras tratamiento en el subgrupo inatento con síntomas depresivos.

Conclusiones. En más del 80% de los pacientes se objetivó una mejoría clínica tras metilfenidato, con una tercera parte del total que pasó a puntuar en rango "normal". Los neurosteroides analizados se modifican de modo diferencial en los pacientes TDAH sin o con síntomas depresivos y en consecuencia pueden participar en los mecanismos subyacentes a la eficacia del Metilfenidato. La respuesta diferencial al tratamiento podría ser un biomarcador clínico del subtipo de TDAH y/o de sus comorbilidades.

Palabras clave. TDAH. Subtipos TDAH. Síntomas depresivos. Niños/Niñas. Metilfenidato. Neurosteroides. Allopregnanolona. Dehidroepiandrosterona

## Contenido

1. INTRODUCCIÓN .....	3
1.1. TDAH. ....	3
1.1.1. Diagnóstico.....	5
1.1.2. Subtipos diagnósticos. ....	11
1.1.3. Etiología. ....	11
1.1.4. Bases bioquímicas. ....	14
1.1.5. Patologías asociadas. ....	21
1.1.6. TDAH y otros problemas. ....	29
1.1.7. Los padres de niños con TDAH.....	30
1.1.8. El TDAH y el colegio. ....	30
1.1.9. Tratamiento del TDAH.....	31
1.1.10. Tratamiento Farmacológico.....	32
1.1.10.1. Introducción.....	32
1.1.10.2. Fármacos psicoestimulantes. ....	34
1.1.10.3. Fármacos no psicoestimulantes. ....	41
1.1.11. Tratamiento no farmacológico. ....	44
1.1.12. Tratamientos multimodales. ....	47
1.1.13. Otros tratamientos.....	47
1.1.13.1. Dieta con suplementos dietéticos: ácidos grasos esenciales omega-3 y zinc.....	47
1.1.13.2. Combinado. ....	51
1.1.14. Futuro.....	51
1.1.15. Calidad de vida.....	51
1.2. Neuroesteroides.....	53
1.3. Biosíntesis y propiedades de los neuroesteroides. ....	55
1.4. Participación de los neuroesteroides en las enfermedades del sistema nervioso. ....	62
1.4.1. Epilepsia.....	63
1.4.2. Neuroesteroides y abstinencia alcohólica. ....	69

---

1.4.3. Ganaxoxona como nuevo fármaco antiepiléptico de la familia de los neuroesteroides. ....	69
1.4.4. Encefalopatía hepática.....	71
1.4.5. Lesión cerebral y neuroprotección. ....	71
1.4.6. Trastornos psiquiátricos. ....	73
1.5. Dehidroepiandrosterona.....	73
1.5.1. Biosíntesis de la Dehidroepiandrosterona y de sus metabolitos activos.....	75
1.5.2. Mecanismos celulares y moleculares de acción de la Dehidroepiandrosterona.....	77
1.5.3. Dehidroepiandrosterona como modulador de la función endotelial.....	79
1.5.4. Dehidroepiandrosterona como modulador de la inmunidad celular y como anti-inflamatorio.....	80
1.5.5. Dehidroepiandrosterona y enfermedad cardiovascular. ....	81
1.5.6. Dehidroepiandrosterona y composición corporal, metabolismo óseo y piel.....	82
1.5.7. Dehidroepiandrosterona y función sexual. ....	83
1.5.8. Dehidroepiandrosterona, depresión y neuroprotección. ....	83
1.5.9. Dehidroepiandrosterona, fragilidad y mortalidad.....	86
1.5.10. Dehidroepiandrosterona y Enfermedades neurodegenerativas. ...	87
1.6. Allopregnanolona. ....	88
1.6.1. Biosíntesis de Allopregnanolona. ....	88
1.6.2. Mecanismos celulares y moleculares de acción de la Allopregnanolona. ....	89
1.6.3. Allopregnanolona y neurogénesis. ....	91
1.6.4. Allopregnanolona y depresión postparto, ansiedad, agresividad, trastorno de estrés postraumático y aislamiento social.....	93
1.6.5. Allopregnanolona y la tolerancia al dolor.....	94
1.6.6. Allopregnanolona y las enfermedades neurodegenerativas.....	94
1.6.7. Allopregnanolona, el trastorno disfórico premenstrual y la epilepsia catamenial.....	97
1.6.8. Allopregnanolona y la disminución del estrés oxidativo. ....	97

---

1.6.9. Allopregnanolona y otros procesos. ....	98
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	103
2.1. Justificación .....	103
2.2. Objetivos.....	105
2.2.1. Objetivos clínicos.....	105
2.2.2. Objetivos experimentales.....	105
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	109
3.1. Material.....	109
3.1.1. Selección de la muestra.....	109
3.1.2. Criterios de inclusión.....	110
3.1.3. Criterios de exclusión.....	118
3.2. Método.....	120
3.2.1. Método clínico.....	120
3.2.2. Tests psicométricos.....	121
3.2.3. Tratamiento.....	131
3.2.4. Método analítico.....	133
3.2.5. Método estadístico.....	135
3.2.6. Método bibliográfico.....	147
3.3. Financiación.....	151
4. RESULTADOS.....	155
4.1. Estadística descriptiva.....	155
4.1.1. Variables clínicas.....	155
4.1.2. Variables psicométricas.....	160
4.1.3. Cuestionario de Depresión Infantil (CDI).....	161
4.1.4. Test de Atención.....	162
4.1.5. Cuestionario de Dificultades y Capacidades (SDQ), versión en castellano.....	163
4.2. Repercusión neuroendocrina.....	170
4.3. Dehidroepiandrosterona: Comparaciones grupo control vs grupo TDAH.....	170
4.3.1. Dehidroepiandrosterona: Comparaciones grupo control vs subgrupo TDAH sin síntomas depresivos.....	174

---

4.3.2. Comparación entre grupos por subtipos TDAH.....	178
4.3.3. Dehidroepiandrosterona: Análisis entre instantes en el grupo TDAH.....	190
4.3.4. Análisis entre casos separados por subtipos TDAH.....	195
4.4. Allopregnanolona: Comparaciones entre grupos (control vs TDAH).203	
4.4.1. Comparación entre grupos por subtipos. ....	206
4.4.2. Comparaciones entre grupos, control y subgrupos. ....	209
4.4.3. Allopregnanolona: Comparaciones entre instantes grupo TDAH.222	
5. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS .....	253
5.1. Datos Clínicos.....	253
5.2. Escalas psicométricas.....	254
5.3. Base neuroanatómica del TDAH.....	258
5.3.1. La corteza prefrontal. ....	261
5.3.2. La corteza cingulada medial anterior-dorsal: cognición, atención y recompensa. ....	262
5.3.3. La corteza parietal.....	263
5.3.4. Estriado. ....	263
5.3.5. Otras regiones.....	263
5.4. Base neuroquímica del TDAH.....	265
5.4.1. Neuroesteroides .....	275
5.4.2. Dehidroepiandrosterona .....	277
5.4.3. Allopregnanolona. ....	281
5.4.4. Nuestros resultados .....	283
6. CONCLUSIONES .....	293
7. BIBLIOGRAFÍA .....	297
8. INDICIOS DE CALIDAD.....	341

## Índice de Figuras

Figura 1.1 Susceptibilidad genética en trastornos del comportamiento. ....	12
Figura 1.2. Interacción de factores genéticos y ambientales en la etiología del TDAH. ....	14
Figura 1.3. Funciones primordiales de la dopamina, serotonina y norepinefrina. ....	15
Figura 1.4. Sintomatología clínica asociada a los déficits de dopamina y/o serotonina.....	20
Figura 1.5. Comorbilidades. ....	21
Figura 1.6. Comorbilidad del TDAH en escolares suecos. No se incluyen los trastornos del humor y ansiedad. ....	22
Figura 1.7. Suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con TDAH. ....	50
Figura 1.8. Vías bioquímicas en la biosíntesis de neuroesteroides.....	57
Figura 1.9 Efectos de los neuroesteroides en el receptor GABA- A y la neurotransmisión mediada por el receptor NMDA.....	59
Figura 1.10. Múltiples mecanismos de acción de la DHEA y DHEAS a nivel neuronal. ....	61
Figura 1.11. Concentración de Dehidroepiandrosterona-S durante las distintas etapas vitales: desarrollo fetal, adrenarquia y en el proceso de envejecimiento. ....	74
Figura 1.12. Descenso de Dehidroepiandrosterona sulfato conforme avanza la edad, en mujeres y hombres. ....	74
Figura 1.13. Vía metabólica de producción de Dehidroepiandrosterona sulfato. ....	76
Figura 1.14. Hipotético mecanismo molecular de acción de la Dehidroepiandrosterona y sus derivados. ....	78
Figura 1.15. Factores que interactúan incrementando la probabilidad de padecer una patología física y en el envejecimiento acelerado a nivel celular. ....	86
Figura 1.16. Biosíntesis de los progestágenos.....	89



---

Figura 1.17. Esquema de los posibles efectos cruzados entre PKC- $\epsilon$ y la Allopregnanolona en los receptores GABA-A.....	90
Figura 1.18. Neuroprotección por la Allopregnanolona pineal sobre supervivencia de las células de Purkinje durante el desarrollo cerebeloso.....	91
Figura 1.19. Mecanismo de acción de la 7 $\alpha$ -OH-PREG cerebral en la regulación de la actividad locomotriz. ....	92
Figura 3.1. Proceso de selección de la muestra de estudio. ....	110
Figura 3.2. Comparativa de la duración de la concentración plasmática terapéutica de metilfenidato en distintas presentaciones. ....	133
Figura 4.1. Percepción de los padres acerca de la respuesta al tratamiento farmacológico. ....	156
Figura 4.2. Cambio en la puntuación de la escala EDAH para los distintos subtipos TDAH entre la primera y la segunda valoración.....	161
Figura 4.3. Percepción por los padres de mejoría en los ítems valorados por el cuestionario tras tratamiento con MFLS. ....	163
Figura 4.4. Percepción por los padres de mejoría en las valoraciones adicionales acerca del impacto de dificultades tras tratamiento con MFLS. ..	164
Figura 4.5. Distribución de los subtipos de TDAH en pacientes con CIO <85	166
Figura 4.6. Distribución de los subtipos de TDAH en pacientes con CIO >84	166
Figura 4.7. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO >84 .....	168
Figura 4.8. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO < 85 .....	168
Figura 4.9. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO >84 .....	169
Figura 4.10. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO < 85.....	169
Figura 4.11. Comparación ajustada por edad y sexo de la concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y la medición basal en el grupo TDAH. ....	173
Figura 4.12. Análisis factorial de Dehidroepiandrosterona en los subgrupos sin síntomas depresivos .....	175

---

Figura 4.13. Comparación de la concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y el grupo TDAH post-tratamiento. Datos sin ajustar por edad y sexo. ....	175
Figura 4.14. Comparación entre las concentraciones matutinas y las vespertinas de Dehidroepiandrosterona del grupo control y del grupo TDAH post-tratamiento sin síntomas depresivos. ....	177
Figura 4.15. Comparación de la variabilidad día/noche de la concentración de Dehidroepiandrosterona en el grupo control y en el grupo TDAH post-tratamiento sin síntomas depresivos. ....	178
Figura 4.16. Comparación de la concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y la concentración basal en los dos subtipos TDAH. ....	181
Figura 4.17. Comparación de la concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y la medición basal en los subtipos TDAH, y en los subgrupos por síntomas depresivos. ....	183
Figura 4.18. Comparación de Dehidroepiandrosterona entre subtipos TDAH post-tratamiento con el grupo control, por variabilidad día/noche y subgrupos por síntomas depresivos. ....	187
Figura 4.19. Comparación matutina de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y los subtipos TDAH, por instantes y síntomas depresivos. ....	189
Figura 4.20. Comparación vespertina de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y los subtipos TDAH, por instantes y síntomas depresivos. ....	189
Figura 4.21. Comparación de la concentración de Dehidroepiandrosterona matutina y vespertina, respectivamente, entre el grupo TDAH basal y post-tratamiento. ....	192
Figura 4.22. Comparación ajustada de la variabilidad día/noche en la concentración de Dehidroepiandrosterona en la medición basal y post-tratamiento, respectivamente, del grupo TDAH.....	192
Figura 4.23. Representación gráfica del perfil día/noche de los datos de Dehidroepiandrosterona en el grupo TDAH con los factores subtipo TDAH e instante de valoración. ....	197

Figura 4.24. Comparación de la concentración de Dehidroepiandrosterona en el grupo TDAH por parejas de datos: subtipo, instante y hora del día. ....	198
Figura 4.25. Comparación de la concentración sérica matutina de Dehidroepiandrosterona por síntomas depresivos y por instante de estudio y subtipo TDAH. ....	201
Figura 4.26. Comparación de la concentración sérica vespertina de Dehidroepiandrosterona por síntomas depresivos y por instante de estudio y subtipo TDAH. ....	203
Figura 4.27. Comparación de la concentración de Allopregnanolona entre el grupo control y la medición basal en el grupo TDAH. ....	206
Figura 4.28. Comparación de la concentración de Allopregnanolona entre el grupo control y la medición basal en los subtipos TDAH. ....	209
Figura 4.29. Comparación del perfil de Allopregnanolona, entre el grupo control y la medición basal en el grupo TDAH, por síntomas depresivos y hora del día .....	211
Figura 4.30. Comparación de la concentración basal de Allopregnanolona entre el grupo control y los subtipos TDAH, por síntomas depresivos, por separado durante el día (izquierda) y durante la noche (derecha). ....	214
Figura 4.31. Comparación de Allopregnanolona entre el grupo control y el grupo TDAH post-tratamiento, por hora del día. ....	217
Figura 4.32. Perfil de Allopregnanolona en el grupo control y en los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos y hora del día. ....	217
Figura 4.33. Comparación de la concentración matutina de Allopregnanolona entre el grupo control y los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos. ....	220
Figura 4.34. Comparación vespertina de Allopregnanolona entre el grupo control y los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos. ....	221
Figura 4.35. Comparación entre las concentraciones de Allopregnanolona matutinas y vespertinas, entre basal y post-tratamiento, en el grupo TDAH. .	224
Figura 4.36. Comparación de la fluctuación día/noche en la concentración de Allopregnanolona en la medición basal y en la post-tratamiento en el grupo TDAH. ....	225

---

Figura 5.1. Mapeo de la maduración del cerebro mediante resonancia magnética funcional. ....	259
Figura 5.2. Estructuras cerebrales implicadas en el TDAH. ....	260
Figura 5.3. Representación esquemática de los circuitos funcionales implicados en la fisiopatología del TDAH. ....	261
Figura 5.4. Transportadores solubles de monoaminas (SLC). ....	268
Figura 5.5. Redes cerebrales susceptibles a estimulantes y drogas de abuso. ....	270
Figura 5.6. Sitios de acción del metilfenidato y de atomoxetina. ....	272
Figura 5.7. Mecanismos cerebrales en el TDAH. ....	274
Figura 5.8. Neuroesteroides como moduladores locales de la neurotransmisión inhibitoria. ....	276
Figura 5.9. Efectos pleiotrópicos hipotetizados para la dehidroepiandrosterona en distintos órganos y tejidos. ....	278
Figura 8.1. Evolución del Factor de Impacto (JCR) de la Revista Psychopharmacology entre los años 2011-2015. ....	342
Figura 8.2. Evolución del Article Influence Score (EigenFactor) para la Revista Psychopharmacology entre los años 2011-2015. ....	342



## Índice de Tablas

Tabla 1.1. Diagnóstico diferencial y valoración de la comorbilidad en niños con TDAH .....	9
Tabla 1.2. Secuelas de los trastornos respiratorios durante el sueño en niños	28
Tabla 1.3. Factores modificadores del efecto farmacológico.....	33
Tabla 3.1. Edad, sexo, características somatométricas, tensión arterial y frecuencia cardíaca, en el Grupo Control. ....	111
Tabla 3.2. Edad, sexo, características somatométricas, tensión arterial y frecuencia cardíaca; a la entrada en el estudio, en el Grupo TDAH.....	113
Tabla 3.3. Número de pacientes que abandonan el estudio, por causas y sexo. ....	121
Tabla 3.4. Relación entre el resultado del CDI y la presencia o ausencia de Depresión, para el punto de corte total de 18. ....	127
Tabla 4.1. Valoración cualitativa de la modificación sintomática en respuesta al tratamiento, según la percepción de los padres, y segregada por sexo.....	156
Tabla 4.2. Media y desviación estándar de las puntuaciones de la escala EDAH para los grupos control y TDAH basal y post-tratamiento basado en las puntuaciones obtenidas en el momento de inclusión en el estudio.....	158
Tabla 4.3. Valores medios de las variables somatométricas, hematológicas y estado férrico.....	159
Tabla 4.4. Porcentaje de cambio de los subtipos como resultado del tratamiento. ....	160
Tabla 4.5. Comparación de la puntuación de Disforia, Autoestima negativa y Total del CDI antes y después del tratamiento.....	161
Tabla 4.6. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento .....	162
Tabla 4.7. Comparación de ítems del SDQ-Cas antes y después del tratamiento .....	163
Tabla 4.8. Comparación de las puntuaciones EDAH, antes y después del tratamiento, clasificadas por el test de escrinin de capacidad cognitiva.....	165

Tabla 4.9. Comparación de ítems d2 antes y después del tratamiento, en función del valor obtenido en el test de escrinin de capacidad cognitiva .....	167
Tabla 4.10. Concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre los grupos de estudio, por hora del día .....	170
Tabla 4.11. Dehidroepiandrosterona: Análisis factorial entre grupos, por hora del día .....	171
Tabla 4.12. Dehidroepiandrosterona: Análisis factorial ajustado, entre grupos, por hora del día .....	172
Tabla 4.13. Concentración de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y el subgrupo TDAH post-tratamiento, en ausencia de síntomas depresivos. ..	174
Tabla 4.14. Análisis factorial ajustado de Dehidroepiandrosterona en los subgrupos sin síntomas depresivos .....	176
Tabla 4.15. Análisis factorial ajustado de Dehidroepiandrosterona en los subgrupos sin síntomas depresivos .....	180
Tabla 4.16. Dehidroepiandrosterona basal en suero: valores medios ( $\pm$ DE) en el grupo control, y subtipos TDAH, subagrupados por síntomas depresivos.	182
Tabla 4.17. Concentración basal matutina de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y los subtipos TDAH por síntomas depresivos. ....	184
Tabla 4.18. Concentración basal vespertina de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y los subtipos TDAH por síntomas depresivos. ....	185
Tabla 4.19. Dehidroepiandrosterona: concentraciones medias en el grupo control y los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos. ....	186
Tabla 4.20. Concentración sérica de Dehidroepiandrosterona en el grupo TDAH, por instantes y por hora del día. ....	190
Tabla 4.21. Dehidroepiandrosterona: Tablas de análisis factorial, entre instantes y hora del día. ....	191
Tabla 4.22. Dehidroepiandrosterona: Concentración sérica entre instantes en el grupo TDAH, por hora del día y síntomas depresivos. ....	193
Tabla 4.23. Dehidroepiandrosterona: Anaálisis factorial: instante, hora del día y síntomas depresivos. ....	194
Tabla 4.24. Dehidroepiandrosterona: Concentración sérica entre instantes en los subtipos TDAH, en función de la hora del día.....	195

---

Tabla 4.25. Dehidroepiandrosterona: Anaálisis factorial de casos por subtipo, instante y hora del día. ....	196
Tabla 4.26. Concentración sérica de Dehidroepiandrosterona en suero: valores medios ( $\pm$ DE) entre instantes, por subtipos y por síntomas depresivos. ....	199
Tabla 4.27. Dehidroepiandrosterona: Análisis factorial: instante, subtipo, hora del día y síntomas depresivos. ....	200
Tabla 4.28. Allopregnanolona: Análisis factorial entre grupos, por hora de día. ....	204
Tabla 4.29. Concentración sérica de ALLOP basal entre el grupo control y los dos subtipos del grupo TDAH, en función de la hora del día. ....	207
Tabla 4.30. Allopregnanolona: Análisis factorial: grupo, subtipo y hora del día. ....	208
Tabla 4.31. Allopregnanolona en suero: valores medios entre grupos y subtipos TDAH, por síntomas depresivos. ....	210
Tabla 4.32. Concentración de Allopregnanolona por subtipo TDAH y síntomas depresivos. ....	212
Tabla 4.33. Concentración basal vespertina de Allopregnanolona por subtipo TDAH y síntomas depresivos. ....	213
Tabla 4.34. Concentración sérica de Allopregnanolona post-tratamiento entre los grupos de estudio, por hora del día, en ausencia de síntomas depresivos. ....	215
Tabla 4.35. Allopregnanolona: Análisis factorial: grupo, subtipo post-tratamiento y hora del día. ....	216
Tabla 4.36. Concentración matutina de Allopregnanolona a por subtipo TDAH post-tratamiento y síntomas depresivos. ....	218
Tabla 4.37. Comparaciones por parejas mediante el Test de Tukey HSD, para la variables grupo/subtipo x síntomas depresivos. ....	219
Tabla 4.38. Concentración vespertina de Allopregnanolona en el grupo control y en los subtipos TDAH sub-agrupados por síntomas depresivos. ....	220
Tabla 4.39. Concentración sérica de Allopregnanolona en el grupo TDAH, en los instantes y por hora del día. ....	222



Tabla 4.40. Allopregnanolona: Tablas de análisis factorial, entre instantes y momento del día.....	223
Tabla 4.41. Análisis factorial ajustado de Allopregnanolona en pacientes TDAH entre instantes, por momento del día. ....	223
Tabla 4.42. Concentración de Allopregnanolona en suero en el grupo TDAH, por por instantes, síntomas depresivos y hora del día. ....	226
Tabla 4.43. Allopregnanolona: Análisis factorial en pacientes TDAH por instantes, hora y síntomas depresivos. ....	227
Tabla 4.44. Allopregnanolona: Análisis factorial en pacientes TDAH por instantes, hora y síntomas depresivos. ....	228
Tabla 4.45. Allopregnanolona: Análisis factorial en pacientes TDAH por instantes, hora y síntomas depresivos. ....	230
Tabla 4.46. Allopregnanolona: Comparación ajustada entre instantes, en pacientes TDAH, por hora y síntomas depresivos. ....	231
Tabla 4.47. Allopregnanolona: Comparación ajustada, día/noche, en pacientes TDAH por instantes y síntomas depresivos.....	232
Tabla 4.48. Allopregnanolona: Comparación ajustada, por síntomas depresivos, por instante y hora en pacientes TDAH.....	233
Tabla 4.49. Allopregnanolona: Análisis factorial en pacientes TDAH con síntomas depresivos. ....	235
Tabla 4.50. Allopregnanolona: Concentración media, por subtipos TDAH, instante, hora y síntomas depresivos. ....	237
Tabla 4.51. Allopregnanolona: Comparación entre síntomas depresivos, por hora instante y subtipo. ....	239
Tabla 4.52. Allopregnanolona: Comparación ajustada entre síntomas depresivos, por hora, instante y subtipo. ....	240
Tabla 4.53. Allopregnanolona: Análisis factorial por hora del día, por subtipo, síntomas depresivos e instantes. ....	242
Tabla 4.54. Allopregnanoloma: Análisis factorial entre subtipos TDAH, por hora, síntomas depresivos e instante. ....	244
Tabla 4.55. Allopregnanolona: Análisis factorial entre instantes, por hora, síntomas depresivos y subtipos. ....	247

---

Tabla 8.1. Datos del factor de impacto, así como de otras métricas a través del Journal Citation Report (JCR) online..... 341



## Abreviaturas

A: rango

AACAP: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

AA-NAT: arilalkilamina N-acetiltransferasa

AAP: American Academy of Pediatrics

A $\beta$ : beta amiloide

ACTH: hormona adrenocorticotropa

ADD1/SREBP1: factor de diferenciación de los adipocitos

AgRP: agouti-related peptide

AHA: American Heart Association

AHV: ácido homovalínico

AKT: protein kinasa B

ALLOP: allopregnanolona o tetrahydroprogesterona

ALS: esclerosis lateral amiotrófica

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

aMT: melatonina

AN: autoestima negativa

ANCOVA: análisis de covarianza

ANOVA: análisis de la varianza

ANPIA: Academia Norteamericana de Psiquiatría de la Infancia y de la Adolescencia

APUD: amine and precursor uptake and decarboxilation

AUC<sub>inf</sub>: área bajo la curva

B: basal

BHE: barrera hematoencefálica

bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico

BMD: densidad mineral ósea

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro

BZDs: benzodicepinas

C: errores por comisión en d2

Ca<sup>2+</sup>: ion calcio

c<sub>3</sub> – c<sub>1</sub>: cuartiles 3º y 1º

CBCL: Child Behavior Checklist

CCA: corteza cingulada anterior

CDI: cuestionario de depresión infantil

cGMP: guanosín monofosfato cíclico

CIE9: Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición

CIE10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición

C.I.O: coeficiente de inteligencia orientativo

CIR: crecimiento intrauterino retardado

Cl<sup>-</sup>: ión cloruro

C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima

Cols.: colaboradores

CON: puntuación de concentración en d2

CORT: cortisol

CPFVL: corteza prefrontal ventrolateral

CPK: creatínfosfokinasa

CRH: hormona liberadora de corticotropina

CRS-R: Conners Rating Scales- Revised

CSIRC: Centro de Servicios de Informática y Redes de Comunicaciones

CV: coeficiente de variación

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DA: dopamina

DA: déficit de atención

daMCC: corteza cingulada media antero-dorsal

---

DAMP: Déficit de Atención, del control Motor y de la Percepción

DAT: proteína transportadora de dopamina

DE: desviación estándar

DHA: ácido docosahexaenoico

DHEA: dehidroepiandrosterona

DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato

DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral

DNA: ácido desoxirribonucleico

DOC: deoxicorticosterona

DRD4: gen del receptor de dopamina D4

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 4ª edición (en inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DSM-V: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5ª edición (en inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DSPS: síndrome de la fase retardada del sueño, del inglés Delayed Sleep Phase Syndrome

d2: test de Atención

E: errores totales en d2

EA: enfermedad de Alzheimer

ECG: electrocardiograma

EDAH: escala para la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

EEG: electroencefalograma

EGF: factor de crecimiento epidérmico

Ej: ejemplo

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EH: encefalopatía hepática

ELT: epilepsia del lóbulo temporal

---

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial  
EPA: ácido eicosapentaenoico  
EPIA: epiandrosterona  
F: mujeres, del inglés female  
FAE: fármacos antiepilépticos  
FC: frecuencia cardíaca  
FDA: Food and Drug Administration  
FECYT: Fundación Española para la Ciencia y Tecnología  
 $f_{\text{mediana}}$  : frecuencia absoluta de la clase mediana.  
 $f_1, f_2, \dots, f_n$ : frecuencias absolutas  
FN: falsos negativos  
FSH: hormona folículo-estimulante  
GABA: ácido gamma-amino-butírico  
GC: grupo control  
GH: hormona de crecimiento  
GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento  
GNRH o GnRH: hormona liberadora de gonadotrofinas  
GOT: glutamicoxalacética  
GPT: glutamicopirúvica  
GGT: gamma-glutamyl-transpeptidasa  
h: hora  
H: hiperactividad  
H: concentración en SDQ  
H + DA: hiperactividad con déficit de atención  
HHA: eje hipotálamo-hipofisario  
HHG: hipotálamo-hipofisario-gonadal  
HHT: hipotálamo-hipofisio-tiroideo  
HIOMT: hidroxindol-*o*-metiltransferasa  
HPA: eje hipotalámico-hipofisario-adrenal

HRP: peroxidasa de rábano

HT-HF: hipotálamo- hipofisario

H1: protones

HPA: eje hipotálamo hipofisario

H<sub>0</sub>: hipótesis nula

H<sub>1</sub>: hipótesis alternativa

ICMJE: Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, del inglés  
International Committee of Medical Journal Eds

i.c.v.: intracerebroventricular

i.e: por ejemplo

Ig: inmunoglobulina

IGF: factor de crecimiento semejante a la insulina

IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

IGFBP: proteína transportadora de IGF

IL-2: interleucina 2

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de masa corporal

IN: índice nutricional

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

IV: intravenosa

k: columna

k-1: grados de libertad

KBIT: test abreviado de inteligencia

LC: locus coeruleus

LCR: líquido cefalorraquídeo

LDH: lactato deshidrogenasa

LH: hormona lúteo estimulante



LHRH: hormona liberadora de hormona lúteo estimulante

$L_i$ : límite inferior real de la clase mediana

LC: locus coeruleus

LLD: límite inferior de detección

M: hombres, del inglés male

M: mediana

m: número de observaciones del primer grupo

MAO: monoamino-oxidasa

MAPK = kinasa proteica activada por mitógenos

MCR: muerte cardíaca repentina

MEK: kinasa extracelular mitógena

MEKK: kinasa kinasa extracelular mitógena

MF: metilfenidato

MFLS: metilfenidato de liberación sostenida

MPTBR: receptor periférico de benzodiazepinas

mRNA: ARN mensajero

N: número total de datos

n: número de observaciones del segundo grupo

NA: noradrenalina

$Na^+$  : sodio

NE: norepinefrina

ng: nanogramo

NGF: factor de crecimiento nervioso

NIDA: National Institute on Drug Abuse

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

NO: óxido nítrico

NP-C: Niemann–Pick tipo C

NS: no significativo

$n_1$  y  $n_2$ : dos muestras de tamaño

O: errores por omisión en  $d_2$

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: post-tratamiento.

PAI-1: inhibidor-1 de la activación de plasminógeno

PC: percentil

PComp: problemas con compañeros en SDQ

PCond: comportamiento en SDQ

PCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono

PDA: predominantemente inatento

PedsQL™: Inventario de la Calidad de Vida Pediátrica™

PET: tomografía por emisión de positrones

PHI: predominantemente hiperactivo/impulsivo

PKC-β: protein-kinasa-C β

PR: receptores de progesterona (del inglés: progesterone receptor)

PRL: prolactina

PRMPH: metilfenidato de liberación prolongada

PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados

P13K: fosfatidil-inositol 3-kinasa

PS: prosocial

P450c21 (c21= 21-hidroxilasa)

P450sc (sc= side-chain cleavage; elimina la cadena lateral)

R: valores de p en la cola por la derecha

Rct: cálculo de la suma de rangos de cada grupo

ROS: radicales libres oxigenados

R<sub>i</sub>: rangos

R<sub>i</sub>; R'<sub>i</sub>: parejas de rangos obtenidos

r<sub>s</sub>: coeficiente de correlación usual

s: desviación típica

s<sup>2</sup>: varianza

SAPK3 (proteína quinasa-3 activada por el estrés)

SC<sub>x</sub>: suma de cuadrados

SD: síntomas depresivos

SD: desviación estándar

SDQ: Escala de Capacidades y Dificultades

SDR: deshidrogenasa/ reductasas de cadena corta (del inglés short-chain dehydrogenase/reductase)

SEM: error estándar de la media

SLC: superfamilia de portadores solubles

SNC: sistema nervioso central

SOP: síndrome de ovario poliquístico

SP<sub>xy</sub>: suma de productos cruzados

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

StAR: proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis

$\sigma$ -1: sigma 1

T: testosterona

T+: rangos positivos

T-: rangos negativos

t<sub>½</sub>: vida media

TA: total de aciertos en d2

TAD: tensión arterial diastólica

TANV: trastorno de aprendizaje no verbal

TAS: tensión arterial sistólica

TC: trastorno de conducta

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TDC: trastorno del desarrollo de la coordinación

TDPM: trastorno disfórico premenstrual

TEA: trastorno del espectro autista

THDOC: Allotetrahydrodeoxicorticosterona

Th1: células T ayudantes de tipo 1

Th2: células T ayudantes de tipo 2

T<sub>max</sub>: tiempo máximo

TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

---

THDOC: allotetrahidrodeoxicorticosterona

TOT: puntuación total en d2

TR: total de intentos en d2

TSH: hormona estimulante del tiroides

TSPO: proteína translocadora de 18kDa

tVTA: área tegmental ventral

u: rango asignado a cada observación ( $u_1, u_2, \dots, u_n$ )

UGR: universidad de granada

USMIJ: unidad de salud mental infanto juvenil

VAR: variabilidad en d2

VCM: volumen corpuscular medio

v.g.: por ejemplo

VLPFC: corteza prefrontal ventrolateral

VMAT: transportadores vesiculares de monoaminas

VN: verdaderos negativos

VPN: Red Virtual Privada, del inglés Virtual Private Network

vs: versus

X: variables explicativas

x: media aritmética

$x_i$ : corresponde a una variable

$X_1$  y  $X_2$ : medias muestrales

$x_1, x_2, \dots, x_n$ : conjunto de números

Y: respuesta o resultado

YSR: Youth Self Report

$y_i$ : corresponde a una variable

11 $\beta$ -HSD: 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa

21-OH: 21- hidroxilasa

3 $\alpha$ -HSOR: 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide oxidoreductasa

3  $\beta$ -HSD: 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa

5 $\alpha$ -DHP: 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona

5 HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético

5 $\alpha$ -HSD: 5 $\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa

5-HT: 5-hidroxitriptamina, serotonina

$(\Sigma f)_1$ : suma de las frecuencias absolutas de todas las clases anteriores a la clase media

# INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. TDAH.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se define como un grado inapropiado de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que causa problemas, es incoherente con el nivel de desarrollo y está presente antes de los siete años de edad.

Se conoce desde principios del siglo pasado, y actualmente está en auge, al afectar a un alto porcentaje de niños, y al ser una patología crónica que permanece en la mayoría de los casos en la vida adulta y con una importante repercusión en el ámbito personal, social, familiar y escolar (Thapar and Cooper, 2015).

Los datos epidemiológicos del TDAH varían enormemente en función de la clasificación diagnóstica, el tipo de muestra y los instrumentos de evaluación utilizados en cada estudio (Domínguez-Ortega and de Vicente-Colomina, 2006). Además, las tasas también varían considerablemente en las diferentes áreas geográficas y entre países (Homer, 2000). No obstante, se estima que en la población general la prevalencia del TDAH se sitúa en torno al 2-10% (Domínguez-Ortega and de Vicente-Colomina, 2006). En la población general, el 9,2% (5,8% -13,6%) de los varones y el 2,9% (1,9% -4,5%) de las mujeres presentan TDAH (Homer, 2000).

El número de niños diagnosticados de TDAH ha aumentado en los últimos años, sobre todo en aquellos países donde los niños son valorados por especialistas en pediatría (García García et al., 2008).

En preescolares remitidos para valoración psiquiátrica, el TDAH es la psicopatología más común, llegando a alcanzar un 86% de los diagnósticos a esa edad (García García, Prieto Tato, 2008).

Durante la infancia es más frecuente en varones, pudiendo encontrarse una proporción de 6: 1 en las formas clínicas de predominio de hiperactividad.



Esta relación se va aproximando a medida que aumenta la edad.(Garcia Garcia, Prieto Tato, 2008). En las niñas, el diagnóstico es más tardío y con mayor predominio del déficit de atención.

Además de la carga sintomática en el niño y sus consecuencias para la familia y la escuela, el TDAH se asocia con enormes costos financieros (Efron and Sciberras, 2010).

Junto con el interés por el TDAH, ha aumentado el debate sobre el proceso de diagnóstico y el tratamiento, extendiéndose la preocupación de un sobrediagnóstico de TDAH y un aumento de la utilización de medicación estimulante en estos niños (Homer, 2000).

Cada vez son más los estudios e investigaciones que se están realizando en éste tema con el objetivo de conocer más ampliamente los aspectos que aún no están totalmente aclarados.

El concepto básico del TDAH ha cambiado con el tiempo e incluso actualmente se define de manera diferente en distintas partes del mundo. Con el tiempo se ha llamado trastorno hiperactivo, trastorno por déficit de atención, y ahora trastorno por déficit de atención con/ sin hiperactividad. En este momento, se describe algo diferente en la 5ª edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) y en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades, (CIE-10). Mirando hacia el futuro, algunos expertos están discutiendo si factores como la edad y el sexo deben dar lugar a separaciones y por tanto a criterios diagnósticos más apropiados (Wallis, 2010).

En el DSM-V publicado en 2013, se amplía el rango de aparición de síntomas de TDAH de 7 a 12 años, al considerar que existen síntomas del TDAH relacionados con el aprendizaje que aparecen a medida que el niño avanza en la educación primaria. Los criterios clínicos no cambian con respecto al DSM-IV, pero sí se especifican situaciones concretas para detectar el trastorno en la edad adulta. En adolescentes y adultos se considera suficiente el cumplimiento de 5/9 criterios de déficit de atención y/o de hiperactividad-impulsividad para el diagnóstico del trastorno, en vez de los 6/9 requeridos en el caso de los niños. Se puede hacer el diagnóstico simultáneo de TDAH y Trastorno del Espectro Autista (TEA), manteniéndose el criterio de que los

síntomas no puedan ser mejor explicados por otro trastorno psiquiátrico. Además, lógicamente, de que los síntomas deben interferir significativamente en las áreas de aprendizaje y funcionamiento social.

#### 1.1.1. Diagnóstico.

El TDAH es un trastorno caracterizado por inatención, hiperactividad e impulsividad, recogido en el DSM-IV como uno de los trastornos mentales de la infancia.

Se trata de la patología psiquiátrica más frecuente en la infancia y una de las patologías crónicas más frecuentes en este grupo de edad, concretamente la tercera, tras obesidad y asma, siendo uno de los procesos más investigados por su influencia en la calidad de vida del sujeto que la padece y de los que le rodean (Tomas Vila et al., 2008).

El cuadro clínico es una categoría específica dentro de los trastornos mentales habitualmente diagnosticados en la infancia, niñez o adolescencia, según recoge el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4 ed. (DSM-IV-TR), a saber, trastornos de:

1. Retraso mental.
2. Aprendizaje.
3. Desarrollo de la coordinación (TDC).
4. Comunicación.
5. Generalizados del desarrollo.
6. Por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).
7. Tics.
8. La conducta alimentaria, y
9. Eliminación

Dentro del 2º apartado, trastornos del aprendizaje, se incluyen los de: 1) lectura, 2) cálculo, 3) expresión escrita y 4) no especificado. Entre los trastornos de la comunicación figuran los de: a) lenguaje expresivo, b) mixto (expresivo-receptivo), c) fonológico, d) tartamudeo y e) no especificado. Se estima que el conjunto de los trastornos del aprendizaje tienen una prevalencia

entre el 10 y 15% y son la causa principal de fracaso escolar, siendo el TDAH el trastorno mental más frecuentemente diagnosticado.

En el DSM-V el TDAH se incluye en un nuevo apartado con el título de Trastornos del neurodesarrollo, en el que incluyen entre otros:

- Discapacidad Intelectual
- Trastornos de la Comunicación
- Trastorno del Espectro Autista (TEA)
- TDAH
- Trastorno Específico del Aprendizaje
- Trastornos Motores
  - o Trastorno de Coordinación del Desarrollo
  - o Trastorno de Movimientos estereotipados
  - o Trastornos por Tic
- Otros Trastornos del Neurodesarrollo

Los Trastornos de conducta se incluyen en el Apartado bajo el título de “Trastornos disruptivos, del control de impulsos y de conducta”, que engloban los siguientes diagnósticos:

- Trastorno oposicional desafiante (TOD)
- Trastorno explosivo intermitente
- Trastorno de conducta
- Trastorno Antisocial de la Personalidad
- Piromanía
- Cleptomanía
- Otros Trastornos específicos, disruptivos, del control de impulsos y de conducta
- Otros Trastornos no especificados, disruptivos, del control de impulsos y de conducta.

Como hemos comentado antes, el TDAH es una patología neurobiológica caracterizada por la presencia de inatención, hiperactividad y niveles elevados de impulsividad –según criterios del (DSM-IV), (American

Psychiatric, 2002)–, jugando un papel central los problemas relacionados con la inhibición, con el control de los impulsos y con la aversión a la frustración y al retraso de la gratificación. Con índices de prevalencia de un 8% de la población infantil y un 5% de la población adulta según la OMS, y ratios en función del género de 3 a 1 (varón/mujer), es clásico establecer la existencia de tres subtipos (inatento, hiperactivo-impulsivo y combinado). Aunque el TDAH se presenta como un trastorno aislado en una minoría de sujetos, habitualmente es comórbido con otros trastornos de conducta y trastornos depresivos; más frecuentemente con el TOD, el trastorno de conducta y el consumo de drogas de abuso.

Puesto que no existe ningún marcador biológico (parámetro bioquímico o prueba de imagen) que confirme dicho trastorno, el diagnóstico del TDAH es fundamentalmente clínico. El manual DSM-IV recoge un total de 18 criterios clínicos (9 de inatención y 9 de hiperactividad-impulsividad) que cumplirán estos pacientes. Además, se establecen otros 6 criterios imprescindibles: duración >6 meses, inicio antes de los 6 años de edad, ubicuidad (síntomas presenciados en 2 situaciones o más), disfunción significativa, discrepancia (excesivos para su edad y coeficiente intelectual), exclusión (los síntomas no se explican por otro trastorno mental).

La intensidad y las manifestaciones del TDAH dependen de la genética, los antecedentes familiares involucrados, el apoyo familiar, del entorno escolar y profesional, de los hábitos aprendidos, emociones y situaciones de la vida cotidiana (umbral bajo para la frustración, la oposición, la falta de control, la ansiedad, sensación de impotencia o la adversidad), etc (Coelho et al., 2010).

El diagnóstico se basará, por tanto, en un cuadro clínico de inicio temprano, con una duración y capacidad de penetración importante, que persisten en distintos ambientes y que causan un deterioro funcional en la vida del niño o adolescente.

Por otro lado, para llegar a un diagnóstico preciso se deben descartar otras enfermedades, como hipoacusia, retraso mental, autismo, ansiedad o depresión.

---

La anamnesis debe recoger:

- Antecedentes personales: embarazo, parto y períodos perinatal y postnatal, desarrollo madurativo psicomotor y social, si ha sido adoptado y su nacionalidad, enfermedades previas antecedentes de maltrato, toma de medicación o drogas.
- Antecedentes familiares en los padres/cuidadores: enfermedades físicas y mentales, síntomas relacionados con el TDAH y comorbilidades.
- Aspectos sociofamiliares y educativos: funcionalismo familiar, rendimiento escolar.
- Búsqueda activa de comorbilidad psicológica y/o psiquiátrica.
- Preguntar por síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad. En caso de aparecer constatar la edad de inicio, duración, ámbito en el que aparecen los síntomas, evolución y repercusión en el funcionamiento del paciente.

El examen clínico-neurológico incluirá: la talla, el peso, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, un examen de audición y visión y se hará una exploración completa en busca de signos menores como déficit motores y dificultades de la coordinación motora, equilibrio, tono muscular, reflejos asimétricos, etc. Así como búsqueda de signos que nos orienten a determinados síndromes que cursan con TDAH, como el síndrome de X frágil, el de alcoholismo fetal, de Angelman, de Prader Willi, de Turner, de Williams o la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis.

La evaluación del TDAH requiere una entrevista clínica con el paciente y, en su caso, padres/familiares/cónyuge e informes de otros observadores, como profesores, etc. Existen además distintas escalas o tests de screening, como la SNAP-IV o la escala de hiperactividad de Connors modificada por Farré y Narbona (la más utilizada actualmente en nuestro medio). Ambas, a su vez, pueden ser completadas tanto por uno o varios padres como por profesores del paciente, y han demostrado tener una sensibilidad y especificidad superior al 94%, permitiendo distinguir con precisión entre niños con y sin el diagnóstico de TDAH (Homer, 2000).

La falta de correlación entre los propios informantes, padres y educadores, hace que la validez de estos métodos se ponga en duda hasta incluso, invalidar el diagnóstico al no concurrir los requisitos del DSM-IV y de la CIE-10. Se exige cada vez más apoyar el diagnóstico clínico con pruebas objetivas de laboratorio y en registros de observación conductual.

En el diagnóstico diferencial se deben descartar distintas patologías y trastornos comórbidos, que se incluyen en la Tabla 1.1; de ahí la importancia de hacer una valoración completa.

No se debe de hacer de forma rutinaria ninguna prueba complementaria. En caso de considerarse conveniente y para el diagnóstico diferencial podrían realizarse: hemograma, hierro, ferritina, transferrina, perfil hepático, nivel de plomo en sangre, estudio hormonal tiroideo, cariotipo, electrocardiograma (ECG) (y/o derivación a cardiólogo pediátrico: sólo si en la investigación pre-tratamiento o en el seguimiento tras tratamiento se sospecha algún problema cardíaco o existen antecedentes personales o familiares de anomalías cardíacas). Un electroencefalograma (EEG) estaría indicado solo en presencia de síntomas sugestivos de epilepsia y en los trastornos del lenguaje.

Tabla 1.1. Diagnóstico diferencial y valoración de la comorbilidad en niños con TDAH

#### Patologías biomédicas

- Complicaciones perinatales
- Neurológicas (por ejemplo: Síndrome de Tourette)
- Anomalías cromosómicas (Síndrome X frágil)
- Metabólicos/Endocrinos (por ejemplo hipotiroidismo)
- Tóxicos/medicación (por ejemplo plomo)
- Déficit de hierro
- Déficit sensorial
- Enfermedades crónicas

- Alteraciones del sueño

#### Problemas emocionales/psiquiátricos

- Variaciones normales del desarrollo
- Trastornos de ansiedad
- Depresión/distimia/trastorno bipolar
- Trastorno generalizado del desarrollo/Autismo
- Trastorno oposicional desafiante /Trastorno de conducta
- Drogas de abuso
- Trastornos de adaptación
- Psicosis

#### Problemas Familiares/Psicosociales

- Ambiente familiar disruptivo
- Discrepancias entre expectativas ambientales y comportamiento
- Estrés familiar/Transiciones
- Abusos/Negligencias
- Factores culturales
- Psicopatología parental y/o dependencia
- Déficit de habilidades sociales

#### Problemas del habla/lenguaje

- Alteraciones en la expresión/recepción del lenguaje
- Trastornos fonológicos
- Apraxia
- Trastorno central del procesamiento auditivo

#### Problemas Académicos/del aprendizaje

- Discapacidad cognitiva
- Discapacidad Específica del lenguaje

- Superdotación
- Otras disfunciones y variaciones del aprendizaje (por ejemplo memoria, problemas en la discriminación auditiva...)

### 1.1.2. Subtipos diagnósticos.

El DSM-IV-TR/DSM-PC clasifica el TDAH en tres subtipos en función de la prevalencia de comportamientos específicos:

- F90.8: Predominantemente inatento [314.00] (requiere al menos 6 de los 9 criterios de inatención) [A1], pero no cumple los criterios de hiperactividad/impulsividad [A2].

- F90.0: Predominantemente hiperactivo/impulsivo (requiere 6 de los 9 criterios de hiperactividad/impulsividad) [314.01], pero no cumple los criterios de Déficit de atención.

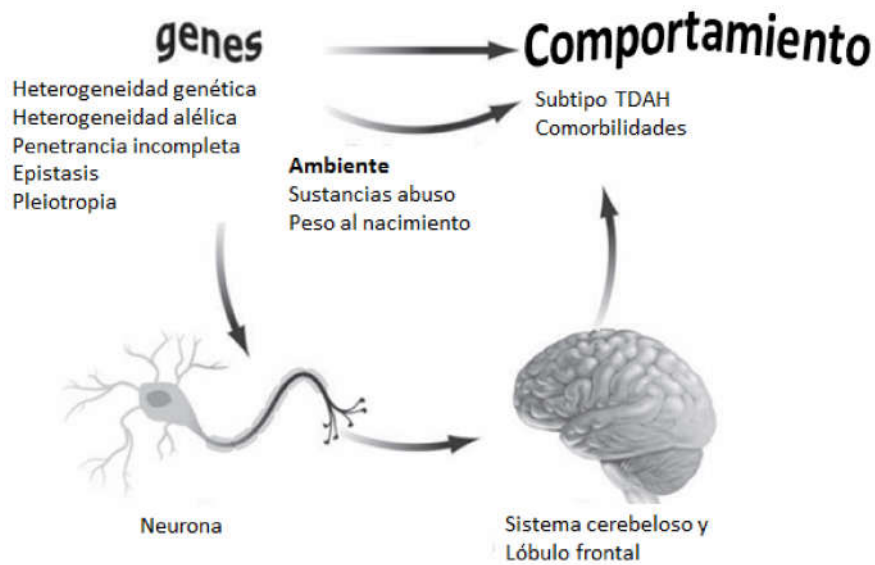
- F90.0: Combinado (cumple al menos 6/9 criterios de ambos subtipos), [314.01].

Los niños en los que predomina más la falta de atención tienden más al aislamiento social con mayores niveles de ansiedad, depresión y disfunción social, mientras que los niños con síntomas predominantemente hiperactivos son más agresivos que otros y tienden a expresar altos niveles de rechazo por parte de compañeros y a ser impopulares (Coelho, Chaves, 2010).

### 1.1.3. Etiología.

En la actualidad, la etiología del TDAH sigue siendo desconocida, aunque se considera que es una patología multifactorial. Se acepta de forma general que el TDAH tiene una base biológica, e incluso genética principalmente. Sin embargo, a pesar de la identificación de varios genes candidatos, ninguno de ellos parece tener un efecto sustancial y la etiología exacta del TDAH es difícil de identificar (Wallis, 2010). Más recientemente, los investigadores han estado tratando de identificar los genes y su interacción con el medio ambiente para ayudar a entender el TDAH (Wallis, 2010) Figura 1.1.





**Figura 1.1 Susceptibilidad genética en trastornos del comportamiento.**

Al pensar en la susceptibilidad genética para cuadros complejos como los trastornos del comportamiento, se espera que variaciones en los genes conlleven a variaciones a nivel celular, que posteriormente darán lugar a variaciones en un sistema, y cambios durante el desarrollo del organismo. No obstante, la participación ambiental en el desarrollo de trastornos como el TDAH parece ser importante. Por tanto, hay complejidades genéticas, fenotípicas y ambientales que pueden confundir en el análisis genético del TDAH (Wallis, 2010).

En cuanto a las evidencias de que el TDAH es un trastorno de probable etiología genética: se ha indicado consistentemente que los padres y hermanos de niños con TDAH tienen 4-6 veces más probabilidad de ser diagnosticados de TDAH en comparación con los padres y hermanos de los niños sin TDAH. Este supuesto etiológico está reforzado por los estudios realizados en gemelos, que señalan una concordancia del trastorno del 50-80% en monocigotos frente a un 29-33% en dicigotos: este segundo porcentaje es similar al encontrado en otros estudios para hermanos biológicos no gemelares (García García, Prieto Tato, 2008). Los estudios genéticos muestran que la heredabilidad para el TDAH se sitúa por encima del 0.70% y que los hermanos de niños hiperactivos presentan un riesgo 2 veces mayor de padecer el trastorno que la población general (Dominguez-Ortega and de Vicente-Colomina, 2006). Sin embargo, la expresividad clínica dependería en gran medida del entorno familiar y social (Livingstone et al., 2016).

El riesgo de padecer este trastorno es mucho más alto todavía en los familiares de las personas cuyos TDAH persiste desde la infancia a la adolescencia.

Los estudios de genética molecular sugieren que la arquitectura genética del TDAH es compleja. Las distintas exploraciones en todo el genoma que se han realizado hasta el momento muestran resultados divergentes y, por tanto, no concluyentes. Entre los posibles genes implicados en la etiología de este trastorno, se habla del papel de los que codifican las proteínas DRD4, DRD5, SLC6A3, SNAP-25, y HTR1B (Caylak, 2012). Sin embargo, incluso estas asociaciones son pequeñas y están en consonancia con la idea de que la vulnerabilidad genética para el TDAH está mediada por la suma de pequeños efectos de distintos genes. Uno de los genes más estudiados en este sentido es el gen del receptor de dopamina D4 (DRD4) en el cromosoma 11 (11p15). Dicho receptor parece mediar una respuesta intracelular a la dopamina (DA) y se encuentra principalmente en la corteza y el sistema límbico; es más frecuente en niños con TDAH y podría actuar como un factor de expresión de los síntomas.

El componente hereditario, por tanto, sería probablemente de tipo poligénico. Un modelo poligénico, según el cual el trastorno sería el resultado del efecto aditivo de los genes que regulan la DA, norepinefrina/noradrenalina (NE/NA), serotonina (5-HT), ácido gamma-amino-butírico (GABA) y otros neurotransmisores, Figura 1.2..



Figura 1.2. Interacción de factores genéticos y ambientales en la etiología del TDAH.

Si los genes con efectos importantes y los factores de riesgo específicos con los que interactúan, fuesen identificados, estaríamos en condiciones de aplicar una medicina personalizada. Además, el conocimiento de dichos genes nos permitirá identificar marcadores biológicos específicos de diagnóstico. Sin olvidar que, la definición de los genes diana es el primer paso en el desarrollo de nuevas terapias para tratar los síntomas del TDAH (Wallis, 2010). Además, los marcadores también podrían identificar a los individuos de riesgo a una edad más temprana a fin de aplicar tratamientos precoces para disminuir la intensidad de los síntomas del TDAH, o incluso para prevenir futura sintomatología de TDAH (Wallis, 2010).

#### 1.1.4. Bases bioquímicas.

Los síntomas del TDAH se producen por el mal funcionamiento del cerebro. Sin embargo, el origen bioquímico del TDAH aún no se entiende completamente, puesto que los mecanismos neurobiológicos implicados son complejos y no dependen de un único neurotransmisor. La variación clínica de los casos de TDAH refleja la alta complejidad de los procesos neuroquímicos excitatorios e inhibitorios.

Hay estudios que muestran que los niños con TDAH presentan un menor rendimiento en tareas que requieren de las funciones cognitivas superiores como la atención, percepción, organización y la planificación, procesos todos ellos relacionados con el lóbulo frontal y con áreas subcorticales, que parecen por tanto estar implicadas en esta patología.

En los mecanismos neurobiológicos implicados en el TDAH, están involucrados los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico.

Existe evidencia de que la NE, la DA y la 5-HT juegan un papel esencial en el pensamiento y en la atención Figura 1.3 (Morilak and Frazer, 2004). Ambos neurotransmisores colaboran en la facilitación de muchas funciones cognitivas y afectivas, contribuyendo a mantener el estado de alerta, aumentar la focalidad y sustentar el pensamiento, el esfuerzo y la motivación. La NE y DA son estructuralmente muy similares, diferenciándose sólo en la presencia de un grupo hidroxilo; la DA es un precursor de la síntesis de NE en el cerebro. Sin embargo, se diferencian en sus localizaciones fundamentales y en sus proyecciones cerebrales; y su alteración selectiva provoca un efecto diferenciado sobre el comportamiento, sugiriendo que estos neurotransmisores tienen funciones cerebrales complementarias.

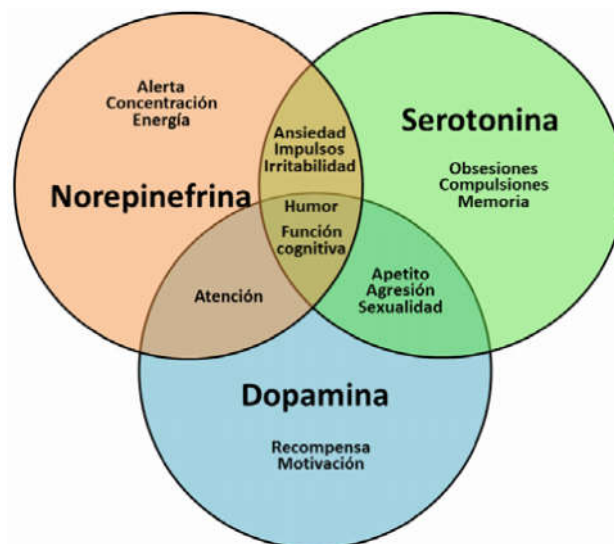


Figura 1.3. Funciones primordiales de la dopamina, serotonina y norepinefrina.

Aunque estos neurotransmisores modifican los componentes relacionados con la atención, activan distintos receptores incluyendo subtipos

específicos de NE y DA, generalmente identificados como los receptores D1, D2 y D3...

#### 1.1.4.1. Noradrenalina.

Los cuerpos celulares que generan NE se sitúan en el locus coeruleus (LC), una pequeña área del cerebro basal situado cerca del puente. Desde esta región se proyectan amplia y difusamente en el cerebro. La dispersión de NE sugiere un papel global para la NE como "neuromodulador", un término aportado por Floyd Bloom (Bloom, 1982), el pionero de la investigación funcional sobre la NE. El concepto de neuromodulador sugiere un impacto generalizado de la NE sobre la excitación tónica y fásica que podría estar mediado por un neurotransmisor más localizado.

La NE tiene un rol emergente en varios procesos esenciales: (1) mantener y aumentar la excitación general, (2) contribuir a la regulación relacionada con la excitabilidad y respuesta al peligro o la oportunidad y (3) contribuir al almacenamiento y recuperación de la memoria, especialmente en situaciones relacionadas con el afecto o en eventos emocionalmente intensos. Mientras que NE tiene un papel crítico en la respuesta de emergencia, también ayuda a mantener la alerta basal o tónica. En momentos más tranquilos, como leer un libro o estudiar por la noche, el esfuerzo para mantener la alerta y persistir en la tarea, está parcialmente mediado por NE.

La hipótesis catecolaminérgica del TDAH (Wilens, 2008) se basa en la cuantificación de NE, epinefrina y DA en pacientes TDAH y en personas normales, que deben ser entendidas en el contexto de estudios de neuroimagen y estudios en animales de experimentación.

Los 3 neurotransmisores citados juegan un papel en el TDAH. Estos neurotransmisores afectan la atención, el estado de alerta y la excitación manteniendo un equilibrio esencial para mantener la homeostasis y responder a la demanda emergente. Una hipótesis que implique "demasiado" o "muy poco" a un neurotransmisor concreto no explicaría la diversidad o la complejidad de los síntomas del TDAH. En última instancia, ningún proceso neurobiológico tan complejo como la atención es plausible que sea modulado

por el sistema de un único neurotransmisor. La NE contribuye tanto a la regulación tónica como a la regulación fásica de la excitación, relacionada tanto con la vigilancia mantenida y con la activación aguda, como en la respuesta de susto a un cambio abrupto en el ambiente. La NE también es fundamental para el funcionamiento ejecutivo involucrado en el razonamiento, aprendizaje y en la solución de problemas.

La atención es un proceso complejo con múltiples componentes en el que los estímulos externos y las motivaciones internamente procesadas por el estriado, proyectan a la corteza prefrontal e interaccionan con un sistema posterior que procesa la información sensorial. La disregulación de NE en el TDAH disminuye la eficacia de este sistema, de manera que no “prima” o se activa eficientemente el sistema de atención cortical posterior a los estímulos externos. El procesamiento mental eficaz de la información implica un sistema de atención "ejecutivo" anterior que también puede depender del “input” dopaminérgico. El sistema periférico de la epinefrina puede ser un factor crítico en la respuesta de los individuos con TDAH a la medicación estimulante.

#### 1.1.4.2. Dopamina

Como explicaremos con más detenimiento después, en el cerebro, hay cuatro vías dopaminérgicas bien definidas, que son 1) el sistema nigroestriatal relacionado con el control de los movimientos; 2) el mesolímbico que al proyectar el núcleo accumbens se relaciona con el comportamiento y la sensación de placer; 3) la vía mesocortical que se sitúa en el área tegmental ventral del cerebro medio y que llega a la corteza límbica actuando sobre la función cognitiva e interviniendo en el control motor, y 4) la glándula pituitaria que controla la secreción de prolactina.

Las vías cerebrales dopaminérgicas se originan principalmente en el tegmentum ventral y reciben múltiples proyecciones corticales de vías implicadas en el control consciente e intencionado del movimiento y de las regiones del cerebro que median la emoción y la sensibilidad a la recompensa. La vía de recompensa se origina predominantemente en el núcleo accumbens.

Esta conexión está relacionada con el interés, que a su vez está altamente integrado con la atención. Los individuos TDAH son capaces de prestar atención a los temas o a la información que les interesa, pero tienen grandes dificultades para mantener la atención sobre la información importante pero que no es intrínsecamente interesante. Las proyecciones DA al mesocórtex son relevantes en relación a la capacidad para fijar la atención y relacionar la atención con la memoria de trabajo y con la solución de problemas. Las proyecciones DA sobre áreas mesocorticales median los procesos corticales prefrontales que permiten la supresión activa de distracciones e inhiben expresiones del comportamiento inadecuadas de pensamientos, ideas o comportamientos tangenciales. Muchos individuos afectados de TDAH parecen incapaces de inhibir o retrasar la respuesta – incluso cuando dicha respuesta pueda tener graves consecuencias. No pueden permanecer tranquilos; expresan pensamientos e ideas independientemente de su relevancia social o cognitiva. En paralelo a su alto nivel de inquietud motora, a menudo se describen como "mentes vaiven" o "pensamientos de saltamontes" por saltar de un tema a otro. La inhibición de la inquietud motora excesiva y de los pensamientos al azar son los efectos funcionalmente más beneficiosos del tratamiento psicoestimulante.

Las proyecciones DA mesodorso-laterales están más involucradas en la memoria de trabajo -la capacidad para mantener una idea en la conciencia y analizarla detenidamente antes de tomar decisiones-. La capacidad de la función ejecutiva involucrada en el razonamiento, planificación y en la solución de problemas, requiere como prerrequisito de una memoria de trabajo sostenida que precisa a su vez de la activación de estas proyecciones dorsolaterales con receptores DRD2.

Así, estas áreas dopaminérgicas están implicadas en la atención al detalle e incrementan la perseveración del pensamiento, así como en la capacidad de mantener la memoria de trabajo. Esta vía, cuando está demasiado activa, puede disminuir la flexibilidad cognitiva y aumentar la perseveración de pensamiento mientras disminuye la flexibilidad cognitiva en la búsqueda de soluciones alternativas o respuestas a un problema o situación. Por el contrario, las proyecciones DA meso-orbitales repercuten en la

capacidad de tomar decisiones interpersonales reflexivas y para inhibir la reactividad excesiva o la respuesta social impulsiva. Este control inhibitorio se extiende al funcionamiento social relacionado con la capacidad de inhibir las respuestas exageradas, los exabruptos y la respuesta impulsiva. Este patrón de conducta impulsiva, locuacidad excesiva y labilidad emocional puede ser una manifestación de los déficits en las vías DA meso-orbitales. Es más, se corrigen por los psicoestimulantes que disminuyen no sólo la hiperactividad, si no también la irritabilidad y la impulsividad que a menudo subyacen en las dificultades sociales e interpersonales que experimentan los individuos con TDAH.

Las catecolaminas no sólo facilitan la atención, también son esenciales para la función ejecutiva. La corteza prefrontal dirige los comportamientos, pensamientos y sentimientos representados en la memoria de trabajo. Esta representación es esencial para las habilidades cognitivas fundamentales porque comprometen las funciones ejecutivas. Estas abarcan la capacidad de (1) inhibir pensamientos y conductas inapropiadas, (2) regular nuestra atención, (3) controlar nuestras acciones y (4) planificar y organizar el futuro. Las dificultades para ejercer estas funciones de la corteza prefrontal son evidentes en los estudios neurofisiológicos y de imagen en los pacientes de TDAH, y subyacen en muchos de los síntomas conductuales habituales.

Los estudios de cuantificación del funcionamiento cortical prefrontal en animales indican que pequeños cambios en la modulación catecolaminérgica de la corteza prefrontal pueden producir efectos profundos sobre la capacidad de la corteza prefrontal para orientar el comportamiento. Una concentración óptima de NE que se une a los  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptores postsinápticos y de DA en los receptores D1, es esencial para la función de la corteza prefrontal. El bloqueo de los adrenoceptores  $\alpha_2$  noradrenérgicos en la corteza prefrontal deteriora profundamente la función de la corteza prefrontal y reproduce la mayoría de los síntomas del TDAH, incluyendo la impulsividad e hiperactividad locomotora. Por el contrario, el estímulo adrenoceptores  $\alpha_2$  en la corteza prefrontal refuerza la regulación de comportamiento y reduce la distracción. Los tratamientos eficaces para el TDAH facilitan la neurotransmisión



catecolaminérgica y aparentemente ejercen su beneficio terapéutico mediante la optimización de la función catecolaminérgica en la corteza prefrontal.

#### 1.1.4.3. Otros neurotransmisores: Serotonina

La desregulación de la serotonina se ha relacionado con la impulsividad y, por lo tanto, parece jugar un papel causal en el TDAH, Figura 1.4 (Halperin et al., 1997). Los principales genes candidatos estudiados dentro del sistema serotoninérgico son los que codifican el transportador de la serotonina (5-HTT/SLC6A4), los receptores de serotonina 1B y 2A (HTR1B) y (HTR2A), la dopamina decarboxilasa (DDC) y la triptófano hidroxilasa (TPH2). No obstante, hay resultados contradictorios entre distintas aportaciones científicas.

La 5-HT, a su vez, ejerce un poderoso control sobre la liberación dopaminérgica nigroestriatal.

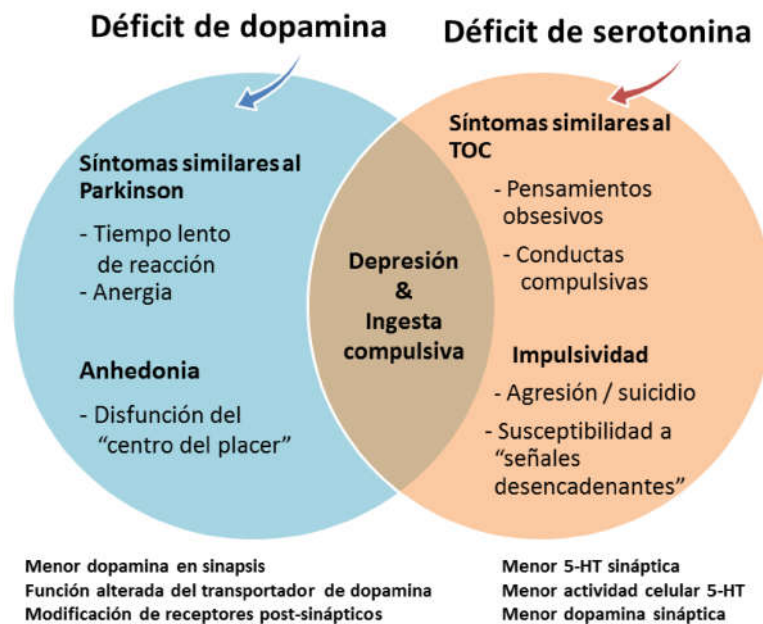


Figura 1.4. Sintomatología clínica asociada a los déficits de dopamina y/o serotonina.

#### 1.1.4.4. Base neuroanatómica.

Los estudios de neuroimagen funcional muestran la implicación de múltiples y diferentes regiones cerebrales en el TDAH entre las que se encuentran la corteza cingulada media antero-dorsal (daMCC), la corteza prefrontal

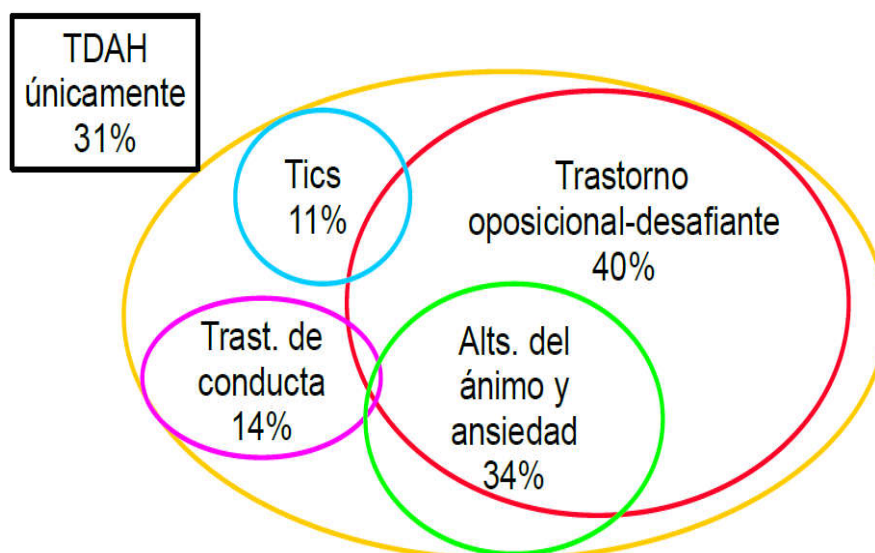
dorsolateral (DLPFC), la corteza prefrontal ventrolateral (VLPFC), la corteza parietal, el estriado, y el cerebelo. Todas estas regiones son clave en las redes atencionales / cognitivas, demostrándose en múltiples estudios acerca del TDAH anomalías funcionales.

#### 1.1.5. Patologías asociadas.

La aparición de un trastorno secundario al TDAH es más la regla que la excepción, puesto que hasta un 65% de pacientes padecen al menos una condición comórbida. De ahí el interés de un cribado de problemas coexistentes que pueden dificultar el diagnóstico o complicar el tratamiento. Además, a menudo, la presencia de comorbilidad complica el pronóstico. Se deriva la importancia de que todas las comorbilidades deban ser detectadas y tratadas (Coelho, Chaves, 2010).

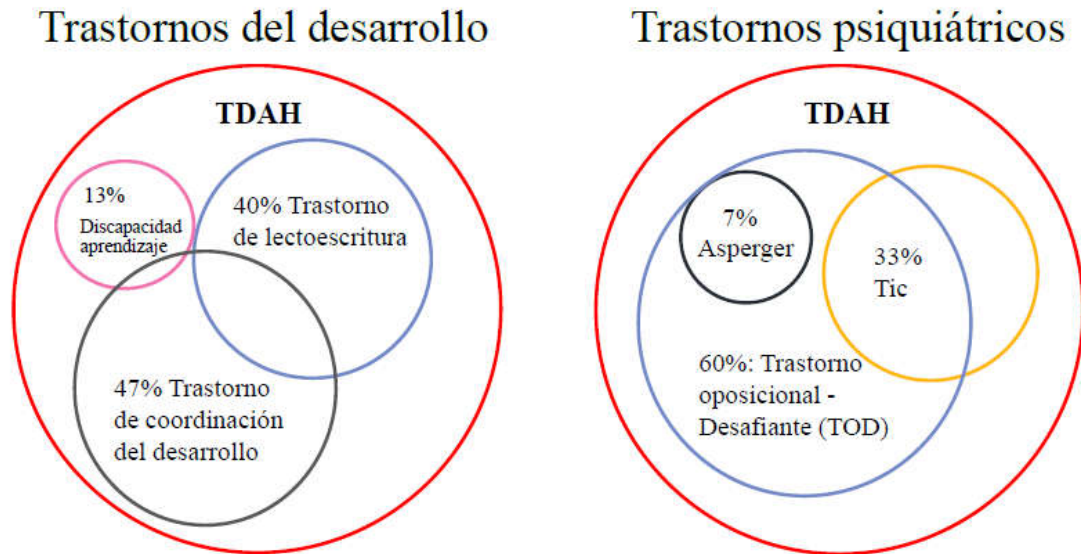
Las comorbilidades se pueden clasificar en dos categorías:

- a) Ansiedad (en el 26% de pacientes con TDAH), trastorno de habilidades comunicativas, humor (cuadros depresivos –18%-, trastorno bipolar), conducta (26%; trastorno negativista desafiante: 35%) o del aprendizaje; y
- b) Tics crónicos y/o trastorno obsesivo compulsivo (Síndrome de Gilles de la Tourette) (Fernández-Alvarez, 2002).



**Figura 1.5. Comorbilidades.**

MTA Cooperative Group. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:1088–1096 (Group, 1999)



**Figura 1.6. Comorbilidad del TDAH en escolares suecos. No se incluyen los trastornos del humor y ansiedad.**

J Child Psychol Psychiatry 2001;42:487–92 (Kadesjo and Gillberg, 2001).

En el diagnóstico diferencial hay que considerar la inteligencia baja. La sintomatología suele ser más grave y la trayectoria vital en la edad adulta es más desfavorable (Xenitidis et al., 2010).

Los trastornos comórbidos pueden afectar a los individuos con TDAH a lo largo de sus vidas. La incidencia de algunas de las comorbilidades más frecuentes se muestran en la Figura 1.5 y Figura 1.6, siendo los problemas del neurodesarrollo, como la dislexia y el trastorno del desarrollo de la coordinación, particularmente frecuentes. Muchos niños con TDAH también sufren de trastornos de tics. El mismo estudio indica que casi el 90% de los niños tienen una comorbilidad, dos patologías asociadas en el 50% de casos y hasta tres en el 30% de los casos.

Además, aproximadamente el 60% de los niños con síndrome de Tourette cumplen criterios para el TDAH, y el TEA se reconoce cada vez más como una patología comórbida (Montiel-Nava and Pena, 2011), hasta el punto de que actualmente bajo los criterios del DSM-V el diagnóstico de un TEA no es un criterio de exclusión del diagnóstico simultáneo de un TDAH. Inicialmente, la hiperactividad excesiva puede enmascarar las características del TEA hasta que el niño recibe medicación. El trastorno de conducta y el TOD

conviven con el TDAH en entre un 30% (Michanie et al., 2007) y según algunos estudios hasta un 90% de casos. Un estudio reciente en universitarios venezolanos indica una incidencia de TDAH del 4.8%, con un 35 % de comorbidades (Montiel-Nava et al., 2012). No obstante, las comorbidades más frecuentes pueden considerarse más como complicaciones del TDAH, con la adversidad ambiental, pudiendo posiblemente determinar si los niños en riesgo hacen la transición hacia una conducta antisocial.

Son las propias características del TDAH las que incrementan la posibilidad de padecer otras alteraciones en el área de la salud mental. Los niños que presentan TDAH asociado con otros diagnósticos revisten una mayor gravedad clínica, dado que ven afectadas en mayor medida las distintas áreas de su vida familiar, social y académica y siguen una evolución más desfavorable que los niños que tienen TDAH sin comorbilidad, requiriendo una intervención terapéutica más compleja (Biederman et al., 1996a, Biederman et al., 1996b).

Como grupo, los niños con TDAH tienen una proporción mayor de síntomas de ansiedad y depresión que los niños normales o con dificultades de aprendizaje (Biederman, Faraone, 1996b, Jensen et al., 1993) y su comorbilidad con trastornos emocionales oscila entre un 12% y un 41% de los casos (Jensen, Shervette, 1993, Pfiffner et al., 1999).

Estudios epidemiológicos de niños y adolescentes reflejan que la comorbilidad promedio de TDAH con depresión oscila entre el 15-30% (Biederman et al., 1998, Neuman et al., 1999). La comorbilidad de TDAH con ansiedad se estima en torno a un 20-25% como promedio (Michanie, Kunst, 2007, Neuman, Todd, 1999).

Otro tipo específico dentro de las patologías del aprendizaje es el Trastorno de aprendizaje no verbal (TANV), con base neurobiológica subyacente distinta del TDAH (Allen et al., 2007), en cuanto se defiende una disfunción del hemisferio derecho (no dominante) vinculada a una mala conectividad interhemisférica o a una alteración de la sustancia blanca. Esta base anatómica concuerda con su expresividad clínica, caracterizada por

dificultades para la competencia social, bajo rendimiento académico en matemáticas, dificultades visuoespaciales, mala coordinación motora y problemas de funcionamiento emocional (Rigau-Ratera et al., 2004), a pesar de demostrarse una capacidad cognitiva normal (Acosta, 2000).

El TANV no está incluido en el DSM-IV, aunque podría encuadrarse dentro de los trastornos de aprendizaje no especificados o como TDC, aunque la tendencia actual es asignarle una categoría específica, por su carácter diferente al resto de trastornos, aunque comparte buena parte de su complejo sintomático con el TDAH. Según algunos estudios hasta el 50% de los niños con TANV cumplen con los criterios del DSM-IV para ser diagnosticados como TDAH, dato que justificaría la persistencia de una confusión terminológica: las distintas sinonimias usadas a lo largo del tiempo para el hoy denominado TDAH, mezclan este trastorno con el de aprendizaje no verbal (McDonald, 2002).

Los TANV como trastornos del neurodesarrollo son un tipo específico de trastorno de aprendizaje, debidos a disfunción del hemisferio cerebral derecho (no dominante), (Gillberg, 2003). Son pacientes con: 1) torpeza motora, ocasionada por su escasa coordinación psicomotriz, 2) pobre organización visuo-espacial y temporal (se pierden y se desorientan con facilidad, y tienen dificultades para comprender conceptos basados en el tiempo), y 3) déficit de habilidades sociales.

No descifran adecuadamente los mensajes que les llegan vía no verbal (escasa comunicación gestual y de percepción táctil y visual) y tienen un compromiso del desarrollo cognitivo (por déficit de atención con escasa memoria de trabajo que les dificulta priorizar y organizar tanto sus pensamientos como su trabajo), todo lo cual se traduce en graves consecuencias académicas. Tienen una baja flexibilidad mental manifestada por su dificultad para adaptarse a los cambios y dificultades para trasladar los conocimientos adquiridos con anterioridad a nuevos contextos, con el resultado de que tienden al aprendizaje concreto y basado en los extremos, incapaces de captar el término medio o los matices (Clayton and Dodd, 2005).

Otro rasgo importante es la inestabilidad emocional; atribuible a una baja autoestima a causa de sus dificultades, a la pobreza en habilidades sociales

manifestada por dificultad para entender y seguir las reglas sociales más elementales, con mirada poco comunicativa, gestualidad peculiar y comportamiento motor desbordante y torpe. Presentan además un déficit pragmático del lenguaje, con dificultad para comprender la ironía y el sarcasmo (Rigau-Ratera, García-Nonell, 2004).

Con una inteligencia normal presentan un rendimiento cognitivo asimétrico (Disociación cognitiva). El coeficiente intelectual no verbal (manipulativo) es menor al verbal. Algunos autores (Vaquerizo-Madrid et al., 2009) defienden hasta cuatro fenotipos dentro del TANV (social, grafo-motor, perceptivo y atencional), uno de los cuales sería el fenotipo DAMP, acrónimo de Déficit de Atención, del control Motor y de la Percepción, en ausencia de retraso mental o de parálisis cerebral (Gillberg, 2003).

Por los síntomas que comparten (déficit de atención, temperamento explosivo y conducta desafiante) el TANV suele ser erróneamente interpretado como TDAH. En la mayoría de casos de TANV es útil el tratamiento con metilfenidato, en sus diversas presentaciones, aunque probablemente las personas con TANV necesiten dosis más bajas que los escolares con TDAH. En algunos pacientes con TANV el metilfenidato puede provocar una reacción paradójica con mayor desatención, pérdida de la vitalidad, debiendo en tal caso ensayarse la atomoxetina, que parece más útil cuanto mayor sea el compromiso motor y emocional (Vaquerizo-Madrid, Ramirez-Arenas, 2009).

#### 1.1.5.1. Trastorno del sueño.

El sueño es crucial para un óptimo funcionamiento, afectando al desarrollo social, cognitivo, emocional y físico y repercutiendo en todos y cada uno de los ámbitos de nuestra vida.

En general, en la edad pediátrica los trastornos del sueño son frecuentes, oscilando según los distintos estudios clínicos entre un 10% a 45% y variando con la edad. Éste porcentaje es mayor en los pacientes con TDAH, de modo que el 50-60% de estos niños presentan alguna alteración del sueño. Al valorar a estos pacientes es vital evaluar adecuadamente este aspecto y en caso de tener asociado algún trastorno del sueño llevar a cabo un tratamiento

adecuado, y es que casi siempre nos centramos en mejorar la hiperactividad, el déficit de atención y la impulsividad y se nos olvida tratar el trastorno del sueño asociado. El diagnóstico de estos pacientes es clínico, aunque la evaluación neurofisiológica, especialmente mediante la polisomnografía, proporciona la confirmación objetiva de los síntomas. Se ha indicado que el tratamiento de los trastornos respiratorios durante el sueño puede resolver las manifestaciones del TDAH (Wei et al., 2009).

Por otro lado, no podemos olvidar que el sueño inadecuado o fragmentado puede dar lugar a alteraciones del estado de ánimo, déficit en el rendimiento cognitivo, problemas de atención y concentración, irritabilidad, hiperactividad, conductas de activación como aumento de la agresividad, dificultades para el control de impulsos.... Y, por tanto, síntomas similares a los que presentan los pacientes con TDAH, debiendo diferenciar si estamos ante un cuadro, otro o con la asociación de ambos. Tanto es así, que estudios recientes señalan un porcentaje elevado de niños mal diagnosticados de TDAH y que en realidad presentan un trastorno de sueño primario como apnea obstructiva, síndrome de piernas inquietas o movimientos periódicos de las extremidades; debido a un solapamiento de síntomas al compartir los mecanismos neurobiológicos, ya que la corteza prefrontal, que presenta disfunciones en los niños diagnosticados de TDAH, juega un papel fundamental en la atención, la regulación de la vigilia, el sueño y el estado de ánimo. De ahí, que la prevalencia de las alteraciones del sueño en niños con TDAH sea mayor que en niños sanos o con otro diagnóstico psiquiátrico (Domínguez-Ortega and de Vicente-Colomina, 2006).

No podemos olvidar, además, el hecho de que la comorbilidad que puede acompañar al TDAH (ansiedad, trastorno oposicionista-desafiante, síndrome de Gilles de la Tourette, depresión, etc) puede asociarse por sí sola a trastornos del sueño, ni que la medicación empleada para el tratamiento del TDAH puede tener efectos colaterales en el sueño (Tomas Vila, Miralles Torres, 2008).

Distintos autores han revisado recientemente (Konofal et al., 2010, Tsai and Huang, 2010, Walters et al., 2008) la comorbilidad existente entre el TDAH y distintos trastornos del sueño en niños y adolescentes, así como sus

características clínicas, diagnóstico y de tratamiento. Los niños con trastornos respiratorios durante el sueño suelen tener una menor fluencia verbal, menor capacidad para el pensamiento analítico, junto con menores habilidades visuales espaciales y menores habilidades matemáticas (Perez-Chada et al., 2007).

La causa de los problemas del sueño en niños con TDAH es multifactorial (Efron et al., 2014).

Los problemas del sueño referidos por los niños/padres de los niños con TDAH son fundamentalmente las dificultades para iniciar el sueño, para despertarse y para mantener un nivel de vigilia adecuada durante el día, sobre todo si tiene que permanecer sentado o realizar actividades rutinarias.

Al menos el 30% de los pacientes con TDAH presenta también problemas crónicos del sueño, como el retraso de fase y el sueño agitado, asociando somnolencia diurna. Los pacientes con TDAH duermen peor, muestran una mayor actividad motora nocturna y tienen más parasomnias que sus controles sanos, aunque los datos polisomnográficos de los niños con TDAH sin medicación suelen ser similares a los del grupo control (Galland et al., 2010b). Este último no es el caso de los niños con trastornos respiratorios durante el sueño, y en los que el obligado estudio polisomnográfico nocturno con medida de la  $PCO_2$  y de la presión aérea nasal suele ser patológico (Galland et al., 2010a).

Por tanto, la apnea obstructiva del sueño es probablemente el trastorno más grave, aunque es poco frecuente en niños con TDAH. No obstante, se describe una estrecha superposición entre los síntomas del TDAH y los de los trastornos respiratorios durante el sueño, cuya clínica puede variar desde el ronquido “simple” hasta la apnea del sueño.

La apnea obstructiva es un cuadro frecuente en niños, que puede inducir durante el día únicamente síntomas sutiles (a diferencia del adulto) y con frecuencia pasa infradiagnosticado, a pesar de ser tratable. Los niños con apnea del sueño pueden oponer resistencia a levantarse por la mañana, pueden manifestar mayor irritabilidad, prestar escasa atención en el colegio o incluso (y a diferencia de los adultos) están hiperactivos durante el día, junto a



una mayor tasa de somatización. También se detectan síntomas más sutiles, como pueden ser piernas inquietas, cefalea matutina, enuresis y sonambulismo, junto con un menor rendimiento escolar o menor crecimiento estatural, e incluso (a largo plazo) con cambios en el sistema cardiovascular.

El síndrome de apnea obstructiva se caracteriza por periodos de obstrucción parcial o completa de la vía aérea durante el sueño, que inducen hipoxia o fragmentación del sueño, con secuelas clínicas relevantes (Tabla 1.2).

Además de en el TDAH, los trastornos respiratorios durante el sueño están implicados en distintas patologías pediátricas como las que se recogen en la Tabla 1.2.

Tabla 1.2. Secuelas de los trastornos respiratorios durante el sueño en niños

Hipertensión arterial	Escaso rendimiento escolar
Hipertrofia ventricular	Excesiva somnolencia diurna
Resistencia a la insulina	Hiperlipemia
Enuresis	TDAH
Déficit de hormona de crecimiento	Déficit de alerta
Problemas de conducta	Escasa memoria
Cefalea	Menor calidad de vida
Falta de miedo	Depresión

Con un único episodio obstructivo por hora se cumplen los criterios diagnósticos (Marcus et al., 2012), que es grave si se superan los 10 episodios/hora. La apnea del sueño es más frecuente en niños con patología neurológica, y no siempre se cura mediante adenoido-amigdalectomía, sobre todo en niños obesos, pero siempre ejerce efectos beneficiosos (Vaughn et al., 1996).

### 1.1.6. TDAH y otros problemas.

#### 1.1.6.1. Enuresis.

El síntoma enuresis tiene un particular interés por ser un motivo común de consulta en pediatría. Se ha sugerido que en niños afectados de TDAH es más frecuente la enuresis. Algunos autores teorizan sobre el hecho de que el TDAH y la enuresis podrían tener un mecanismo fisiopatológico común.

Tomás Vila et al en 2008 tras un estudio realizado en la población escolar de Gandía comprobó que los niños afectados de TDAH tienen 4 veces más probabilidades de presentar enuresis que los niños sin TDAH.

#### 1.1.6.2. Lesiones físicas.

Los síntomas nucleares del TDAH hacen que los niños con este trastorno sean más susceptibles de presentar lesiones físicas como traumatismos craneoencefálicos o fracturas. Diversos estudios han valorado esta relación, poniendo de manifiesto una disminución en la capacidad de estos niños para valorar el grado de peligro al que se exponen (García García, Prieto Tato, 2008).

#### 1.1.6.3. Las sustancias de abuso.

Diversos estudios han revelado tasas de abuso y dependencia de sustancias más elevadas en personas con TDAH que en población general (Biederman et al., 1997, Capusan et al., 2016, Estevez et al., 2015, Kolla et al., 2016, Levin et al., 1998, Quinn et al., 2015, Wilens et al., 1994) Por otra parte, en estudios realizados con pacientes que consultan por problemas derivados del consumo de alcohol, cocaína o heroína, se ha encontrado una mayor prevalencia del TDAH respecto a la población general (Armstrong and Costello, 2002, Chan et al., 2008). De esta manera, se estima que entre el 31% y el 75 % de pacientes con dependencia al alcohol presentan criterios de TDAH en la

infancia, y hasta un 35% de pacientes cocainómanos presentan un TDAH (Ramos-Quiroga JA, 2007, Wilens TE, 2000)

#### 1.1.6.4. Las alteraciones alimentarias.

Las personas con TDAH en ocasiones utilizan la comida como una vía de escape. Su impulsividad les lleva en ocasiones a no controlar la cantidad de alimentos que ingieren. Además muchas de las personas que padecen desequilibrios alimenticios son personas con TDAH sin diagnosticar, de ahí la importancia de su detección para evitar desarrollar otros trastornos a lo largo de su vida (Citrome, 2015, Leventakou et al., 2015, Voon, 2015).

#### 1.1.7. Los padres de niños con TDAH.

La psicopatología en los padres de niños con TDAH es frecuente, pudiendo influir su presencia en la evolución y el pronóstico de estos niños. Se ha encontrado una importante historia familiar de ansiedad en niños con TDAH, aunque también es cierto que los padres que tienen un hijo con TDAH se ven sometidos a un importante estrés, y éste puede llegar a ser similar al de los padres de niños con autismo (García García, Prieto Tato, 2008).

Al igual que otras enfermedades crónicas, las nuevas investigaciones sobre el TDAH van a cambiar la información disponible y llenar muchas lagunas en el diagnóstico y la comprensión de la etiología, el tratamiento, efectos a largo plazo y las complicaciones relacionadas con el TDAH. Las familias deben tener acceso a esta información.

Además, las asociaciones de padres de niños con TDAH pueden proporcionar apoyo y / o educación a los cuidadores y las familias de estos niños.

#### 1.1.8. El TDAH y el colegio.

La falta de atención y la escasa capacidad de controlar su actividad motora provocan una disminución del rendimiento escolar que conduce en la mayoría de los casos al fracaso escolar. Es crucial adaptar las exigencias escolares a las características y limitaciones de estos niños, que hasta en un

50% de los casos presentan también retraso motor y a veces un retraso del lenguaje (García García, Prieto Tato, 2008).

#### 1.1.9. Tratamiento del TDAH.

Es crucial el suministro de información actual sobre la etiología del TDAH, su tratamiento, los resultados a largo plazo, y los efectos en la vida diaria y actividades familiares. Pues la comprensión del problema por parte de la familia es esencial antes de discutir opciones de tratamiento y efectos secundarios (Herrerías et al., 2001).

Los síntomas principales del TDAH (es decir, falta de atención, impulsividad, hiperactividad) pueden dar lugar a disfunción de múltiples áreas relacionadas con la ejecución de un niño en el hogar, escuela, familia y/o comunidad.

El objetivo del tratamiento es disminuir la frecuencia e intensidad de los síntomas y facilitar las estrategias para su control, mejorando las relaciones con los padres, hermanos, profesores y compañeros, con disminución de las conductas disruptivas y mejorar el rendimiento académico (Herrerías, Perrin, 2001).

Puesto que el niño generalmente no supera el TDAH, tanto los padres como el propio paciente deben de aprender a hacerle frente y paliar esta enfermedad crónica. En este largo camino, los padres deben tener acceso a un apoyo y orientación psicológica, dándoles a conocer la naturaleza neurobiológica del trastorno para evitar sentimientos de culpabilidad, y a los pacientes un tratamiento de tipo cognitivo-conductual. La conducta que adopten los padres frente al trastorno influirá en la evolución del hijo. Por tanto, es crucial un tratamiento multidisciplinario que incluya el tratamiento farmacológico y el psicoeducativo en el que se impliquen el propio niño, sus familiares/cuidadores, el maestro, el pediatra, el psicólogo y el neuropediatra. El tratamiento farmacológico va a facilitar la aplicación de las medidas psicoeducativas y a incrementar su eficacia.

El tratamiento combinado produce mayor normalización del trastorno, reduce los síntomas nucleares y otros síntomas coexistentes, y logra mayor

aceptación del tratamiento por padres y profesores, y con ello una mejor calidad de vida. Además, facilita alcanzar los mismos beneficios terapéuticos con menores dosis de fármaco que el tratamiento farmacológico solo (García Campayo et al., 2007).

El manejo ambiental implica educar a las personas clave incluidos los padres, el niño y la escuela. Para los padres, el abordaje debe incluir información sobre los mecanismos neurológicos, las características comunes del TDAH y cómo se relacionan con los problemas anteriores y actuales del niño, y las expectativas futuras de la evolución clínica y estrategias de intervención.

Para el niño, una explicación apropiada para el desarrollo y la desmitificación del TDAH utilizando metáforas específicas y ejemplos es especialmente útil. La organización de actividades rutinarias y el establecimiento de unos horarios ayudan a mantener una dinámica favorable para estos niños.

En cuanto al personal de la escuela en contacto con el niño, no debemos asumir el conocimiento del TDAH por parte de los maestros, siendo importante proporcionar la información específica al profesorado no sólo de las dificultades en el aula del niño, si no también de las estrategias de intervención y las modificaciones que deben llevarse a cabo si es preciso.

#### 1.1.10. Tratamiento Farmacológico.

##### 1.1.10.1. Introducción.

El empleo de fármacos puede conllevar a la aparición de efectos no deseados en los pacientes, no obstante, es imprescindible su empleo cuando las consecuencias de no tratar una determinada patología superan a los riesgos.

Otra consideración a tener en cuenta al administrar alguna medicación es que la respuesta a la misma puede variar en función de ciertos factores capaces de modificar el efecto farmacológico (

Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Factores modificadores del efecto farmacológico.

- Cooperación del paciente
- Errores de medicación
- Velocidad y grado de absorción
- Tamaño y composición corporal
- Distribución en fluidos biológicos
- Unión en plasma y tejidos
- Ritmo de eliminación
- Vía de excreción
- Actividad biológica de los metabolitos
- Afinidad al receptor/ punto de actuación
- Interacción con otras medicaciones y compuestos endógenos
- Mecanismo de las interacciones del receptor
- Transducción de la señal descendente del receptor
- Interacciones complejas

Existen pruebas sólidas de la eficacia y seguridad de los tratamientos para el TDAH, tanto en medicación como en terapia conductual. Así pues, no debe limitarse el acceso de estos niños a un tratamiento eficaz para una patología con gran implicación en el funcionalismo del paciente, con repercusión a todos los niveles. No podemos olvidar que el TDAH no tratado se relaciona en la adolescencia a mayores tasas de consumo y abuso de drogas, fracaso escolar y accidentes de automóvil entre otros.

Un tratamiento precoz ayudará a controlar los síntomas, facilitando el aprendizaje académico y comportamental, mejorando las interacciones sociales, disminuyendo el riesgo de otros trastornos asociados y por tanto ayudando a que el niño tenga un futuro mejor (Garcia Garcia, Prieto Tato, 2008).

Con los tratamientos actuales consiguen mejorar el 80-90% de los pacientes. Los tratamientos de primera línea, según la Academia Norteamericana de Psiquiatría de la Infancia y de la Adolescencia (ANPIA), son el metilfenidato (MF), las anfetaminas y la atomoxetina.

El tratamiento farmacológico debe individualizarse en cada niño, identificando la dosis mínima eficaz y bien tolerada.

#### 1.1.10.2. Fármacos psicoestimulantes.

Ya en 1937 Bradley publicó el beneficio que los estimulantes consiguen en estos niños. De hecho, actualmente constituyen la piedra angular del tratamiento del TDAH.

Los fármacos estimulantes, como el MF y las anfetaminas, modifican la neurotransmisión en la unión sináptica. Entre sus efectos secundarios se encuentran las alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, tics..

#### Metilfenidato.

##### Generalidades.

Su eficacia ha quedado ampliamente demostrada tanto en la población infanto-juvenil como en adultos y de hecho es el tratamiento más eficaz y con un buen perfil de seguridad. El MF bloquea la recaptación de DA y NA hacia la neurona presináptica y además aumenta la liberación de estas monoaminas en el espacio sináptico, estimulando la actividad neuronal. La DA produciría un aumento en la motivación y facilitaría la respuesta cerebral ante la ejecución de tareas. Mejora la atención, la memoria, el rendimiento académico y las relaciones sociales, disminuye la hiperactividad, la impulsividad, la agresividad y las conductas disociales (García Campayo, Santed German, 2007).

Su utilización no requiere controles serológicos, hematológicos ni monitorización electrocardiográfica.

El MF ejerce una función retardada que depende de la corteza prefrontal, una región del cerebro que es disfuncional en el TDAH, y es muy sensible a los niveles de catecolaminas (Arnsten and Dudley, 2005).

Tradicionalmente se han empleado preparados de acción corta, que eran eficaces durante 4-5 horas, lo que implicaba que los niños en edad

escolar debían solicitar a sus profesores que le administraran la medicación 1-2 veces durante la jornada escolar. Por la posibilidad de olvidar las tomas en horario escolar, y el rechazo que puede generar por los compañeros y educadores, aparecieron preparados retard, lo que supuso una mejoría evidente y una revolución en el tratamiento, pues además de la comodidad en su administración, evita los efectos clínicos de la ausencia de medicación en aquellas horas en las que el preparado de liberación inmediata no tiene efecto y es necesaria otra toma.

Las recomendaciones de la ANPIA para el MF de liberación corta (Ritalin® en Estados Unidos y Rubifen® en España) es una dosis inicial de 5 mg 2 veces al día, pudiendo aumentarse hasta una dosis de 20 mg en cada una de las dos dosis. Se podría añadir una tercera dosis a criterio del médico, según la eficacia del fármaco. El tratamiento estándar es 3 dosis/día, y la dosis máxima, 60 mg/día (García Campayo, Santed German, 2007). Recordar que la mejor dosis es la que conduce a efectos óptimos con efectos secundarios mínimos (Herrerías, Perrin, 2001).

Se recomienda que el inicio del tratamiento sea con MF de liberación rápida, para un mejor control de los síntomas. La introducción de los preparados de liberación prolongada, que en dosis única prolongaban la eficacia del tratamiento a la vez que facilitaban su uso evitando el olvido de dosis, generalizó desde hace casi 2 décadas el empleo del tratamiento farmacológico, cuando los preparados de liberación rápida estaban disponibles desde mediados del siglo XX.

Actualmente hay varios preparados comerciales de acción prolongada, siendo un preparado eficaz durante 12 horas el primero comercializado bajo el nombre de Concerta®. Hay disponibles presentaciones de 18, 27, 36 y 54 mg. Al tratarse de un preparado retard no se puede partir el comprimido, sino que debe tragarse entero, pues en caso contrario se afectaría su sistema de liberación retardada. Se libera la cuarta parte (22%) la primera hora y el resto en 10-12 horas. Algunos pacientes además del comprimido de acción retardada matutino, necesitan complementos de acción corta por la tarde, sobre todo si tienen actividad intensa vespertina (García Campayo, Santed



German, 2007). Otros preparados de liberación prolongada mantienen eficacia durante 8 horas, conteniendo un 50% de fármaco de liberación rápida y un 50% de liberación retardada [Medikinet®] o un 30% de efecto rápido y un 70% de efecto prolongado [Equasym®], con mayor eficacia teórica del primero al comienzo de la jornada escolar y del segundo a partir de media mañana.

El principal efecto a corto plazo, sería el insomnio o retraso inicio del sueño, la disminución del apetito, el dolor abdominal, de cabeza y el aislamiento social. La mayoría de los síntomas mejoran en unos meses y sólo la anorexia es dosis dependiente. Y se suele mantener mientras se continúe con el tratamiento, detectándose clínicamente en nuestra experiencia una estrecha relación entre eficacia clínica y anorexia a mediodía. En la práctica clínica, sabemos que la reducción del apetito puede ser importante, pudiendo llevar a los padres a preocuparse e incluso a suspender el tratamiento. Se les debe explicar que dicha anorexia a mediodía no se traduce en la aparición de otra patología (v.g.: anemia o retraso de crecimiento).

Estrategias tales como no utilizar el MF después de las 15 horas, dando la dosis más alta por la mañana, la administración de la medicación junto con los alimentos, la reducción en la dosis o cese temporal de la medicación, pueden tener éxito en el control de los efectos secundarios.

En cuanto a los efectos secundarios a largo plazo, y que son los que causan más preocupación para los padres son la adicción y la posible reducción de estatura.

La preocupación frecuente en los padres sobre la adicción, surge del conocimiento de los estimulantes como fármacos derivados de las anfetaminas, y el recelo de que el tratamiento puede favorecer que caigan en adicciones con drogas y delincuencia al llegar la adolescencia. Dicho temor ha sido desterrado en los últimos años, al comprobarse que la inclinación al consumo de drogas de abuso es un rasgo propio de los pacientes TDAH, que expresan en una significativa menor proporción si han seguido un tratamiento adecuado durante la etapa escolar (Childress and Berry, 2012). Muy relacionado con este aspecto es la comprobación de la menor incidencia de trastornos depresivos, ansiedad y trastorno de conducta, junto al descenso de la probabilidad de repetir curso,

en un estudio caso-control de niños tratados durante 10 años (hasta inicio de la edad adulta) con psicoestimulantes (Biederman et al., 2009).

La preocupación por el retraso en el crecimiento se ha planteado, aunque en un seguimiento prospectivo hasta la vida adulta no se ha encontrado repercusión importante sobre la altura alcanzada, pues a pesar de una mínima disminución (clínicamente no significativa) en el crecimiento al principio del tratamiento posteriormente se produce una recuperación (2011, Gurbuz et al., 2016, Herrerias, Perrin, 2001).

Es importante destacar el beneficio del tratamiento en el TDAH, con aumento del bienestar y control de los síntomas cardinales, con la mejora de la autoestima, dando lugar a grandes beneficios a nivel psicoemocional. Actualmente se indica que con el ensayo secuencial de las distintas modalidades de tratamiento farmacológico pueden mejorar hasta 9 de cada 10 pacientes, experimentando un 40% de ellos aproximadamente un cambio radical, muy favorable, el tratamiento no mejora la capacidad cognitiva, que no es un síntoma de TDAH, y que tiene una base neurobiológica diferente. No obstante, para que un tratamiento sea adecuado debe ser multidisciplinar, y englobar una parte psicoeducativa y el apoyo afectivo de la familia, además de la terapia farmacológica. El tratamiento psicopedagógico debe incluir a la familia, tanto si dicho tratamiento se lleva a cabo en el entorno escolar como en el sanitario, con la participación de psicólogos, pedagogos, terapeutas ocupacionales.... Se debe valorar clínicamente también a los familiares más cercanos al entorno del niño, ya que aunque la genética determina el 70 y el 80% de los casos de TDAH en niños, éstos tienen un gran poder de influencia en los niños y su apoyo y conducta determina el porcentaje de éxito a lo largo de la evolución de esta patología. En ocasiones es necesario tratar también a los padres, por lo que debemos derivarlos al especialista adecuado, debiendo iniciar un tratamiento cognitivo–conductual integrado.

Los efectos de la medicación en los tics son impredecibles. La presencia de tics antes o durante el tratamiento médico del TDAH no es una contraindicación absoluta para el uso de estimulantes. De hecho, en la mayoría de los niños los tics (sobre todo los tics motores simples) mejoran de modo

importante o incluso desaparecen por ser una expresión sintomática del trastorno (Cohen et al., 2015, Millichap, 2015, Pringsheim and Steeves, 2011).

En raras ocasiones, con dosis altas, algunos niños experimentan reacciones psicóticas, trastornos del estado de ánimo como labilidad emocional, o alucinaciones. Es frecuente que los padres se preocupen al ver a sus hijos en reposo, sentados y abstraídos incluso, en contraposición con el estado previo de hipermotricidad continua. Se les debe explicar que el tratamiento que ingieren tiene un efecto neurobiológico totalmente contrapuesto a los fármacos tranquilizantes, y evitar la retirada del mismo, salvo en casos muy poco frecuentes de efecto paradójico evidente.

El uso de fármacos estimulantes (MF, anfetaminas) en pacientes con epilepsia no está contraindicado, y muy al contrario se ha demostrado su eficacia en pacientes con epilepsia clínicamente controlada (Fosi et al., 2013, Radziuk et al., 2015, Reinhardt, 2013, Shalev, 2013, Socanski et al., 2015). Sin embargo, se deben controlar y ajustar las dosis y niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos (FAE), ya que la medicación empleada puede reducir el umbral convulsivo. No hay pruebas de que las descargas epileptiformes jueguen un papel en la determinación de los síntomas del TDAH (Coelho, Chaves, 2010). Debemos tener presente que la incidencia de TDAH fundamentalmente de predominio inatento en pacientes epilépticos es al menos de un 30%, comparada con el 3-5% de la población general (Duran et al., 2014, Hermann et al., 2007, Kwong et al., 2016).

En nuestra experiencia uno de los motivos más frecuentes de rechazo al tratamiento con MF es el expresado por los propios pacientes como que “me quedo pillado”. Dicha expresión puede reflejar una percepción positiva, la eficacia del tratamiento, que lleva al paciente a no reincidir en los patrones de conducta previos. Si en cambio dicha percepción se tradujese en un comprobado empeoramiento sintomático, estará indicada la supresión del MF y el ensayo terapéutico con atomoxetina, especialmente indicada en pacientes con patología comórbida, especialmente tics múltiples o sintomatología depresiva. Este empeoramiento podría ser indicativo de la presencia de un TANV en vez de un TDAH.

### Monitorización cardiovascular y fármacos estimulantes.

El empleo de esta medicación en el TDAH ha suscitado preocupación por la posibilidad de muerte cardíaca repentina (MCR), a pesar de la ausencia de datos científicos para establecer el mayor riesgo de MCR en individuos que reciben medicación estimulante por TDAH. En éste sentido, Blair et al en 2004 resumió la evidencia de la monitorización del ECG en la psicofarmacología pediátrica.

En 2008, un informe de la American Heart Association (AHA) recomendó la realización rutinaria de ECG a los niños antes de instaurar medicación para tratar el TDAH. No obstante, la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) y la American Academy of Pediatrics (AAP) han concluido que la MCR en pacientes que toman medicación para el TDAH es un acontecimiento muy raro, con una tasa no superior a la de la población general de niños y adolescentes. La tasa basal de MCR en niños y adolescentes que toman medicación para el TDAH es de 4 incidentes anuales por 2,5 millones de niños, o menos de 2 incidentes por millón, siendo las tasas de MCR notificadas en la población general de niños y adolescentes mayores, y oscilan entre 8 y 62 por millón. En concreto, la Food and Drug Administration (FDA) ha recogido 25 informes anecdóticos de muerte repentina documentada durante ensayos de medicamentos patrocinados por la industria, así como los acontecimientos adversos notificados individualmente por los pacientes a la FDA, siendo el mecanismo que conduce a la muerte repentina de estos pacientes desconocido (Awudu and Besag, 2014, Perrin et al., 2008).

En la actualidad, se recomienda una meticulosa valoración de todos y cada uno de los niños, previmente a comenzar con la medicación y posteriormente en las revisiones realizadas, mediante una historia clínica detallada (antecedentes de cardiopatía previa, palpitaciones, síncope o convulsiones; historia familiar de muerte repentina en niños o adultos jóvenes; miocardiopatía hipertrófica; síndrome de QT prolongado) y una exploración física completa, sin necesidad de realizar un ECG ni valoración cardiológica en

la gran mayoría de ellos (Bange et al., 2014, Berg et al., 2014, Martínez-Raga et al., 2015, Martínez-Raga et al., 2013, Winterstein, 2013).

La realización sistemática de ECG en pacientes con TDAH antes de comenzar la medicación, carece de un balance adecuado de beneficio, riesgo y rentabilidad, además de los problemas de sensibilidad y especificidad de realizar esta prueba como prueba de estudio sistemático general. Sumado a que no existen estudios ni pruebas clínicas convincentes que demuestren una mayor probabilidad de MCR en los niños que reciben medicación para el TDAH respecto a la población general. Por todo lo anterior, la monitorización del ECG sólo debe realizarse cuando existan antecedentes personales o familiares de anomalías cardíacas o hallazgos clínicos sugerentes de problemas cardíacos (Perrin, Friedman, 2008).

#### Anfetaminas.

Las anfetaminas aumentan la liberación de DA además de bloquear su recaptación (McDonagh et al., 2011, Wilens and Spencer, 1998).

En este grupo se encuentran las anfetaminas de acción corta (Dexedrine®) o las sales mixtas de anfetamina (Aderall®). Ninguna de las dos está disponible en nuestro país.

La dosis que recomienda la ANPIA es de hasta 40 mg/día, repartidas en 5 mg en cada una de las dos tomas inicialmente recomendadas (con incrementos de hasta 5 mg cada semana hasta un máximo de 20 mg por toma). Se podría admitir una tercera toma al día sin sobrepasar la dosis máxima diaria descrita.

También hay preparados de acción prolongada, tanto de dextroanfetamina (Dexedrine spansules®) como de sales mixtas de anfetaminas (Aderall XR®), tampoco disponibles en España. La única anfetamina disponible en nuestro país desde la primavera de 2014 es la lisdextro-anfetamina (Elvanse®), un compuesto, de lisina unido covalentemente a la anfetamina. La biodisponibilidad oral de este profármaco formulado a partir de la dexanfetamina se mantiene a dosis terapéuticamente útiles (Mickle et al., 2008). En dosis más altas, la biodisponibilidad se reduce sustancialmente, lo

que disminuye el riesgo de abuso vía oral o parenteral. La Lisdexanfetamina, aprobada por la FDA en 2007, es una molécula terapéuticamente inactiva hasta su hidrólisis enzimática, principalmente a nivel sanguíneo, a la dexanfetamina activa. Este profármaco tiene un efecto de 13 horas de duración en niños y 14 horas en adultos, de una manera consistente en todo el día, con mejoras dependientes de la dosis en los síntomas principales del TDAH.

Además de compartir el mecanismo de acción del MF (inhibición de los transportadores de DA, frenando su normal recaptación y aumentando la DA en las uniones sinápticas), facilitaría la liberación de DA desde las vesículas presinápticas donde se almacena.

Otros fármacos psicoestimulantes.

Poco utilizados en niños y adolescentes, aunque existen ensayos controlados en adultos

- Modafilino: se han publicado varios ensayos clínicos con placebo y con anfetaminas, que demuestran que este fármaco mejora la atención y el control de impulsos.

- Permolina: hay un ensayo clínico que muestra su eficacia (definida como disminución de un 30% de los síntomas) frente al placebo (el 50% de los pacientes mejoran con el fármaco frente al 17% con placebo). Las dosis requeridas son 3mg/kg/día. Sin embargo, es un tratamiento poco usado por su frecuente hepatotoxicidad y menor eficacia en relación a otros fármacos.

1.1.10.3. Fármacos no psicoestimulantes.

Entre un 20 y un 30% de los niños, adolescentes y adultos no responden a fármacos estimulantes y/o no toleran sus efectos secundarios. Entre los diferentes fármacos no psicoestimulantes podemos identificar dos grandes grupos: la atomoxetina y los antidepresivos (entre los que se incluyen el bupropión, los inhibidores de la aminooxidasa y los tricíclicos). Se han descrito otros fármacos como los nicotínicos o la guanfacina.

### Atomoxetina (Strattera®).

La atomoxetina, provoca un menor trastorno de conciliación del sueño, menor riesgo de afectar el crecimiento y como fármaco no estimulante no posee riesgo de abuso.

Como se mencionó previamente, es el único medicamento de primera línea junto con el MF y las anfetaminas por la ANPIA, en niños y adolescentes. También es el único aceptado por la FDA con esta indicación en adultos. Se trata de un inhibidor selectivo de la recaptación de NA.

La atomoxetina es segura y bien tolerada cuando se administra durante un período prolongado de tiempo. Sus efectos adversos, leves o moderados, presentan una incidencia menor al 5% de los casos, asemejándose bastante a los del MF: como la pérdida de apetito, dolor de cabeza, de estómago (sobre todo si se toma en ayunas) e insomnio. La somnolencia, los vómitos y los mareos son efectos menos comunes asociados la atomoxetina.

En nuestro estudio hemos observado el empeoramiento extremo de la hiperactividad e impulsividad bajo atomoxetina, en un paciente bajo tratamiento antiepiléptico previo, sin signos objetivos de modificación de la actividad bioeléctrica cerebral, y finalmente diagnosticado como síndrome de Asperger tras una minuciosa exploración neuropsicológica. Con apreciable mejoría sintomática al ser tratado con MF.

### Guanfacina (Intuniv®).

La guanfacina estimula selectivamente los receptores alfa<sub>2</sub> postsinápticos, lo que permite un mayor control sobre la atención y la impulsividad, y también disminuye la actividad del locus coeruleus (Huss et al., 2016). Se ha utilizado fuera de la ficha técnica para tratar el TDAH desde la década de 1990. Una fórmula de guanfacina de liberación sostenida (Intuniv) se aprobó en 2009 para el tratamiento del TDAH sólo para los niños y adolescentes de 6 a 17 años, ya sea como monoterapia o en combinación con los psicoestimulantes (2015, Connor and Rubin, 2010, Health, 2015, Huss,

Chen, 2016, Rizzo and Martino, 2015). Los efectos secundarios son similares a los psicoestimulantes, con la ventaja de que los pacientes no experimentan cambios significativos de peso en comparación con los psicoestimulantes.

En contraste con la guanfacina, la clonidina no es selectiva para los receptores del subtipo alfa-2. La clonidina ER (clonidina de liberación prolongada, Kapvay®) se aprobó para el TDAH en el 2010. En general, la clonidina es menos eficaz que los psicoestimulantes. Los beneficios de la clonidina incluyen principalmente la mejora de la impulsividad y la hiperactividad más que la atención, pudiendo empeorar más la atención por sus efectos sedantes; la combinación clonidina y metilfenidato puede ser útil en el trastorno negativista desafiante comórbido, trastorno de conducta, trastornos de tics o el insomnio asociado con el TDAH (Eisenberg y Ciencia, 2012). Al igual que la guanfacina, la clonidina disminuye la actividad del locus coeruleus. Ambos fármacos se clasifican como fármacos no estimulantes, pues no aumentan la actividad de la DA en el núcleo accumbens.

Sus efectos adversos son el riesgo de hipotensión e hipertensión de rebote con la parada brusca de medicación. En el caso de comorbilidad, como la depresión o la ansiedad, a menudo es preciso la asociación de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina. La presencia de ansiedad implica la necesidad de un abordaje psicoterapéutico y se asocia a unas altas tasas de recurrencia a lo largo de la vida, e incluso se asocia con depresión en los casos no adecuadamente tratados.

#### Antidepresivos.

Bupropión (Zyntabac®, Quonem®): es un antidepresivo noradrenérgico y dopaminérgico, que ha demostrado eficacia tanto en niños como en adultos. En niños se recomiendan dosis iniciales de 37,5 mg/día que se aumentan cada 3- 4 días hasta alcanzar dosis máximas de 300 mg/día; en adolescentes, 400 mg/día, y en adultos, 450 mg/día. En general es bien tolerado.



Tricíclicos. Los antidepresivos tricíclicos utilizados en el tratamiento del TDAH han sido la nortriptilina y desipramina, éste último no comercializado en España. Son eficaces en el tratamiento de los síntomas hiperactivos e impulsivos, pero son menos eficaces para la falta de atención que los estimulantes. Son especialmente útiles en pacientes con TDAH que presentan de forma asociada depresión, ansiedad, oposicionismo o tics. Las dosis recomendadas son 25 mg/día, aumentando gradualmente hasta un máximo de 5 mg/kg/día, excepto para la nortriptilina que debe limitarse a 2 mg/kg/día. El tratamiento tarda entre 2- 5 semanas en hacer efecto y los principales efectos secundarios son los habituales con estos fármacos: sequedad de boca, estreñimiento, aumento de peso, sedación y disfunción sexual. La nortriptilina presenta menos efectos secundarios. El mayor problema de este grupo es el escaso margen terapéutico del fármaco, con riesgo de muerte por ingesta accidental o por intención suicida. En adultos, la desipramina cuenta con un ensayo clínico en el que muestra una buena respuesta terapéutica.

En el caso de tomar este tipo de medicación es importante hacer un seguimiento mediante ECG, dado el potencial cardiotoxico y arritmogénico de los antidepresivos tricíclicos.

#### 1.1.11. Tratamiento no farmacológico.

La terapia conductual representa un amplio conjunto de intervenciones específicas que tienen como objetivo común el modificar el entorno físico y social así como un cambio de comportamiento. Junto con la terapia conductual, los médicos, los padres y los profesores del colegio deben llevar a cabo una variedad de cambios incluyendo más estructura, más atención, y limitaciones en las distracciones (Herrerias, Perrin, 2001).

La terapia de comportamiento, por lo general, se lleva a cabo mediante la formación de padres y profesores en técnicas específicas de mejora del comportamiento, otorgando recompensas para conseguir el comportamiento deseado (por ejemplo, refuerzo, positivo) o las consecuencias del incumplimiento de los objetivos (por ejemplo, el castigo). La aplicación de las recompensas y consecuencias modificaría poco a poco las formas de

comportamiento. Es habitual la combinación de múltiples estrategias en un programa integral (Herrerias, Perrin, 2001).

La terapia de comportamiento debe diferenciarse de las intervenciones psicológicas dirigidas a los niños y diseñadas para cambiar el estado emocional del niño (por ejemplo, terapia de juego) o patrones de pensamiento (por ejemplo, la terapia cognitiva o la terapia cognitivo-conductual). A pesar del atractivo está poco documentada su eficacia en el tratamiento de niños con TDAH. Por el contrario, la capacitación de los padres en la terapia de conducta y en el aula han demostrado su éxito en el comportamiento de estos niños.

La capacitación de los padres suele comenzar con 8 a 12 sesiones semanales en grupo con un terapeuta capacitado, centrándose la atención en los problemas de conducta del niño y las dificultades en las relaciones familiares. Un programa típico tiene como objetivo mejorar la comprensión de la conducta del niño por los padres o cuidadores y enseñarles habilidades para hacer frente a las dificultades que plantea su conducta (Herrerias, Perrin, 2001).

Las adaptaciones escolares pueden incluir disminución de la asignación de tareas y de carga, y la terapia conductual aplicada por el profesor (Herrerias, Perrin, 2001)

Cuando a pesar del tratamiento los resultados no son los esperados se debe evaluar el diagnóstico original, comprobar el cumplimiento del tratamiento, y si todo se ha realizado correctamente probar a cambiar el tratamiento. Además, debido a la frecuencia en que el TDAH puede acompañarse de otros trastornos comórbidos, en estos casos, se debe determinar si presenta algún otro trastorno asociado que no haya sido plenamente evaluado inicialmente debido a la gravedad de la TDAH, o que haya desarrollado con el tiempo (Herrerias, Perrin, 2001).

Para evaluar adecuadamente los resultados del tratamiento se requiere un manejo cuidadoso de recogida de información de múltiples fuentes, incluyendo a los padres, maestros, etc.

El tratamiento del TDAH requiere medicación e intervenciones ambientales y conductuales durante un largo período de tiempo, con un

importante esfuerzo por parte de los padres, maestros y el niño, siendo una causa común de falta de respuesta al tratamiento la falta de adhesión al mismo (Herrerias, Perrin, 2001).

El médico periódicamente realizará un seguimiento sistemático del niño con TDAH, monitorizando los resultados y los efectos adversos mediante información de los padres, maestros, y el niño (Herrerias, Perrin, 2001).

El seguimiento de estos pacientes debe incluir información acerca del comportamiento del niño, del rendimiento escolar, y los efectos secundarios. Los médicos deben proporcionar información y apoyo a intervalos frecuentes de manera que permita al niño y la familia tomar decisiones. Debe haber una comunicación activa y directa con las escuelas. La adherencia a la medicación y el comportamiento deben ser revisados en cada encuentro.

La frecuencia del control depende del grado de la disfunción, las complicaciones y la adherencia. En general, una visita cada 3 a 6 meses permite la evaluación del aprendizaje y comportamiento, de los efectos secundarios como disminución del apetito y alteración de peso, altura y velocidad de crecimiento (Herrerias, Perrin, 2001). También es clave más investigación sobre la etiología del TDAH y sobre la posible prevención del mismo (Herrerias, Perrin, 2001).

#### Tratamiento psicológico.

Se recomienda junto con el tratamiento farmacológico realizar un abordaje psicológico al menos de tipo educativo en estos pacientes, para que el paciente se haga consciente de las limitaciones condicionadas por su patología y del cambio que va a experimentar en su vida diaria.

Entre los problemas que presentan los niños con TDAH se encuentra la dificultad para cumplir objetivos y mantener un rendimiento adecuado, así como para desarrollar relaciones interpersonales satisfactorias. Todo ello puede llevar a lesionar su autoestima. Todos estos temas pueden ser trabajados tanto de forma individual como en grupo o familia, permitiendo desarrollar estrategias adecuadas para manejar las distintas situaciones que viven cada día. Son de elección las terapias cognitivo-conductuales e interpersonales

frente a las psicodinámicas, aunque en general, los tratamientos multimodales son los más efectivos.

#### Tratamiento conductual.

Consiste en evaluar las conductas problemáticas del niño, determinar qué le estimula a cambiar y decidir qué cambios podrían ser más útiles. El tratamiento conductual es especialmente útil en niños con problemas de conducta, siendo menos eficaz en adolescentes y adultos. Suele ser difícil de poner en práctica por la dificultad de seleccionar recompensas y castigos, y por la tendencia de los padres a culparse entre ellos. Con frecuencia los padres requieren apoyo psicológico.

#### 1.1.12. Tratamientos multimodales.

La psicoterapia cognitivo-conductual o de apoyo sería de elección en individuos con baja autoestima o con un patrón de relaciones interpersonales muy deteriorado. La terapia familiar o conyugal ayuda a identificar los patrones de inadaptación conyugal o familiar y los errores de comunicación.

Por último, las adaptaciones escolares (otorgarle más tiempo en los exámenes) o laborales (entornos con menos estímulos para que no se distraigan) facilitan la adaptación.

#### 1.1.13. Otros tratamientos.

##### 1.1.13.1. Dieta con suplementos dietéticos: ácidos grasos esenciales omega-3 y zinc.

Múltiples estudios han relacionado el TDAH con la falta de suplementación en la dieta de micronutrientes tales como el omega-3 y el zinc (Salehi et al., 2016).

La hipótesis de que el TDAH pueda estar relacionado con una biodisponibilidad insuficiente de ácidos grasos omega-3, y si se puede mejorar mediante la suplementación dietética, ha despertado un creciente interés en parte debido a la creciente toma de conciencia del papel de la nutrición en el

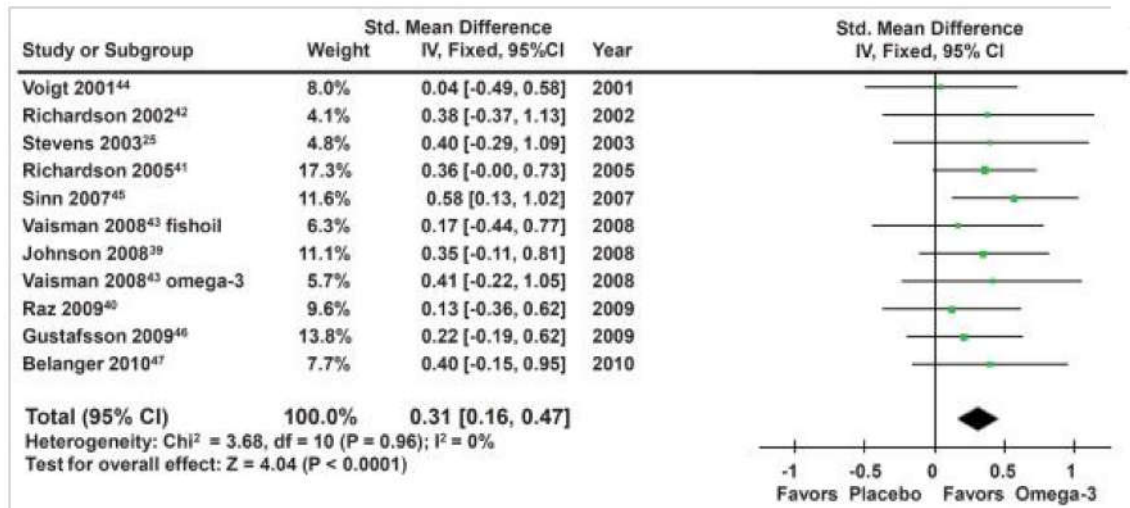
desarrollo neural (Janssen and Kiliaan, 2014) y, potencialmente, en el TDAH (Arnold et al., 2012, Bloch and Qawasmi, 2011, Nigg et al., 2012, Stevenson et al., 2014). Por otra parte, la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, en particular los ácidos grasos de cadena larga omega-3, es una prometedora área de interés en la investigación tanto física como de la salud mental (Milte et al., 2009, Sinn and Bryan, 2007, Vaisman et al., 2008, Voigt et al., 2001). Se reconoce cada vez más que al igual que otros trastornos mentales, el TDAH, es probablemente un producto de la interacción de la predisposición genética y de factores de estrés ambiental (Nigg et al., 2010) de los cuales la nutrición puede ser un componente. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 son ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) esenciales porque no pueden ser sintetizados de novo por el ser humano y en su lugar deben obtenerse de la dieta para adquirir y mantener las concentraciones adecuadas en los tejidos periféricos y centrales (Messamore and McNamara, 2016). La salud y el desarrollo óptimo requieren una proporción equilibrada de omega-3 y omega-6, pero la dieta occidental típica proporciona una proporción mucho mayor de omega-6 en comparación con omega-3 (Simopoulos, 1991), que a menudo resulta en un desequilibrio y en una insuficiente cantidad de omega-3 (Schuchardt et al., 2010). Si predominan los ácidos grasos omega-6 frente a los omega-3 se pueden alterar las propiedades de la membrana celular y aumentar la producción de mediadores inflamatorios, ya que el ácido araquidónico, un ácido graso omega 6 que se encuentra en las membranas celulares, es el precursor de los eicosanoides inflamatorios, tales como las prostaglandinas y los tromboxanos (Simopoulos, 2002), pudiendo promover la neuroinflamación. Por el contrario, los ácidos grasos omega-3 son antiinflamatorios (Simopoulos, 2002). El aumento de la concentración de ácidos grasos omega-3 en la dieta también puede alterar la fluidez de las membranas celulares del sistema nervioso central y la composición fosfolipídica (Freeman and Rapaport, 2011). Por este mecanismo, se ha demostrado que el aumento de la concentración de ácidos grasos omega-3 en las membranas celulares afecta a la 5-HT y a la neurotransmisión dopaminérgica especialmente en el cortex frontal (Chalon, 2006). En consecuencia, se ha planteado el suplemento con ácidos grasos omega-3 para alterar el riesgo de múltiples problemas psiquiátricos que

incluyen la psicosis, depresión, demencia y TDAH (Freeman et al., 2006, Peet and Stokes, 2005).

El omega-3 se convierte en dos ácidos grasos esenciales que son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), a través de la elongación enzimática, (Decsi and Kennedy, 2011). Puede haber diferencias de conversión y en el metabolismo genéticamente mediadas en niños con TDAH que tienen niveles bajos de EPA y DHA a pesar de la ingesta y absorción adecuada. Su asociación con el TDAH es plausible porque los ácidos grasos son esenciales para el desarrollo neuronal y la señalización, afectando a la absorción o liberación de neurotransmisores (Janssen and Kiliaan, 2014) y contribuyendo a la organización cortical y la conectividad (Grayson et al., 2014).

Varios estudios han demostrado que el consumo de ácidos grasos omega-3 puede ser eficaz en la mejora de síntomas en niños diagnosticados de TDAH (Antalis et al., 2006, Belanger et al., 2009, Busch, 2007, Salehi, Mohammadbeigi, 2016, Schmidt et al., 2012), así como la mejora de los problemas emocionales y de comportamiento (Busch, 2007, Huss et al., 2010, Salehi, Mohammadbeigi, 2016, Sinn, 2007). Además, se han encontrado diferencias en la composición de ácidos grasos omega-3 en el plasma y en las membranas eritrocitarias en pacientes con TDAH en comparación con los no afectados (Antalis, Stevens, 2006, Colter et al., 2008, Chen et al., 2004, Laasonen et al., 2009, Stevens et al., 2003, Stevens et al., 1995, Young et al., 2004).

No hay suficiente evidencia para recomendar los ácidos grasos omega-3 como una alternativa a los tratamientos farmacológicos y conductuales. Sin embargo, la presencia de un efecto fiable aunque pequeño (figura 1.7) y el perfil de efectos secundarios que serían leves lleva a sugerir, como (Sonuga-Barke et al., 2013) y (Bloch and Qawasmi, 2011), que existe evidencia suficiente para justificar el uso de ácidos grasos omega-3 para el TDAH como un complemento a otras terapias de apoyo empírico, así como para las familias que rechazan todas las demás opciones psicofarmacológicas (Bloch and Qawasmi, 2011).



**Figura 1.7. Suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con TDAH.**

Diagrama de bosque que representa la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega-3 en comparación con el placebo en el tratamiento de niños con síntomas de TDAH. Diez estudios con 699 participantes contribuyeron a este análisis. Había un beneficio significativo de la administración de suplementos de omega-3 en comparación con el placebo y no hay evidencia de heterogeneidad o publicación de sesgo. IC = intervalo de confianza. (Bloch and Qawasmi, 2011).

La falta de ácido graso omega-3 también se ha propuesto en muchos problemas clínicos tales como el trastorno cognitivo, la depresión, los trastornos neuróticos, el asma, y enfermedades inflamatorias (Belanger, Vanasse, 2009, Salehi, Mohammadbeigi, 2016, Sicinska et al., 2015).

El papel vital del zinc se ha propuesto frecuentemente, así por ejemplo, diversos estudios han mostrado que la administración de suplementos de zinc es eficaz en la mejora de los síntomas de los niños afectados de TDAH (Oner et al., 2010, Salehi, Mohammadbeigi, 2016, Yorbik et al., 2008) y en la mejora del procesamiento de la información de los niños con TDAH (Yorbik, Ozdag, 2008). Por otra parte, otros estudios han puesto de manifiesto que el zinc actúa como cofactor en más de 100 enzimas y que es eficaz en la regulación del metabolismo de la melatonina, hormona que juega un papel importante en la regulación de la dopamina. La melatonina es eficaz en el tratamiento de los trastornos de inducción del sueño en niños con TDAH (Dodig-Curkovic et al., 2009, Lepping and Huber, 2010), tanto si el problema estaba presente al

diagnóstico como si fue inducido por la medicación estimulante (con nivel A de evidencia).

Así pues, se ha propuesto la administración de omega-3 y de suplementos de zinc como terapia complementaria en el TDAH.

#### 1.1.13.2. Combinado.

Los tratamientos multimodales son los más efectivos, pudiendo hacerse además de tratamiento farmacológico, educación familiar, psicoterapia cognitivo-conductual, de pareja e incluso adaptación escolar o laboral.

#### 1.1.14. Futuro.

Uno de los retos principales de investigación se refiere al desarrollo y evaluación de nuevos tratamientos para esta patología, pues los dos tratamientos actuales (medicamentos estimulantes y terapia conductual) reducen los síntomas y las consecuencias funcionales del TDAH, pero sólo durante el tiempo que se administran. Los tratamientos con mayor duración o incluso curativos son necesarios.

Además, el resultado a largo plazo de los niños con TDAH con o sin enfermedades concomitantes no ha sido bien estudiado. Asimismo, hay un mínimo de información sobre el papel de la medicación estimulante y / o terapia de conducta en la historia natural de la enfermedad. Las investigaciones futuras deberían corregir estos déficits. Por la condición crónica del trastorno, los estudios de eficacia y de seguridad deberían prolongarse a años, considerando los cambios en el tiempo de los síntomas principales del TDAH, enfermedades concomitantes, y los resultados funcionales, tales como éxitos profesionales y las relaciones a largo plazo (Herrerias, Perrin, 2001).

#### 1.1.15. Calidad de vida.

La importancia de medir la calidad de vida pediátrica adquiere cada vez más importancia en las patologías que afectan de forma crónica a la población



en general y a la población pediátrica en particular (Clarke and Eiser, 2004, Matza et al., 2004, Varni and Burwinkle, 2006a).

La aplicación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) puede ayudar a identificar a subgrupos de niños que están en riesgo de problemas de salud, ayudar a determinar la carga de una determinada enfermedad o discapacidad, y en los esfuerzos destinados a informar sobre la prevención e intervención a nivel local, regional y nacional (Varni and Burwinkle, 2006a). Además, la utilización de CVRS en el ámbito de la salud puede ayudar a evaluar las necesidades sanitarias de una comunidad, y los resultados pueden ser usados para planes estratégicos de asistencia sanitaria, la identificación de disparidades en la salud, la promoción de políticas y legislación relacionadas con la salud de la comunidad, y ayudar en la asignación de los recursos sanitarios (Centers for Disease Control and Prevention, 2000). En los últimos años, un importante número de estudios han informado sobre la CVRS de los niños con TDAH utilizando como informadores a los padres (Matza, Rentz, 2004, Sawyer et al., 2002), contribuyendo de forma importante a identificar el impacto negativo en la CVRS de los niños con TDAH desde la perspectiva de los cuidadores. Sin embargo, prácticamente todos los datos son aportados por los padres, habiendo una necesidad crítica de forma a "escuchar las voces de los niños" en los asuntos relacionados con su salud y bienestar. Los resultados aportados deberían ser sensibles al desarrollo cognitivo y deberían incluir tanto el informe del propio niño como el de su cuidador (Varni and Burwinkle, 2006a).

Aunque existen otros instrumentos de CVRS infantil, incluidas las medidas genéricas y medidas específicas para la enfermedad (Eiser and Morse, 2001, Matza, Rentz, 2004) ha sido un objetivo clave conseguir escalas específicas para niños. Así surgió el Inventario de la Calidad de Vida Pediátrica™ (PedsQL™), modelo de medición para la población infantil (Varni and Burwinkle, 2006b, Varni et al., 2001), incluyendo auto-informe para los niños más pequeños, siendo considerado el estándar para los niños pequeños (Varni and Burwinkle, 2006a). Estudios como el de Varni et al en 2006 apoyan la viabilidad, la fiabilidad y la validez de la PedsQL™ 4.0 como un instrumento

de seguimiento de salud de la población pediátrica para los niños y adolescentes con TDAH (Varni et al 2006).

La literatura existente sobre la adaptación de los niños con problemas crónicos de salud demuestra que los niños con enfermedades crónicas presentan una puntuación más baja a nivel emocional, de funcionamiento social, y escolar en comparación con niños sanos (Wallander and Varni, 1998).

Teniendo en cuenta que los medicamentos estimulantes se han convertido en la primera línea de tratamiento efectivo para el tratamiento del TDAH (Weisler, 2005), los ensayos que evalúan el impacto de dicha medicación en estos pacientes es importante (Barzman et al., 2004, Varni and Burwinkle, 2006a).

## 1.2. Neuroesteroides.

El término neuroesteroides fue acuñado inicialmente en 1981 por el endocrinólogo francés Étienne Émile Baulieu para referirse a los esteroides que son sintetizados de novo en el SNC a partir del colesterol de modo independiente de las glándulas endocrinas responsables de la esteroidogénesis periférica. Paul y Purdy posteriormente definieron los “esteroides neuroactivos” como aquellos esteroides naturales o sintéticos que provocan una alteración rápida de la excitabilidad neuronal por su unión a receptores de membrana como los de los neurotransmisores excitadores o inhibidores (Paul and Purdy, 1992).

Hasta hace poco, se aceptaba generalmente que los neuroesteroides son esteroides sintetizados en las células gliales y en algunas neuronas en el cerebro y el sistema nervioso periférico, de modo independiente de la síntesis en las glándulas suprarrenales y en las gónadas (Baulieu, 1997, Compagnone and Mellon, 2000, Do Rego et al., 2007, Mellon and Vaudry, 2001, Tsutsui et al., 2006, Tsutsui et al., 1999, Tsutsui et al., 2000). Sin embargo, recientemente se ha descubierto que la glándula pineal produce activamente neuroesteroides de novo a partir del colesterol en el pollo y la codorniz juvenil (Haraguchi et al., 2012a, Hatori et al., 2011).

La glándula pineal, es un órgano endocrino situado cerca de la región parietal del cerebro, conocida por ser el lugar de secreción rítmica de melatonina. Sin embargo, la biosíntesis de neuroesteroides en este órgano endocrino era, como hemos comentado hasta hace poco, desconocida. (Haraguchi, Hara, 2012a, Hatori, Hirota, 2011).

Los astrocitos, son un tipo de células gliales que durante mucho tiempo han sido consideradas esenciales por su papel en el apoyo y mantenimiento de tejido nervioso. Pero cada vez más la evidencia indica que los astrocitos en realidad pueden desempeñar un papel mucho más importante en la comunicación neuronal. Por ejemplo, siempre se ha sabido que los astrocitos suministran la glucosa necesaria para la actividad del nervio. A través de la parte final de los astrocitos, los podocitos, que se adaptan a las paredes de los capilares en el cerebro, la glucosa puede entrar en los astrocitos, que parcialmente la metabolizan y después la envían a las neuronas. A mayor actividad sináptica, parece que se promueve un mejor suministro de glucosa mediante la activación de este metabolismo astrocítico. Los astrocitos están conectados entre sí mediante "comunicantes" (gap junctions) a través de los cuales pueden pasar distintos metabolitos. A través de estas uniones los astrocitos evacuan hacia los capilares el exceso de potasio extracelular generado por una intensa actividad neuronal. Además, esta red de astrocitos forma una auténtica red sincitial que se comporta como una entidad única y unitaria. Por ejemplo, a través de esta red, los efectos reguladores de las ondas de iones calcio podrían propagarse simultáneamente a un gran número de sinapsis. Las extensiones astrocíticas rodean las sinapsis, lo que les permite ejercer un control más amplio sobre la concentración de iones y sobre el volumen de agua en el espacio sináptico. La red de astrocitos constituiría así un sistema de transmisión no-sináptica superpuesta en el sistema neuronal con un papel importante en la modulación de las actividades neuronales.

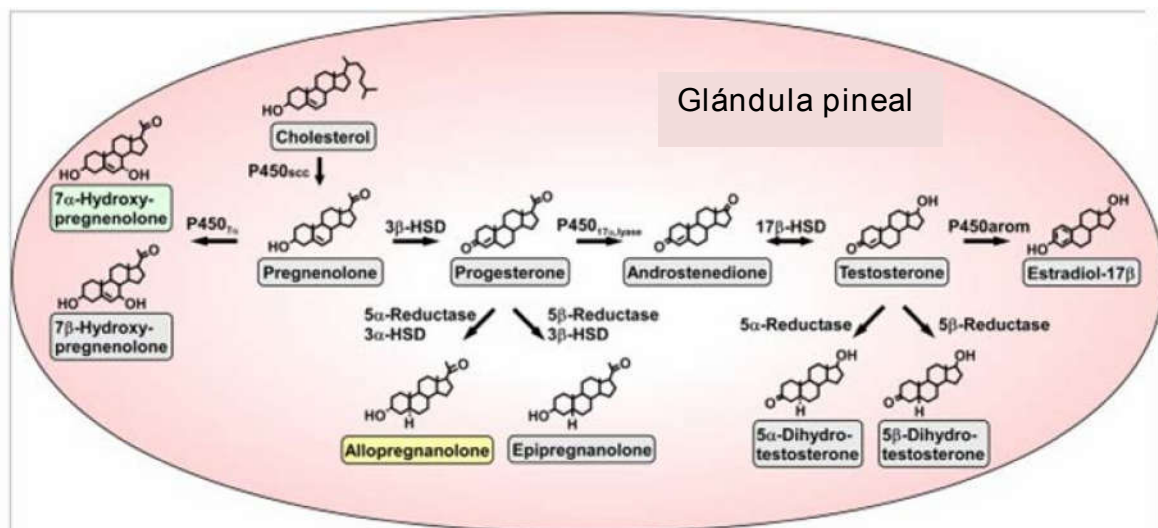
Aunque los esteroides circulantes acceden fácilmente al SNC, los neuroesteroides pueden actuar como señales paracrinas que modifican la función neuronal. Y, de modo similar a los esteroides circulantes, pueden actuar a través de receptores nucleares y así regular la transcripción génica. Además, pueden ejercer efectos rápidos por su unión a los receptores de canal

iónicos regulados por neurotransmisores y a los receptores acoplados a proteínas G (Purdy et al., 1992).

Los neuroesteroides, se han implicado en los mecanismos de epileptogénesis, en la encefalopatía hepática, neurodegeneración, neuroprotección y en los trastornos psiquiátricos. Las sustancias que afectan la síntesis o metabolismo de neuroesteroides proporcionan una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de estos trastornos (Benarroch, 2007).

### 1.3. Biosíntesis y propiedades de los neuroesteroides.

Los neuroesteroides se sintetizan en los astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y en las células de Purkinje, neuronas del hipocampo, en neuronas amacrinias retinianas, en las células ganglionares (Mellon, 2007) y en la glándula pineal (Figura 1.8).



**Figura 1.8. Rutas de biosíntesis para neuroesteroides en la glándula pineal.**

Las flechas indican las vías de biosíntesis de los neuroesteroides identificados en la glándula pineal de codorniz joven. La glándula pineal produce activamente una variedad de neuroesteroides de novo a partir del colesterol, siendo la ALLOP y 7α-hidroxi-pregnenolona los principales productos secretados por la glándula pineal.

Se dice que una célula es esteroideogénica si expresa la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol, que cataliza el primer paso de la esteroideogénesis.

La conversión del colesterol en pregnenolona en la mitocondria es el primer paso, limitante y hormonalmente regulado en la síntesis de todas las hormonas esteroideas.

Una de las enzimas que actúan a este nivel (precisa para la conversión del colesterol en pregnenolona) es la enzima mitocondrial citocromo P450<sub>scc</sub> (cytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme; *sc*:elimina la cadena lateral) CYP11A (Compagnone and Mellon, 2000). Se ha demostrado que la glándula pineal en pollos y codornices jóvenes expresa P450<sub>scc</sub> (Haraguchi et al., 2012b, Hatori, Hirota, 2011).

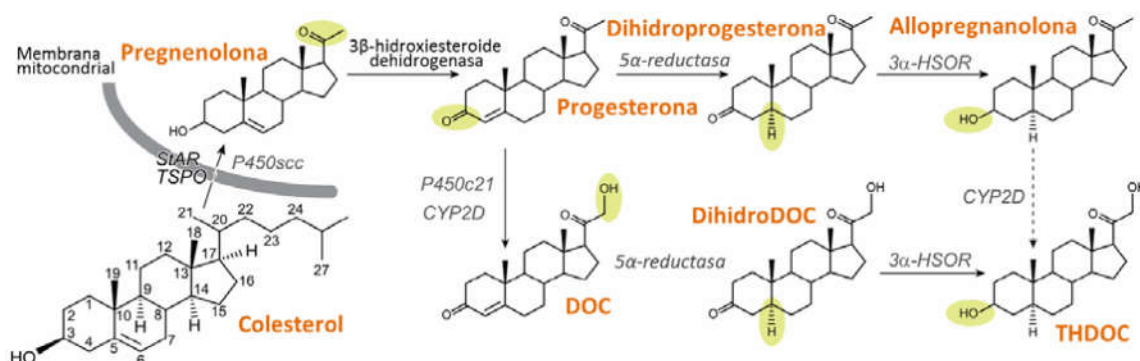
La unión del colesterol a la enzima P450<sub>scc</sub> precisa de la proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis (StAR) que transporta el colesterol desde la membrana mitocondrial externa hasta la membrana mitocondrial interna donde la P450<sub>scc</sub> está localizada. La proteína translocadora de 18 kDa (TSPO), denominada previamente como “receptor mitocondrial de benzodiazepinas” o “receptor periférico de benzodiazepinas”, probablemente forma un complejo con la StAR (Papadopoulos, 1993). Ambas proteínas están ampliamente expresadas en los tejidos periféricos y en el cerebro. La activación de la TSPO mediante distintos ligandos facilita la entrada del colesterol aumentando su disponibilidad a la enzima P450<sub>scc</sub>, la síntesis de pregnenolona y finalmente la producción de neuroesteroides. Los ligandos de la TSPO pueden tener utilidad terapéutica como una alternativa al tratamiento con neuroesteroides para alcanzar un incremento en su concentración cerebral (Rupprecht et al., 2010).

En la corteza suprarrenal la enzima citocromo P450 21-hidroxilasa (P450<sub>c21</sub>) convierte la progesterona en desoxicorticosterona (DOC), precursor del neuroesteroide Allotetrahydrodeoxicorticosterona (THDOC). El cerebro también posee actividad 21- hidroxilasa (21-OH), pero solo se expresan cantidades muy pequeñas de mRNA y proteína P450<sub>c21</sub>. La Allopregnanolona (ALLOP) y la THDOC persisten detectables en el cerebro después de la extirpación de las adrenales y de las gónadas, dato que confirma que estos dos neuroesteroides clave pueden ser sintetizados de modo independiente de la presencia de precursores esteroideos de origen periférico.

La pregnenolona pasa al citosol, donde se convierte mediante sucesivos pasos enzimáticos, en distintos y potentes neuroesteroides como son la tetrahidroprogesterona o Allopregnanolona y la dehidroepiandrosterona (DHEA) (Figura 1.10). La DHEA es el precursor de la testosterona, que, mediante acción enzimática de la aromatasa se convierte en estradiol. Sus amplias acciones indican que los derivados de la pregnenolona tienen un gran potencial en el tratamiento de enfermedades neurológicas (Weng and Chung, 2016).

Dos importantes dianas de los neuroesteroides son el GABA-A y el N-Metil-D-Aspartato (NMDA).

Los neuroesteroides más conocidos que actúan sobre el receptor GABA-A son los que contienen un grupo pregnano, como la ALLOP y la THDOC, y que son producidos por una reducción secuencial de la progesterona y de su derivado 21-OH, la desoxicorticosterona mediante las isoenzimas 5 $\alpha$ -reductasa y 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide oxidoreductasa (3 $\alpha$ -HSOR). (Figura 1.8).

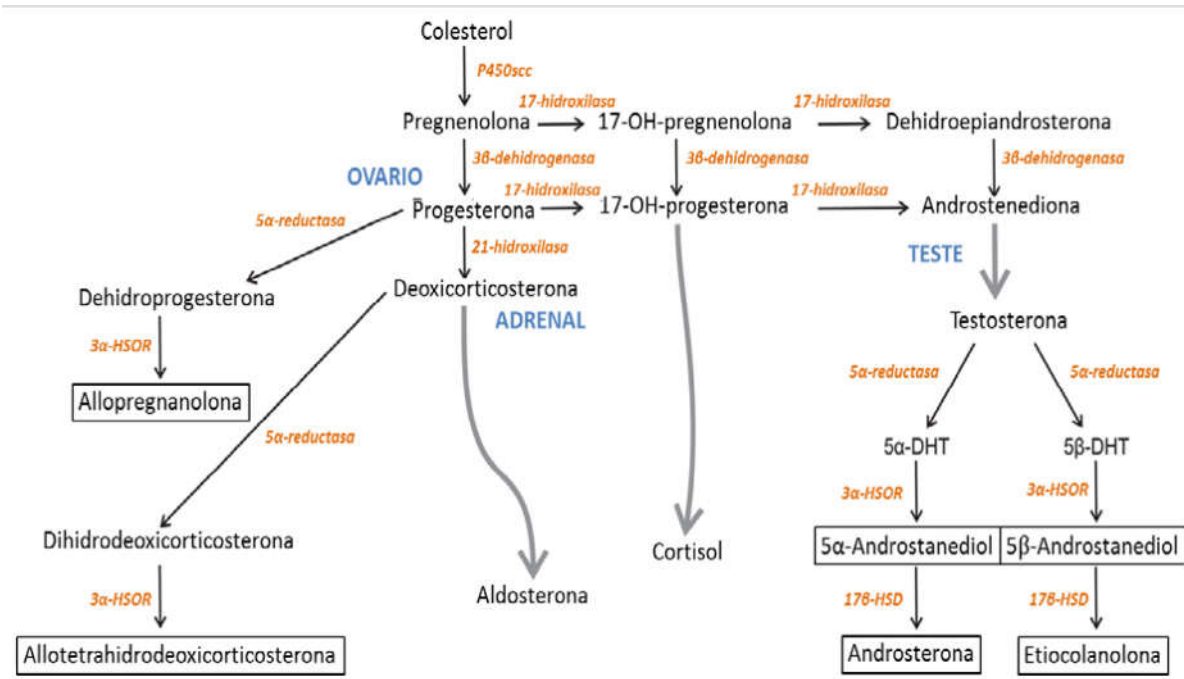


**Figura 1.8. Vías bioquímicas en la biosíntesis de neuroesteroides.**

El colesterol se transporta hasta la membrana mitocondrial interna mediante las enzimas StAR y la TSPO donde es convertida en pregnenolona mediante el citocromo P450sc. En la zona reticulada de la corteza adrenal, el citocromo P450c21 convierte la progesterona en desoxicorticosterona que es el precursor del neuroesteroide THDOC. En el cerebro esta reacción parece ser catalizada principalmente mediante las isoenzimas CYP2D, que además pueden convertir la ALLOP en THDOC.

Estas isoenzimas y sus respectivos mRNAs, se localizan en las neuronas principales glutamatérgicas y no en las neuronas inhibitorias GABAérgicas, ni en las células gliales presentes en neocórtex, hipocampo, amígdala y otras regiones cerebrales. La ALLOP y la THDOC se concentran en los cuerpos neuronales y en las dendritas de mayor tamaño de las neuronas

principales. Esta distribución altamente restringida confirma su síntesis local (y su función paracrina), en muy superior en grado a su origen periférico, que se muestra en la Figura 1.10 (Chisari et al., 2010).



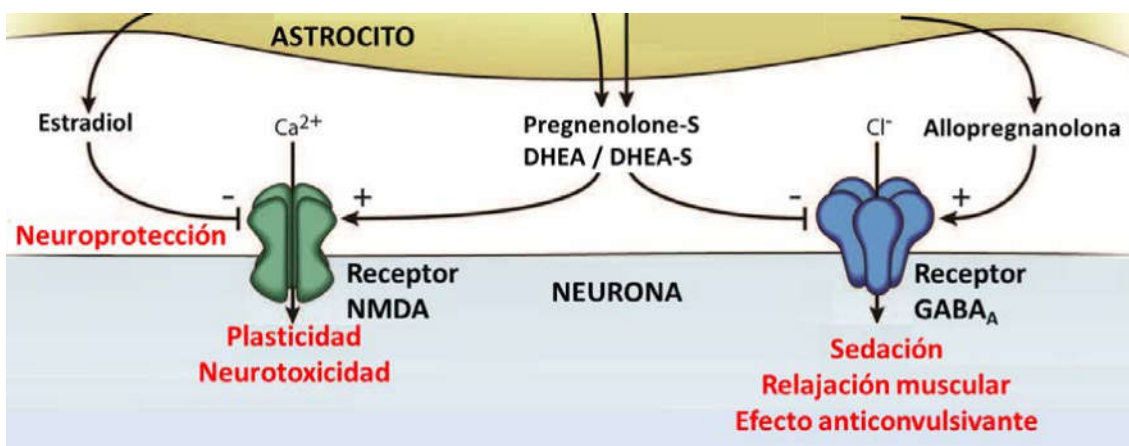
**Figura 1.10. Esquema general de la esteroidogénesis periférica.**

Se muestran las vías de producción de los neuroesteroides, enmarcando aquellos que modulan los receptores GABA-A de modo similar a los neuroesteroides prototípicos (ALLOP y Allotetrahidroxideoxicorticosterona).

El esteroide androgénico testosterona difiere de la progesterona en el grupo alcohol en posición 17 que reemplaza al grupo 17-acetil presente en la progesterona. La testosterona es el sustrato tanto de la 5 $\alpha$ -reductasa como de la isoenzima 5 $\beta$ -reductasa. El producto de la 5 $\alpha$ -reducción de la testosterona, 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona, es hormonalmente más activo que la propia testosterona. Sin embargo, su posterior 3 $\alpha$ -reducción genera el 5 $\alpha$ -en múltiples trastornos psiquiátricos, como explicaremos posteriormente. La androstanediol es comparable en potencia y eficacia a la ALLOP como modulador positivo del receptor GABA-A (Reddy and Jian, 2010). La androsterona y eticolanolona, y sus formas conjugadas, están presentes en altas concentraciones, que son los principales metabolitos de excreción de la testosterona, tienen asimismo propiedades moduladoras positivas de los receptores GABA-A, y por tanto son neuroesteroides endógenos (Kaminski et al., 2005).

La ALLOP es un potente modulador alostérico positivo de los receptores de GABA-A, particularmente de los receptores extrasinápticos responsables de la inhibición GABAérgica tónica en el SNC (Belelli and Lambert, 2005). La ALLOP se une al receptor y promueve la apertura del canal de cloro regulado por el GABA, comportándose como una señal procedente de los astrocitos que genera un impulso tónico sobre la excitabilidad neuronal. Mediante este mecanismo, la ALLOP tiene efectos ansiolíticos, hipnótico-sedantes y anticonvulsivantes en animales y en humanos. La concentración cerebral de ALLOP aumenta en respuesta a los fármacos que aumentan la transmisión GABAérgica, incluyendo el alcohol, gamma-hidroxibutirato y diazepam. En consecuencia, estas drogas pueden potenciar la inhibición GABAérgica por aumentar la disponibilidad de ALLOP. La modulación GABA-A por neuroesteroides está regulada durante el neurodesarrollo, y la concentración de ALLOP es relativamente alta durante el desarrollo fetal, en especial antes del parto (Belelli and Lambert, 2005).

El sulfato de pregnenolona, DHEA y DHEA-S son moduladores negativos no competitivos del receptor GABA-A; y al contrario, son moduladores positivos de los receptores NMDA implicados en los mecanismos de neuroprotección, funcionamiento cognitivo y en la neurotoxicidad. Figura 1.9 (Benarroch, 2007) y Figura 1.10.



**Figura 1.9 Efectos de los neuroesteroides en el receptor GABA- A y la neurotransmisión mediada por el receptor NMDA.**

Los neuroesteroides se sintetizan principalmente en los astrocitos, y el paso de limitante de su producción es la incorporación de colesterol en la mitocondria y desde la membrana mitocondrial externa a la interna, que es mediada por el receptor periférico de



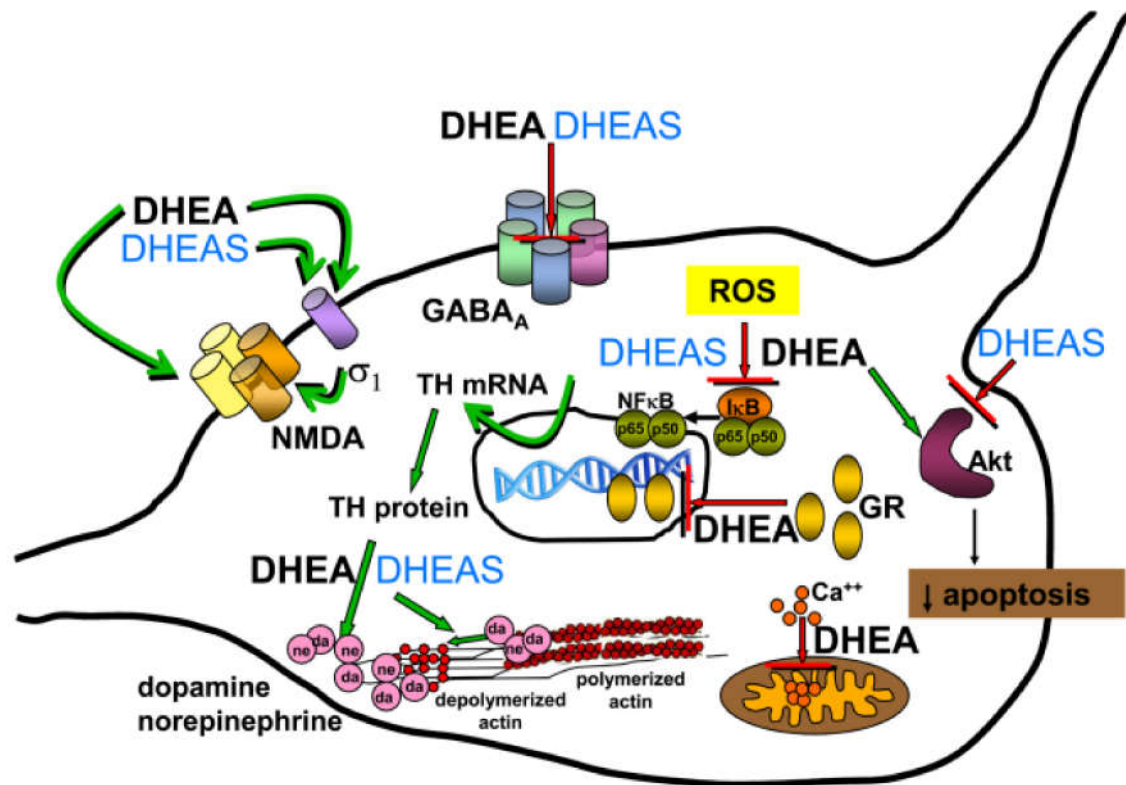
benzodiazepinas (MPTBR) y por la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis. Tanto la pregnenolona como la DHEA están presentes indistintamente con sus respectivas formas sulfato (DHEA-S y pregnenolona-S). La DHEA sirve como un precursor de la testosterona, que se convierte en estradiol por la aromatasas. La ALLOP aumenta la entrada de cloro mediada por el receptor GABA-A (Cl<sup>-</sup>), mientras que la pregnenolona-S, DHEA y DHEA-S son inhibidores alostéricos de este receptor. Por el contrario, estos tres neuroesteroides facilitan la afluencia del calcio (Ca<sup>2+</sup>) vía receptor NMDA. Este receptor es inhibido por el estradiol.

Se sabe que la activación sináptica de receptores NMDA juega un papel clave en la plasticidad sináptica, pero si dicha activación es excesiva media la excitotoxicidad asociada con muchos trastornos neurológicos. Un estudio reciente muestra que el sulfato de pregnanolona endógeno es un potente inhibidor tónico de los receptores NMDA activados sinápticamente, y que un nuevo análogo sintético del sulfato de pregnanolona, el hemipimelato de pregnanolona, inhibe las corrientes tónicas de receptores NMDA, mostrando actividad neuroprotectora in vivo sin inducir efectos secundarios psicomiméticos: Estos resultados sugieren que los neuroesteroides pueden tener una ventaja clínica sobre otras clases conocidas de inhibidores de receptores NMDA (Vyklicky et al., 2016).

Mientras que el sulfato de pregnenolona ejerce efectos excitadores en las células corticales y retinianas, la DHEA y DHEA-S son neuroprotectoras in vitro contra la toxicidad inducida por glutamato. El efecto neuroprotector de la DHEA y la DHEA-S, aparentemente paradójico, se ha atribuido a distintos mecanismos, entre los que se incluyen la conversión a estradiol, efecto anti-glucocorticoideo, eliminación de radicales libres, compactación, inhibición de la producción de citoquinas y la activación de las vías metabólicas relacionadas con la supervivencia celular (Guarneri et al., 2003).

El sulfato de pregnenolona, DHEA y DHEA-S también actúan a través de los receptores sigma-1 ( $\sigma$ -1), que son moduladores alostéricos del receptor NMDA y que además aumentan la liberación de acetilcolina y de DA (Figura 1.10) A través de estos mecanismos, los neuroesteroides citados pueden modificar los sistemas de neurotransmisión implicados en la memoria, control motor y la conducta (Pisu and Serra, 2004). Los neuroesteroides, al igual que los esteroides circulantes, ejercen múltiples efectos sobre la proliferación, diferenciación, migración y sinaptogénesis neuronal. Por ejemplo, el estradiol

promueve y la progesterona inhibe la neurogénesis en el giro dentado (dentate gyrus).



**Figura 1.10. Múltiples mecanismos de acción de la DHEA y DHEAS a nivel neuronal.**

DHEA y DHEAS tienen efectos inhibitorios (flechas en rojo) en el receptor GABA<sub>A</sub>. Además, actúan como agonistas (flechas verdes) en el receptor  $\sigma_1$ , que posteriormente puede activar el receptor de NMDA. La DHEA inhibe la entrada de Ca<sup>2+</sup> en las mitocondrias, e influencia el crecimiento embrionario de neuritas a través de la estimulación del receptor NMDA. El DHEA también aumenta la actividad de la protein Kinasa B (AKT) y disminuye la apoptosis, mientras que la DHEAS disminuye la AKT y aumenta la apoptosis, además incrementa el ARNm de la tiroxina hidroxilasa (TH) y las proteínas TH, que conducen a un aumento de la síntesis de catecolaminas. Ambas, DHEA y DHEAS, estimulan la despolimerización de la actina y el ensamblaje de vesículas secretoras de catecolaminas (DA y NE) a partir de vesículas secretoras. DHEA y DHEAS inhiben la reactivación de radicales libres oxigenados (ROS). La DHEA inhibe la translocación nuclear del receptor de glucocorticoides (GR). Los mecanismos de acción que no se muestran en este gráfico son: alteraciones en la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la inhibición de la SAPK3 (proteína quinasa-3 activada por el estrés) y de la actividad de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD) (Maninger et al., 2009).

La concentración de esteroides en LCR es muy baja en comparación con los niveles circulantes. Sin embargo, la concentración cerebral de

esteroides es en general mayor que la circulante, debido a su acúmulo y/o síntesis local, y la concentración cerebral puede estar influenciada por las hormonas circulantes. No es posible distinguir la participación relativa de las distintas fuentes en humanos mediante la simple medición.

En humanos el sulfato de pregnenolona parece determinar la concentración de pregnenolona en el LCR, debido a que su concentración en LCR muy superior a la circulante. La influencia de la pregnenolona no conjugada sobre la concentración en LCR podría ser pequeña, comparado con la contribución de la síntesis de pregnenolona a partir del colesterol en el cerebro. Los neuroesteroides son compuestos altamente lipofílicos, que atraviesan sin dificultad la barrera hematoencefálica.

La concentración sérica de DHEAS es 700 veces mayor que la de DHEA, y 20.000 veces mayor que la encontrada en LCR (Kancheva et al., 2011). En consecuencia, cabe suponer el aflujo de DHEAS desde la periferia hacia el SNC. Con el conocimiento disponible, se puede afirmar que parte de los neuroesteroides son sintetizados de novo en el SNC (Corpechot et al., 1981, Corpechot et al., 1983), pero una parte sustancial de los metabolitos esteroideos puede ser sintetizada en el SNC a partir de los precursores esteroideos o pueden ser transportados directamente a través de la barrera hematoencefálica desde la periferia; un proceso que puede ser complementario en algunos casos. La síntesis cerebral puede aportar concentraciones mínimas de neuroesteroides, que no obstante pueden ser indispensables para las funciones del SNC. En consecuencia, la concentración cerebral de esteroides de origen periférico puede reflejar las distintas situaciones fisiológicas o incluso patológicas.

#### 1.4. Participación de los neuroesteroides en las enfermedades del sistema nervioso.

Hay cambios en los niveles de neuroesteroides cerebrales relacionados con el envejecimiento, el estrés, ciclo menstrual, embarazo, menopausia y en los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Estos cambios podrían contribuir a las alteraciones en el afecto, el funcionamiento cognitivo, los patrones de sueño y la excitabilidad neuronal en muchas de estas patologías.

#### 1.4.1. Epilepsia.

La acción de los neuroesteroides sobre los receptores GABA de tipo A es directa y no está mediada por los receptores esteroideos clásicos que regulan la transcripción génica, receptores estos últimos sobre los que los neuroesteroides no son activos. Como hemos mencionado previamente, otros subtipos de neuroesteroides endógenos tienen efectos farmacológicos diferentes, como pueden ser la inhibición de los receptores GABA-A o modificación de los receptores de aminoácidos excitatorios, como es el caso del sulfato de pregnenolona, que también puede regular la susceptibilidad convulsivante (Rogawski, 1992).

Al igual que ocurre con otros moduladores positivos de los receptores GABA-A el tratamiento con neuroesteroides es eficaz en distintos modelos experimentales de epilepsia, aunque no son eficaces en el modelo por electrochoque máximo y pueden exacerbar la epilepsia con ausencias. La eficacia de la protección está en correlación directa con la potencia de cada neuroesteroide como modulador alostérico positivo de los receptores GABA-A, compartiendo la mayor eficacia la ALLOP y la THDOC. Los neuroesteroides no se acoplan en el sitio de las BZDs y son eficaces en las crisis por supresión de éstas. Los neuroesteroides son capaces de modular todas las isoformas de los receptores GABA-A, pudiendo actuar sobre los distintos mecanismos propuestos de tolerancia a la administración crónica de BZDs. Bajo tratamiento crónico con neuroesteroides no se observa tolerancia a sus efectos anticonvulsivantes, pero sí inducen tolerancia a las BZDs (Reddy and Rogawski, 2012).

Los neuroesteroides sulfatados, como el sulfato de pregnenolona y la DHEAS actúan como antagonistas de los receptores GABA-A, actuando como proconvulsivantes administrados vía intracerebral a altas dosis, aunque su significación fisiológica es escasa, puesto que no existe evidencia de que se generen de modo endógeno en cerebro, y menos a concentraciones suficientemente altas como para ejercer una actividad proconvulsivante.

Junto a su actividad anticonvulsivante hay algunas evidencias acerca del papel de los neuroesteroides en la regulación de la epileptogénesis (Biagini et

al., 2013). El tratamiento con finasteride inhibe la síntesis de neuroesteroides y acorta el tiempo hasta la aparición de crisis recurrentes tras la inducción de una primera crisis; mientras que el tratamiento con neuroesteroides o con progesterona retrasa la epileptogénesis en algunos modelos (Biagini, Rustichelli, 2013). En consecuencia, los propios neuroesteroides o aquellas sustancias que promuevan su síntesis pueden ser tratamientos moduladores del proceso.

Aunque los neuroesteroides endógenos pueden intervenir en la regulación fisiológica de la susceptibilidad a padecer crisis en individuos con epilepsia, no hay evidencia alguna acerca de que las alteraciones en la concentración de neuroesteroides pueda inducir epileptogénesis en ausencia de una epilepsia preexistente (Reddy et al., 2012).

#### 1.4.1.1. Neuroesteroides en la epilepsia catamenial.

Se define como epilepsia catamenial la exacerbación cíclica de las crisis epilépticas durante determinadas fases del ciclo menstrual en mujeres con epilepsia preexistente. Es una forma específica de epilepsia farmacorresistente que afecta hasta un 70% de las mujeres epilépticas en edad fértil (Herzog, 2002). Aunque hay distintas formas de epilepsia catamenial, los neuroesteroides parecen participar en la ocurrencia de crisis en las situaciones más habituales.

La abrupta caída en los niveles de progesterona en plasma antes de la menstruación se ha implicado en la fisiopatología de la epilepsia catamenial (Reddy, Rogawski, 2012). La progesterona aumenta el umbral convulsivo mediante su conversión en ALLOP, potente modulador positivo de la inhibición tónica GABAérgica. La medroxi-progesterona, agente anticonceptivo oral que aumenta la síntesis de ALLOP, también tiene un efecto anticonvulsivo en la epilepsia catamenial.

Durante el ciclo menstrual la concentración circulante de progesterona es baja en la fase folicular pero se incrementa mediada la fase lútea durante 10-11 días, antes de descender al finalizar la fase lútea. La concentración circulante de progesterona va paralela a la progesterona de la que procede (Tuveri et al., 2008). La concentración de THDOC también fluctúa durante el

ciclo menstrual, con máxima concentración durante la fase lútea (Tuveri, Paoletti, 2008). En conjunto, el nivel sérico de THDOC es más bajo que el de ALLOP, razón por la que se presume como menos relevante en la epilepsia catamenial, aunque pueda participar. Se desconoce si la síntesis local de neuroesteroides en cerebro también fluctúa. Aparte de la privación del efecto anticonvulsivo de los neuroesteroides añadida a la caída de progesterona durante la menstruación, la plasticidad de los receptores GABA-A como dianas de los neuroesteroides, también podrían participar en el incremento de la excitabilidad neuronal que se cree subyace al incremento de la susceptibilidad convulsiva en la epilepsia catamenial perimenstrual. Desconocemos los cambios concretos en la expresión de las subunidades del receptor GABA-A cerebral durante el ciclo menstrual en la mujer. El modelo de privación de neuroesteroides en la epilepsia catamenial ha servido de base para investigación de fármacos para la epilepsia catamenial perimenstrual (Reddy, 2009). Un resultado clave es que los fármacos antiepilépticos convencionales, incluyendo las benzodiacepinas y el valproato, poseen una eficacia reducida contra las convulsiones que ocurren durante el incremento de susceptibilidad convulsiva que sigue a la privación de neuroesteroides. Esta farmacorresistencia es similar a lo que ocurre en mujeres afectas de epilepsia catamenial que sufren una reactivación de las convulsiones a pesar de estar tratadas con antiepilépticos. Por el contrario, los neuroesteroides (incluyendo ALLOP, THDOC y sus isómeros  $5\beta$ , tienen una mayor eficacia en el modelo de epilepsia catamenial perimenstrual, dato que sugiere una estrategia de “reemplazo de neuroesteroides” para el tratamiento de la exacerbación convulsiva catamenial (Reddy and Rogawski, 2009). El neuroesteroide podría ser administrado en forma de “bolo” (dosis única) antes de la menstruación, o en aporte continuo durante todo el mes. Aunque el aporte intermitente tenga una base científica, la administración continua podría evitar los síntomas de privación, que por sí mismos predisponen a las convulsiones. Por esta razón, y por las dificultades prácticas para predecir el momento de la menstruación, se prefiere la administración continua. El neuroesteroide, administrado a dosis bajas para evitar efectos sedantes, tendría una escasa actividad

anticonvulsivante durante la mayor parte del ciclo menstrual, debiendo los pacientes mantener el tratamiento antiepiléptico convencional, alcanzado una mayor protección contra las exacerbaciones convulsivas perimentruales. Es reseñable que mientras que la actividad anticonvulsiva de los neuroesteroides aumenta durante la privación de neuroesteroides, no ocurre un incremento paralelo en los efectos secundarios (sedación principalmente), al menos en una medida del trastorno motor (Reddy and Rogawski, 2009).

La ocurrencia de una mayor actividad coincidente con una concentración disminuida de ganaxolona (3 $\alpha$ -hidroxi-3 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -pregnanolona) en plasma y cerebro indica un importante incremento en la sensibilidad farmacodinámica, y no es debida a cambios en la farmacocinética.

Cuando se suprime la síntesis endógena de neuroesteroides mediante el finasteride se ha observado una frecuencia más de 10 veces superior de las crisis convulsivas. Por el contrario, el finasteride no provoca convulsiones en animales normales ni en personas no epilépticas, extrayéndose la conclusión de que la privación de neuroesteroides no es epileptogénica. No se han publicado casos de que el finasteride provoque crisis convulsivas en varones tratados por hipertrofia benigna de próstata o por alopecia androgénica, aunque no disponemos de estudios prospectivos acerca de que la inhibición de la 5 $\alpha$ -reductasa por finasteride modifique la susceptibilidad convulsiva en individuos con epilepsia (Herzog, 2002). Las dosis empleadas en las citadas patologías (1-5 mg por día) están muy lejos de los 30-100 mg/kg empleados en animales para lograr la inhibición de la síntesis cerebral de neuroesteroides. Es más, en humanos el finasteride es selectivo por la isoforma 2 de la 5 $\alpha$ -reductasa, y menos activo por la isoforma 1 que es la predominante en cerebro. En resumen, el finasteride administrado según las pautas clínicas actuales probablemente no bloquea en grado suficiente la síntesis de neuroesteroides como para modificar la susceptibilidad convulsiva en la mayoría de las circunstancias. Además, los pacientes con un déficit de 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2, por una mutación que conlleva genitales ambiguos, no padecen epilepsia.

El aporte exógeno de ALLOP corta rápidamente la exacerbación de las crisis inducidas por finasteride, como evidencia añadida de que actúa sobre la reducción de neuroesteroides y no mediante otro mecanismo de acción, y

apoya la noción de que la restitución de neuroesteroides puede ser útil en las crisis asociadas a las fluctuaciones de neuroesteroides (Lawrence et al., 2010). Aunque los neuroesteroides sean la vía más directa en el tratamiento de la epilepsia catamenial, ningún neuroesteroide está autorizado clínicamente, y si disponemos de evidencias procedentes de ensayos clínicos acerca de la utilidad clínica del tratamiento concomitante con progesterona (Herzog et al., 2012), en la exacerbación significativa de las crisis parciales refractarias, administrada en la segunda mitad del ciclo menstrual con descenso gradual posterior para evitar la discontinuación abrupta que podría provocar una exacerbación de las crisis. El tratamiento con progesterona podría inducir efectos secundarios hormonales como sangrado vaginal irregular, tensión mamaria, aumento de peso, sedación y depresión emocional; efectos secundarios que no ocurren bajo tratamiento con neuroesteroides como la ganaxolona, y que situarían a estos como una mejor alternativa terapéutica. Los neuroesteroides son hormonalmente inactivos y pueden ser administrados durante todo el ciclo menstrual, simplificando el protocolo terapéutico.

#### 1.4.1.2. Neuroesteroides y susceptibilidad convulsiva inducida por el estrés.

La disponibilidad de los neuroesteroides aumenta durante el estrés fisiológico. El estrés induce la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez induce la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la hipófisis anterior. Junto con el cortisol, la ACTH aumenta la síntesis de DOC por la corteza adrenal (Kater et al., 1989), que una vez circulante sirve como precursor del neuroesteroide DOC (Figura 1). En contraste con la ALLOP que sigue presente en el cerebro después de la adrenalectomía y gonadectomía, la THDOC es casi exclusivamente de origen adrenal (Purdy et al., 1990). La concentración plasmática y cerebral de THDOC y ALLOP aumenta rápidamente con el estrés agudo (Barbaccia et al., 1996) y aún más durante el embarazo (Parizek et al., 2005). Se ha demostrado que el incremento de neuroesteroides debido al estrés eleva el umbral convulsivo (Reddy and Rogawski, 2002), protección que puede ser debida a los



neuroesteroides periféricos o los de producción local cerebral. En animales el estrés protege contra las convulsiones (Pericic et al., 2000), dato que no es documentado por pacientes ni por los clínicos. Al contrario, el estrés desencadena actividad convulsiva en personas con epilepsia (Frucht et al., 2000). En situaciones de estrés la concentración de hormonas adrenales debe fluctuar, y la deprivación de THDOC durante las fluctuaciones podría provocar crisis. Una explicación alternativa sería la presencia de factores hormonales no identificados como responsables del incremento de crisis debidas al estrés. Sin embargo, el estrés crónico debido a la epilepsia probablemente tiene consecuencias endocrinas diferentes del estrés agudo.

#### 1.4.1.3. Neuroesteroides en la epilepsia del lóbulo temporal.

Los pacientes epilépticos sufren habitualmente disfunción sexual y reproductiva. En concreto los varones con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) pueden tener una libido y una potencia sexual menor que coincide con una menor concentración de testosterona (Herzog, 2002). Este hipogonadismo se atribuye al efecto inductor hepático de algunos antiepilépticos, aunque también podría estar relacionado con la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal a causa de las crisis límbicas, dada la amplia conexión entre estructuras del lóbulo temporal como la amígdala y el núcleo hipotalámico, que regula la producción y secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas. La demostración de que la cirugía del lóbulo temporal normaliza la concentración de andrógenos sólo si logra el control de las crisis, apoya la hipótesis de que las crisis son las responsables del estado de hipoandrogenismo (Bauer et al., 2000). La testosterona es el precursor de al menos tres neuroesteroides con actividad anticonvulsivante: 5 $\alpha$ - androstanediol (Reddy and Jian, 2010), androsterona y eticolanolona (Kaminski, Marini, 2005, Reddy, Rogawski, 2012).

En varones con epilepsia hay un descenso de androsterona y de eticolanolona en comparación con los controles (Kaminski, Marini, 2005), que debe conllevar una mayor propensión a sufrir crisis, y en los que un tratamiento con neuroesteroides podría ser útil. Algunos factores biológicos, como las modificaciones de las subunidades de los receptores GABA-A, pueden

modificar la sensibilidad a los neuroesteroides endógenos, y modificar la respuesta a la suplementación exógena (Sun et al., 2007).

El incremento en la expresión de las enzimas esteroideogénicas, como son la P450<sub>scc</sub> y 3 $\alpha$ -HSOR, como ocurre en hipocampo afecto por ELT (Stoffel-Wagner, 2003), podría contrarrestar parcialmente los cambios que induce la epileptogénesis. Sin embargo, aumentaría la repercusión de la privación de neuroesteroides debida a la epilepsia catamenial o al estrés.

#### 1.4.2. Neuroesteroides y abstinencia alcohólica.

La administración de etanol, en modelos animales, aumenta la concentración de neuroesteroides, probablemente por activación del eje hipotálamo-hipofisario (eje HHA), con mayor actividad de los neuroesteroides anticonvulsivantes por mayor sensibilidad de los receptores GABA-A (Morrow et al., 2006). En consecuencia, los neuroesteroides endógenos podrían proteger también contra las crisis que ocurren en la abstinencia alcohólica, aunque por otra parte la ingesta crónica de alcohol disminuye la intensidad de la inducción de la ALLOP.

Además, se ha sugerido que algunos de los efectos del etanol sobre la transmisión glutamatérgica estriatal y la expresión de neurotrofinas podrían modularse por la ALLOP. Y que la exposición prenatal al alcohol puede alterar los receptores GABA bloqueando el agonismo de la ALLOP sobre la liberación rápida de glutamato inducida por GABA, modificándose la transmisión nerviosa normal. Por otra parte, distintas interacciones recíprocas entre los que se encuentran las de los neuroesteroides GABAérgicos y el BDNF podrían ser la base de los mecanismos que operan durante la plasticidad neuronal del desarrollo fetal (Yunes et al., 2015).

#### 1.4.3. Ganaxolona como nuevo fármaco antiepiléptico de la familia de los neuroesteroides.

La ganaxolona, un derivado sintético de la ALLOP (Nohria and Giller, 2007), es el único neuroesteroide ensayado en el tratamiento de la epilepsia. Administrada vía IV a dosis bajas (0.05–0.09 mg/kg) carece de efectos

secundarios salvo sedación (Timby et al., 2006) y posee propiedades farmacológicas similares a los neuroesteroides naturales de los que deriva. Una ventaja sobre la ALLOP es que el grupo metilo en posición  $3\beta$  elimina su retroconversión mediante la  $3\alpha$ -HSOR hacia un metabolito intermediario (dihidroprogesterona) hormonalmente activo (Rupprecht, 2003).

La ganaxolona se une casi en su totalidad a proteínas plasmáticas, se concentra en cerebro, y ha resultado eficaz en distintos modelos animales, no apareciendo tolerancia a su efecto anticonvulsivante administrado crónicamente (Kaminski et al., 2003).

Como tratamiento de la epilepsia refractaria, y de migraña, se han ensayado dosis de hasta 2 g en adultos y de 54 mg/kg/día en niños, en estudios en fase 1, demostrándose su seguridad y buena tolerancia (Pieribone et al., 2007).

Se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, en adultos con crisis parciales (Laxer et al., 2000). En otro estudio en pacientes con espasmos infantiles no se encontró evidencia de eficacia, aunque en algunos sujetos hubo un descenso en los cluster de espasmos registrados por vídeo-EEG (Kerrigan et al., 2000). En adultos, redujo un 18% la media semanal de crisis convulsiva, con una tasa de respondedores (reducción de crisis superior al 50%) del 26%. En la extensión abierta del estudio, no hubo diferencias respecto del placebo (Pieribone, Tsai, 2007).

En resumen, los neuroesteroides son reguladores endógenos de la excitabilidad neuronal y parecen participar en la regulación de la susceptibilidad a padecer crisis en personas previamente epilépticas. La aparición de crisis durante la menstruación o en situaciones de estrés puede estar en parte relacionada con los cambios en la concentración cerebral de neuroesteroides. Además, en varones con ELT que tienen una supresión del eje hipotálamo-hipofisrio-gonadal, pueden tener una menor concentración de los neuroesteroides derivados de la testosterona, situación que puede empeorar las crisis. El tratamiento con neuroesteroides o con sus análogos sintéticos como la ganaxolona puede ser útil en el tratamiento de las crisis parciales. En el futuro, las sustancias que modifican la síntesis endógena de neuroesteroides,

como los ligandos TSPO, pueden ser una alternativa a los propios neuroesteroides en el tratamiento de la epilepsia (Dhir and Rogawski, 2012).

Además de la utilidad de ganaxolona en el tratamiento de distintos cuadros epilépticos y, entre ellos, en los espasmos infantiles (Riikonen, 2014), está emergiendo su uso para otras enfermedades neuropsiquiátricas como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno neuropsiquiátrico grave en el que aún no existen terapias eficientes. Puesto que la ganaxolona actúa sobre el sistema GABAérgico, es una alternativa terapéutica a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los únicos fármacos actualmente aprobados por la FDA para el TEPT. Pinna y Rasmusson sugirieron que la restauración de los niveles cerebrales de ALLOP es beneficiosa en pacientes con TEPT u otros trastornos que implican deterioro de la biosíntesis de la ALLOP (Pinna and Rasmusson, 2014).

#### 1.4.4. Encefalopatía hepática.

Los neuroesteroides han sido implicados en la patogenia de la encefalopatía hepática (EH) (Guidotti, 1991), por ocurrir con un incremento progresivo en el cerebro de los receptores periféricos de benzodiazepinas a nivel mitocondrial, así como de sus ligandos endógenos. Aunque el flumazenil, un antagonista específico de los receptores de benzodiazepinas, puede tener un efecto beneficioso en algunos pacientes con EH, los ligandos endógenos de benzodiazepinas no parecen tener utilidad. Se han encontrado niveles aumentados de ALLOP en tejido cerebral post mortem de pacientes cirróticos, en concentración mayor de la necesaria para potenciar *in vitro* la inhibición GABAérgica. Por tanto, el efecto beneficioso ocasional de flumazenil en la EH puede reflejar un efecto sinérgico entre neuroesteroides y benzodiazepinas sobre el complejo receptor GABA-A (Costa and Guidotti, 1991, Rees et al., 2011).

#### 1.4.5. Lesión cerebral y neuroprotección.

Tras una lesión traumática se detecta un incremento de la producción de neuroesteroides, al igual que ocurre tras la isquemia cerebral, esclerosis

múltiple (EM) y otras enfermedades. Varios esteroides, incluyendo la progesterona, DHEA, testosterona y estradiol, ejercen una función trófica y tienen efectos neuroprotectores (Brinton, 2013), aunque la evidencia de los efectos beneficiosos deriva principalmente de estudios *in vitro* (Wojtal et al., 2006). Los efectos neuroprotectores de DHEA pueden estar mediados por sus derivados  $7\alpha$  - y  $7\beta$ -hidroxilo, como se muestra en algunos modelos experimentales de enfermedad de Alzheimer (EA) (Vallee et al., 2001). Otros estudios indican que la actividad aromatasa astroglial que es necesaria para la síntesis de estradiol es crítica para los efectos neuroprotectores contra el daño excitotóxico. Los efectos neuroprotectores de neuroesteroides pueden depender de una compleja conexión entre diferentes tipos de células gliales y las neuronas en el proceso de establecimiento del daño. Por ejemplo, la progesterona y la DHEA inhiben la activación microglial celular y la producción de mediadores neurotóxicos; la progesterona y sus derivados promueven la producción de mielina en los oligodendrocitos y células de Schwann; y el estradiol promueve la liberación de factores neurotróficos por los astrocitos.

Disponemos de evidencias experimentales acerca de la implicación de los neuroesteroides en distintos mecanismos de neurodegeneración y neuroprotección, que podrían indicar un posible papel de estas señales neuroquímicas en la patogenia así como una posible terapia neuroprotectora de trastornos como la EA, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS). Por ejemplo, en la EA encuentran unos los niveles reducidos de ALLOP en el cortex prefrontal (Irwin and Brinton, 2014), y una reducción de los niveles de DHEA-S en LCR y plasma (Aldred and Mecocci, 2010, Vallee, Mayo, 2001). Sin embargo, en un pequeño estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el tratamiento durante 6 meses con DHEA no mostró ningún beneficio significativo sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con EA (Labrie, 2010). La importancia de los neuroesteroides en la neurodegeneración está apoyada por los resultados en un modelo murino de Niemann–Pick tipo C (NP-C) (Mellon et al., 2008). La NP-C es un trastorno neurodegenerativo progresivo causado por mutaciones en el gen NPC1 que se caracteriza por una alteración en el transporte de colesterol. Los ratones con mutación natural en el gen NPC1 tienen niveles indetectables de ALLOP en el

cerebro al nacer y desarrollan un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por desmielinización generalizada del SNC, pérdida de células de Purkinje y debilidad motriz, que conlleva a la muerte prematura (Zampieri et al., 2009). La administración neonatal de ALLOP incrementa la supervivencia de la célula, retrasa la aparición de síntomas neurológicos y duplica la vida funcional de estos mutantes (Darbra et al., 2014).

#### 1.4.6. Trastornos psiquiátricos.

Los neuroesteroides se han implicado en varios trastornos psiquiátricos (Dubrovsky, 2005, Strous et al., 2006). Por ejemplo, la depresión se asocia con niveles reducidos de ALLOP en LCR, que se restauran hasta la normalidad después del tratamiento con fluoxetina. Este dato refleja la modulación de la producción de ALLOP independiente de la inhibición de la recaptación de la serotonina. El tratamiento con DHEA también alivia los síntomas depresivos, tal vez por antagonizar los efectos de la disregulación de los glucocorticoides en estos pacientes. Tanto la DHEA como la DHEA-S pueden ser beneficiosos sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, quizás en parte debido a su efecto agonista sobre receptores NMDA y sigma-1. Las interacciones entre alcohol y neuroesteroides han proporcionado la base para el uso de ALLOP para el tratamiento de la dependencia del alcohol y la abstinencia.

#### 1.5. Dehidroepiandrosterona.

La DHEA y su metabolito sulfatado DHEA-S son los esteroides circulantes más abundantes en el ser humano (Baulieu et al., 1965). De ambos esteroides se producen grandes concentraciones durante el desarrollo fetal (Rainey et al., 2002), pero después del nacimiento esta producción decae progresivamente y permanece baja durante varios años (Campbell, 2011), aumentando de nuevo posteriormente hasta alcanzar sus valores máximos durante la segunda década de vida (Figura 1.11 y Figura 1.12) (Nakamura et al., 2009, Saltzman and Guay, 2006).

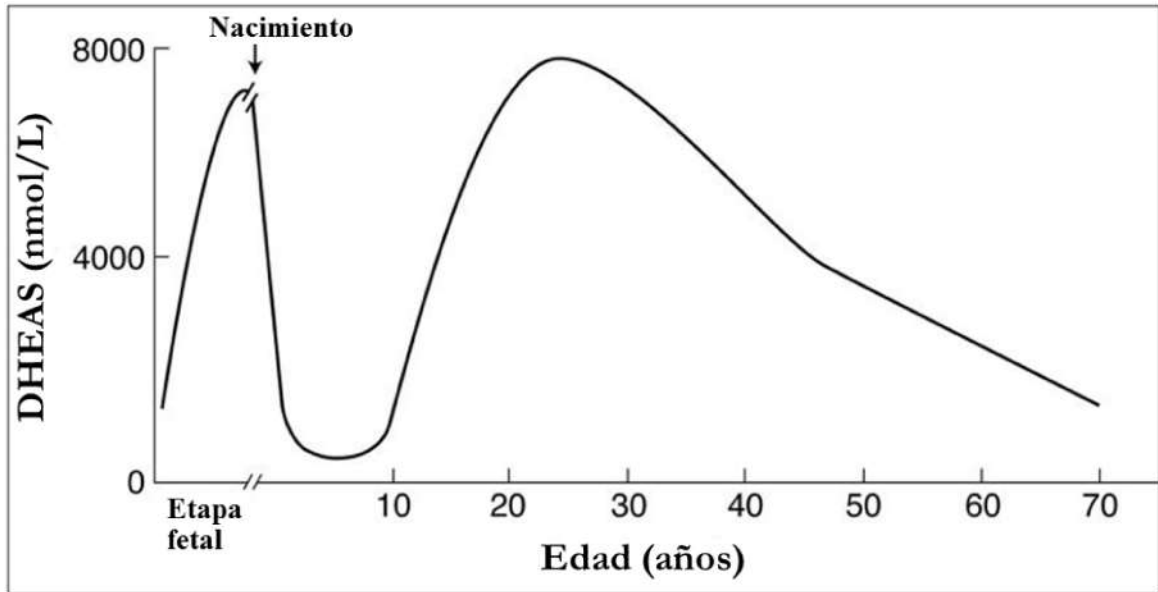


Figura 1.11. Concentración de Dehidroepiandrosterona-S durante las distintas etapas vitales: desarrollo fetal, adrenarquía y en el proceso de envejecimiento.

Modificada de Rainey al (Rainey, Carr, 2002).

A partir de la 3ª década ocurre un descenso progresivo en ambos sexos conforme avanza la edad (Maninger, Wolkowitz, 2009), manteniéndose mayores concentraciones circulantes en los varones.

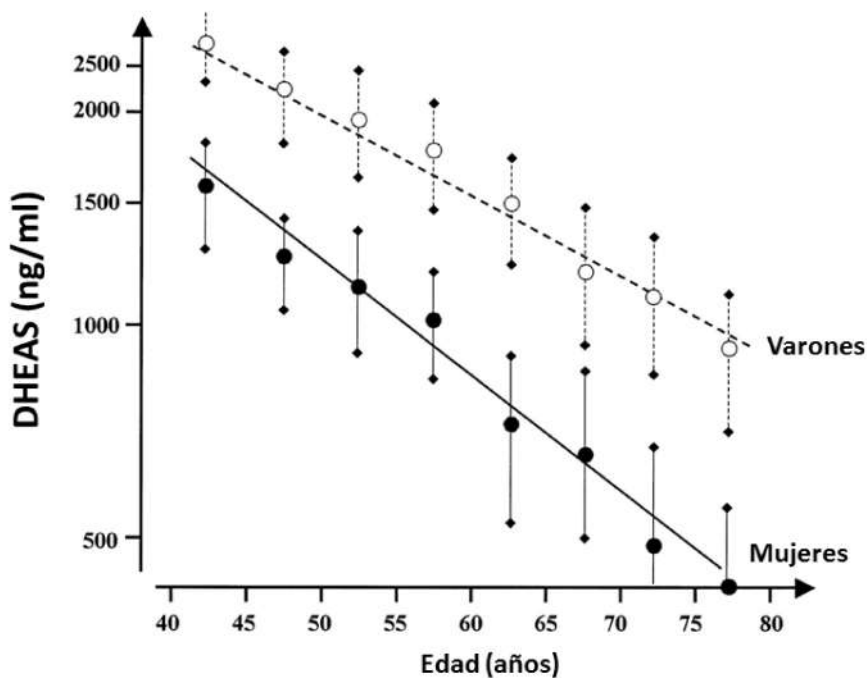


Figura 1.12. Descenso de Dehidroepiandrosterona sulfato conforme avanza la edad, en mujeres y hombres.

Se expresan valores medios ( $\pm 2$  SEM) tras transformación logarítmica. Se representan las líneas de regresión (Kiechl et al., 2000).

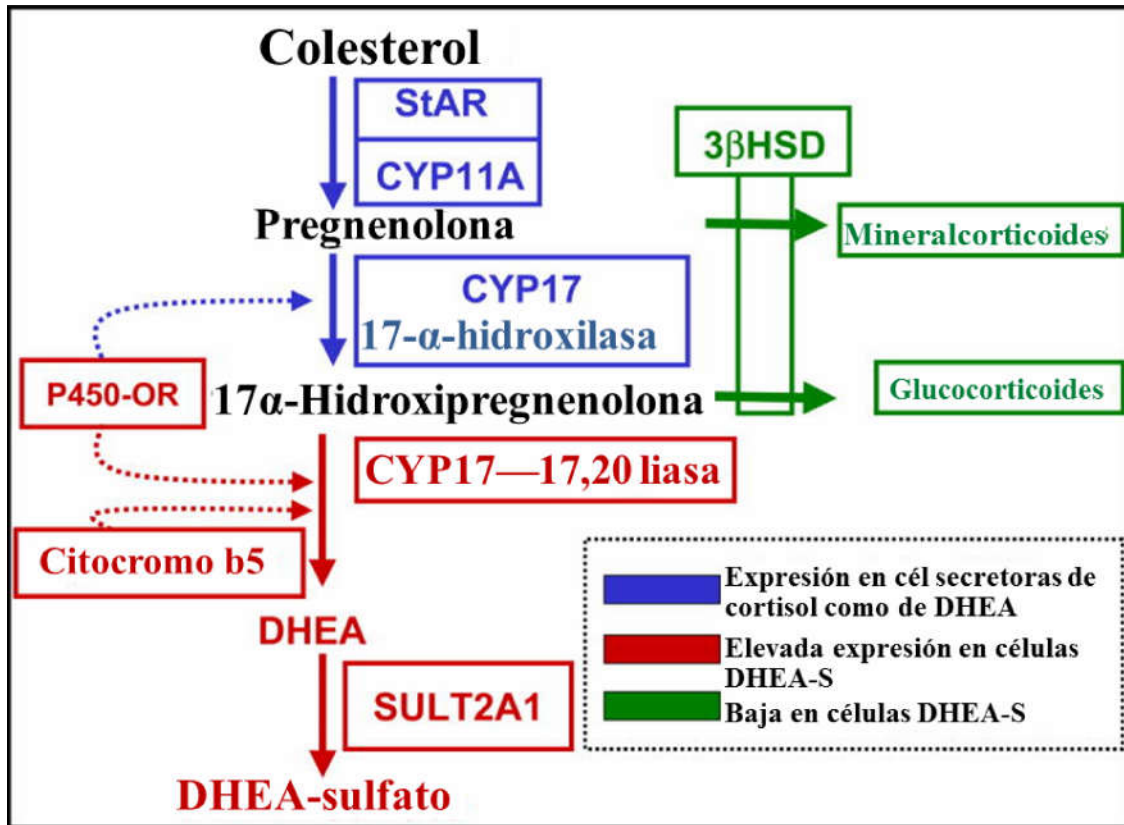
Se pensaba que la función de la DHEA era como un andrógeno o estrógeno poco potente y, que en consecuencia, no participaba de modo significativo en la fisiología, debido fundamentalmente a que muchos de los conocimientos acerca de su papel fisiológico derivaban de modelos animales, muchos de los cuales no producen DHEA. Sin embargo, se ha demostrado la participación de la DHEA en múltiples procesos que describiremos posteriormente, entre los que se encuentran: mejoría de la función endotelial, mejoría de la inmunidad celular, descenso de la respuesta inflamatoria, disminución de la aterosclerosis, neuroprotección contra la isquemia, incremento de la densidad ósea, incremento de la capacidad física, mejoría de la función sexual y descenso de la mortalidad (Figura 5.9). Además proporciona neuroprotección, mejora la función cognitiva, y la memoria (Traish et al., 2011).

#### 1.5.1. Biosíntesis de la Dehidroepiandrosterona y de sus metabolitos activos.

La síntesis de la DHEA (Figura 1.13) precisa de la enzima  $20\alpha,22$  desmolasa (CYP11A1), una enzima que al escindir la cadena lateral de la molécula de colesterol, convierte éste en pregnenolona (Rainey and Nakamura, 2008). Una segunda enzima, la  $17\alpha$ -hidroxilasa.e/17,20 liasa.e (CYP17 / P450c17), convierte la pregnenolona en DHEA, primero por hidroxilación en posición  $17\alpha$  seguido de la escisión de la cadena lateral C17,C20 (Miller and Auchus, 2011).

La DHEA se produce fundamentalmente en la corteza adrenal, y en una pequeña proporción por testes y ovarios, y es rápidamente transformada en su forma sulfato (DHEA-S) que tiene mayor estabilidad, mayor vida media y mantiene unos niveles estables a lo largo del día, permaneciendo además sin fluctuación importante a lo largo del ciclo menstrual. Cuando las demandas metabólicas lo requieren es rápidamente hidrolizada generándose de nuevo DHEA (Nakamura, Gang, 2009).





**Figura 1.13. Vía metabólica de producción de Dehidroepiandrosterona sulfato.**

La producción de DHEA-S es debida a la expresión coordinada de las enzimas StAR, CYP11A, CYP17, y DHEA-sulfotransferasa (SULT2A1). También ejerce un efecto positivo en la biosíntesis de DHEA-S la enzima citocromo b5 (CYB5), al incrementar la actividad 17,20-liasa de la enzima CYP17. Por el contrario, ejerce un impacto negativo sobre la producción de DHEA-S la 3β-hydroxiesteroide dehidrogenasa del tipo 2 (HSD3B2). (Figura modificada de: Rainey et al (Rainey, Carr, 2002)).

La DHEA también puede ser transformada en testosterona o estradiol, además de en 5α-dihidrotestosterona (5α-DHT), que a su vez puede provenir directamente de la testosterona (5α-reductasa). La testosterona también puede ser convertida en estradiol mediante la aromatasa.

Recientemente se ha demostrado que los metabolitos hidroxilados de la DHEA juegan un papel primordial modulando la síntesis de prostaglandinas y otras funciones fisiológicas (Hennebert, Pelissier, 2008, Niro et al., 2010). Baulieu y Robel (Baulieu and Robel, 1998) clasifican a la DHEA como un “neuroesteroide” puesto que es sintetizada en el SNC, que posee todas las enzimas necesarias, de modo independiente de la suprarrenal y glándulas endocrinas.

La concentración de DHEA en el SNC humano es 6-8 veces mayor que en el suero, mientras que en animales, con menores concentraciones circulantes alcanza una concentración en SNC unas 600 veces mayor (Baulieu, 1997).

#### 1.5.2. Mecanismos celulares y moleculares de acción de la Dehidroepiandrosterona.

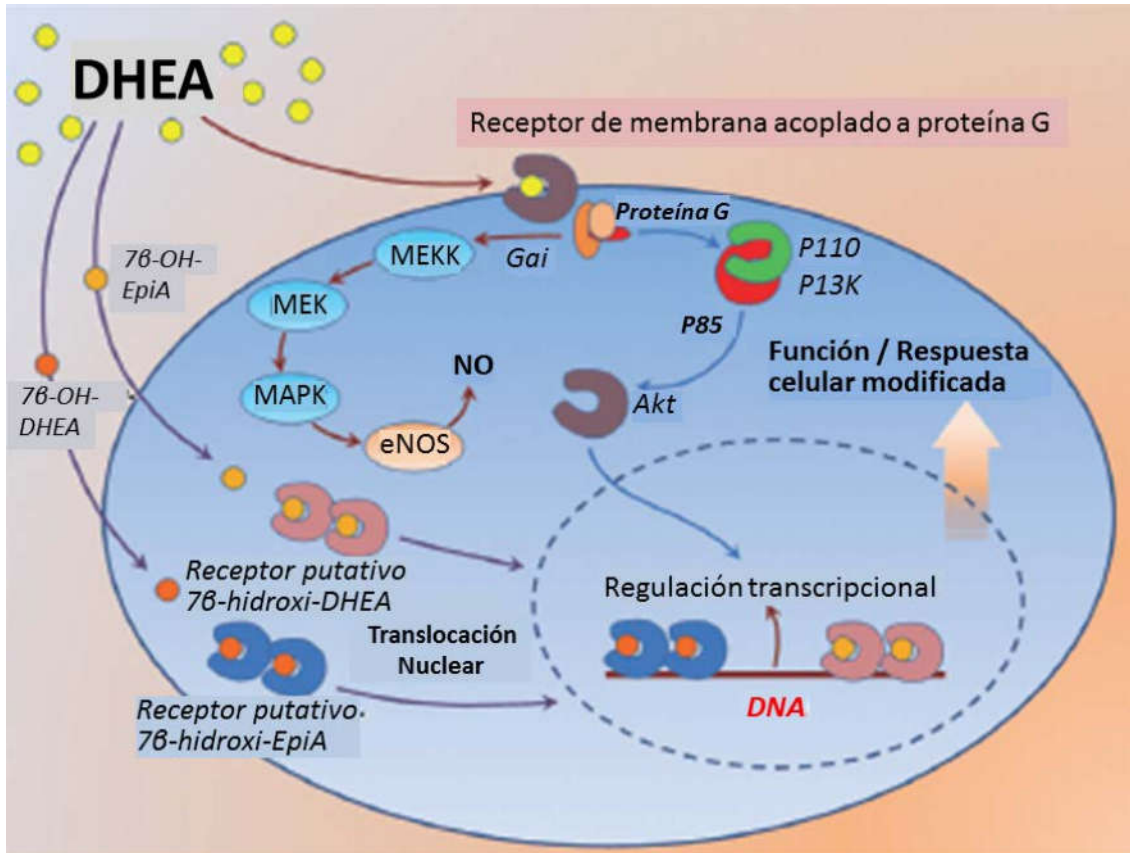
Hasta hace poco no se había identificado un receptor nuclear específico para la DHEA que también ejerciera cambios genómicos, a diferencia de otros bien caracterizados para las distintas hormonas. La mayoría de las hormonas esteroideas también actúan mediante la activación no-genómica de subpoblaciones de receptores no-nucleares (Wu et al., 2011).

Liu y Dillon (Liu and Dillon, 2004) identificaron y posteriormente caracterizaron un receptor de membrana específico y de alta afinidad para DHEA en endotelio, corazón, hígado y riñón. Al unirse a dicho receptor, la DHEA induce un incremento dosis-dependiente de eNOS y de la concentración de nitratos. Además, la actividad de la DHEA está mediada por las vías de señalización NOS/cGMP y PI3K/AKT (Figura 1.14) que resultan en un incremento de la concentración intracelular de cGMP y del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B), respectivamente (Radford et al., 2010). La DHEA también induce un incremento de endotelina-1, defecto vasoconstrictor; y sus metabolitos de efecto androgénico y estrogénico también ejercen funciones biológicas (Sun et al., 2010).

La DHEA-S incrementa la producción de superóxido en neutrófilos humanos en forma dosis-dependiente, por activación de la protein-kinasa-C  $\beta$  (PKC- $\beta$ ), que podría actuar como su receptor intracelular (Radford, Wang, 2010).

Los derivados hidroxilados  $7\alpha$  y  $7\beta$  de la DHEA actúan a través de hipotéticos receptores nucleares (Figura 1.14) con importantes implicaciones

fisiológicas y patológicas, como por ej. en la atenuación de los procesos inflamatorios (Niro, Hennebert, 2010).



**Figura 1.14. Hipotético mecanismo molecular de acción de la Dehidroepiandrosterona y sus derivados.**

Por acoplamiento a su receptor y por mecanismos independientes de receptor [Modificado de: (Traish et al., 2011)]. MAPK = kinasa proteica activada por mitógenos; eNOS = óxido nítrico sintasa endotelial; NO = óxido nítrico; EPIA = epiandrosterona; AKT = protein kinasa B; MEK = kinasa extracelular mitogena; MEKK = kinasa kinasa extracelular mitógena; P13K = fosfatidil-inositol 3-kinasa.

Recientemente se ha informado de que la DHEA protege a las células neuronales contra la apoptosis. (Pediaditakis et al., 2015). Parece ejercer sus efectos neurotróficos interactuando directamente con los receptores de membrana TrkA (receptor quinasa de alta afinidad de las neurotrofinas; y exactamente el subtipo A) y el p75NTR. La interacción de la DHEA con receptores de factor de crecimiento nervioso (NGF) también puede ofrecer una explicación mecanicista de las múltiples acciones de la DHEA en otros sistemas biológicos periféricos que expresan receptores de NGF, tales como

los sistemas inmunológico, reproductivo, y cardiovascular (Lazaridis et al., 2011).

### 1.5.3. Dehidroepiandrosterona como modulador de la función endotelial.

La DHEA actúa estimulando la expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), con aumento del flujo debido a vasodilatación, reduciendo la producción del inhibidor-1 de la activación de plasminógeno (PAI-1), estimulando la proliferación endotelial, reduciendo la adhesión de monocitos y la producción de radicales libres oxigenados, restaurando la sensibilidad a la insulina y mejorando la disponibilidad de glucosa (Liu and Dillon, 2004, Liu et al., 2008, McNelis et al., 2013, Williams et al., 2013).

Distintos estudios clínicos han demostrado que la DHEA mejora la función endotelial en varones con hipercolesterolemia (Kawano et al., 2003) y en mujeres menopáusicas (Williams et al., 2004), inhibe la inflamación vascular (Altman et al., 2008), y reduce la incidencia de factores de riesgo de cardiopatía isquémica en varones (Feldman et al., 2001) Por otro lado, un descenso de la DHEA-S se ha correlacionado con la insuficiencia cardíaca congestiva (Jankowska et al., 2006). La DHEA disminuye los marcadores de riesgo vascular pudiendo proteger en consecuencia contra las enfermedades cardiovasculares (Dumas de la Roque et al., 2010, Huerta-Garcia et al., 2012).

Algunos estudios sugieren que la DHEA se asocia a un descenso de mortalidad en ambos sexos (Ohlsson et al., 2011, Shufelt et al., 2010), mejoría de la capacidad física en mujeres debilitadas (Voznesensky et al., 2009) y que mejora la disfunción sexual en ambos sexos (Panjari et al., 2009). En estudios preclínicos y clínicos se ha demostrado que la DHEA reduce o previene la progresión de la aterosclerosis (Wang et al., 2011a), mejora la respuesta inflamatoria (Hennebert, Pelissier, 2008) y ejerce un efecto antiproliferativo (Sandra et al., 2012) en distintos modelos experimentales.

La eNO tiene funciones beneficiosas sobre la función vascular, entre ellas estimula el crecimiento de las células endoteliales, reduce la migración y el crecimiento de fibras de musculatura lisa e inhibe la agregación de leucocitos. La DHEA estimula la expresión y la actividad del la eNOS,

ejerciendo un efecto anti-inflamatorio en endotelio, que incluye la reducción de la producción de radicales libres oxigenados (ROS) (Barkhausen et al., 2006, Gutierrez et al., 2007). Su aporte exógeno parece tener un importante potencial como protector cardiovascular tanto en modelos animales como en el ser humano (Williams, Dawood, 2004), que es independiente del ejercido por estrógenos o andrógenos (Liu and Dillon, 2004, Wang, Hao, 2011a).

#### 1.5.4. Dehidroepiandrosterona como modulador de la inmunidad celular y como anti-inflamatorio.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), producido por monocitos y macrófagos, participa en la respuesta inmune e interviene en la patogenia de enfermedades autoinmunes e infecciosas. La DHEA, como regulador de la función macrófaga, puede proteger contra las infecciones por ej. al inhibir la producción de interleukina-6 (IL-6) y de TNF- $\alpha$  (Altman, Motton, 2008). Por otro lado, la concentración de distintos marcadores inflamatorios, como el amiloide A sérico y la proteína reactiva C, mantiene una correlación inversa con la concentración de DHEA-S y no con la de cortisol (Sondergaard et al., 2002). Las concentraciones de DHEA y cortisol, que ejercen efectos contrapuestos sobre la inmunidad innata (la DHEA la incrementa, el cortisol la disminuye), experimentan una evolución opuesta conforme avanza la edad (Bauer et al., 2009): La proporción cortisol/DHEA aumenta con la edad, con probables efectos deletéreos sobre la inmunidad e inflamación (Butcher et al., 2005). Distintas investigaciones sugieren que las enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple pueden estar asociados con la disminución de los niveles de DHEA (2001).

La DHEA es un neuroesteroide con actividad antiglucocorticoidea (Kasperska-Zajac, 2010), por lo que el desbalance en la ratio cortisol/DHEA puede participar en la fisiopatología de la patología psiquiátrica relacionada con el estrés (Garner et al., 2011). El aumento de la ratio cortisol /DHEA mantiene una correlación positiva con las distintas causas de mortalidad, al igual con la incidencia de síndrome metabólico (Phillips et al., 2010) y el deterioro cognitivo (Kalmijn et al., 1998).

Mediante el descenso de la expresión de TNF- $\alpha$ , la DHEA/DHEA-S: 1) reduce la respuesta inflamatoria vascular (Altman, Motton, 2008), 2) mejora la resistencia a la insulina (Kimura et al., 1998), 3) reduce la mortalidad en el choque por endotoxinas (Danenberg et al., 1992). Además, junto con sus derivados hidroxilados 7 $\beta$ , reduce la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo en la colitis experimental (Hennebert, Pelissier, 2008) y en el asma (Kasperska-Zajac, 2010).

Los glucocorticoides inhiben la secreción de DHEA y los pacientes tratados con glucocorticoides tienen menores concentraciones de DHEA, efecto que aumenta con la edad (Valenti et al., 2009); habiendo datos acerca de que el tratamiento con DHEA pueda ser seguro y efectivo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Andus et al., 2003) y en el LES (Overman et al., 2012), combinado con el tratamiento habitual.

Por otro lado, múltiples aspectos de la diabetes (sobre todo la tipo 2) comportan un estado proinflamatorio crónico. La toxicidad por glucosa puede conllevar a un incremento de la peroxidación lipídica y del estrés oxidativo, al igual que en los procesos inflamatorios crónicos, pudiendo ejercer la suplementación con DHEA un efecto protector (Huerta-Garcia, Ventura-Gallegos, 2012).

#### 1.5.5. Dehidroepiandrosterona y enfermedad cardiovascular.

Además de por sus efectos propios, la conversión de DHEA en testosterona o estradiol también puede contribuir a la fisiología del sistema vascular, y su descenso conforme avanza la edad participar en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular (Jones and Saad, 2009, Traish and Kypreos, 2011).

Una concentración baja de DHEA (<1.27 ng/mL) es predictora de riesgo cardiovascular y de peor pronóstico, independiente del perfil lipídico (Feldman, Johannes, 2001, Jankowska, Biel, 2006). Contra la suposición de que la concentración de DHEA simplemente refleje un epifenómeno de dichas patologías, tanto la propia hormona como sus derivados han demostrado un

efecto protector del sistema cardiovascular en animales (Wang, Hao, 2011a), y humanos (Jesse et al., 1995).

La reducción de la aterosclerosis mediada por DHEA no se debe a cambios en el perfil lipídico (Hayashi et al., 2000), y podría estar mediado por la inducción de la expresión del gen de la adiponectina (Karbowska and Kochan, 2005), mayor secreción de adiponectina por los adipocitos (Perez-de-Heredia et al., 2008) y por el menor grado de inflamación (Homma et al., 2008). La DHEA reduce la grasa corporal (Karbowska and Kochan, 2012).

La menor concentración de las hormonas anabólicas en general, que ocurre al inicio de los cuadros cardiovasculares y que se incrementa con el envejecimiento, es un potente marcador de mal pronóstico, independiente de los marcadores tradicionales (Karbowska and Kochan, 2005). El déficit de DHEA-S es un marcador independiente de riesgo y de mortalidad cardiovascular (Barrett-Connor et al., 1986, Feldman, Johannes, 2001).

#### 1.5.6. Dehidroepiandrosterona y composición corporal, metabolismo óseo y piel.

Aunque el tratamiento con DHEA a corto plazo no induce cambios significativos en la composición corporal (Jedrzejuk et al., 2003), distintos estudios han mostrado que la ingesta a largo plazo induce un descenso del contenido graso (Karbowska and Kochan, 2012) incluyendo la grasa abdominal visceral, aumento de la fuerza muscular y descenso de peso, además de un aumento de la sensibilidad a la insulina (de Heredia et al., 2009, Flynn et al., 1999). El efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea (BMD) (Jankowski et al., 2006) parece parcialmente mediado por el efecto de andrógenos y estrógenos sobre los osteoblastos (Takayanagi et al., 2002, Wigal et al., 2005).

La DHEA facilita la proliferación e inhibe la apoptosis de los osteoblastos, por intermedio de la protein-kinasa mitógena, lo que sugiere la intervención de un receptor específico para DHEA (Wang et al., 2007).

La DHEA mejora la hidratación y aumenta la producción de sebo por la piel, con incremento de la producción de pro-colágeno; y de metaloproteasa 1,

con sobreexpresión de su inhibidor tisular. En aplicación tópica la DHEA atenúa el descenso de la cicatrización asociado a la edad (Nouveau et al., 2008), por conversión a estrógeno y acoplamiento a su receptor (Mills et al., 2005).

#### 1.5.7. Dehidroepiandrosterona y función sexual.

Los pacientes con disfunción eréctil tienen una menor concentración de DHEA-S, en correlación inversa con la intensidad de los síntomas (O'Donnell et al., 2006). El tratamiento con DHEA mejoró todos los parámetros del trastorno así como distintas medidas de interés sexual, tanto en mujeres como en hombres (Schmidt et al., 2005). En mujeres, el tratamiento sustitutivo con DHEA también se asocia a mejoría de todos los parámetros de función sexual, habiéndose propuesto que dicho tratamiento debe ser parte integrante del tratamiento de la insuficiencia suprarrenal. En mujeres menopáusicas una baja concentración de DHEA-S se correlaciona con los síntomas de disfunción sexual, a diferencia de la testosterona (Munarriz et al., 2002), aunque algunos estudios no encuentran una mejoría significativa (Panjari, Bell, 2009).

La mayoría de los dominios de valoración de la función sexual están influenciados por la testosterona circulante, razón por la cual hay que medir conjuntamente las concentraciones basales de testosterona y de DHEA cuando se investiga la implicación del descenso de DHEA sobre la función sexual.

#### 1.5.8. Dehidroepiandrosterona, depresión y neuroprotección.

Como hemos referido previamente, aunque la DHEA es el esteroide adrenocortical más abundante, también es sintetizado de modo independiente por el cerebro (Stoffel-Wagner, 2003). Tanto la DHEA como la DHEA-S modifican la función cerebral, de un modo extenso y complejo. A modo de ejemplo, la DHEA aumenta de modo significativo la despolarización de las neuronas serotoninérgicas (Robichaud and Debonnel, 2004) y también participa en la liberación anómala de glutamato en el cortex prelímbico que se ha relacionado con cuadros de ansiedad y depresión (Dong et al., 2009). Recientemente se ha implicado también en el trastorno de pánico,



trastorno de estrés postraumático (Brambilla et al., 2005, Kellner et al., 2010, Michikawa et al., 2013, Spivak et al., 2000), trastornos de la conducta alimentaria (Monteleone et al., 2001) y en el Trastorno obsesivo compulsivo (Erbay and Kartalci, 2015). Una base celular que podría subyacer al efecto antidepresivo de los neuroesteroides como la DHEA, por ejemplo en mujeres con trastornos afectivos, es la observación de que la DHEA-S inhibe la liberación de glutamato estimulada por 5-HT en células piramidales prelímbicas, y modula tanto la liberación de DA como la actividad de esta última a nivel de receptores, efecto que tendría una significativa variabilidad dosis dependiente y regional (Perez-Neri et al., 2008). Las múltiples vías de señalización en las que participa la DHEA (Yadid et al., 2010) quedan de manifiesto por las diferentes respuestas fisiológicas sobre la neurotransmisión en las vías de DA, glutamato, 5-HT y GABA. Además de sus acciones genómicas en el SNC. La DHEA incrementa la expresión y la transcripción mediada por los receptores androgénicos (Lu et al., 2003), de modo independiente del efecto ejercido por sus metabolitos.

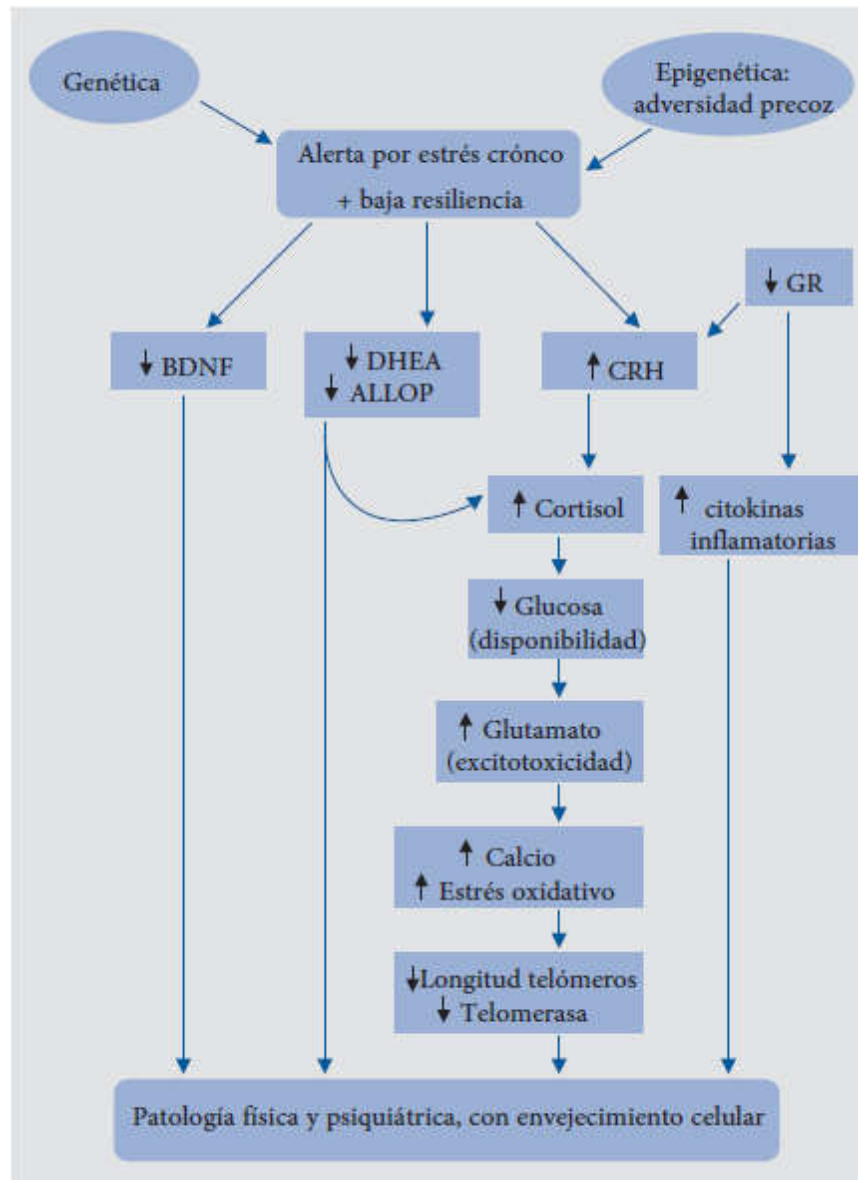
Tanto la DHEA como la DHEA-S están disminuídas en la depresión (Assies et al., 2004), su concentración sigue una correlación inversa con la incidencia de síntomas depresivos (Michael et al., 2000) y el aporte exógeno mejora los síntomas de depresión y ansiedad (Alkatib et al., 2009, Schmidt, Daly, 2005).

En modelos animales el efecto antidepresivo de la DHEA se relaciona con su modulación negativa de los receptores GABA-A (Genud et al., 2009), con una magnitud similar al tratamiento antidepresivo estándar, con respuesta dosis-dependiente, aunque con una ventana terapéutica menor. En dichos modelos se observó además una expresión diferencial de la subunidad delta del receptor GABA-A en el área tegmental central mesolímbica. La citada subunidad participa en la respuesta a los neuroesteroides. Además, la DHEA disminuye la inhibición, mediada por el receptor GABA-A, de las neuronas serotoninérgicas (Gartside et al., 2010), mientras que uno sus metabolitos, la androsterona tiene el efecto opuesto.

Además de participar en la fisiopatología de la depresión, la DHEA (junto con sus metabolitos) ejerce propiedades neuroprotectoras (Charalampopoulos et al., 2006, Gravanis et al., 2012). A modo de ejemplo, la 7 $\beta$ -OH-epiandrosterona protege contra el daño por hipoxia en modelos experimentales, siendo más eficaz su isómero beta que el alfa (Pringle et al., 2003); así como algunos derivados protegen contra la apoptosis (Calogeropoulou et al., 2009).

Otros posibles mecanismos terapéuticos tienen asimismo una base experimental. Por ejemplo, los análogos de la DHEA inducen una mejoría de las lesiones en un modelo de lesión cerebral traumática, tanto en variables cognitivas como en habilidades motoras, posiblemente por una menor formación de cicatrices y por incremento de la regeneración y crecimiento neurítico (Malik et al., 2003).

La propia DHEA estimula el crecimiento de células madre neurales humanas, sugiriendo su participación en la neurogénesis y en la supervivencia neuronal (Suzuki et al., 2004), además de ejercer una protección parcial contra el daño por hipoxia-reperfusión y es un potente inhibidor de la liberación de citocromo c que es un evento precoz en la génesis de la apoptosis (Morin et al., 2002). Su efecto protector contra el envejecimiento neural puede explicar la correlación negativa entre la concentración de DHEA-S y los parámetros de discapacidad física (Figura 1.15) (Haren et al., 2007), con mejoría de la función cognitiva y enlentecimiento del deterioro de la actividad física (Yamada et al., 2010). La DHEA y sus metabolitos también se han implicado en los mecanismos de la percepción dolorosa (Kibaly et al., 2008) y en la homeostasis neuronal del sodio protegiendo contra la isquemia (Cheng et al., 2008).



**Figura 1.15.** Factores que interactúan incrementando la probabilidad de padecer una patología física y en el envejecimiento acelerado a nivel celular.

Wolkowitz,OM et al. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13:25-39 (Wolkowitz et al., 2011).

#### 1.5.9. Dehidroepiandrosterona, fragilidad y mortalidad.

Una concentración descendida de DHEA se ha asociado a un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas (Shufelt, Bretsky, 2010), incluso tras ajustar por múltiples factores de riesgo. La suplementación con DHEA en mujeres frágiles induce un aumento de la fuerza y de la capacidad física obtenidas en un programa de ejercicio físico (Kenny et al., 2010), mientras que el descenso progresivo de la DHEA-S se asocia a mayor mortalidad (Cappola et al., 2009a).

Una baja concentración de DHEA /DHEA-S (en el cuartil 1 vs cuartiles 2-4) se asocia a una mayor probabilidad de muerte por todas las causas (Ohlsson et al., 2010) sugiriendo que el descenso con la edad en la concentración de hormonas anabólicas (T, DHEA, e IGF-1) sea un potente predictor independiente de mortalidad en los varones de mayor edad.

Más aún, las deficiencias hormonales múltiples en mayor medida que el déficit aislado de una hormona anabólica, se considera un biomarcador potente del estado de salud en varones conforme envejecen. Además, los cambios en las hormonas anabólicas aumentan la fragilidad (Maggio et al., 2007) y facilitan el deterioro cognitivo (Maggio et al., 2012) (Maggio et al., 2014). Se ha investigado la interrelación entre IGF-1, DHEA-S, T libre, y el estado de fragilidad, y el déficit de hormonas anabólicas (Cappola et al., 2009b) es un potente predictor del estado de fragilidad, sugiriéndose la participación de la disfunción endocrina en el síndrome de fragilidad (Xue, 2011).

#### 1.5.10. Dehidroepiandrosterona y Enfermedades neurodegenerativas.

Una serie de condiciones neurodegenerativas se han asociado con una menor producción o acción de DHEA y NGF (Capsoni et al., 2000, Weill-Engerer et al., 2002). Los estudios en animales sugieren que el NGF puede revertir o ralentizar la progresión de la atrofia colinérgica de la enfermedad de Alzheimer (Capsoni, Ugolini, 2000). Además, los efectos neurotróficos del NGF en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple (Shimoke and Chiba, 2001, Villoslada et al., 2000) apoyan su potencial como un prometedor agente neuroprotector. Sin embargo, el uso de NGF en el tratamiento de estas condiciones está limitado, debido a su pobre permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Puesto que la DHEA también ejerce propiedades neuroprotectoras en algunos de estos modelos animales (Belanger et al., 2006, Du et al., 2001), tal y como hemos comentado antes, los análogos sintéticos de la DHEA, privados de efectos endocrinos, pueden representar una nueva clase de agonistas de los receptores de NGF capaces de atravesar

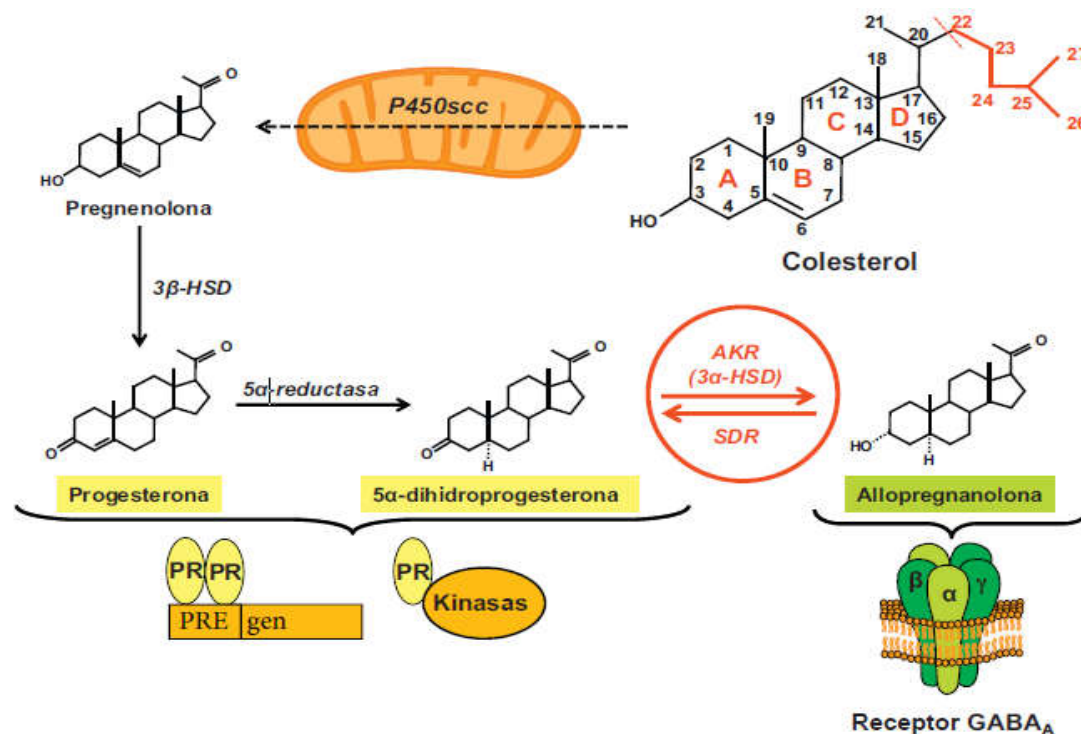
la barrera hematoencefálica y con propiedades neuroprotectoras. Recientemente se ha informado de la síntesis de 17-espiro-análogos de DHEA, con fuertes propiedades anti-apoptóticas y neuroprotectoras, privado de efectos endocrinos, que están siendo probados por su capacidad para unirse y activar los receptores de NGF (Lazaridis, Charalampopoulos, 2011).

#### 1.6. Allopregnanolona.

La Allopregnanolona (3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnanolona o 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tetrahidroprogesterona; THP o THPROG) es un neuroesteroide prototípico presente en la sangre y a nivel encefálico. Es un metabolito de la progesterona y, como ya se ha comentado en varias ocasiones, un modulador potente de los receptores GABA-A. La ALLOP, al igual que otros neuroesteroides activos sobre el receptor GABA-A (Duskova et al., 2009) como la THDOC (3 $\alpha$ ,21-dihydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one), ejercen una modulación positiva sobre todas las isoformas del receptor GABA-A, presentando una mayor potencia aquellas isoformas que contienen la subunidad  $\delta$ . La ALLOP tiene propiedades farmacológicas similares a otros moduladores positivos de los receptores GABA-A, incluyendo su actividad ansiolítica y anticonvulsivante (Herd et al., 2007, Reddy and Rogawski, 2012).

##### 1.6.1. Biosíntesis de Allopregnanolona.

La biosíntesis de ALLOP se inicia mediante la conversión de la progesterona en 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona mediante la 5 $\alpha$ -reductasa tipo I. Posteriormente, las isoenzimas de la 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide oxidoreductasa isoenzimas (también denominada como 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa) convierten este metabolito en ALLOP (Figura 1.16). La ansiedad y la depresión son efectos secundarios habituales de los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa como el finasteride y el dutasteride, que se creen debidos a que bloquean la producción endógena de ALLOP. Los epímeros 5 $\beta$  de este compuesto tienen propiedades similares a la ALLOP, y el análogo 3 $\beta$ -metilo (ganaxolona), se está ensayando en el tratamiento de la epilepsia y de otros trastornos como se ha señalado previamente. La ALLOP puede ejercer como anticonvulsivante endógeno y puede intervenir en la epilepsia catamenial (Reddy, 2009).



**Figura 1.16. Biosíntesis de los progestágenos.**

En la molécula de colesterol se numeran los 27 carbonos del núcleo esterano, sus grupos funcionales y los 6 carbonos de la cadena lateral (en rojo), que son característicos de los esteroides. El colesterol se convierte en pregnenolona en la mitocondria mediante la pérdida de la cadena lateral debido al citocromo P450scc. La pregnenolona resultante pasa a progesterona por la actividad enzimática de las 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasas (3β-HSD). La conversión de la progesterona en 5α-dihidroprogesterona es catalizada por una de las dos isoformas de la 5α-reductasa.

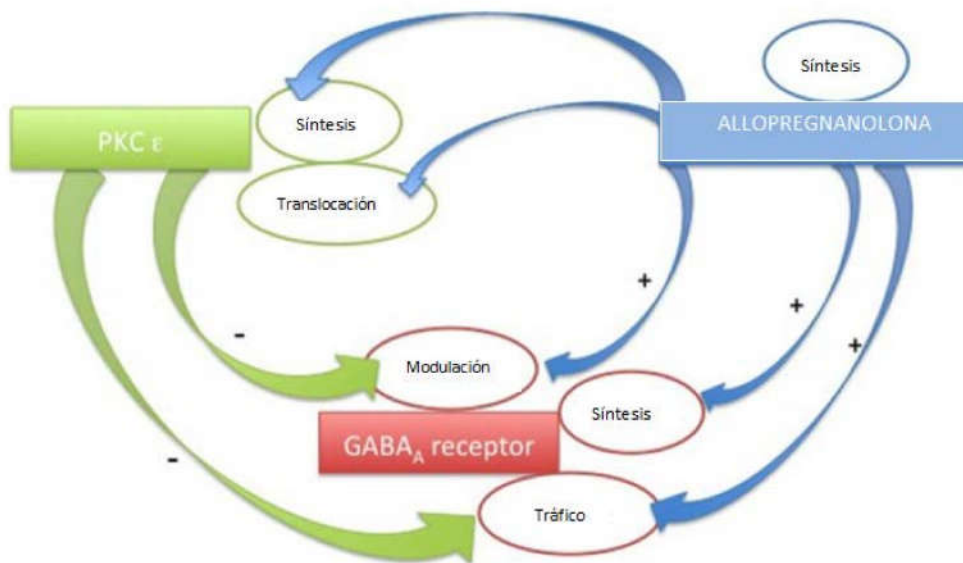
Tanto la progesterona como la 5α-DHP se unen a los receptores intracelulares de progesterona (PR) que están encargados de regular la transcripción génica en el núcleo de la célula o que interactúan con las quinasas y con los componentes de las vías de señalización intracelular en los compartimentos extranucleares. La 5α-DHP se puede metabolizar hacia ALLOP por la actividad de las aldo-cetoreductasas (ARK; 5α-HSD= 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa). Debido a su grupo hidroxilo en posición C3, la ALLOP carece de afinidad por los receptores intracelulares de progesterona, y en cambio posee una potente modulación alostérica de los receptores GABA-A. No obstante, la ALLOP puede activar la transcripción génica vía PR tras ser reconvertida en 5α-dihidroprogesterona por la actividad de las deshidrogenasas / reductasas de cadena corta (SDR), (Schumacher et al., 2014).

### 1.6.2. Mecanismos celulares y moleculares de acción de la Allopregnanolona.

Como se ha mencionado ya, la ALLOP, al igual que fármacos anestésicos y sedantes, posee una potente modulación alostérica de los

receptores GABA-A (Westergard et al., 2015). Además, puede activar la transcripción génica vía receptores intracelulares de progesterona tras ser reconvertida en  $5\alpha$ -dihidroprogesterona por la actividad de las deshidrogenasas / reductasas de cadena corta, (Schumacher, Mattern, 2014). Cuenta también con acciones a través de receptores NMDA. Se ha identificado una nueva familia de receptores de membrana de la progesterona (mPRs) (Frye et al., 2014). Además de sobre receptores de membrana interviene a nivel del receptor nuclear y del receptor xenobiótico de pregnano (PXR), lo que apoya sus efectos en el área tegmental ventral del mesencéfalo (VTA) y su participación en el comportamiento sexual.

Estudios recientes también han descrito su relación con el BDNF, glutamato (Kim et al., 2011), dopamina, los opiáceos, la oxitocina, y los canales de calcio (Bali and Jaggi, 2014, Park et al., 2011).



**Figura 1.17.** Esquema de los posibles efectos cruzados entre PKC- $\epsilon$  y la Allopregnanolona en los receptores GABA-A.

La proteína quinasa C (PKC), al igual que la Allopregnanolona, es un potente modulador de los receptores GABA-A, pudiendo presumiblemente entremezclarse sus efectos (Figura 1.19). Además varias isoformas de PKC (como la PKC- $\epsilon$ ) son capaces de fosforilar el receptor GABA-A, produciendo diferentes efectos funcionales (Puia et al., 2015).

### 1.6.3. Allopregnanolona y neurogénesis.

La ALLOP induce la neurogénesis, habiéndose demostrado que revierte los déficits proliferativo y cognitivo en un modelo de la enfermedad de Alzheimer (Wang et al., 2010a).

Recientemente se ha descubierto que la glándula pineal produce activamente neuroesteroides de novo a partir del colesterol en animales de experimentación (Haraguchi, Hara, 2012a, Hatori, Hirota, 2011, Tsutsui, 2016, Tsutsui and Haraguchi, 2014), siendo la  $7\alpha$ -hidroxipregnenolona y la ALLOP los principales neuroesteroides secretados por la glándula pineal (Haraguchi, Hara, 2012b, Tsutsui, 2016, Tsutsui and Haraguchi, 2014). Un estudio reciente muestra que la ALLOP secretada por la glándula pineal previene la muerte de las células de Purkinje en el cerebelo durante el desarrollo, por la supresión de la actividad de la caspasa-3, un mediador crucial de la apoptosis, (Haraguchi, Hara, 2012a, Tsutsui, 2016) (Figura 1.19). Aunque no está claro el modo de acción de la ALLOP pineal en la supresión de la actividad de la caspasa-3 en las células de Purkinje (Tsutsui, 2016, Tsutsui and Ubuka, 2014).

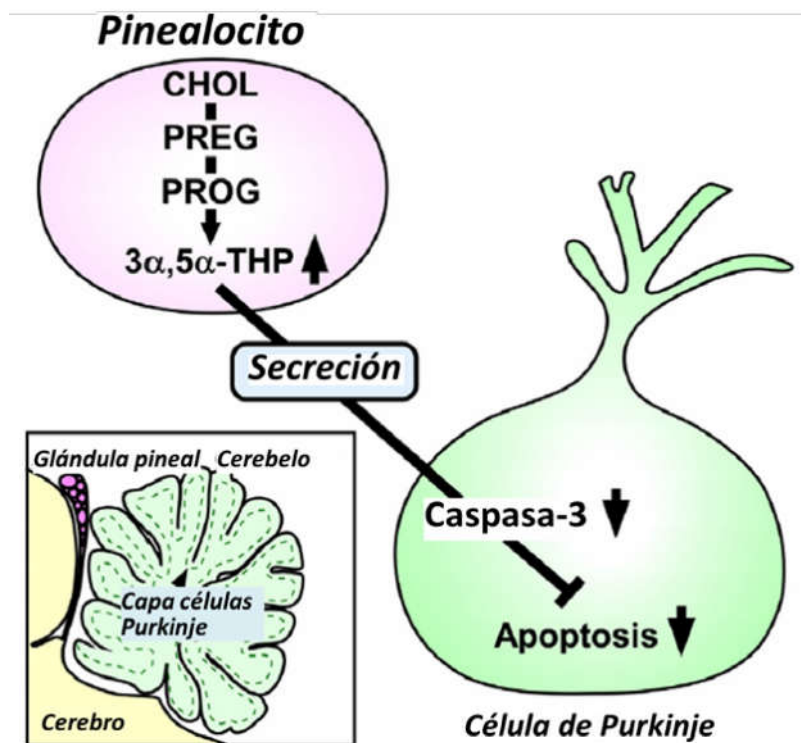


Figura 1.18. Neuroprotección por la Allopregnanolona pineal sobre supervivencia de las células de Purkinje durante el desarrollo cerebeloso.



El recuadro, abajo a la izquierda, señala la localización junto al cerebelo de la glándula pineal en el polluelo de codorniz. La ALLOP se produce en la pineal en mucha mayor cantidad que en otras regiones cerebrales, y por difusión modifica la función de las células cerebelosas de Purkinje adyacentes, impidiendo su apoptosis. La secreción pineal de ALLOP inhibe la expresión de caspasa-3 activada que facilita la apoptosis de las células de Purkinje en el cerebelo en desarrollo. Haraguchi (Haraguchi, Hara, 2012a).

La  $7\alpha$ -hidroxipregnenolona no facilita la supervivencia de las células de Purkinje, pero este neuroesteroide está implicado en la regulación de los ritmos locomotores de aves por medio del sistema dopaminérgico, tal y como muestra la Figura 1.18 (Haraguchi et al., 2012c, Hatori, Hirota, 2011, Tsutsui et al., 2008). Parece ser que el estrés agudo aumenta la síntesis de  $7\alpha$ -OH-Preg en el cerebro del tritón y que los glucocorticoides participan en la regulación de la síntesis de  $7\alpha$ -OH Preg en el cerebro. Además se ha demostrado que la  $7\alpha$ -OH-Preg aumenta las concentraciones de 5-HT en el diencefalo, y por tanto parece ser un neuroesteroide clave implicado en la inducción de la locomoción bajo estrés, aumentando las concentraciones de 5-HT (Haraguchi, Koyama, 2012c).

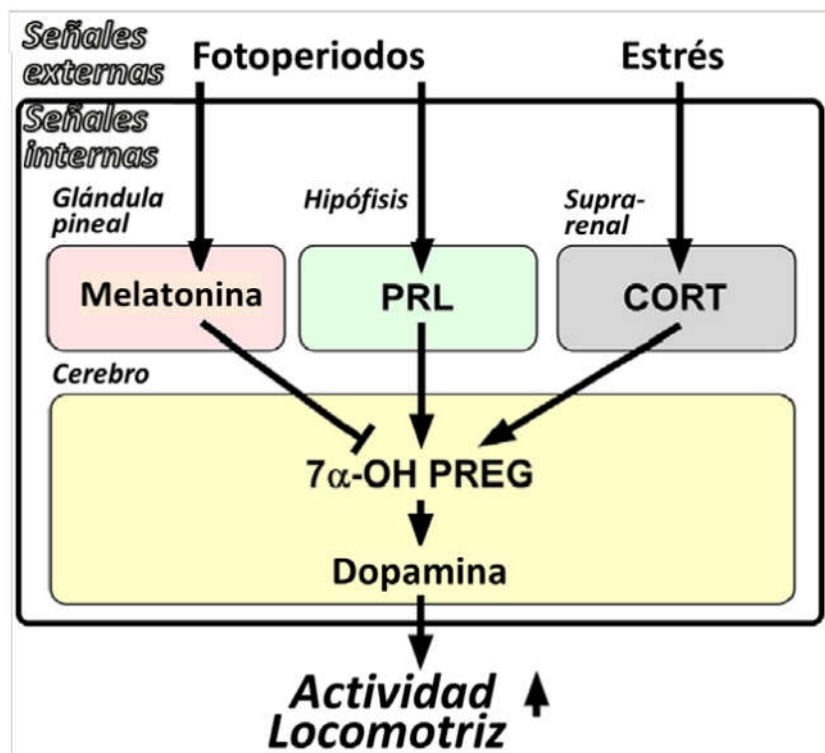


Figura 1.19. Mecanismo de acción de la  $7\alpha$ -OH-PREG cerebral en la regulación de la actividad locomotriz.

Representación esquemática del mecanismo de acción de la 7 $\alpha$ -OH-PREG cerebral en la regulación de la actividad locomotriz, así como de la participación de la melatonina, prolactina (PRL) y cortisol (CORT) sobre la regulación de la biosíntesis cerebral de 7 $\alpha$ -OH-PREG. Haraguchi et al. (2010, 2012b), Matsunaga et al. (2004a), Tsutsui et al. (2008) and K. Tsutsui, S. Haraguchi / *General and Comparative Endocrinology* (2014).

Como se comentó previamente, una alta concentración de neuroesteroides durante la gestación tardía protege al cerebro fetal de la hipoxia / isquemia y promueven el desarrollo neurológico. La supresión de la producción de ALLOP durante el embarazo conduce a la aparición de episodios de tipo convulsivo y potencia la lesión cerebral inducida por hipoxia (Hirst et al., 2016).

#### 1.6.4. Allopregnanolona y depresión postparto, ansiedad, agresividad, trastorno de estrés postraumático y aislamiento social.

Múltiples estudios han valorado la posible participación de una menor expresión de la biosíntesis de neuroesteroides en el desarrollo de los trastornos depresivos y ansiosos (Bali and Jaggi, 2014, Qiu et al., 2015a). Se ha demostrado que un descenso de ALLOP tanto en plasma como en LCR se asocia a cuadros de depresión mayor, ansiedad, disforia premenstrual, síntomas negativos de esquizofrenia o agresión en los trastornos por impulsividad. Otro estudio reciente demuestra la asociación de la elevación simultánea de ALLOP y pregnanolona en el segundo trimestre del embarazo, con la aparición de los síntomas emocionales negativos (Crowley et al., 2016)

Un estudio reciente con animales muestra también un papel crítico de ALLOP en el aislamiento social. Las similitudes entre la investigación animal y humana sugieren que el aislamiento social percibido (soledad) también puede estar asociado con una reducción en la síntesis de ALLOP (Cacioppo and Cacioppo, 2015).

La ALLOP tiene un efecto sedante, ansiolítico y anticonvulsivo (Kokate et al., 1994, Wieland et al., 1991) debido a sus acciones inhibitorias de la excitabilidad neuronal principalmente mediadas por la modulación positiva de los receptores GABA-A (Kim, Cho, 2011), pero puede, en determinadas circunstancias, inducir un comportamiento agresivo (Lofgren et al., 2013, Modol

et al., 2013). La biosíntesis de la ALLOP se ha implicado como posible factor en la etiología del trastorno por estrés postraumático (Qiu et al., 2015b).

#### 1.6.5. Allopregnanolona y la tolerancia al dolor.

Los datos preclínicos sugieren que los neuroesteroides como la ALLOP muestran propiedades analgésicas pronunciadas, y por lo tanto representan biomarcadores candidatos lógicos y dianas terapéuticas para el dolor (Naylor et al., 2015).

Parece ser que la ALLOP [al igual que el neuropéptido Y (NPY)] disminuye la reactividad de la amígdala, así como la transmisión del dolor en la médula espinal, pudiendo reducir tanto la sensibilidad al dolor como los síntomas del trastorno por estrés postraumático.

La práctica de ejercicio físico mejora la neurotransmisión parasimpática vagal y por lo tanto podría mejorar el dolor crónico. Además, podría contribuir a aumentar la capacidad de liberación de NPY y ALLOP, reduciendo la sensibilidad al dolor en el caso del dolor crónico y en el trastorno de estrés postraumático (Scioli-Salter et al., 2016).

#### 1.6.6. Allopregnanolona y las enfermedades neurodegenerativas.

Junto con mecanismos GABAérgicos, probablemente también estén implicados efectos sobre la neurogénesis, mielinización, neuroprotección, así como efectos reguladores sobre el eje HHA. Aparte de los neuroesteroides naturales y de sus análogos, otra diana potencial comentada previamente es la TSPO, un eslabón importante en la neurosteroidogénesis, puesto que facilita la entrada de colesterol en la mitocondria, alguno de cuyos ligandos tiene propiedades ansiolíticas junto con un perfil favorable de efectos secundarios (Schüle et al., 2014). Algunos ligandos de la TSPO pueden ser útiles como marcadores de inflamación cerebral al ser capaces de detectar la activación de la microglía / macrófagos (Schule et al., 2013). Los ligandos de la TSPO también parecen participar en la modulación del dolor neuropático (Harhausen et al., 2013).

La evidencia preclínica para la eficacia terapéutica de ALLOP incluye varias enfermedades neurológicas como el Alzheimer, enfermedad de

Parkinson, Esclerosis múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, neuropatía diabética, el estado epiléptico, y la lesión cerebral traumática (Irwin et al., 2014)

La recuperación mediante ALLOP de determinados circuitos neurobiológicos para cambiar el curso debilitante de las enfermedades neurodegenerativas es de suma importancia. Esta regeneración requiere la generación de nuevas células que son capaces de diferenciarse en tipos específicos de neuronas y la modificación del medio local apropiado para la integración de estas nuevas neuronas en los circuitos neuronales. La ALLOP parece estar implicada en estos dos procesos, y por lo tanto, es un agente neurotrófico potencial. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es una de las principales características patológicas de la enfermedad de Parkinson y también en, al menos, un subconjunto de pacientes de Alzheimer. Por lo tanto, la regeneración de las neuronas de DA en el tracto nigroestriatal es crucial para estas enfermedades neurodegenerativas y aquí juega un papel clave la ALLOP, pues múltiples estudios muestran que puede aumentar el número de células totales y de las neuronas dopaminérgicas (Wang, 2014).

El estrés crónico en diversas formas aumenta el riesgo de disfunción cognitiva, demencia y enfermedad de Alzheimer. Si bien la patogénesis subyacente de estos hallazgos es desconocida, un creciente número de evidencias sugiere que un aumento crónico en los niveles de neuroesteroides como la ALLOP es parte del mecanismo (Bengtsson et al., 2016).

En la enfermedad de Parkinson la ALLOP interviene en la neurogénesis de la sustancia negra, en la mejora funcional del control motor (Adeosun et al., 2012) y modula la liberación de DA (Rouge-Pont et al., 2002) (Irwin, Solinsky, 2014). Otros estudios han demostrado que la falta de ALLOP tienen un papel importante en su desarrollo, contando con una propiedad pro-cognitiva en esta patología (Nezhadi et al., 2016).

Otros estudios han valorado el papel de la ALLOP en pacientes con Esclerosis múltiple, encontrando que la concentración de ALLOP es significativamente más baja en pacientes de sexo femenino respecto al masculino del mismo grupo (Orefice et al., 2016). Se ha determinado su participación en la oligogénesis (Garay et al., 2012, Schumacher, Mattern,

2014), la neurogénesis (Gago et al., 2004, Ghoumari et al., 2003), papel citoprotector (Noorbakhsh et al., 2014), promielinización (Melcangi et al., 1999, Noorbakhsh et al., 2011), acción anti-inflamatoria (Noorbakhsh, Ellestad, 2011), reducción en la gravedad de la enfermedad (Noorbakhsh, Ellestad, 2011) y su actuación como modulador de la función inmune innata en esta patología (Noorbakhsh, Baker, 2014).

La acumulación masiva de beta amiloide (A $\beta$ ) se ha implicado como un acontecimiento fundamental en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Los mecanismos subyacentes de la neurotoxicidad inducida por A $\beta$  incluyen la generación de radicales libres oxigenados, inflamación y pérdida de neuronas. La ALLOP ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras in vivo e in vitro (Qian et al., 2015).

En un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, la ALLOP induce la neurogénesis, oligodendrogenesis, la generación de la sustancia blanca y la homeostasis del colesterol, reduciendo simultáneamente el  $\beta$ -amiloide y la neuroinflamación. Además, activa vías de señalización y la expresión de genes necesarios para la regeneración de las células madre neurales y su diferenciación en neuronas (Brinton, 1994, 2013, Irwin, Solinsky, 2014, Irwin et al., 2011, Lo et al., 2014, Singh et al., 2011, Wang et al., 2010b).

En cuanto a la Enfermedad de Nieman Pick tipo C, múltiples estudios muestran que la ALLOP aumenta de la supervivencia, mejora la tasa de control motor descendida, aumenta de la supervivencia neuronal, disminuye la acumulación de colesterol (Griffin et al., 2004) e interviene reduciendo el estrés oxidativo (Zampieri, Mellon, 2009).

En el Síndrome X frágil la ALLOP interviene mejorando los impedimentos funcionales eléctricos in vitro de neuronas a partir de un modelo de ratón de la enfermedad (Cao et al., 2012).

En la neuropatía diabética la ALLOP induce una disminución de la expresión de los mediadores de la apoptosis, aumento de umbral de nocicepción (Afrazi et al., 2014), aumento de la velocidad de la conducción nerviosa, y la restauración de la densidad de fibras nerviosas intra-epidérmico (Leonelli et al., 2007).

En la lesión cerebral traumática ejerce un efecto antiinflamatorio (VanLandingham et al., 2007), neuroprotector (Sayeed et al., 2009) y anti-convulsivo (Rogawski et al., 2013).

#### 1.6.7. Allopregnanolona, el trastorno disfórico premenstrual y la epilepsia catamenial.

La ALLOP a través de la activación y / o potenciación de los receptores GABA-A presinápticos parece afectar la excitabilidad del giro dentado, contribuyendo así algunas condiciones patológicas tales como epilepsia catamenial y el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), (Kim, Cho, 2011).

El TDPM es una condición que afecta a un 3-8% de las mujeres en edad fértil, con una recurrencia cíclica de síntomas debilitantes del estado de ánimo que se limita a la fase lútea del ciclo menstrual (Timby et al., 2016). Debido a que la ALLOP es un metabolito de la progesterona, las concentraciones endógenas varían durante la fase menstrual en mujeres premenopáusicas, con bajas concentraciones en la fase folicular y altas concentraciones en la fase lútea (Zheng, 2009).

Cambios en los niveles de los neuroesteroides durante la fase lútea del ciclo menstrual pueden precipitar los síntomas afectivos negativos (Bäckström et al., 2014, Martínez et al., 2016). Además, en estos pacientes existe una discordancia aparente entre la sensibilidad a diazepam y ALLOP con disminución de la sensibilidad a diazepam, mientras que se aumenta la sensibilidad a la ALLOP (Bäckström, Bixo, 2014). Los resultados sugieren una alteración de la sensibilidad a ALLOP en pacientes del síndrome disfórico premenstrual. (Timby, Backstrom, 2016). Además, una concentración estable de ALLOP desde la fase folicular a la fase lútea del ciclo menstrual, consegida mediante el bloqueo de la conversión de la progesterona a su metabolito 5 $\alpha$  reducido, mitiga los síntomas en el TDPM (Martínez, Rubinow, 2016).

#### 1.6.8. Allopregnanolona y la disminución del estrés oxidativo.

La ALLOP y otros neuroesteroides (progesterona, estradiol, estrona, testosterona, 3 $\alpha$ -androstano diol y DHEA), son capaces de mejorar la actividad

bioenergética en las células neuronales mediante el aumento de los niveles de ATP, el potencial de membrana mitocondrial y la respiración mitocondrial basal. Además, modulan la homeostasis redox mediante el aumento de la actividad antioxidante (Grimm et al., 2014).

#### 1.6.9. Allopregnanolona y otros procesos.

La ALLOP se ha relacionado con el síndrome de ovario poliquístico (SOP), pues hay evidencia de que los circuitos GABAérgicos están involucrados en el aumento de la frecuencia de pulsos de LH en pacientes con SOP (Moore et al., 2015). Un estudio reciente muestra que las mujeres con SOP presentan concentraciones basales de ALLOP elevadas en comparación con los controles de la fase folicular y que todas las mujeres con sobrepeso (SOP y controles) son menos sensibles a la ALLOP que los controles de peso normal (Hedstrom et al., 2015).

La ALLOP es un potente inductor de la ingesta y del aumento de peso, como se ha demostrado en roedores (Holmberg et al., 2013). Se ha encontrado que las concentraciones séricas de ALLOP son más altas en los individuos obesos (hombres y mujeres) que en los controles de peso normal (Menozzi et al., 2002, Monteleone et al., 2003, Predieri et al., 2007a). Parece que la ALLOP puede ser uno de los factores endógenos implicados en el aumento de peso, especialmente cuando la dieta es rica en grasa (Holmberg et al., 2015). El nivel de ALLOP en mujeres se incrementa en la fase lútea del ciclo menstrual, fase en la que la ingesta de alimentos es elevada y los atracones de comida son más frecuente (Barr et al., 1995, Johnson et al., 1994, Klump et al., 2008, Nyberg et al., 2007).

Como señalamos previamente, en la encefalopatía hepática se han indicado aumentos significativos en las concentraciones de ALLOP en el tejido cerebral postmortem de pacientes cirróticos con EH (Butterworth, 2016).

La ALLOP ha demostrado ser dosis dependiente en relación tanto con la dopamina como de la liberación de GABA-A (Zheng, 2009). Dado que tanto la DA como el GABA-A juegan un papel importante en los procesos de recompensa asociados con el comportamiento en el abuso de drogas, la ALLOP puede modificar la respuesta a la nicotina (Anker and Carroll, 2010).

Parece estar relacionada con el estado cardiovascular y físico subjetivo durante la abstinencia aguda, así como con la respuesta cognitiva a la nicotina (Allen et al., 2015). A modo de ejemplo, en relación con el aspecto fisiológico de la respuesta de la nicotina, se ha demostrado que la ALLOP tiene una correlación positiva con la presión arterial diastólica (Childs et al., 2010).

Además, la ALLOP puede ser útil como potencial diana terapéutica para la prevención de daño en la retina inducida por la presión en el glaucoma (Ishikawa et al., 2014) y se ha relacionado también con el síndrome de Rett en experimentación animal (Jin et al., 2013).





# JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 2.1. Justificación

Tras la obesidad y el asma, el TDAH es la patología pediátrica crónica más prevalente, como cuadro primario o asociado a otras patologías, no conociéndose adecuadamente el perfil de pacientes respondedores a fármacos.

El diagnóstico del TDAH es clínico y basado en distintas escalas, en niños que cumplen los criterios del DSM-IV / CIE9. En nuestro entorno, es muy utilizada la versión española del test de Conner, traducido y validada por Farré y Narbona.

El SDQ (Escala de Capacidades y Dificultades, de J. Goodman) ofrece una valoración complementaria y permite obtener subescalas para síntomas depresivos (SD), comportamiento (PCond), concentración (H), problemas con compañeros (PComp), y prosocial (PS), junto a otras percepciones paternas. El SDQ-Cas está de libre disposición en la web.

El TDAH suele asociarse a múltiples patologías, que se clasifican como comórbidas, y para las que es importante establecer su presencia y/o establecer un diagnóstico diferencial. Los síntomas depresivos están presentes en un elevado porcentaje de los niños con TDAH ya al diagnóstico o en algún momento evolutivo, y pueden condicionar la opción terapéutica farmacológica y/o la respuesta al tratamiento. El Cuestionario de Depresión Infantil ofrece una valoración de la presencia de síntomas depresivos, que puede ser divididas en dos subpuntuaciones: Disforia y Autoestima negativa.

Se ha establecido la utilidad y eficacia del tratamiento farmacológico del TDAH, siendo los psicoestimulantes (fundamentalmente el MF) la primera opción terapéutica, debiendo ensayarse la atomoxetina (fármaco no estimulante) como segunda opción en caso de fracaso terapéutico.

Los pacientes TDAH tratados con estimulantes experimentan con frecuencia anorexia que puede repercutir en pérdida de peso y enlentecimiento

pondoestatural. Otros efectos secundarios frecuentes son epigastralgia y el trastorno de inducción del sueño.

A pesar de la contrastada eficacia del tratamiento aún desconocemos las bases neuroendocrinas que sustentan dicha eficacia, desconociéndose además el perfil clínico de los pacientes respondedores, y si los cambios neuroendocrinos en respuesta al tratamiento son específicos en función de las comorbilidades del paciente, y cuánto tiempo persisten tras la administración de una dosis del fármaco prescrito.

En la fisiopatología del TDAH parece primordial la existencia de una disregulación de la inhibición cortical noradrenérgica ejercida sobre las estructuras dopaminérgicas estriatales (Kelly et al., 2007, Wiltschko et al., 2010). Como hemos repasado previamente, la ALLOP y la DHEA ejercen un amplio abanico de funciones fisiológicas, interviniendo en la función cerebral, en modo extenso y complejo.

Múltiples estudios muestran cambios en los niveles de estos neuroesteroides cerebrales relacionados con el envejecimiento, el estrés, ciclo menstrual, embarazo, menopausia y en los trastornos neurológicos como la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple y psiquiátricos como la depresión, la ansiedad o el trastorno obsesivo compulsivo. No obstante, no se ha estudiado su participación en el TDAH; en particular no se dispone de ningún estudio que relacione la ALLOP con el TDAH, y en el caso de la DHEA los estudios son muy escasos, por lo que pretendemos con nuestro estudio contribuir a ampliar los conocimientos existentes hasta el momento.

Partimos de la hipótesis de que tanto la ALLOP como la DHEA participan en los mecanismos neuroendocrinos subyacentes a la mejoría clínica observada durante el tratamiento con MF. En consecuencia, el objetivo de este trabajo es examinar, las fluctuaciones diurnas en los niveles sanguíneos de ALLOP y DHEA en pacientes de TDAH antes y después de PRMPH, y comparar los hallazgos con un grupo control. Wang et al en 2014 evidenciaron que la administración de MF puede afectar los niveles de DHEA y la relación DHEA/cortisol. (Wang et al., 2014). No obstante, se necesitan más estudios, por lo que pretendemos contribuir al conocimiento de la implicación de los

neuroesteroides en el TDAH y ayudar al esclarecimiento de la fisiopatología de este trastorno y del papel de los neuroesteroides, que incluso pudieran ser nuevas dianas terapéuticas.

## 2.2. Objetivos.

Considerando las variaciones inducidas en los parámetros neuroendocrinos analizados, vamos a distinguir dos tipos de objetivos:

### 2.2.1. Objetivos clínicos.

En pacientes con TDAH tratados con metilfenidato de liberación sostenida:

1. Cuantificar la magnitud de la modificación pondoestatural (peso, talla, índice de masa corporal –IMC-), serie roja, metabolismo del hierro y hormonas tiroideas, inducida por el tratamiento.
2. Cuantificar la magnitud y calidad de la respuesta sobre los distintos subtipos TDAH mediante la escala EDAH cumplimentada por los padres.
3. Valorar la modificación en las puntuaciones del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) consecuencia del tratamiento.
4. Cuantificar la magnitud y calidad de la posible modificación en las puntuaciones del Cuestionario de Depresión Infantil (CDI) como consecuencia del tratamiento.
5. Valorar si la capacidad cognitiva innata de los pacientes condiciona la respuesta al tratamiento.

### 2.2.2. Objetivos experimentales

1. Mediante dos determinaciones en suero (09:00 y 20:00 h) valorar la posible oscilación diaria en la concentración de ALLOP y DHEA, en el conjunto de pacientes TDAH, antes y después de un periodo de tratamiento con MFLS y su comparación con un grupo de niños control.
2. Valorar posibles diferencias en la repercusión sobre ALLOP y DHEA entre niños control y los dos subtipos fundamentales de TDAH, i.e:

---

predominantemente inatento (PDA) o predominantemente hiperactivo/impulsivo (PHI).

3. Valorar si la repercusión sobre la concentración sérica y la variabilidad diaria de ALLOP y DHEA es diferente en función de la presencia o ausencia de síntomas depresivos, clasificando los pacientes según la puntuación total del CDI.

# MATERIAL Y MÉTODOS





### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Material.

Una muestra global de 226 niños/as atendidos en consulta de NeuroPediatria, desde septiembre de 2007 hasta diciembre-2010, formaron el grupo inicial de estudio.

Un total de 178 niños/as con sospecha de TDAH remitidos a consulta de NeuroPediatria, desde septiembre de 2007 hasta marzo-2010, eran candidatos a formar el grupo problema.

Un grupo control formado por 42 sujetos, con la peculiaridad de ser hermanos/as de los pacientes previamente incluidos en el grupo problema, previo consentimiento informado de los padres y enfocando el estudio como comparación con el hermano afecto y como examen en salud del propio sujeto control.

##### 3.1.1. Selección de la muestra.

En nuestro estudio fueron específicamente excluidos del análisis de datos los pacientes TDAH tratados con otro fármaco (v.g. atomoxetina) o diferente forma de presentación del MF (formas de liberación rápida o intermedia), así como aquellos actualmente tratados con fármacos anticonvulsivantes o con antecedente de tratamiento previo por epilepsia o crisis febriles. También fueron excluidos del análisis (ver Figura 3.1) los pacientes con una puntuación total en el test abreviado de inteligencia (KBIT) menor de 85.

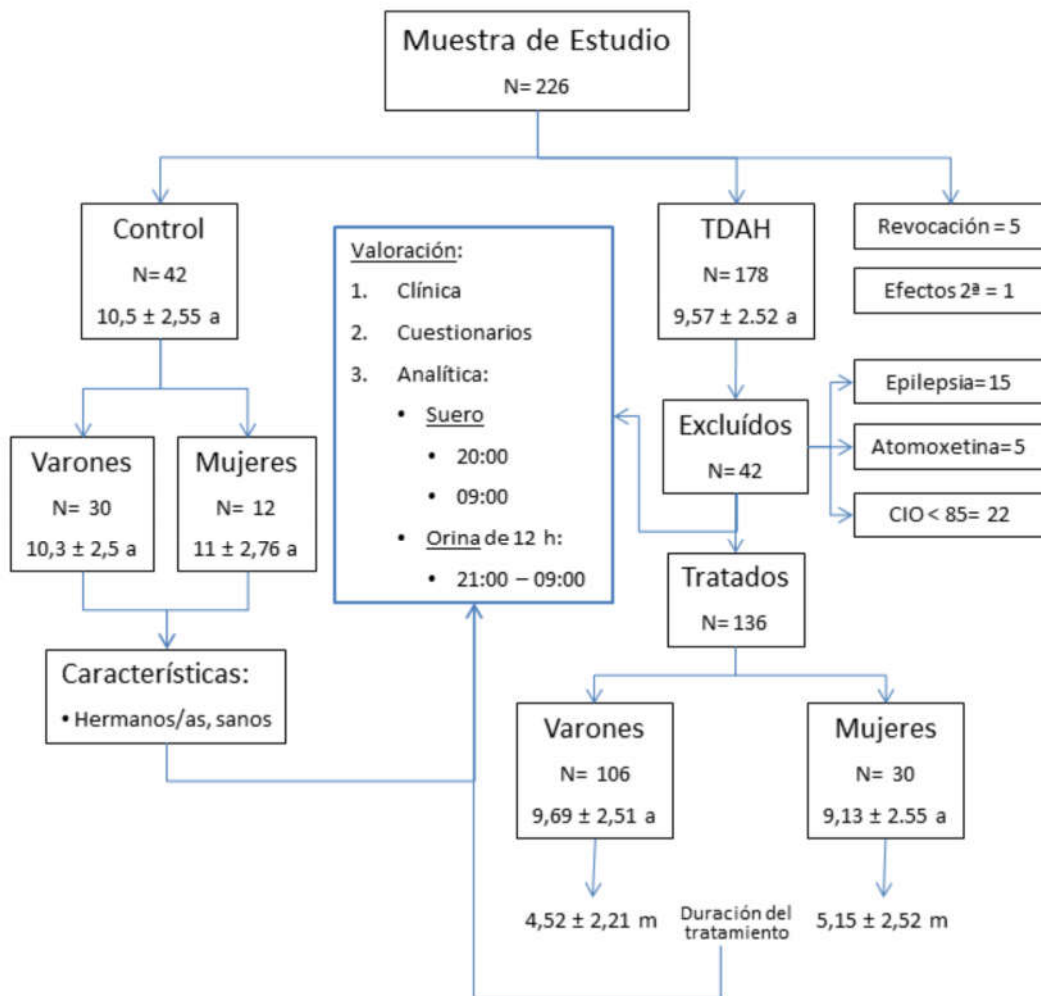


Figura 3.1. Proceso de selección de la muestra de estudio.

Nota: En las tablas posteriores de análisis de datos se incluye el número concreto de muestras analizadas por cada grupo, subtipo o subgrupo.

### 3.1.2. Criterios de inclusión.

#### 3.1.2.1. Grupo TDAH.

Pacientes que cumplen los criterios de sospecha del DSM-IV-TR / CIE-9, y cuyos síntomas no pueden ser mejor explicados por otro trastorno.

#### 3.1.2.2. Grupos control.

- o Edad: 5 a 14 años.

- o Patología: ausencia de patología o patología banal, no aguda y que no interfiera con los objetivos del estudio.
- o Obtención del consentimiento informado.

Las características somatométricas, tensión arterial y frecuencia cardíaca de los grupos de estudio se incluyen en las Tablas:

Tabla 3.1. Edad, sexo, características somatométricas, tensión arterial y frecuencia cardíaca, en el Grupo Control.

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
5	1	21,0	1,08	18,00	104	51	119
5	2	23,0	1,06	20,47	103	48	106
6	1	28,0	1,26	17,78	106	66	75
6	1	22,5	1,10	16,80	.	.	.
7	1	24,5	1,24	15,93	90	65	72
8	1	28,3	1,30	16,75	.	.	.
8	2	30,0	1,31	17,48	.	.	.
8	1	26,2	1,30	15,50	110	70	66
9	1	34,5	1,46	16,19	100	70	80
9	1	24,0	1,32	13,77	90	70	72
9	1	31,7	1,26	20,13	100	60	70
9	2	53,0	1,41	26,66	85	60	80
9	1	27,5	1,35	15,09	85	55	84
10	1	36,0	1,46	16,89	90	55	54
10	1	58,5	1,42	29,01	100	70	84
10	1	37,6	1,39	19,46	.	.	.
10	1	35,0	1,45	16,65	90	60	72

---

10	2	48,0	1,48	21,91	110	57	86
10	1	53,0	1,45	25,21	140	77	69
10	1	43,5	1,35	23,87	110	70	80
10	1	38,2	1,42	18,94	.	.	.
10	2	47,5	1,50	21,11	122	89	94
11	1	45,0	1,53	19,22	105	85	78
11	1	51,3	1,58	20,55	110	60	60
11	1	39,0	1,33	22,05	120	70	85
11	1	42,0	1,44	20,40	120	61	.
12	2	55,0	1,63	20,70	90	70	66
12	2	51,0	1,58	20,43	113	69	.
12	2	34,0	1,46	15,95	100	70	90
12	1	64,4	1,51	28,24	110	65	90
12	2	42,0	1,53	17,94	100	60	.
12	1	48,5	1,48	22,14	95	55	84
13	1	72,0	1,76	23,24	105	60	72
13	2	51,0	1,57	20,69	.	.	.
13	1	65,0	1,59	25,71	101	67	85
13	1	58,0	1,68	20,55	110	70	72
14	2	55,5	1,70	19,20	110	65	78
14	1	58,0	1,69	20,31	90	60	.
14	1	85,0	1,77	27,13	150	70	90
14	1	70,0	1,72	23,66	110	70	78
14	1	52,0	1,72	17,58	120	60	70
15	2	55,0	1,59	21,89	130	75	.

---

Tabla 3.2. Edad, sexo, características somatométricas, tensión arterial y frecuencia cardíaca; a la entrada en el estudio, en el Grupo TDAH.

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
5	1	22,5	1,15	17,01	95	75	78
5	1	24,0	1,20	16,67	85	65	72
5	1	22,0	1,11	17,86	109	74	91
6	2	19,8	1,13	15,64	113	45	61
6	2	22,5	1,17	16,44	75	84	.
6	1	22,0	1,18	15,80	112	63	.
6	1	18,0	1,12	14,35	90	50	80
6	1	16,7	1,13	13,08	90	60	72
6	1	22,5	1,13	17,78	110	80	125
6	1	21,0	1,14	16,16	120	80	.
6	2	22,0	1,17	16,07	.	.	80
6	2	22,6	1,20	15,69	85	50	90
6	1	19,0	1,18	13,65	90	50	65
7	1	21,5	1,14	16,54	101	56	78
7	2	22,0	1,20	15,28	95	60	74
7	1	22,0	1,22	14,78	100	70	84
7	1	25,0	1,24	16,26	124	67	61
7	1	22,0	1,22	14,78	.	.	.
7	1	25,5	1,23	16,86	80	40	78
7	1	31,0	1,27	19,22	100	50	75
7	2	37,5	1,26	23,62	90	50	92
7	1	38,5	1,27	23,87	90	60	108
7	1	22,0	1,25	14,08	68	47	72

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
7	1	27,8	1,26	17,51	80	50	90
7	1	26,0	1,26	16,38	100	70	75
7	1	25,0	1,26	15,75	85	45	120
7	2	29,0	1,28	17,70	90	60	80
7	1	30,0	1,31	17,48	119	62	101
7	2	24,1	1,24	15,67	90	60	90
7	2	25,7	1,19	18,15	95	75	94
7	2	26,2	1,17	19,14	100	65	84
7	1	21,0	1,21	14,34	99	59	86
7	1	30,0	1,30	17,75	115	85	72
8	1	24,0	1,27	14,88	85	65	78
8	2	24,5	1,31	14,28	85	60	75
8	1	30,0	1,23	19,83	118	79	84
8	1	27,5	1,31	16,02	108	69	66
8	1	36,0	1,37	19,32	108	61	80
8	2	37,0	1,37	19,71	127	81	89
8	1	29,9	1,31	17,42	100	60	85
8	1	29,5	1,35	16,19	115	80	72
8	1	25,5	1,27	15,81	90	50	78
8	1	33,5	1,37	17,85	90	50	78
8	1	29,5	1,34	16,43	80	50	80
8	1	32,7	1,36	17,68	.	.	72
8	2	26,5	1,35	14,54	90	62	72
8	2	29,5	1,33	16,68	119	59	78
8	1	36,0	1,36	19,46	100	80	75

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
8	1	26,5	1,30	15,68	80	50	66
8	2	27,0	1,29	16,22	119	75	86
8	1	37,5	1,40	19,13	105	69	97
8	1	29,0	1,30	17,16	90	60	75
8	1	41,3	1,35	22,66	113	69	79
8	1	21,5	1,26	13,54	100	65	85
8	1	27,0	1,26	17,01	97	66	79
9	2	23,5	1,24	15,28	93	53	72
9	1	35,5	1,36	19,19	143	84	74
9	1	33,0	1,33	18,66	122	76	66
9	1	42,0	1,48	19,17	90	50	76
9	1	31,0	1,37	16,52	100	60	72
9	2	35,0	1,30	20,71	99	63	77
9	1	30,0	1,10	24,79	115	79	89
9	1	27,0	1,24	17,56	90	65	78
9	1	25,5	1,32	14,75	115	80	76
9	1	32,0	1,41	16,10	95	65	72
9	1	34,5	1,37	18,49	.	.	.
9	1	22,5	1,27	13,95	105	59	89
9	1	34,0	1,34	18,94	100	58	71
9	1	34,0	1,45	16,17	110	80	85
9	1	29,0	1,26	18,27	100	60	60
9	2	31,8	1,35	17,58	106	60	89
9	1	19,3	1,20	13,52	100	60	102
9	1	18,1	1,20	12,67	85	62	101



Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
9	1	36,0	1,36	19,46	93	75	73
9	2	23,8	1,29	14,30	95	64	89
9	1	27,5	1,26	17,32	90	50	72
10	1	46,0	1,40	23,47	100	70	70
10	1	29,5	1,34	16,43	.	.	.
10	2	26,7	1,29	16,04	130	69	94
10	1	45,0	1,45	21,40	110	70	85
10	1	50,0	1,47	23,14	100	70	64
10	1	35,0	1,39	18,12	95	70	72
10	1	67,0	1,55	28,60	100	60	96
10	1	33,0	1,38	17,33	100	70	78
10	2	44,0	1,39	22,77	118	79	86
10	1	66,7	1,51	29,25	100	50	96
11	1	43,5	1,50	19,33	105	80	78
11	1	46,0	1,45	21,88	80	60	84
11	1	43,5	1,44	20,98	.	.	.
11	2	44,0	1,45	20,93	90	50	88
11	2	51,0	1,54	21,50	91	59	77
11	2	60,0	1,56	24,65	111	75	86
11	1	46,0	1,54	19,40	90	65	66
11	1	39,0	1,33	22,05	120	70	85
11	2	30,0	1,40	15,31	116	66	75
11	1	37,5	1,33	21,20	.	.	100
11	1	43,0	1,51	18,86	99	56	76
11	1	52,0	1,47	24,06	107	69	98

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
11	1	47,5	1,43	23,23	90	50	72
11	1	73,9	1,50	32,84	122	72	.
12	1	60,5	1,60	23,63	110	85	72
12	1	55,0	1,63	20,70	115	75	66
12	1	40,0	1,52	17,31	95	75	66
12	1	41,2	1,48	18,81	100	60	80
12	1	45,2	1,43	22,10	90	50	84
12	1	44,0	1,53	18,80	105	75	68
12	1	102,0	1,61	39,35	140	70	88
12	1	30,8	1,44	14,85	85	45	66
12	1	58,8	1,52	25,45	105	70	78
12	1	40,5	1,52	17,53	110	60	90
12	1	53,0	1,60	20,70	120	70	73
12	1	38,5	1,15	29,11	120	75	72
12	1	44,3	1,43	21,66	120	80	72
13	2	42,5	1,55	17,80	103	70	81
13	1	47,0	1,61	18,13	117	55	69
13	1	78,5	1,63	29,55	90	60	84
13	1	41,0	1,52	17,75	130	75	78
13	1	42,0	1,56	17,26	108	61	83
13	1	47,0	1,61	18,13	120	80	90
13	2	44,5	1,47	20,59	92	56	.
13	1	47,0	1,55	19,56	100	65	77
13	1	44,6	1,53	19,18	104	61	73
13	1	71,0	1,59	28,08	95	60	84

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
13	1	55,5	1,67	19,90	110	70	84
13	1	66,1	1,59	26,15	90	60	66
14	1	78,0	1,68	27,64	134	70	88
14	1	55,0	1,67	19,72	95	75	60
14	1	58,5	1,76	18,89	100	60	60
14	1	53,0	1,68	18,78	110	70	66
14	1	55,3	1,77	17,65	80	128	.
14	2	35,0	1,55	14,57	127	76	94
14	1	59,0	1,77	18,83	120	70	90
14	2	45,5	1,52	19,69	125	90	84
14	1	60,0	1,80	18,52	100	75	72
14	2	67,0	1,67	24,02	80	40	60
15	1	62,0	1,80	19,14	120	70	78

### 3.1.3. Criterios de exclusión.

Los síntomas no se explican mejor por otro trastorno mental: esquizofrenia, trastorno generalizado del desarrollo, episodio maniaco, episodio depresivo o trastorno de ansiedad.

#### 3.1.3.1. Criterios de exclusión.

Los criterios generales de exclusión fueron:

- o Probabilidad escasa de seguimiento de los pacientes o de la obtención de los datos necesarios para la cumplimentación del protocolo del estudio.
- o Enfermedades agudas graves y/o aquellas que comprometan la vida del individuo.

- 
- Enfermedades importantes crónicas neurológicas, cardiológicas, respiratorias, endocrinas, digestivas y/o metabólicas: diabetes, obesidad mórbida, asma moderado-grave, cardiopatías complejas, síndromes polimalformativos, retraso psicomotor o mental, hipocrecimiento, alteración de hormonas tiroideas, sexuales y/o suprarrenales, enfermedades con malabsorción intestinal.
  - o No es criterio de exclusión los antecedentes familiares de los cuadros descritos.
  - o Tratamiento médico con corticoides y/o inmunosupresores.
  - o Tratamiento continuado con fármacos en los tres meses anteriores a la entrada del estudio.

### 3.2. Método.

#### 3.2.1. Método clínico.

A efectos del protocolo de estudio cada paciente fue valorado en al menos dos ocasiones. La primera en el momento de su selección y la segunda un mínimo de 3 meses después del inicio del tratamiento. Finalizado el protocolo de estudio los pacientes fueron seguidos en la consulta de Neuropediatría de nuestro Hospital San Cecilio, en consultas de la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil de nuestra área, o dados de alta para seguimiento por su pediatra de cabecera con la indicación de la necesidad de reevaluar la necesidad de continuar con el tratamiento farmacológico prescrito al cabo de 2 años.

La valoración inicial se hizo de modo independiente de la inclusión posterior o no en el protocolo de tratamiento y obtención de muestras para estudio. Se obtuvo una historia clínica personal y exploración física completa. Confirmando la ausencia de patología orgánica y de medicación habitual se entregaban los test psicométricos habitualmente empleados en la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil de Granada, para su cumplimentación por el tutor escolar, padres o por el propio paciente en caso de tener al menos 12 años.

Una vez completado el protocolo clínico y una vez comparadas las puntuaciones obtenidas respecto a los estándares y establecido el diagnóstico, se propuso la participación en el protocolo de investigación a los padres/tutores y a los propios participantes de edad igual o superior a 12 años. Asimismo, se propuso a los padres la realización de una valoración idéntica en algún hermano del paciente, explicándoles su utilidad a efectos comparativos de los resultados que se obtuviesen, dado que comporten carga genética, alimentación y pautas de conducta familiar. La respuesta por parte de los padres fue muy positiva, accediendo a la petición la práctica totalidad de los padres que tenían otro(s) hijo(s) en el rango de edad susceptible de ser incluidos en el protocolo. A continuación se obtenía el consentimiento informado para cada uno de los participantes, tanto pacientes como posibles controles. Ningún sujeto control fue tratado con fármaco alguno, y en ellos solo

se realizó una valoración, con dos extracciones de muestras en un periodo de 24 horas, de modo simultáneo al protocolo realizado en el hermano.

Al mes de iniciado el tratamiento se estableció una revisión de los pacientes TDAH con presencia física de los padres y pacientes, o vía telefónica para conocer la evolución del paciente, y fundamentalmente el grado de tolerancia a la medicación.

Iniciado el protocolo de estudio y seguimiento, sólo 5 pacientes revocaron el Consentimiento informado previo razón por la que fueron excluidos. Y en un caso más, el motivo de exclusión fue la presencia de efectos secundarios intolerables para los padres, en concreto la anorexia intensa con pérdida de peso con la aparición de ferropenia sin anemia (Tabla).

Tabla 3.3. Número de pacientes que abandonan el estudio, por causas y sexo.

		Varón	Mujer	Total
Abandono	No	100	27	127
	Revocación	4	1	5
	Efectos 2 <sup>a</sup>	1	0	1
Total inicial		105	28	133

### 3.2.2. Tests psicométricos.

Tras la cumplimentación de los criterios DSM-IV, y tras obtener la valoración de la Escala EDAH por profesores y padres, y una vez completado el protocolo clínico, sólo los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos fueron clasificados en función de la valoración (puntuación) de los padres de la Escala EDAH. Esta opción nos proporcionó un criterio de valoración evolutiva más estable y con menor número de pérdidas, aunque la EDAH está validada primariamente para la valoración por parte de los profesores. Sólo se clasificaron en los distintos subgrupos de pacientes TDAH aquellos que

cumplían los criterios diagnósticos tanto en la valoración de los profesores como en la de los padres.

Puesto que no disponemos de un marcador biológico, el diagnóstico del TDAH depende en la actualidad exclusivamente de los síntomas, según 18 criterios diagnósticos basados en encuestas y entrevistas en profundidad, criterios propuestos por los grupos de expertos internacionales agrupados en el DSM-IV y en la CIE-10. Además, para llegar a un diagnóstico preciso se deben descartar otras enfermedades, como hipoacusia, retraso mental, autismo, ansiedad o depresión. No debemos olvidar la elevada comorbilidad del TDAH con otros trastornos, como reflejaron Taylor et al. (Taylor, 1998) en una serie clínica consecutiva de 140 niños atendidos en un centro de investigación, que reunían todos ellos los criterios de TDAH. En esta muestra el diagnóstico clínico final fue un trastorno generalizado del desarrollo en 11 casos, déficit de atención en 13, trastorno emocional en 24, en 26 de ellos el trastorno sólo estaba presente en la escuela, en otros 26 se diagnosticó un trastorno hiperquinético, y en los 40 restantes un trastorno oposicional.

En nuestro entorno la prueba de escrinin más empleada es la escala de hiperactividad de Conners modificada por Farré y Narbona (Farré-Riba and Narbona, 1997). La falta de correlación entre los propios informantes, padres y educadores, hace que la validez de estos métodos se ponga en duda hasta incluso, invalidar el diagnóstico al no concurrir los requisitos del DSM-IV y de la CIE-10. Se exige cada vez más apoyar el diagnóstico clínico con pruebas objetivas de laboratorio y en registros de observación conductual. Un niño puede cumplir los 18 criterios del TDAH pero si no le afectan su vida diaria no es un niño hiperactivo. Los síntomas cambiarán con la edad y suelen persistir en la edad adulta.

#### 3.2.2.1. Criterios DSM-IV.

##### Déficit de atención.

A menudo:

1. No presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.

2. Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
3. Parece no escuchar cuando se le habla directamente.
4. No sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el lugar de trabajo.
5. Tiene dificultad para organizar tareas y actividades.
6. Evita, le disgustan las tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.
7. Extravía objetos necesarios para tareas o actividades.
8. Se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
9. Es descuidado en las actividades diarias.

#### Hiperactividad/Impulsividad:

##### Hiperactividad. A menudo:

1. Mueve en exceso manos y pies o se remueve en su asiento.
2. Abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
3. Corre o salta excesivamente en situaciones en las que es inapropiado hacerlo.
4. Tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
5. Está en marcha o parece que tenga un motor.
6. Habla excesivamente.

##### Impulsividad. A menudo:

1. Precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
2. Tiene dificultades para guardar su turno.
3. Interrumpe o estorba a otros.



Para la sospecha diagnóstica se requieren al menos 6 criterios de déficit de atención o 6 criterios de hiperactividad-impulsividad.

### 3.2.2.2. EDAH

El instrumento utilizado, la EDAH, es la versión castellana revisada (Farré-Riba and Narbona, 1997) de la escala de conducta de Conners para profesores en población infantil (6-12 años). Su finalidad es recoger información sobre la conducta habitual de los niños en el aula, con un método estructurado de observación para el profesor, compuesto de 20 elementos. Éstos se desglosan en una escala global y cuatro subescalas: 'hiperactividad' (H, con 5 ítems), 'déficit de atención' (DA, con 5 ítems), 'hiperactividad con déficit de atención' (H + DA) y trastornos de conducta' (TC, con 10 ítems), que pueden coexistir con el síndrome. Este último factor hace referencia a los problemas de negativismo desafiante, agresividad y problemas de relación. Cada ítem puntúa de 0 a 3 [(0) nunca, (1) a veces, (2) a menudo, (3) casi siempre], y las puntuaciones más altas son indicativas de presencia del síntoma. Para la suma de los ítems de hiperactividad y de déficit de atención, el punto de corte (percentil 95) es de 10 para cada subescala; de 11 (percentil 91) para la escala del trastorno del conducta. Respecto de las escalas combinadas, el percentil 95 se sitúa en 18 puntos para el trastorno mixto de déficit de atención más hiperactividad (cumple los criterios tanto de DA como de H), y de 30 puntos para el trastorno definido como global. En el manual, la escala refiere excelentes indicadores de fiabilidad y validez.

Muy recientemente se ha publicado una reagrupación de los ítems, con sus correspondientes puntos de corte normativos, con vistas a valorar específicamente la población adolescente de 12 a 16 años, segregando por sexo, y estableciendo una nueva subescala (PS, prosocial). Frente a la estructura trifactorial de Farré-Riba y Narbona (Farré-Riba and Narbona, 1997) (compuesta por TC, DA y H) encontrada en una muestra infantil, en una reciente muestra de adolescentes describen, además, un nuevo factor, que denominan PS (Sánchez et al., 2010a). Los ítems que lo conforman son: el 6 ('tiene dificultad para las actividades cooperativas'), el 9 ('es mal aceptado por el grupo') y el 18 ('se lleva mal con la mayoría de sus compañeros'). Estos

contenidos señalan problemas en las relaciones con los iguales. En relación al factor PC, recoge alguno de los criterios del negativismo desafiante (ítems 5, 11 y 12) y otros englobados en el trastorno disocial (ítems 10, 14 y 16). El factor H (hiperactividad) recoge únicamente los ítems referidos a inquietud motora e impulsividad (ítems 1, 3 y 13), y los contenidos del factor DA hacen referencia a problemas de atención y su repercusión en el rendimiento académico (ítems 2, 4, 7 y 19). Sánchez et al. (Sánchez et al., 2010b) consideran que esta nueva estructura factorial refleja las características propias de los trastornos rastreados por la prueba en población adolescente. De este modo, los autores publican la EDAH-adolescentes como un instrumento con cuatro factores, que explican en su conjunto un 66,1% de la varianza, y que permite la diferenciación entre TDAH, sus diferentes subtipos y PC, facilitando a su vez la detección de comorbilidad en la adolescencia. Añade un nuevo factor (PS) que permite la detección de problemas de interacción social y que resultan más propios de este rango de edad. Es de notar que según los autores las variables sociodemográficas (incluyendo edad, sexo y número de suspensos) dan cuenta sólo de una pequeña parte de la varianza, en algunas de las puntuaciones de los factores, lo que denota que las respuestas a la EDAH-adolescentes no están confundidas por estas variables. Recientemente estos autores han publicado los puntos de corte para cada edad y para cada subescala en la adolescencia, puntos que quedan en todos los casos por encima del percentil 90 (Sánchez, Díaz, 2010a).

A fin de cumplir los objetivos indicados, y conforme a las puntuaciones de la Escala EDAH (expuestas al inicio de este apartado), el grupo de pacientes TDAH se subclasificó en los dos subtipos clínicos ampliamente admitidos, a saber: niños con un trastorno con predominio del déficit de atención (PDA), si la sub-escala del EDAH para DA era superior a 9 puntos, junto con la subescala para HI < 10 y, además, la puntuación total era menor de 30; y niños TDAH subtipo predominio hiperactividad-impulsividad/trastorno de conducta (PHI/TC) si la sub-escala de DA era inferior a 10, la de hiperactividad-impulsividad era superior a 9, y/o la puntuación total de la escala EDAH era superior a 29 puntos.

No obstante, aunque a lo largo del presente trabajo de investigación hablamos de subtipos TDAH para la clasificación de nuestra casuística de pacientes, sería más correcto hablar de subgrupos, puesto que nuestro subtipo PHI/TC incluye niños con trastornos de conducta. El trastorno de conducta es una comorbilidad, y por tanto no se incluye dentro de los criterios diagnósticos del TDAH. En el grupo de pacientes con predominio de déficit de atención sí podríamos hablar con mayor exactitud de subtipo.

### 3.2.2.3. Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ-Cas).

Los 25 ítems del cuestionario comprenden 5 escalas con 5 ítems cada una. Las escalas son: 1) Síntomas depresivos; 2) problemas de conducta; 3) hiperactividad (suma ítems de hiperactividad y déficit de atención), 4) problemas con los compañeros; y 5) conducta prosocial [<http://www.sdqinfo.com/d29.html>]. El primer paso para su puntuación es puntuar cada una de las 5 escalas. "Un tanto cierto" se puntúa siempre como 1, pero las puntuaciones de "No es cierto" y "Absolutamente cierto" varían según cada ítem. Las puntuaciones para cada uno de ellos se incluyen en el apartado Anexos. También se puede autocumplimentar en la web por los padres o los adolescentes, obteniéndose el correspondiente informe. Para cada una de las 5 escalas la puntuación puede variar desde 0 hasta 10 si se fueron completaron 5 ítems, pudiéndose prorratear las puntuaciones si solamente faltan uno o dos ítems por contestar.

### 3.2.2.4. Cuestionario de Depresión Infantil (CDI).

El Children's Depression Inventory (Inventario de Depresión infantil) de María Kovacs (1992) (Kovacs, 1992) es un cuestionario autoadministrado de depresión, editado en español por TEA Ediciones. Se puede aplicar entre los 7 y 15 años, precisando un tiempo comprendido entre 10 y 25 minutos. Con dos subescalas (disforia y la autoestima negativa) está conformado por un total de 27 ítems, cada uno de ellos enunciados en tres frases que recogen la distinta frecuencia o intensidad de su presencia en el niño o adolescentes. Se emplean para auto-evaluar los síntomas de depresión, puesto que la investigación ha demostrado que las escalas contienen ítems muy relacionadas con la

depresión y muy poco con la ansiedad (por ej: "me siento triste todo el tiempo", "todas las cosas malas son culpa mía", "Me odio", y "todo lo hago mal". Pero cuando la prueba se presenta a los sujetos para su cumplimentación, en ningún caso se debe usar la palabra Depresión. El CDI baremado para tres rangos de edad (7-8 años, 9-10 años y 11-15 años, segregando por sexo).

La determinación de cuándo una puntuación ha de considerarse patológica se decide en función del punto de corte, que determina la sensibilidad y especificidad de la prueba (Tabla 3.4). El punto de corte se puede utilizar tanto con población general como con población clínica y se aplica a la puntuación global de depresión. El valor de corte más utilizado, tanto en población española como extranjera es 19. En nuestro estudio empleamos el valor de 18 por incluir nuestra muestra un menor número de adolescentes, y de sexo femenino, que tienen un punto de corte mayor. En general, la puntuación percentil 90 es indicativa de la existencia de la sintomatología depresiva en el sujeto que la alcanza. A partir del percentil 96 el grado de esta existencia se considera severo. A modo de ejemplo, para varones de 11-15 años el PC90 es 20 y de 27 para el PC 96. Para mujeres es de 22 y 28, respectivamente.

Tabla 3.4. Relación entre el resultado del CDI y la presencia o ausencia de Depresión, para el punto de corte total de 18.

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos Positivos (VP)= 1.93%	Falsos Positivos (FP)= 12.57%
Negativo	Falsos Negativos (FN)= 7.64%	Verdaderos Negativos (VN)= 77.86%

El CDI se utiliza como instrumento de screening para localizar a niños que presentan alta sintomatología depresiva. Si un niño obtiene una puntuación alta

debe repetirse la aplicación de la prueba. Dado que los estados depresivos de los niños son la mayor parte de las veces transitorios, no debe hacerse un diagnóstico de depresión a partir de una única aplicación de la prueba, sino que será necesario repetirla en el plazo de 1 semana o quince días. Si los síntomas persisten se contrastarán estos resultados con otras fuentes o con la comprobación mediante la presencia de criterios diagnósticos de depresión. Es decir, debe procederse a una evaluación multimodal; tal como se hace notar en el Manual de aplicación.

Se puede aplicar también el CDI, como es nuestro caso, para evaluar la eficacia de un tratamiento y la evolución de los sujetos sometidos a una evaluación terapéutica.

De modo similar a lo expuesto en el apartado anterior, y para cumplir los objetivos de nuestro trabajo, los pacientes del grupo TDAH se subclasificaron en dos subgrupos, tanto dentro del conjunto de pacientes TDAH, como dentro de cada subtipo clínicamente definido (PDA o PHI/TC). En concreto, se incluyeron como pacientes sin síntomas depresivos todos aquellos en los que la puntuación total del CDI era menor de 18 puntos, y pacientes con síntomas depresivos como patología comórbida si dicha puntuación total era igual o superior a 18 puntos.

En el grupo control todos los sujetos incluidos tenían una puntuación total del CDI menor de 18 puntos.

#### 3.2.2.5. Test de Atención (d2)

Editado en España por TEA Ediciones, fue diseñado por Rolf Brickenkamp en 1962 (Brickenkamp, 1997), y se puede aplicar de modo individual o colectivo, en mayores de 8 años, adolescentes y adultos. Evalúa la atención selectiva y la concentración. Esta prueba ofrece una medida concisa de la velocidad de procesamiento, la atención selectiva y la concentración mental, mediante una tarea consistente en realizar una búsqueda selectiva de estímulos relevantes. Los estudios de fiabilidad muestran una elevada consistencia interna y altos niveles de estabilidad temporal. La atención, tal como es medida por el d2, ha mostrado consistentemente correlaciones con

otros instrumentos tipificados de la atención, junto con relaciones pequeñas con medidas de inteligencia. La validez ha demostrado ser muy alta, y los criterios, la construcción, y la validez de la técnica ha sido documentada por un número de estudios de investigación. Las normas fueron basadas en un muestreo alemán sobre de 6.000 temas.

El test obtiene puntuaciones para el número total de intentos (TR), total de aciertos (TA), errores por omisión (O), comisión (C) y totales (E). Así como la puntuación total (TOT), como el número de intentos procesados menos el número de errores (suma de los cometidos por omisión más los cometidos por comisión), la puntuación de concentración (CON; total de aciertos menos el número de errores por comisión) y la variabilidad (VAR) como la diferencia entre el mayor y el menor número de intentos en las 14 filas de elementos. Finalmente, se comparan los datos con el baremopertinente según la edad, que permite asignar un percentil poblacional.

TR es una medida muy fiable y con una distribución normal de la atención (selectiva y sostenida), de la velocidad de procesamiento, de la cantidad de trabajo realizado y de la motivación.

E (errores), como suma de todas las equivocaciones. Los errores O se dan cuando no se marcan los elementos relevantes (letra d con dos rayas), son relativamente frecuentes, y es una medida del control atencional, el cumplimiento de una regla, la precisión de la búsqueda visual y la calidad de la actuación. Los errores C se producen cuando se marcan elementos irrelevantes, son menos frecuentes, y están relacionados con el control inhibitorio, el cumplimiento de una regla, la precisión de la búsqueda visual, la minuciosidad y la flexibilidad cognitiva.

TOT es una medida de la cantidad de trabajo realizado después de eliminar el número de errores cometidos. Se distribuye normalmente, tiene una buena fiabilidad y proporciona una medida del control atencional e inhibitorio, y de la relación entre la velocidad y la precisión de los sujetos. Esta medida da mayor relevancia a los aspectos cuantitativos y menos a los cualitativos de la atención de los sujetos. En los casos poco frecuentes en los que el número de elementos procesados (TR) y el porcentaje de errores sean muy elevados, esta

puntuación TOT tiende a sobreestimar la ejecución total del sujeto. Así ocurre en el síndrome de omisión (o de saltarse tareas), que se caracteriza por una puntuación extremadamente alta en la cantidad de elementos procesados junto con un porcentaje alto de errores cometidos. En los sujetos normales indica un procesamiento superficial o una falta de seguimiento o atención a las instrucciones del test.

#### 3.2.2.6. Test breve de Inteligencia de Kaufman (KBIT de Kaufman).

El KBIT está diseñado para la medida de la inteligencia verbal y no verbal en niños, adolescentes y adultos, puesto que abarca un amplio rango de edades que se extiende desde los 4 hasta los 90 años. Su aplicación ocupa unos 30 minutos y precisa de un mínimo entrenamiento previo. Consta de dos subtests, Vocabulario y Matrices. El Vocabulario, que incluye dos partes (vocabulario expresivo y definiciones) mide habilidades verbales relacionadas con el aprendizaje escolar (pensamiento cristalizado) apoyándose en el conocimiento de palabras y la formación de conceptos verbales. El subtest Matrices cuantifica habilidades no verbales y capacidad para resolver nuevos problemas (pensamiento fluido) a partir de la aptitud del sujeto para percibir relaciones y completar analogías. Todos los ítems de Matrices están contruidos con dibujos o figuras y no con palabras. El Manual de aplicación ofrece las puntuaciones típicas relacionadas con la edad, de media 100 y desviación típica 15, para cada uno de los subtests, Vocabulario y Matrices, así como una puntuación global de C.I. Compuesto. A esta puntuación típica compuesta se la designa como “puntuación típica de C.I.” atendiendo al uso popularizado de la expresión C.I., y al hecho de que las puntuaciones de inteligencia general que ahora se manejan son realmente puntuaciones típicas y no puntuaciones de cociente, como fueron consideradas en tiempo pasados. El Manual de aplicación explica que las puntuaciones típicas del KBIT (Kaufman and Kaufman, 1996) se calcularon de forma que tuvieran el mismo valor métrico que el de numerosos tests de inteligencia y rendimiento, permitiendo así hacer comparaciones directas con las puntuaciones globales que un sujeto hubiera alcanzado en las escalas de Wechler hasta la de 1989, en la Batería de Kaufman para Niños (K-ABC, Kaufman 1983) (Kaufman AS,

1983), en el Test de Inteligencia para Adolescentes y Adultos de Kaufman (KAIT, Kaufman y Kaufman, 1993) (Kaufman AS, 1993) y en otras baterías de rendimiento.

El KBIT es una medida orientativa (se desarrolló específicamente con fines de discriminación previa: *escribin*); esto es, se ha previsto para aquellas circunstancias en que es suficiente una rápida apreciación de la inteligencia, como pueden ser entre otros, los objetivos del presente estudio: detección para un diagnóstico escolar y/o identificación de niños de alto riesgo que requieran una evaluación posterior en profundidad. El KBIT no puede sustituir la evaluación comprensiva de la inteligencia del niño mediante las escalas de Wechsler-IV o K-ABC de Kaufman. Cuando las puntuaciones típicas obtenidas en el KBIT o los comportamientos observados durante su aplicación nos sugirieron la presencia de problemas distintos al TDAH prototípico, v.g.: problemas depresivos o neuropsicológicos, y con vistas al diagnóstico final y seguimiento de los niños incluidos en la Tesis que presentamos, recurrimos a la valoración experta realizada por la Dra Carolina Laynez Rubio, de nuestra Unidad de Neuropsicología, NeuroPediatría y Atención Temprana; que nos permitió tomar decisiones, evaluar la personalidad o inferir conclusiones de tipo neuropsicológico. Debemos recordar aquí, que los síntomas presentes en múltiples patologías neuropediátricas suelen completar los criterios diagnósticos requeridos para el TDAH, pero que no deben ser diagnosticados primariamente como tales, en todo caso como un “TDAH secundario”, únicamente como síntoma de un cuadro sindrómico más amplio.

### 3.2.3. Tratamiento.

El fármaco empleado en nuestro estudio es el metilfenidato de liberación sostenida o prolongada (MFLS), preparación también conocida como “OROS” (siglas en inglés de: Oral Release Osmotic System; en español: Sistema Osmótico de Liberación Oral).. El MF se incluye dentro de la categoría de fármacos estimulantes. Un estimulante (del v. lat. *stimulāre*) o psicoestimulante o psicotónico es, en general, una droga que aumenta los niveles de actividad motriz y cognitiva, refuerza la vigilia, el estado de alerta y la atención y, a



menudo, tiene potencial euforizante. La eficacia del MF reside en el d-isomero. Tras la administración oral a adultos el MF "oros" se absorbe rápidamente, se disuelve la sobrecubierta de fármaco, obteniéndose una concentración inicial máxima en aproximadamente 1 a 2 horas. El MF contenido en las dos capas internas del fármaco se libera gradualmente durante las siguientes horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-8 horas, posteriormente y de forma gradual disminuyen los niveles plasmáticos. El grado de absorción del preparado "oros" administrado una vez al día es, en general, similar al de las preparaciones convencionales de liberación inmediata.

Tras la administración de MFLS de 18 mg una vez al día a 36 adultos, los parámetros farmacocinéticos medios fueron:  $C_{max}$ ,  $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $T_{max}$ ,  $6,8 \pm 1,8$  (h),  $AUC_{inf}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng.h/ml) y  $t_{1/2}$ ,  $3,5 \pm 0,4$  (h). La vida media de eliminación del MFLS en adultos es de, aproximadamente, 3,5 horas. Después de la administración oral, se excreta por orina un 90% de la dosis y de 1-3% en heces como metabolitos, a las 48-96 horas. En orina aparecen cantidades pequeñas de MF sin modificar (menos del 1%). El principal metabolito que aparece en orina es ácido alfa-fenil-piperidinacético (60-90%). En niños de 7-12 años, tras la administración de MFLS de 18, 36 y 54 mg, los parámetros farmacocinéticos medios fueron (media $\pm$ SD):  $C_{max}$ ,  $6,0 \pm 1,3$ ,  $11,3 \pm 2,6$  y  $15,0 \pm 3,8$  ng/ml, respectivamente,  $T_{max}$ ,  $9,4 \pm 0,02$ ,  $8,1 \pm 1,1$ ,  $9,1 \pm 2,5$  h, respectivamente y  $AUC_{0-11,5}$   $50,4 \pm 7,8$ ,  $87,7 \pm 18,2$ ,  $121,5 \pm 37,3$  ng.h/ml, respectivamente.

Respecto de otras presentaciones del MF la única diferencia es el logro de concentraciones terapéuticas mantenidas durante un tiempo más prolongado, que puede ser hasta 12 horas, según se puede observar en la Figura 3.2.

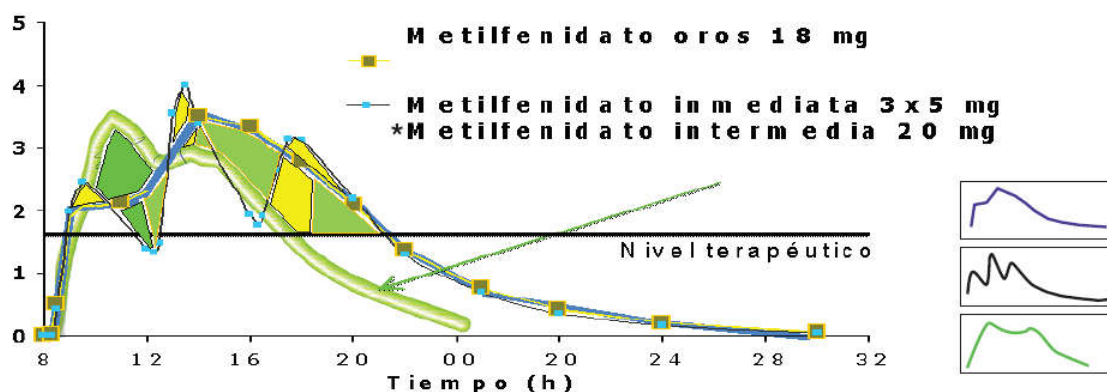


Figura 3.2. Comparativa de la duración de la concentración plasmática terapéutica de metilfenidato en distintas presentaciones.

#### 3.2.4. Método analítico.

Para la iniciación del protocolo de estudio los padres y pacientes eran citados sobre las 20:00 h del día, procediéndose a la recogida de información faltante o complementaria, así como a la cumplimentación de tests psicométricos, como por ej. la realización de un test breve de inteligencia, en nuestro caso el KBIT de Kauffman. Posteriormente se procedía a instruir a los padres y pacientes acerca de la recogida de orina entre las 21:00 y 09:00 h del día siguiente, y a la extracción de una muestra de sangre por parte del personal de enfermería. A la mañana siguiente, se les citaba a las 09:00 h para la orina recogida, y proceder a una extracción de sangre en ayunas. En este momento se obtenían muestras por duplicado, una para la realización de un hemograma, bioquímica y TSH según procedimiento estandarizado, y una segunda muestra específica para el estudio de los marcadores neuroendocrinos.

La analítica de rutina que incluía un hemograma, bioquímica con glucosa, urea, creatinina, transaminasas, hierro, ferritina y TSH, se realizó mediante las técnicas habituales en el Servicio de Laboratorio del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Las muestras propias del estudio se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos, tras dejar reposar en frigorífico a 4° C. Posteriormente se separó el suero en alícuotas de 0.5 ml, congelándose posteriormente a -30°C hasta el momento de su análisis. Estas determinaciones se realizaron en el Laboratorio

de Radioisótopos del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, a cargo de la Dra Huda Khaldy.

#### Parámetros bioquímicos

Tanto la DHEA como la ALLOP, se han determinado por ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas). Es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable como cambio de color o algún otro tipo; en ocasiones, con el fin de reducir los costos del ensayo, nos encontramos con que existe un anticuerpo primario que reconoce al antígeno y que a su vez es reconocido por un anticuerpo secundario que lleva enlazado la enzima anteriormente mencionada. La aparición de colorantes permite medir indirectamente mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra.

#### Determinación de Dehidroepiandrosterona.

La DHEA se midió por técnica ELISA mediante el kit de IBL International GMBH (RE52221) que posee un rango de detección entre 0.2 – 30 ng/ml, con una sensibilidad de 0.01 ng/ml.

#### Determinación de Allopregnanolona.

Se llevó a cabo mediante un ensayo que emplea la técnica de inmunoensayo enzimático de inhibición competitiva. Se colocó anticuerpo monoclonal específico sobre una microplaca, poniéndose en marcha una reacción de inhibición competitiva entre la biotina marcada de la ALLOP y la ALLOP no marcada (estándar o muestras) con el anticuerpo pre-recubierto específico para la ALLOP. Después de la incubación del conjugado no unido se elimina mediante lavado. A continuación, se añade a cada pocillo de la microplaca avidina conjugada con peroxidasa de rábano (HRP) y se procedió a su incubación. La cantidad de conjugado unido a HRP es inversamente proporcional a la concentración de ALLOP en la muestra. Después de añadir la solución del sustrato, la intensidad de color desarrollado es proporcional a la inversa de la concentración de ALLOP en la muestra. Como este ensayo

emplea la técnica de inmunoensayo enzimático de inhibición competitiva, hay una correlación inversa entre la concentración de ALLOP en la muestra y la intensidad de la señal de ensayo.

Rango de detección. 1.23-100 ng/mL. Las concentraciones de la curva estándar que se utilizaron para el ELISA fueron 100 ng/mL, 33.33 ng/mL, 11.11 ng/mL, 3.70 ng/mL, 1.23 ng/mL.

#### Sensibilidad.

La dosis mínima detectable de ALLOP es típicamente menor que 0.44ng/ mL. La sensibilidad de este ensayo, o límite inferior de detección (LLD) se definió como la concentración de proteína más bajo que podría ser diferente de cero. Se determinó restando dos desviaciones estándar para el valor de densidad óptica media de veinte repeticiones cero estándar y calculando la concentración correspondiente.

#### Especificidad.

Este ensayo tiene una alta sensibilidad y excelente especificidad para la detección de ALLOP. No se observó reactividad cruzada significativa o interferencia entre ALLOP y análogos. Hemos empleado el kit comercial para ALLOP humana, por técnica ELISA (E91963Hu, USCN), que posee un rango de detection entre 1,23 y 100 ng / ml, con una concentración mínima detectable (Sensibilidad) menor de 0,44 ng / ml. CAN-PRE-4500N Diagnostics Biochem Canada Inc.

### 3.2.5. Método estadístico.

#### 3.2.5.1. Estadística descriptiva.

##### Medidas de centralización.

Se llaman medidas de centralización a aquellos valores que tienden a situarse en el centro del conjunto de datos ordenados respecto a su magnitud. En nuestro estudio hemos considerado la media aritmética y la mediana como a continuación detallamos:

- Media aritmética: se trata de una medida de centralización de tamaño. La media aritmética, de un conjunto de números:  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , que se presentan con frecuencias absolutas  $f_1, f_2, \dots, f_n$  respectivamente es:

$$\bar{x} = \frac{\sum f_i x_i}{\sum f_i} = \frac{f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_n x_n}{f_1 + f_2 + \dots + f_n} = \frac{f_i x_i}{N}$$

- Mediana: es una medida de centralización de posición. En un conjunto de datos ordenados de menor a mayor, la mediana es aquel valor que ocupa una posición media en la distribución estadística. Si el número de datos es impar la mediana viene dada por el valor medio de la distribución, si el número de datos es par, la mediana viene dada por la media aritmética de los valores medios.

$$M = L_i + \left( \frac{\frac{N}{2} - (\sum f)_i}{f_{\text{mediana}}} \right),$$

donde  $L_i$  es el límite inferior real de la clase mediana,  $N$  es el número total de datos,  $(\sum f)_i$  es la suma de las frecuencias absolutas de todas las clases anteriores a la clase mediana,  $f_{\text{mediana}}$  es la frecuencia absoluta de la clase mediana.

Medidas de dispersión.

En ocasiones el conocimiento de los valores centrales no es suficiente, y es preciso conocer en que medida los datos numéricos están agrupados o no, alrededor de la media. Este hecho se conoce como dispersión. En nuestro estudio hemos utilizado las siguientes medidas de dispersión:

- Desviación típica: se conoce también como desviación estándar o desviación cuadrática de la media. Se define la desviación típica como la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media. Es decir:

$$s = \sqrt{\frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N}}$$

- Varianza: se define como el cuadrado de la desviación típica. Es decir:

$$s^2 = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N}$$

- Coeficiente de variación: es el cociente entre la desviación típica y la media aritmética. Es decir:

$$CV = \frac{s}{\bar{x}}$$

El coeficiente de variación tiene escasa utilidad cuando la media se aproxima a cero, ya que entonces toma valores infinitamente grandes.

- Rango: es la diferencia entre los valores mayores y menores de la muestra. Es decir:

$$A = X_{(n)} - X_{(1)}$$

- Amplitud intercuartil: es la diferencia entre los cuartiles 3º y 1º. Es decir:

$$C_3 - C_1$$

Medidas de forma.

Además de las medidas de centralización y de dispersión, conviene al estudiar una distribución conocer su forma mediante un índice lo más simplificado posible.

- Sesgo, asimetría y curtosis: se denomina sesgo a la mayor o menor asimetría o simetría de una distribución. Al hablar de curtosis nos referimos al grado de "apuntamiento" de una distribución. Generalmente, se compara el mayor o menor apuntamiento de una distribución con la curtosis de la distribución normal. Por lo que viene expresado como:

$$\gamma_2 = \frac{m_4}{s^4} - 3$$

De esta forma el coeficiente de curtosis es nulo para una distribución normal. Si es negativo se trata de una distribución menos apuntada que la normal y recibe el nombre de planicúrtica. Si es positivo se trata de una distribución más apuntada que la normal y recibe el nombre de leptocúrtica. A

las distribuciones con coeficientes de curtosis nulo se les denomina mesocúrticas.

### 3.2.5.2. Inferencia estadística.

### 3.2.5.3. Medidas de dispersión.

Para obtener los valores estandarizados de  $T_+$   $T_-$ , restamos la media y dividimos por la desviación estándar:

La realización de un test de Barlett para la comparación de varias varianzas, la existencia de varianzas distintas y el escaso número de casos incluido en alguno de los grupos, obligan a la realización de test no paramétricos, que al no depender de la distribución de la variable, no precisan la condición previa de normalidad de las poblaciones.

El test de Wilcoxon permite comparar un conjunto de muestras dependientes desde la visión de los análisis no paramétricos que utilizan series ordenadas de valores de menor a mayor. Se inicia el test con una ordenación de menor a mayor de todos los valores observados en las  $k$  muestras y su correspondiente asignación de rangos. El siguiente paso consiste en obtener la diferencia entre cada valor y su correspondiente mediana; posteriormente se suman los rangos positivos ( $T_+$ ) y los rangos negativos ( $T_-$ ). La suma de los rangos positivos y negativos es un valor constante:

$$T_+ + T_- = \frac{n(n+1)}{2}$$

$$\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}$$

Los valores de  $p$  en la cola por la derecha (R) para la diferencia de rangos positivos y negativos serían:

$$Z_{+R} = \frac{T_+ - 0.5 - n(n+1)/4}{\sqrt{n(n+1)(2n+1)/24}};$$
$$Z_{-R} = \frac{T_- - 0.5 - n(n+1)/4}{\sqrt{n(n+1)(2n+1)/24}};$$

#### Test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

El problema de la comparación de dos muestras independientes pertenecientes a poblaciones con distribución no normal puede solucionarse con la aplicación del test no paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon. Al igual que para el test de Kruskal-Wallis, este test tiene su fundamento en la ordenación de los valores muestrales de menor a mayor y la asignación sistemática a cada uno de ellos de un número de orden; en el supuesto de existir dos o más casos con el mismo valor se asigna a cada uno de ellos el valor medio de sus números de orden. Se procede posteriormente a calcular la suma de los rangos de cada una de las muestras y su comparación conforme a la expresión descrita en el texto de Gibbons, J.D. (116). Donde  $u$  es el rango asignado a cada observación ( $u_1, u_2, \dots, u_n$ );  $m$  es el número de observaciones del primer grupo y  $n$  es el número de observaciones del segundo grupo;  $N$  es número total de observaciones. El nivel de significación se comprueba en la Tabla H de Gibbons (116).

#### Test de comparación de dos medias independientes (t de Student).

Aceptada la hipótesis de la normalidad, empleamos test paramétricos para la comparación de dos medias a partir de dos tipos de muestras diferentes:

Dadas dos muestras de tamaño  $n_1$  y  $n_2$ , con  $X_1$  y  $X_2$  de medias muestrales; al tratarse de muestras independientes la variable  $X_1 - X_2$  tendría por media la diferencia de las medias y por varianza la suma de las varianzas. Por tanto, se cumpliría que:



$$\bar{X}_1 - \bar{X}_2 \rightarrow \left( \mu_1 - \mu_2; \sqrt{\frac{\xi_1^2}{n_1} + \frac{\xi_2^2}{n_2}} \right)$$

En consecuencia, puede resumirse la regla del test de la siguiente forma:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{\xi_1^2}{n_1} + \frac{\xi_2^2}{n_2}}}$$

Comparada con una  $t_a$  en la distribución T de Student. Si la  $t_{\text{exp}}$  es menor o igual que  $t_a$ ...se acepta la hipótesis nula (las medias son iguales); si  $t_{\text{exp}}$  es mayor que  $t_a$  se acepta la hipótesis alternativa (las medias son distintas), y un error  $\alpha$ .

Test de Friedman.

El test de Friedman es un test no paramétrico utilizado para comparar tres o más grupos relacionados. Se trata en realidad de una generalización del test de los signos de Wilcoxon. Como en los otros análisis no paramétricos el primer paso a seguir consiste en asignar un número de orden a cada valor, siempre de menor a mayor; cada grupo o columna ( $k$ ) es reenumerado separadamente y posteriormente se procede al cálculo de la suma de rangos de cada grupo ( $R_{ct}$ ). Si la suma de los rangos de cada grupo es muy diferente, el valor de  $p$  será muy pequeño y en consecuencia encontraremos diferencias estadísticas significativas entre los grupos. Se calcula la suma de cuadrados de las columnas (grupos). Los casos se disponen en filas ( $n$ ).

$$W = \sum R_{ct}^2 \times \frac{12}{(n^2 \times k \times (k^2 - 1))} - \frac{3(k+1)}{k-1}$$

$$Q = n(k-1)W$$

Los grados de libertad son  $k-1$ . Generalmente para consultar el nivel de significación se utiliza la aproximación  $\chi^2$  con  $k-1$  grados de libertad, siempre que el número de columnas sea superior a 4 o el número de filas mayor de 15.

### Coeficiente de correlación de Spearman

Este test se utiliza para contrastar la dependencia de dos variables cuantitativas  $x$  e  $y$ , cuando se tienen sospechas de que las variables dadas siguen una distribución no normal. Como el resto de los test no paramétricos se basa en la asignación de rangos a los valores de las variables. Las hipótesis a contrastar son:

$H_0 \approx$  los valores que toma una variable aleatoria  $x$  son independientes de los que toma otra variable aleatoria  $y$ .

$H_1 \approx$  los valores altos de  $y$  suelen ir acompañados de valores altos (o bajos) de  $x$ .

Dada una muestra de  $n$  parejas de valores  $(x_i; y_i)$ , el proceso a seguir para estimar la fuerza de asociación no paramétrica entre  $x$  e  $y$  consiste en ordenar la muestra de los  $x_i$  de menor a mayor y asignarles rangos  $R_i$  del modo tradicional; hacer lo mismo con la muestra de los  $y_i$ ; anotar las  $n$  parejas de rangos obtenidos  $(R_i; R'_i)$  y calcular para ellas el coeficiente de correlación usual que se llamará ahora  $r_s$ :

$$r_s = \frac{\sum (R - \bar{R}) \times (R'_i - \bar{R}'_i)}{\sqrt{\sum (R - \bar{R})^2 \sum (R'_i - \bar{R}'_i)^2}}$$

### Recta de regresión lineal simple y multivariante.

Partiendo de “ $n$ ” pares de valores cuantitativos  $(x_1, y_1)$ ,  $(x_2, y_2)$ ,  $(x_n, y_n)$ , pertenecientes a una muestra de  $n$  individuos, en los cuales  $(x_i)$  corresponden a una variable e  $(y_i)$  a otra, se puede obtener una nube de puntos sencillamente representando en un sistema de ordenadas, los valores correspondientes a

cada uno de los pasos citados. Concuera la ecuación de la recta de regresión de y sobre x:

$$y - \bar{y} = \frac{s_{xy}}{s_x^2}(x - \bar{x})$$

en la que  $S_x^2$  es la varianza de los valores muestrales  $x_1, x_2, \dots, x_n$ ,  $y$ ,  $s_{xy}$  la covarianza, que se obtiene según el cálculo siguiente:

$$s_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y - \bar{y})}{\frac{s_x^2}{n}}$$

con una pendiente igual a:

y un valor correspondiente a la ordenada en el origen, que se obtendrá adjudicando a x el valor cero, quedando la recta:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x^2 \bar{x}}$$

Para medir el grado de relación entre las variables se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson, que corresponde a la siguiente expresión:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x s_y}$$

Para conocer la dependencia / independencia de las variables a partir del coeficiente de correlación (r) se parte de un test de hipótesis en el que:

$H_0$   $r=0$  (independiente).

$H_1$   $r \neq 0$  (dependiente).

Obteniéndose una

$$t_{\text{exp}} = \sqrt{\frac{(n-2)r^2}{1-r}}$$

donde (n) es el número de parejas y (r) la correlación muestral, que se contrastará con una  $t_{\alpha}$  teórica con (n-2) grados de libertad y las variables x e y son independientes en un error alfa.

De manera que si:

$$t_{\text{exp}} > t_{\alpha}; r = 0$$

El modelo de regresión lineal también se puede presentar en dos etapas muy bien diferenciadas: una descriptiva y otra inferencial. La regresión lineal como técnica descriptiva consiste en realizar un procedimiento matemático de mínimos cuadrados para hallar la ecuación de la recta que mejor se ajuste a los datos, esta recta recibe el nombre de recta de regresión. La vertiente inferencial, supone que los datos son una muestra al azar y permite evaluar si en la población las variables están relacionadas y en caso afirmativo, estimar la recta de regresión que mejor predice la variable dependiente. Debido a la variabilidad de los datos, existe una diferencia entre los valores estimados por la recta de regresión para la variable dependiente a unos valores dados de la variable independiente y los valores observados en la realidad; esta diferencia se conoce con el nombre de residual. Este error o residual equivale a:

$$e_i = y_i - \bar{y}_i = y_i - (a + bx_i)$$

Para hallar la recta de regresión primero se debe establecer un criterio de ajuste y luego se determinan los coeficientes a y b de esta recta, de manera que cumpla los criterios establecidos. Utilizando el criterio de mínimos cuadrados y disponiendo de la matriz de datos con n pares de valores ( $x_i$ ;  $y_i$ ), se trata de determinar los coeficientes a y b de la recta de ajuste  $y=a+bx$  que hagan la mínima suma de los residuales al cuadrado.

Los valores a y b que minimizan esta función se hallan aplicando un teorema fundamental de cálculo infinitesimal:

$$\frac{\delta}{\delta a} \sum [y_i - (a + bx_i)]^2 = \sum_{i=1}^n 2[y_i - a - bx_i](-1) = 0$$

$$\frac{\delta}{\delta b} \sum [y_i - (a + bx_i)]^2 = \sum_{i=1}^n 2[y_i - a - bx_i](-x_i) = 0$$

Despejando a y b se obtiene:

$$a = \sum \frac{y_i}{n} - b \sum \frac{x_i}{n} = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$b = \frac{\sum x_i y_i - \sum x_i \sum \frac{y_i}{n}}{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}} = \frac{SP_{xy}}{SC_x}$$

Donde  $SP_{xy}$  equivale a la suma de productos cruzados:  $\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$ .

y  $SC_x$  equivale a la suma de cuadrados:  $\sum (x_i - \bar{x})^2$ .

Se entiende por análisis multivariante a la parte de la estadística que estudia, interpreta y elabora el material estadístico sobre la base de un conjunto de  $n > 1$  variables, que pueden ser de tipo cuantitativo y/o cualitativo. Las propiedades más determinantes del análisis multivariante son: las  $n$  variables son dependientes (en sentido estocástico), de naturaleza similar, ninguna de ellas tiene una importancia similar a las demás.

Los métodos de análisis multivariante se diferencian unos de otros según que su área de aplicación sea una o varias poblaciones y según que intervengan uno o dos grupos de variables (117):

1. Una población y un sólo grupo de variables, las observaciones proceden de la misma población y las variables son de naturaleza razonablemente homogénea:
  - (a) Análisis de componentes principales.
  - (b) Análisis factorial.
2. Varias poblaciones y un solo grupo de variables:
  - (a) Análisis canónico de poblaciones.
  - (b) Análisis discriminante.
  - (c) Análisis multivariante de varianza.

3. Una población y dos grupos de variables, cada grupo de naturaleza diferente.

(a) Regresión múltiple.

(b) Análisis de correlación canónica.

4. Otros métodos de análisis multivariante:

I. Análisis de coordenadas principales.

II. Análisis de proximidades.

III. Taxonomía numérica.

El modelo de regresión simple se generaliza en un modelo lineal de regresión múltiple cuando se incorporan más variables predictoras, que serían variables independientes cuantitativas y/o binarias, para explicar una variable dependiente cuantitativa o criterio. Los principales objetivos o aplicaciones de la regresión lineal múltiple son:

- Explorar un conjunto de posibles variables explicativas para determinar aquellas que son importantes y las que no son importantes para predecir una determinada variable dependiente.
- Construir un índice pronóstico para predecir una respuesta o resultado (Y) a partir de un conjunto de variables explicativas (X).
- Ajuste estadístico, controlar los efectos de las variables de confusión en investigación no experimental.
- Detectar y valorar los efectos de interacción entre dos o más variables explicativas.

El supuesto básico de este modelo es la linealidad, que establece que la media de los valores de Y, para cada combinación de posibles valores de las variables  $X_1$  y  $X_2$ , es una función lineal de las variables  $X_1$  y  $X_2$ :

$$\mu_{Y|X_1, X_2} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n$$

La variable dependiente no sigue una función lineal, ni existe ninguna ecuación para linealizarla, representa un plano o un hiperplano, por lo que

también podemos referirnos a ella como superficie de respuesta o superficie de regresión.

#### 3.2.5.4. Análisis factorial empleado.

Con objeto de alcanzar los objetivos concretos de la presente Tesis Doctoral se llevaron a cabo los análisis factoriales que a continuación se señalan.

Para los casos (pacientes), y cada una de las variables del estudio, se llevó a cabo el análisis de un modelo factorial con varios factores: 1º) Subtipo con dos categorías: predominio déficit de atención y predominio hiperactividad-impulsividad / trastorno de conducta. 2º) Anidado en él los enfermos que pertenecían a dichos subgrupos; 3º) Hora con dos niveles, Día y Noche cruzado con el factor subtipo y 4º) Instante, con dos niveles: antes de empezar el tratamiento, y al cabo de  $4.61 \pm 2.3$  meses de tratamiento, estando este nivel cruzado con el subtipo y el factor Hora. El subtipo, la hora y el instante son factores de efectos fijos, mientras que el factor paciente es un factor de efectos aleatorios. En todos los casos se construyó la tabla del ANOVA y se empezó inspeccionando las interacciones de más alto nivel de forma que cuando una resultaba significativa se pasaba a realizar las comparaciones por parejas para los distintos niveles que teníamos aplicando la penalización de Bonferroni. Además del estudio sin ajustar se llevó el mismo análisis pero por la metodología del ANCOVA para controlar por Edad y Sexo que eran variables de las que se conocía que podían influir en las diferentes variables de interés.

Para la comparación de casos y controles y dado que el factor Instante no estaba representado más que con un nivel en el caso de los controles (puesto que éstos no podían tener medidas tras el tratamiento) se llevó a cabo un análisis factorial repetido para la comparación en el instante inicial de los casos contra los controles y otro para la comparación entre el instante tras el tratamiento en los casos y la única medida en los controles. Este análisis fue el de un modelo factorial con 3 factores: 1º) Grupo con tres categorías: Controles, Predominio déficit de atención, Predominio hiperactividad-impulsividad / trastorno de conducta. 2º) Anidado en él los pacientes que pertenecían a dichos subgrupos y los controles; y 3º) Hora con dos niveles, Día y Noche

cruzado con el factor subtipo. El subtipo y la hora son factores de efectos fijos, mientras que el factor paciente es un factor de efectos aleatorios. En todos los casos se construyó la tabla del ANOVA y se empezó inspeccionando las interacciones de más alto nivel de forma que cuando una resultaba significativa se pasaba a realizar las comparaciones por parejas para los distintos niveles que teníamos aplicando la penalización de Bonferroni. Además del estudio sin ajustar se llevó el mismo análisis pero por la metodología del ANCOVA para controlar por Edad y Sexo que eran variables de las que se conocía que podían influir en las diferentes variables de interés.

En todos los casos las interacciones se estudiaron para niveles inferiores a 0.15 y las comparaciones últimas se declararon significativas para  $P < 0.05$  siempre tras aplicar la penalización correspondiente. Cuando en el análisis las varianzas de los diferentes grupos no eran homogéneas se llevaron a cabo transformaciones de los datos por el logaritmo neperiano para conseguir dicha homogeneidad.

Para llevar a cabo todos los análisis estadísticos se empleó el paquete estadístico STATA 12.0.

### 3.2.6. Método bibliográfico.

En este apartado se detalla el procedimiento empleado para la búsqueda de fuentes de documentación y referencias bibliográficas correspondientes al tema de trabajo.

En la formación del pediatra el inicio en la investigación debe culminar en la lectura de la Tesis Doctoral, con el objetivo último de la publicación de los resultados, que precisa del aprendizaje en el manejo de las herramientas fundamentales para la comunicación científica de resultados, conocimiento de las revistas de mayor relevancia en su campo, el concepto de índices de impacto y modo de consultarlos, localización de las normas de publicación de una revista, conocimiento del Estilo de Vancouver y otros sobre el formato de remisión del artículo para publicación.

El proceso comienza con la localización de las palabras clave adecuadas a su trabajo de investigación, conocer las abreviaturas de las revistas y cómo



citarlas incluyendo la referenciación de recursos electrónicos. En la red hay disponibles recursos que facilitan todo este proceso, como la página “Herramientas para la Escritura Científica” (en <http://www.fisterra.com/>). Entre otros recursos, incluye links con diccionarios de español, inglés y multilingües, sistema internacional de unidades y los códigos de la Unesco (necesarios para incluir las Tesis Doctorales en la base de datos Teseo). Un recurso muy útil, en inglés, es la página de WAME (<http://www.wame.org/>), órgano de una asociación de editores médicos de múltiples nacionalidades, que pretende garantizar que las publicaciones acerca de investigaciones médicas aporten una información válida, bajo criterios que sean accesibles a investigadores y clínicos, aportando recursos formativos y un forum de discusión acerca de la problemática de la difusión de la ciencia.

El proceso de elaboración de la Tesis Doctoral conlleva la familiarización con los llamados Índices de Impacto, que pretenden valorar la repercusión sobre la comunidad científica de los artículos publicados en una determinada revista científica del número de veces en que es citado un artículo concreto (<http://www.accesowok.fecyt.es/info/productos.html>).

Los pasos seguidos en la presente investigación experimental fueron los siguientes:

- Determinación genérica del área a investigar: se llevó a cabo una primera consulta a enciclopedias, diccionarios, tratados, manuales y textos en la parte referente a las materias que en un principio motivaron el tema de la tesis.
- Considerar la actualidad e interés del tema de investigación: se seleccionaron las líneas de investigación principales considerando su estado actual, el interés social y sus posibilidades de desarrollo, según el material documental encontrado y los autores que trabajan actualmente en dichas líneas. Posteriormente, establecimos unos objetivos concretos como hipótesis de trabajo.
- Consulta de las fuentes documentales en relación a los objetivos concretos elegidos: determinando las fuentes primarias en literatura organizada (monografías y tratados) y no organizada (revistas, etc.).

Principalmente, se utilizó la base de datos documentales biomédica en Internet PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y las de Elsevier (<http://www.scopus.com/> y <http://www.scirus.com/>); para lo cual se elaboró una lista de palabras clave: ADHD, DHEA, Allopregnanolone, neurosteroids, Allopregnanolona, neuroesteroides.

- Consulta de los catálogos y ficheros de los Centros de Documentación: una vez seleccionados los artículos más interesantes a través de los abstracts o resúmenes de la búsqueda en PUBMED, se localizó cada artículo a texto completo en las distintas bibliotecas y Centros de Documentación de Granada o fuera de ella (resto de España, si era necesario).

Revistas y libros electrónicas accesibles desde la Universidad de Granada

- Para ver el listado completo (en continuo proceso de actualización) se visita la página: <http://dn3nh3eq7d.search.serialssolutions.com/>. Se pueden descargar publicaciones a texto completo (PDF) en ordenadores pertenecientes a la red de la Universidad, o haciendo una conexión VPN para [Acceso a los recursos electrónicos desde fuera de la Red de la UGR](#). El link del catálogo de la Biblioteca para la búsqueda de libros electrónicos, incluidos los más de 3500 textos de ScienceDirect (de distintas áreas), es: [http://adrastea.ugr.es/search\\*spi~S1/](http://adrastea.ugr.es/search*spi~S1/).
- Como alumno de tercer ciclo se puede acceder a estos recursos mediante una cuenta de acceso a los servicios de informática en la página de la secretaría virtual del CSIRC (<http://www.ugr.es/informatica/sec-virtual/redugr.htm>), que incluye una dirección de correo electrónico ([nombre@ugr.es](mailto:nombre@ugr.es)).

Biblioteca Virtual de Salud del SSPA.

- Recursos similares, con progresivamente un mayor número de publicaciones clínicas, son accesibles a través de la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), mediante ordenadores conectados a la red corporativa:

- <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/bvirtual/default.asp> ,
- o mediante identificación personal en el área de acceso a “e\_atención al profesional”:
- <https://ws027.juntadeandalucia.es/profesionales/eatencion/login.asp>; pulsando sobre Biblioteca Virtual.
- En ambas redes (UGR y Biblioteca Virtual de SSPA) está disponible ScienceDirect, de Elsevier, con más de 3200 revistas y libros, la mayoría a texto completo (<http://www.sciencedirect.com/>). La biblioteca virtual ofrece acceso a texto completo a las Bases de datos Bibliográficas del CSIC (<http://bddoc.csic.es:8080/index.jsp>) y entre otras muchas a las revistas del grupo editor de Nature (<https://ws001.juntadeandalucia.es/bvsspa/nature/www/siteindex/index.html>) y de la editorial Elsevier-Doyma ([http://www.elsevierinstituciones.com/doymaselect/ctl\\_servlet?f=20001](http://www.elsevierinstituciones.com/doymaselect/ctl_servlet?f=20001)), que publica entre otras Anales de Pediatría y Medicina Clínica.

Los últimos índices de impacto (los correspondientes al año anterior) de las revistas incluidas en el ISI se publican el 01 de julio de cada año. Se puede consultar en:

<http://www.accesowok.fecyt.es/info/productos.html>

<http://sauwok.fecyt.es/admin-apps/JCR/>

tanto desde la Biblioteca de la UGR como desde el portal de la Biblioteca Virtual de Salud del SSPA.

El FECYT (Fundación Española para la Ciencia y Tecnología), tiene como Productos Contratados en la Licencia Nacional, los siguientes:

Productos de Citas y Actualización

- [Web of Science, desde 1900](#)
- [Current Contents Connect](#)

Productos Especializados

- [ISI Proceedings \(Actas, conferencias\)](#)

- [Derwent Innovations Index \(patentes\)](#)
- [Medline \(literatura médica\)](#)

#### Productos para Análisis y Evaluación

- [Journal Citation Reports](#)
- [Essential Science Indicators](#)

#### Gestor de Referencias Bibliográficas

- [EndNote Web](#)

En la confección del presente trabajo se han seguido en todo momento las normas y sistemática acordada en la Reunión Internacional de Editores celebrada en Vancouver, junto con los requisitos de uniformidad exigidos para las publicaciones que se presentan habitualmente en revistas biomédicas y publicadas por el Internacional Committee of Medical Journal Eds (ICMJE), que en la práctica es el mismo grupo del antiguo estilo Vancouver, transformado recientemente en este Comité de Editores.

#### 3.3. Financiación.

La investigación que ha servido de base al presente trabajo de Tesis Doctoral fue financiada con un Proyecto FIS del Ministerio de Sanidad, número PI07-0603, bajo el Título: Modificaciones neuroendocrinas en niños con TDAH tratados con metilfenidato de liberación prolongada y su relación con alteraciones del sueño; con el Prof. A. Molina Carballo como investigador principal.



# RESULTADOS



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Estadística descriptiva.

#### 4.1.1. Variables clínicas.

Múltiples estudios han demostrado que los fármacos psicoestimulantes en general y el MF en particular son seguros y tienen una eficacia bastante elevada en los niños tratados con TDAH, con respuestas positivas que van desde un 70 a un 80% (García Campayo, Santed German, 2007). El tratamiento de tipo farmacológico, principalmente los psicoestimulantes, resultan eficaces para tratar tanto la hiperactividad como los aspectos de tipo cognitivo, tales como el propio déficit de atención, la impulsividad, las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo, involucrados en el TDAH (Bedard et al., 2007).

Se considera que la magnitud práctica de la posible mejoría sintomática y comportamental en pacientes con habilidades cognitivas bajas y con sintomatología de déficit de atención y/o hiperactividad, mediante el empleo de psicoestimulantes, no justifica su indicación rutinaria. No obstante, a pesar de ser informados al respecto, un elevado porcentaje de progenitores solicitan su ensayo, en su búsqueda de intervenciones que puedan mejorar el pronóstico funcional de sus hijos. Pretendemos cuantificar y comparar la magnitud y calidad de la respuesta a metilfenidato de liberación sostenida sobre los subtipos TDAH mediante la escala EDAH cumplimentada por los padres, en niños/as con capacidad cognitiva normal o borderline.

En nuestro estudio, a los niños que reunían criterios de TDAH, se procedió a tratamiento farmacológico con MFLS durante aproximadamente 3 meses y valoramos la percepción de mejoría por parte de los padres (Tabla 4.1; Figura 4.1), así como su repercusión en las distintas variables valoradas en los diferentes tests psicométricos realizados.



Tabla 4.1. Valoración cualitativa de la modificación sintomática en respuesta al tratamiento, según la percepción de los padres, y segregada por sexo.

Valor	Varones	Mujeres	Total	%	
Percepción de los padres	Mucho peor	3	0	3	3,53
	Algo peor	1	0	1	1,17
	± Igual	6	3	9	10,59
	Algo mejor	26	8	34	40
	Mucho mejor	29	9	38	44,7
N Total	65	20	85	100	

Del total de pacientes TDAH enrolados en consulta de NeuroPediatria han completado el protocolo prospectivo 85 pacientes, sin patología concomitante, con edad media de 9.57 (2,6) años.

### Percepción de los padres

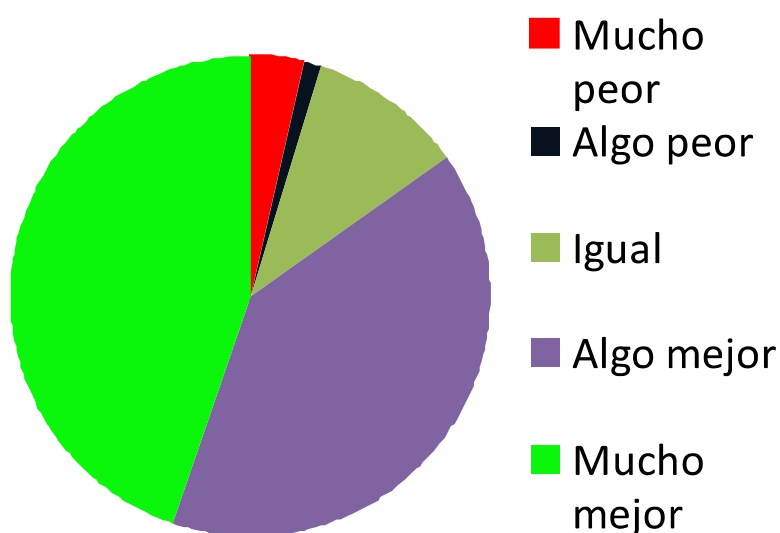


Figura 4.1. Percepción de los padres acerca de la respuesta al tratamiento farmacológico.

En nuestra experiencia uno de los motivos más frecuentes de rechazo al tratamiento con MF es el expresado por los propios pacientes como que “me quedo pillado”. Dicha expresión puede reflejar una percepción positiva, la eficacia del tratamiento, que lleva al paciente a no reincidir en los patrones de conducta previos. Si en cambio dicha percepción se tradujese en un comprobado empeoramiento sintomático, estará indicada la supresión del MF y el ensayo terapéutico con atomoxetina, especialmente indicada en pacientes con patología comórbida, especialmente tics múltiples o sintomatología depresiva. Este empeoramiento podría ser indicativo de la presencia de un TANV en vez de un TDAH.

Un primer grupo de pacientes con C.I.O (coeficiente de inteligencia orientativo; KBIT) superior a 84 y otro grupo de pacientes (todos ellos en rango borderline), con C.I.O menor de 85, diagnosticados de TDAH, mediante una historia cuidadosa, exploración física y la batería de tests psicométricos habituales en la USMIJ de nuestra área (EDAH de Farré y Narbona), CDI (Cuestionario de Depresión infantil), SDQ-Cas (Cuestionario de Capacidades y Dificultades), d2-test de atención-), junto con un test abreviado de inteligencia (KBIT) como test indicativo (escrinin) de capacidad cognitiva. Fueron clasificados en los distintos subtipos de la escala EDAH (H: hiperactividad, DA: déficit de atención, combinado, TC: trastorno de conducta, DA + H: trastorno combinado; y Trastorno global) y tratados durante 4,38 (1,9) meses. Estadística: Media, mediana, Z de Wilcoxon. En todos los casos se obtuvo consentimiento informado por escrito.

A pesar de ser informados de la escasa probabilidad y magnitud de la respuesta a psicoestimulantes en pacientes cuyas capacidades cognitivas conocidas se sitúan en rango borderline, un elevado porcentaje de progenitores solicitan su ensayo en su búsqueda de intervenciones que puedan mejorar el pronóstico funcional de sus hijos. Pretendemos cuantificar y comparar la magnitud de la posible respuesta sobre parámetros de atención en un test al respecto, conocido y validado; y su comparación con pacientes TDAH con habilidades cognitivas normales.

**Tabla 4.2. Media y desviación estándar de las puntuaciones de la escala EDAAH para los grupos control y TDAH basal y post-tratamiento basado en las puntuaciones obtenidas en el momento de inclusión en el estudio.**

	Grupo Control			Grupo TDAH			Z	Sig
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range		
DA	4.12 ± 3.22	0 – 9	10.49 ± 2.78	3 – 15	8.52 ± 3.00	1 – 15	-5.089	<0.001
HI	3.95 ± 2.61	0 – 9	9.09 ± 3.31	0 – 15	7.52 ± 3.00	1 – 14	-4.677	<0.001
TC	4.70 ± 3.20	0 – 11	13.27 ± 6.01	1 – 29	10.66 ± 5.75	3 – 23	-3.993	<0.001
DA + H	8.07 ± 4.69	0 – 17	19.56 ± 4.38	18 – 30	16.82 ± 8.13	3 – 24	-5.043	<0.001
Global	12.77 ± 6.35	0 – 25	32.83 ± 9.02	30 – 58	26.36 ± 10.38	5 – 47	-5.127	<0.001
Disforia	2.56 ± 2.39	0 – 8	5.40 ± 4.28	0 – 27	5.35 ± 5.40	0 – 42	-2.591	0.01
AN	4.83 ± 3.35	0 – 12	8.32 ± 5.45	0 – 20	7.01 ± 3.16	1 – 15	-3.463	0.001
CDI Total	7.17 ± 4.87	0 – 17	13.33 ± 7.10	1 – 47	11.86 ± 5.79	2 – 27	-3.476	0.001

\* Comparación estadística en el grupo TDAH entre las puntuaciones basales y post-tratamiento con metilfenidato de liberación sostenida. DA: déficit de atención; HI: hiperactividad-impulsividad; TC: Trastorno de conducta; Disforia: valor de la subescala del CDI (Childhood Depression Inventory); Autoestima negativa: valor de la subescala del CDI; Z: valor Z del test de Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test)

Variabes bioquímicas. La comparación de medias mediante la “t” de student para las variables bioquímicas, no mostró diferencias significativas entre ambas valoraciones, objetivándose únicamente un pequeño descenso del peso, con descenso del IMC al mantenerse el crecimiento estatural.

Después del tratamiento se constató un incremento de la talla media de los pacientes hasta  $1.37 \pm 0.17$  m ( $t= 3.441$ ,  $p<0.001$ ), mientras que el peso descendió hasta  $36.50 \pm 15.35$  kg ( $t=2.793$ ,  $p= 0.007$ ), con un descenso significativo del índice de masa corporal (IMC) ( $18.76 \pm 4.17$  vs.  $19.81 \pm 4.01$ ;  $t= 1.384$ ,  $p=0.169$ ). No se observaron modificaciones significativas en las constantes vitales ni en las variables hematológicas / bioquímica medidas.

Durante el intervalo de estudio observamos también un ligero descenso de la Hb; modificaciones que no son debidas a modificación de los parámetros férricos ni de la función tiroidea.

Tabla 4.3. Valores medios de las variables somatométricas, hematológicas y estado férrico.

	Control (n= 42)	TDAH (n= 136)	Estadística	
			t	P
Edad (años)	$10.35 \pm 2.55$	$9.45 \pm 2.52$	2.111	0.036
Sexo (M/F)	30/12	106/30	$\chi^2= 2.371$	0.124
Talla (m)	$1.47 \pm 0.17$	$1.37 \pm 0.17$	3.441	0.001
Peso (kg)	$44.179 \pm 15.14$	$36.50 \pm 15.35$	2.793	0.007
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$19.81 \pm 4.01$	$18.76 \pm 4.17$	1.384	0.169
FC (lpm)	$80.39 \pm 12.45$	$78.84 \pm 10.62$	0.707	0.481
TA máx (mmHg)	$105.95 \pm 13.85$	$101.70 \pm 14.05$	1.621	0.107
TA mín (mmHg)	$65.17 \pm 9.01$	$64.17 \pm 13.05$	0.444	0.658
Hb (g/L)	$13.80 \pm 1.02$	$13.87 \pm 0.80$	0.499	0.619
VCM (fl)	$78.71 \pm 8.62$	$79.08 \pm 8.63$	0.228	0.820
Hierro (mg%)	$83.68 \pm 29.39$	$86.00 \pm 30.97$	0.399	0.691
Ferritina (ng/L)	$37.40 \pm 13.53$	$41.50 \pm 19.79$	1.172	0.243
TSH (uUI/L)	$2.49 \pm 1.30$	$2.89 \pm 1.34$	1.571	0.119

Los datos se muestran como media  $\pm$  DE. M: masculino; F: femenino. IMC: índice de masa corporal; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. t: test t para muestras no relacionadas. VCM: volumen corpuscular medio; TSH: Hormona estimulante del tiroides.

#### 4.1.2. Variables psicométricas.

Aunque a priori el conjunto de variables incluidas en este Proyecto de Tesis Doctoral podrían considerarse típicas variables biológicas, la realización de un test de Shapiro y Willis permitió comprobar que en su mayoría las distribuciones no se ajustaban a la normal, debiéndose usar en este apartado técnicas estadísticas que tengan en cuenta ese aspecto.

##### 4.1.2.1. Escala EDAH.

Los pacientes fueron clasificados en los distintos subtipos de la escala EDAH (Escala de déficit de atención, hiperactividad, trastorno combinado, trastorno de conducta y trastorno global). Después del tratamiento el 84.3% de los pacientes mostró una mejoría (descenso) de la puntuación en la escala EDAH, con un 27.2% de los pacientes que pasaron a puntuar en rango del grupo control. El subtipo "global" pasa de 63.5 a 29.9% del total de la muestra (Figura 4.4). En todas las comparaciones dos a dos (antes y después del tratamiento) de las puntuaciones de los subtipos, se obtuvo un Z altamente significativo ( $<0.001$ ). El cambio en la puntuación de la escala EDAH para los distintos subtipos TDAH entre la primera y la segunda valoración aparece en la Figura 4.2.

Tabla 4.4. Porcentaje de cambio de los subtipos como resultado del tratamiento.

Grupos de Estudio	Porcentaje	
	Antes	Después
Control	23,6	--
	--	27,2
DA	18,3	18,4
H	2,4	1,1
TC	3,2	9,2
DA + H	10,3	13,8
Global	63,5	29,9

La aplicación de test diagnósticos validados, antes y después de tratamiento farmacológico, permite la cuantificación, comparación y monitorización de la respuesta obtenida.

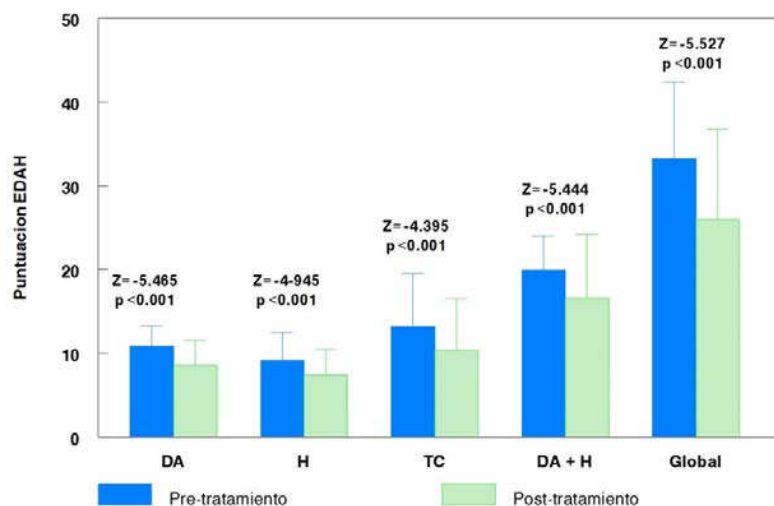


Figura 4.2. Cambio en la puntuación de la escala EDAS para los distintos subtipos TDAH entre la primera y la segunda valoración.

#### 4.1.3. Cuestionario de Depresión Infantil (CDI).

Tabla 4.5. Comparación de la puntuación de Disforia, Autoestima negativa y Total del CDI antes y después del tratamiento.

Subtest	Grupo Control		Grupo TDAH					
			Basal		Post-MFLS		Estadística*	
	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	Z	Sig
Disforia	2.56 ± 2.39	0 – 8	5.40 ± 4.28	0 – 27	5.35 ± 5.40	0 – 42	-2.59	0.01
AN	4.83 ± 3.35	0 – 12	8.32 ± 5.45	0 – 20	7.01 ± 3.16	1 – 15	-3.46	0.001
CDI Total	7.17 ± 4.87	0 – 17	13.33 ± 7.1	1 – 47	11.86 ± 5.8	2 – 27	-3.48	0.001

\* Comparación estadística en el grupo TDAH entre los datos basales y post-tratamiento Disforia y Autoestima negativa (AN) son subescalas del CDI (Childhood Depression Inventory). Z: Z-valor de test de Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test).

Entre ambas valoraciones la puntuación total de CDI en >P90 pasa del 28% al 20% de los pacientes. Tanto la puntuación de disforia, de autoestima negativa, y en consecuencia la puntuación total de depresión infantil, como síntomas asociados al TDAH, mejoran de forma significativa con MFLS.

Segregando por sexo y considerando únicamente ausencia (<18 puntos) o presencia (>17) de síntomas depresivos, a la inclusión en el protocolo prospectivo presentaban sintomatología depresiva el 18% de los varones y el 29.03% de las mujeres diagnosticados de TDAH. Después del tratamiento, los porcentajes pasan a ser del 22.8 y 25% respectivamente.

En nuestro estudio el MFLS parece mejorar la sintomatología depresiva sólo en las mujeres, ocurriendo en cambio en los varones una ligera tendencia al aumento de las puntuaciones sin significación estadística.

#### 4.1.4. Test de Atención

En nuestro protocolo cuasiexperimental controlado y abierto utilizamos el d2 es un test objetivo que mide el nivel de atención primariamente mediante el nº de intentos, omisiones y comisiones.

Tabla 4.6. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento

	Intentos	Aciertos	Omisiones	Comisiones	Puntuación Total	CON	Variab
Z	-4,161	-4,910	-1,931	-2,784	-5,05	-4,86	-0,739
Sig.	<0,001	<0,001	0,053	0,005	<0,001	<0,001	0,460

Salvo la variabilidad en el nº de intentos por fila entre distintas filas, y un nº similar de omisiones, todos los parámetros objetivos de atención mejoran con alta significación estadística valorados bajo tratamiento en horario matutino, dato que evidencia una mejoría en la finalización de las tareas, en concordancia con el relato de los padres.

#### 4.1.5. Cuestionario de Dificultades y Capacidades (SDQ), versión en castellano.

Tabla 4.7. Comparación de ítems del SDQ-Cas antes y después del tratamiento

	Síntomas Emocionales	Problemas Conducta	Hiper-actividad	Problemas Compañeros	Escala Prosocial	Grado Dificultades
Z	-2,469	-3,826	-4,769	-1,521	-2,53	-3,862
Sig.	0,014	<0,001	<0,001	0,128	0,011	<0,001
	Malestar hijo	Familia	Amistades	Aprendizaje	Ocio	Carga
Z	-2,669	-4,562	-4,022	-4,681	-1,715	-3,051
Sig.	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	0,086	0,002

Únicamente la relación con sus pares y sus actividades de ocio no mejoran significativamente bajo MFLS, aún persistiendo diferencias significativas respecto del grupo control.

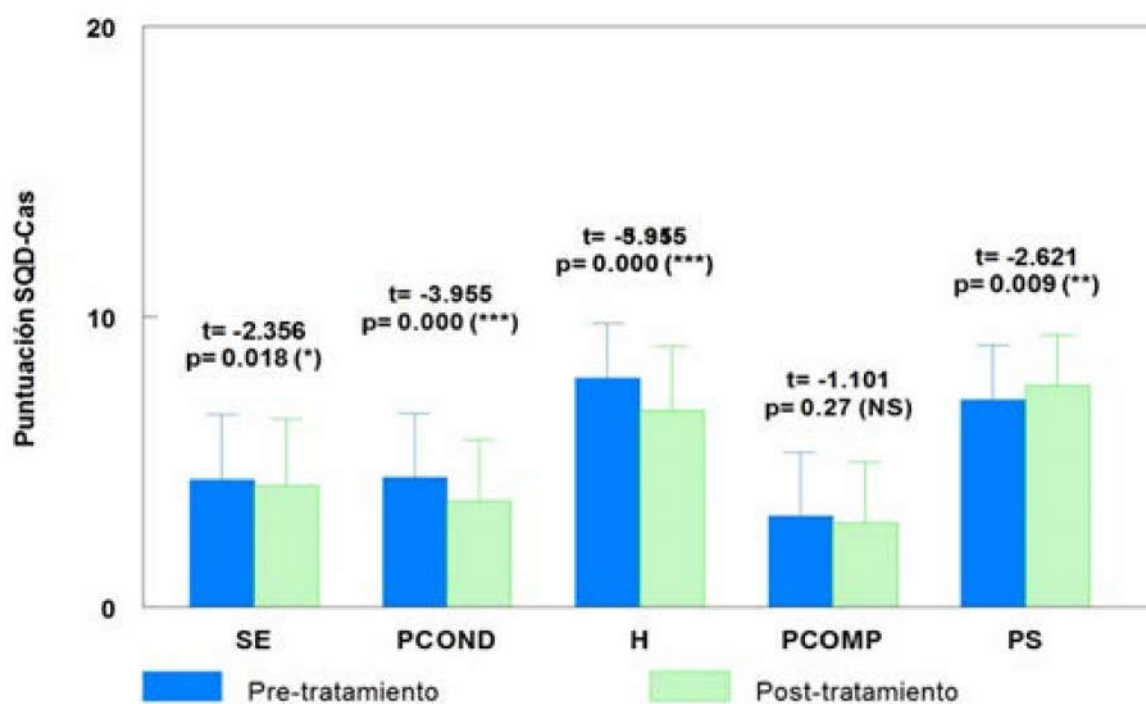


Figura 4.3. Percepción por los padres de mejoría en los ítems valorados por el cuestionario tras tratamiento con MFLS.



Bajo tratamiento con MFLS mejora significativamente la percepción de los padres en 4 de los 5 ítems valorados por el cuestionario, salvo en el de relación de los hijos con sus pares, Figura 4.3. Como corresponde a una muestra hospitalaria con un predominio de varones (4:1) con trastorno de conducta / trastorno oposicional desafiante, la mejoría más acusada corresponde a las escalas que valoran dichos comportamientos. No obstante también se aprecia una mejoría estadísticamente significativa en síntomas emocionales, al igual que refieren otras aportaciones (Gurkan et al., 2010).

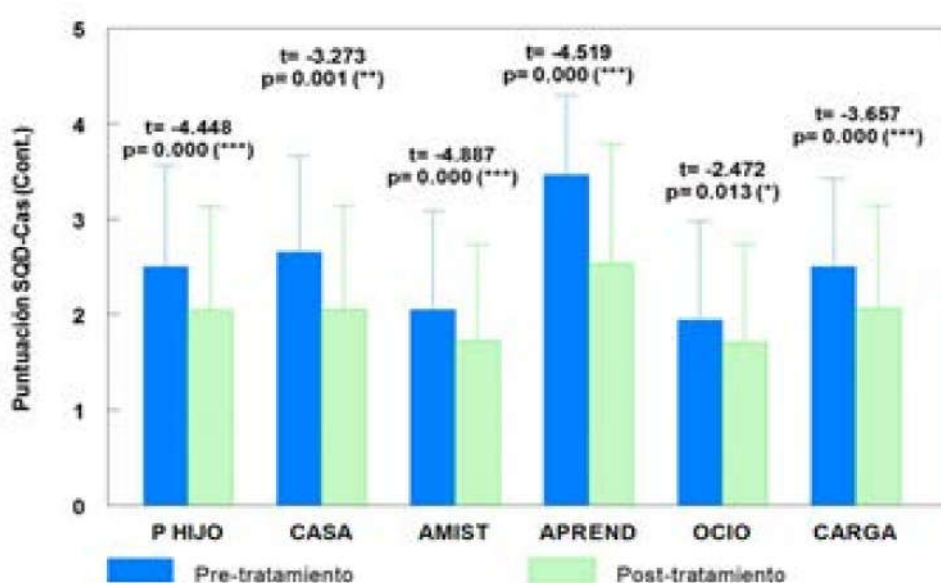


Figura 4.4. Percepción por los padres de mejoría en las valoraciones adicionales acerca del impacto de dificultades tras tratamiento con MFLS.

También mejora la percepción de los progenitores en las cinco valoraciones adicionales acerca del impacto de las dificultades, Figura 4.4. Nuevamente, el mayor cambio positivo incide sobre los síntomas nucleares del trastorno como son el aprendizaje escolar y la relación con las amistades familiares. Incluso mejora la autopercepción de sus problemas por el paciente. Con el resultado global de un importante descenso del grado percibido de carga familiar.

Tabla 4.8. Comparación de las puntuaciones EDAH, antes y después del tratamiento, clasificadas por el test de escritorio de capacidad cognitiva

	CIO > 84		CIO < 85	
	Z	p	Z	p
DA	4,504	<0,001	-2,276	0,023
H	4,162	<0,001	-1,970	0,049
TC	3,385	0,001	-1,981	0,048
DA + H	-4,269	<0,001	-2,358	0,018
Global	-4,454	<0,001	-2,262	0,024

Z: Z de Wilcoxon.

Aunque los pacientes con habilidades cognitivas borderline con sintomatología TDAH que podríamos denominar como 'sindrómico' (probablemente secundario o sintomático de su nivel de habilidades) se distribuyen en los distintos subtipos TDAH de modo similar (con ligero predominio del subtipo inatento) (Figura 4.5) a los niños normales (Figura 4.6), obtienen una mejoría que aunque estadísticamente significativa es sensiblemente inferior a la obtenida en niños con habilidades cognitivas normales, y que coincide con los conocimientos establecidos. En pacientes borderline observamos un ligero predominio del subtipo inatento. En todos los pacientes, la aplicación de test diagnósticos validados, antes y después de tratamiento farmacológico, permite la cuantificación, comparación y monitorización de la respuesta obtenida.

El tratamiento repercute favorablemente en los parámetros relacionados con la calidad de vida de los padres, familiares y pacientes

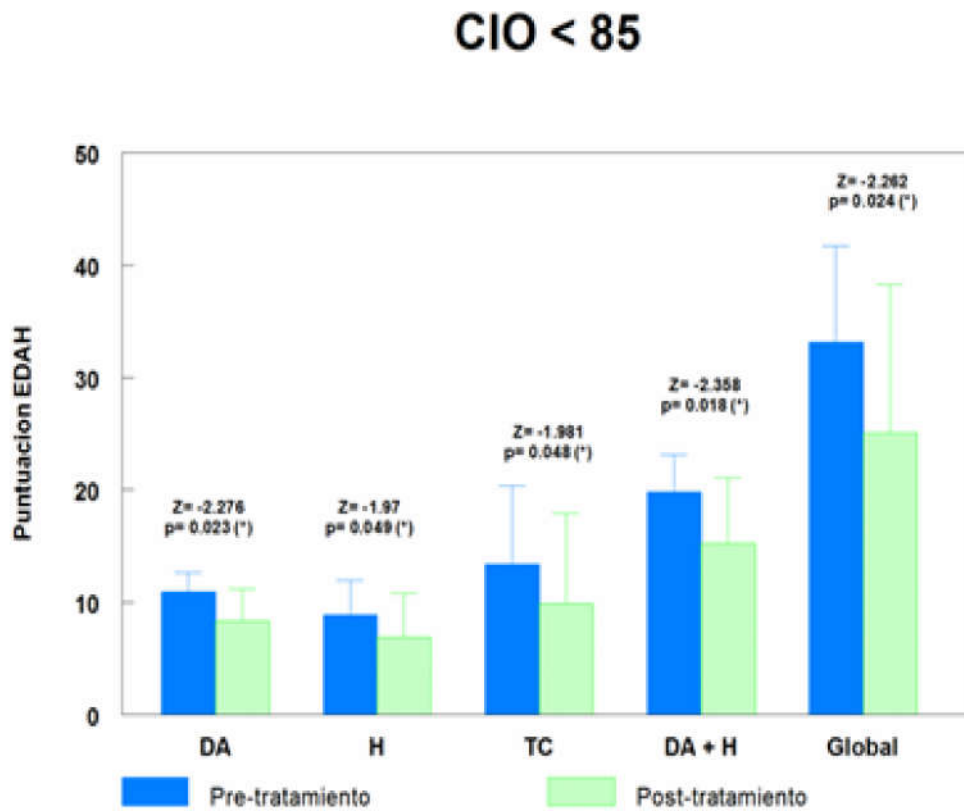


Figura 4.5. Distribución de los subtipos de TDAH en pacientes con CIO <85

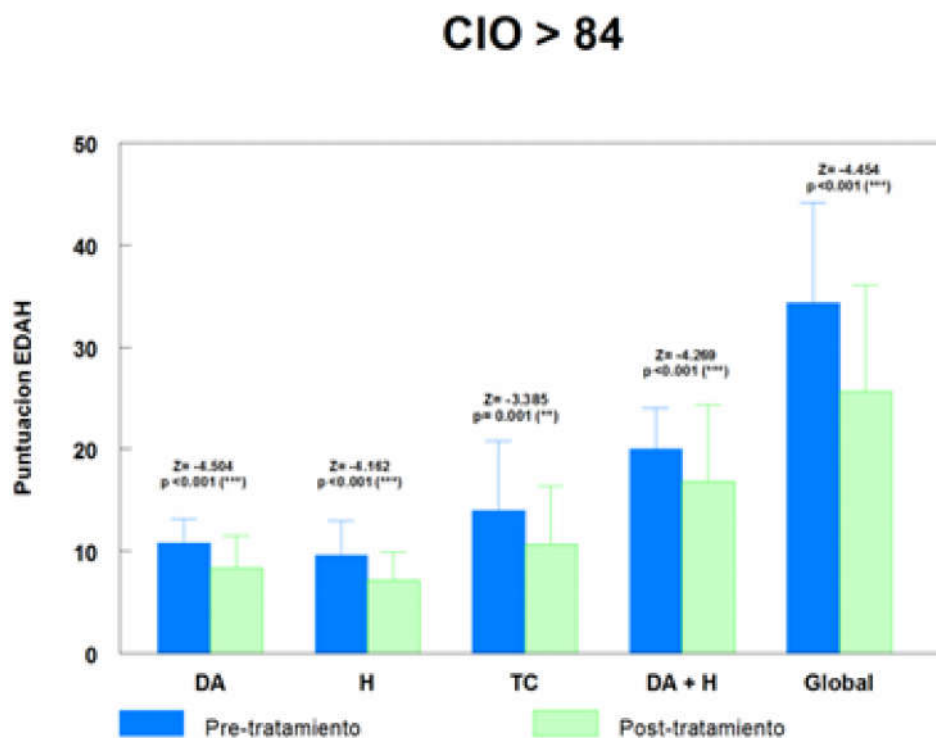


Figura 4.6. Distribución de los subtipos de TDAH en pacientes con CIO >84

Tabla 4.9. Comparación de ítems d2 antes y después del tratamiento, en función del valor obtenido en el test de escritorio de capacidad cognitiva

	CIO > 84		CIO < 85	
	Z	p	Z	p
Intentos	-4.946	<0.001	-2.497	0.013
Aciertos	-5.312	<0.001	-2.295	0.022
Omisiones	-2.108	0.035	-1.071	0.284
Comisiones	-2.861	0.004	-1.125	0.260
Puntuación total	-4.454	<0.001	-2.668	0.008
Concentración	-5.748	<0.001	-2.090	0.037
Nº Máx intentos	-5.058	0.005	-0.460	0.645
Nº Mín intentos	-4.209	<0.001	-1.329	0.184
Variabilidad	-0.871	0.384	-0.612	0.541

Aunque los pacientes con capacidad cognitiva borderline con frecuencia asocian sintomatología propia del TDAH con predominio de síntomas de inatención, en un test objetivo (d2) aunque hay una ligera mejoría en el nº de intentos (TR) y en el total de aciertos (TA), esta es de una magnitud inferior a la presente en niños con capacidad cognitiva normal y en los parámetros fundamentales de inatención (O – omisiones) y de impulsividad (C – comisiones) no hay diferencias estadísticamente significativas tras el tratamiento (Figura 4.8 y Figura 4.10); datos que concuerdan con la escasa mejoría en rendimiento escolar, a pesar de la ligera mejoría comportamental global observada por los padres. En cambio, en los pacientes TDAH con habilidades cognitivas conservadas se observa una mejoría, estadísticamente significativa en todos los parámetros, en concordancia con la mejoría de los síntomas nucleares del TDAH (Figura 4.7 y Figura 4.9).

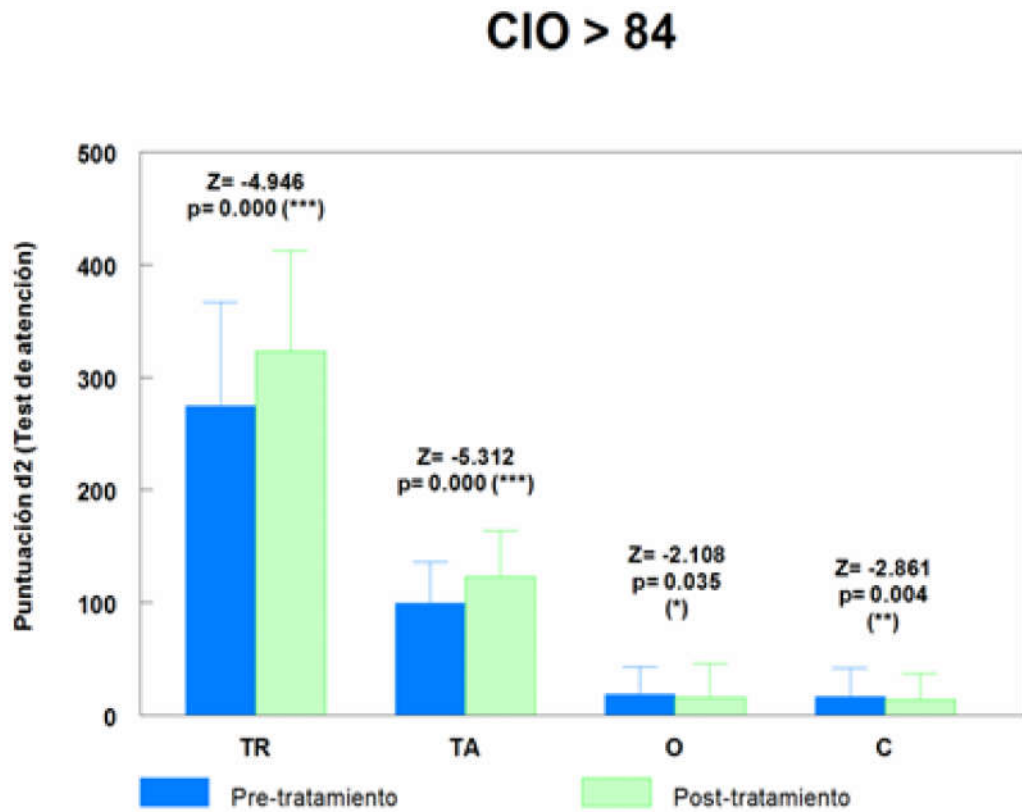


Figura 4.7. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO >84

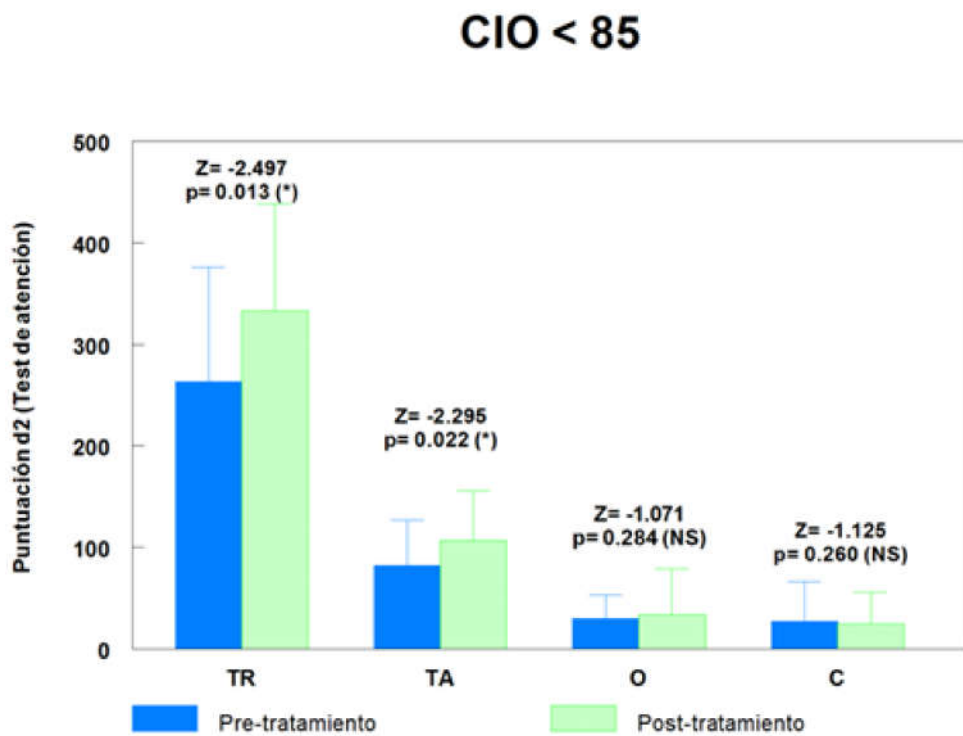


Figura 4.8. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO < 85

## CIO &gt; 84

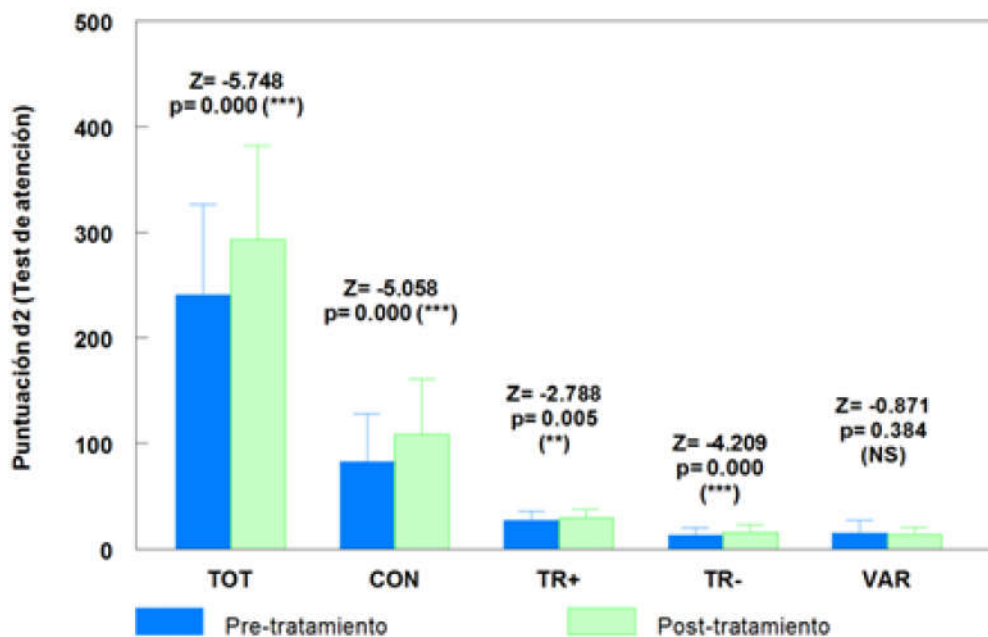


Figura 4.9. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO > 84

## CIO &lt; 85

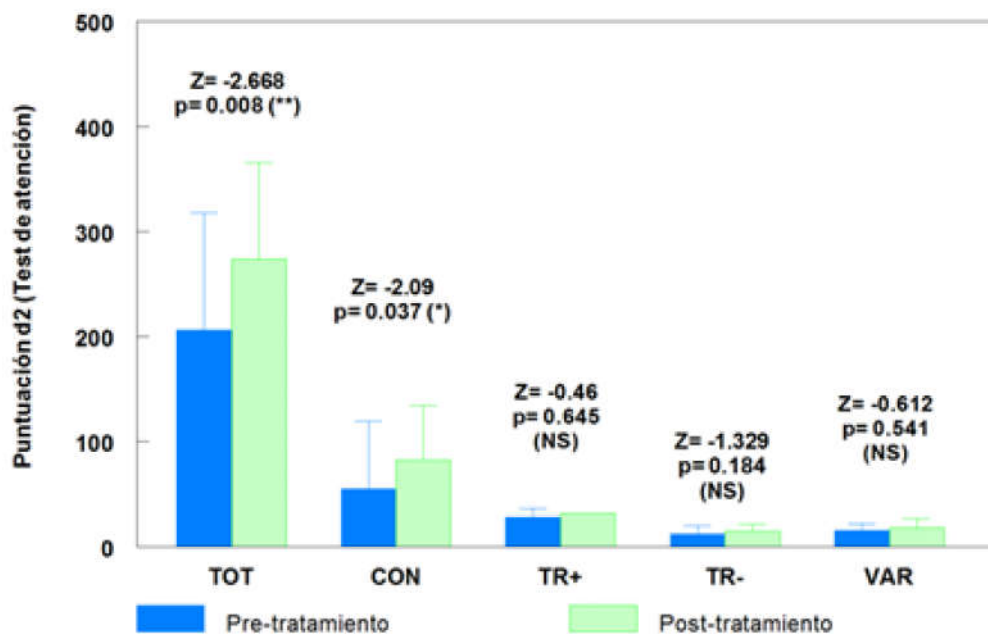


Figura 4.10. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO < 85

#### 4.2. Repercusión neuroendocrina.

En el análisis de los dos neuroesteroides estudiados en la presente Tesis Doctoral como posibles marcadores de distintos subtipos de TDAH o marcadores de respuesta al tratamiento, diferenciaremos dos apartados:

1.- Comparaciones entre grupos: medición en el grupo control con la medición basal del grupo TDAH en su conjunto. Posteriormente del grupo control con: 1) el grupo TDAH post-tratamiento, 2) con los dos subtipos TDAH, y a su vez con 3) los dos subgrupos obtenidos por una de las más frecuentes comorbidades: síntomas depresivos.

2.- Comparaciones entre casos: medición basal del grupo TDAH con la medición post-tratamiento. Y al igual que en el apartado anterior, comparación por subtipos y por subgrupos.

#### 4.3. Dehidroepiandrosterona: Comparaciones grupo control vs grupo TDAH.

Tabla 4.10. Concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre los grupos de estudio, por hora del día.

Grupo	n	Hora		Total
		Día	Noche	
Control	41	6.4682051 ± 6.724836	4.2234375 ± 3.022826	5.4564789 ± 5.464593
TDAH basal	115	4.7635714 ± 4.749016	3.6827551 ± 2.889822	4.2231633 ± 3.958081
Total	156	5.2488321 ± 5.414584	3.8158462 ± 2.920613	4.5511236 ± 4.431836

Test de Levene: es significativo:

W0 = 2.6655460 df (5, 261) Pr > F = 0.02270573

W50 = 1.9458912 df (5, 261) Pr > F = 0.08716465

W10 = 2.0748566 df (5, 261) Pr > F = 0.06893383

Puesto que el test de Levene es significativo, y con el objetivo de normalizar los datos exploramos distintos tipos de transformaciones matemáticas. Con los tres tipos de transformación de datos que han sido exploradas, el sentido de los datos transformados es concordante con los originales, pero en todos los casos el test de Levene sigue siendo significativo, incluso con mayor significación, por lo cual retenemos el análisis original.

En el análisis no ajustado, la interacción grupo x hora no es significativa,  $P=0.75751921$ .

Tabla 4.11. Dehidroepiandrosterona: Análisis factorial entre grupos, por hora del día

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta							
Comparación		Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	
Grupo	Control	5.645202	0.6698363	8.43	0.000	4.332347	6.958057
	TDAH basal	4.290822	0.4162694	10.31	0.000	3.474949	5.106695
Hora	Día	5.224359	0.384924	13.57	0.000	4.469922	5.978796
	Noche	4.046718	0.3904548	10.36	0.000	3.28144	4.811995

Efectos marginales condicionados						
	dy/dx	EE	Z	P> z	IC al 95%	
Grupo	-1.35438	0.788645	-1.72	0.086	-2.90009	.1913362
Día/Noche	-1.177641	0.3172878	-3.71	0.000	-1.79951	-.555768

Nota: dy/dx es la cuantía de la modificación de los niveles de factor medida desde el nivel de base.

Para analizar si las diferencias detectadas pueden ser explicadas por la diferente distribución de la edad o el sexo de los sujetos incluidos en cada grupo, procedemos al análisis ajustando por estas variables.



### Análisis de Dehidroepiandrosterona ajustando por edad y sexo

La interacción grupo x hora, ajustando por edad y sexo, es significativa,  $P=4.650e07$ .

Tabla 4.12. Dehidroepiandrosterona: Análisis factorial ajustado, entre grupos, por hora del día

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta							
Grupo	Hora	Coefficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	
Control	Día	6.299696	0.7208309	8.74	0.000	4.886893	7.712498
	Noche	4.955465	0.7617379	6.51	0.000	3.462487	6.448444
TDAH basal	Día	4.834823	0.4547218	10.63	0.000	3.943585	5.726062
	Noche	3.717528	0.4547218	8.18	0.000	2.82629	4.608767

Efectos marginales condicionados: Grupo						
	dy/dx	EE	Z	P> z	IC al 95%	
Día	-1.46487	.8522729	-1.72	0.086	-3.13530	.2055517
Noche	-1.23794	.8871395	-1.40	0.163	-2.9770	.5008244
Efectos marginales condicionados: Día / Noche						
	dy/dx	EE	Z	P> z	IC al 95%	
Control	-1.34423	.6340797	-2.12	0.034	-2.5870	-.101457
TDAH	-1.11729	.3661404	-3.05	0.002	-1.83492	-.399673

Nota: dy/dx es la cuantía de la modificación de los niveles de factor medida desde el nivel de base.

El análisis ajustado por edad y sexo no cambia el resultado del análisis estadístico.

Dada la interacción detectada entre los factores grupo de estudio y hora del día, es decir, que el comportamiento de la variable sea distinto en cada grupo según la hora del día, se procede al análisis por parejas de datos; resultados que se recogen en la Tabla y Figura.

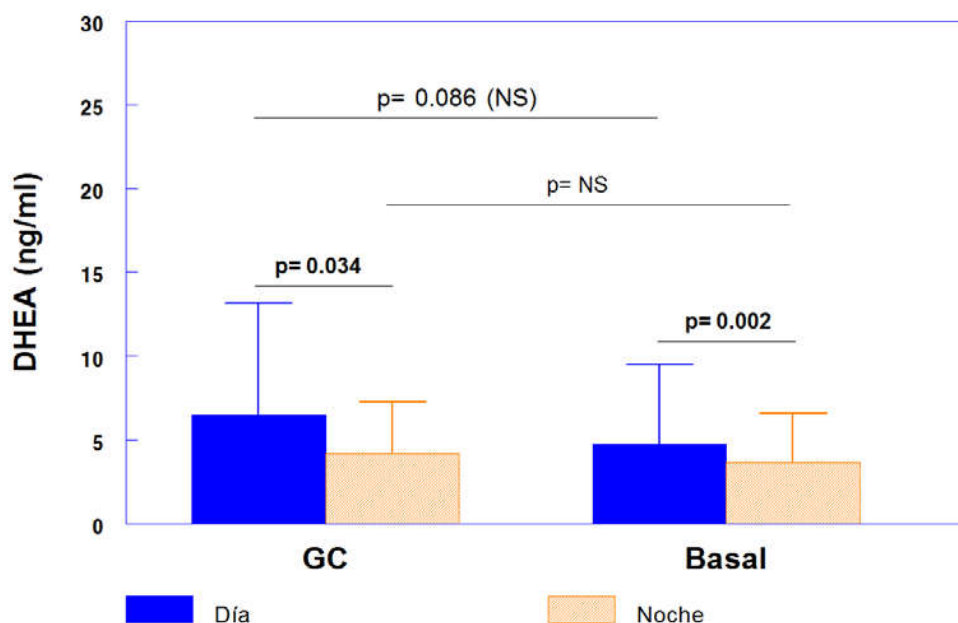


Figura 4.11. Comparación ajustada por edad y sexo de la concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y la medición basal en el grupo TDAH.

En el análisis por parejas de datos detectamos indicios de una mayor concentración de DHEA en el grupo control en comparación con el grupo TDAH, solo en la medición matutina (Figura 4.11), aunque sin alcanzar significación estadística ( $z = -1.72$ ,  $p = 0.086$ ). Observamos que toda la variabilidad detectada en el análisis crudo de los datos, se corresponde en el análisis ajustado por edad y sexo a la diferencia entre las concentraciones matutinas, con igualdad de las vespertinas. En la variabilidad día/noche se detectan diferencias significativas, de mayor entidad en el grupo TDAH ( $z = -3.05$ ,  $p = 0.002$ ) que en el grupo control ( $z = -2.12$ ,  $p = 0.034$ ).

Como comorbilidad frecuentemente asociada con el TDAH hemos valorado la presencia de síntomas depresivos. A continuación pasamos a comparar el grupo control, con el subgrupo de pacientes TDAH carente de esta sintomatología (al igual que el grupo control).

4.3.1. Dehidroepiandrosterona: Comparaciones grupo control vs subgrupo TDAH sin síntomas depresivos.

Tabla 4.13. Concentración de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y el subgrupo TDAH post-tratamiento, en ausencia de síntomas depresivos.

Grupo Ausencia SD	N	Hora		Total
		Día	Noche	
Control	41	6.4287879 ± 6.782749	4.3426667 ± 3.034649	5.4353968 ± 5.399571
Post-	82	5.0558 ± 5.562853	3.6112245 ± 2.566254	4.3408081 ± 4.384662
Total	123	5.6016867 ± 6.074715	3.8889873 ± 2.757579	4.7664815 ± 4.818337

Test de Levene

W0 = 1.5661868 df (5, 156) Pr > F = 0.17274086

W50 = 1.2032495 df (5, 156) Pr > F = 0.31017895

W10 = 1.2227421 df (5, 156) Pr > F = 0.30097913

La interacción grupo-hora no es significativa, P= 0.74120711

Figura 4.12. Análisis factorial de Dehidroepiandrosterona en los subgrupos sin síntomas depresivos

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta							
Grupo / Hora		Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	
Grupo	Control	6.314736	0.8573287	7.37	0.000	4.634402	7.995069
	Post-	5.151922	0.8757885	5.88	0.000	3.435408	6.868436
Hora	Día	4.979877	0.6874148	7.24	0.000	3.632568	6.327185
	Noche	3.546194	0.6905495	5.14	0.000	2.192742	4.899646
Efectos marginales condicionados, método delta:							
		dy/dx	EE	Z	P> z	IC al 95%	
Grupo		-1.466949	1.029071	-1.43	0.154	-3.483891	.5499925
Día / Noche		-1.328345	.3980629	-3.34	0.001	-2.108534	-.5481556

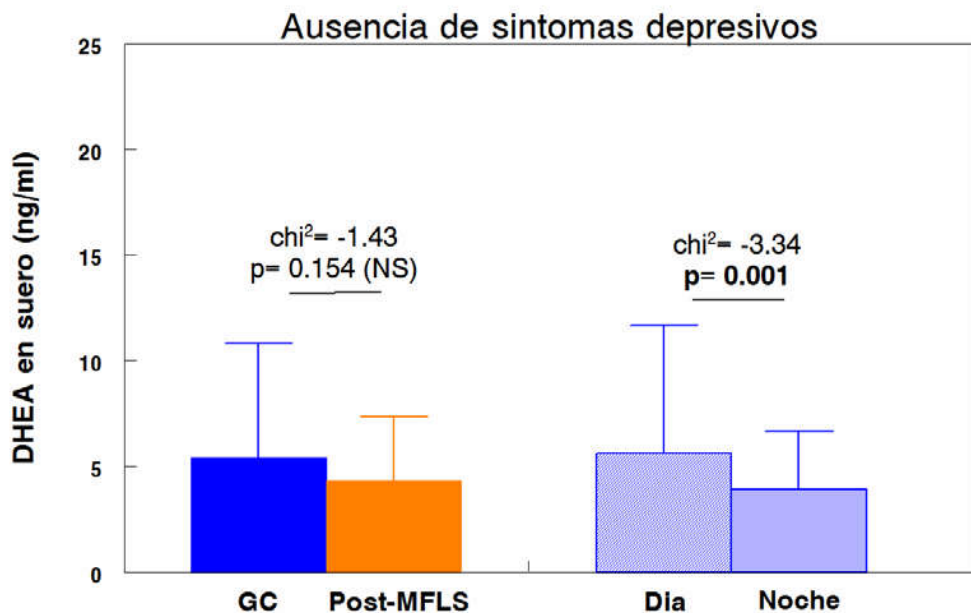


Figura 4.13. Comparación de la concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y el grupo TDAH post-tratamiento. Datos sin ajustar por edad y sexo.

Los indicios de una diferencia significativa entre la concentración de DHEA en el GC y la medición basal de DHEA en el grupo TDAH desaparecen tras el tratamiento (Figura 4.13), lo que indicaría un ligero incremento de la concentración de DHEA inducido por MFLS en el subgrupo sin síntomas depresivos. Como este ligero incremento ocurre en la medición matutina provoca el aumento de significación de la variabilidad diaria en la concentración de DHEA hasta un valor de  $\chi^2 = -3.34$  con una  $p = 0.001$ .

En el análisis ajustado por edad y sexo, la interacción grupo x hora, es significativa,  $P = 0.00015245$ .

Tabla 4.14. Análisis factorial ajustado de Dehidroepiandrosterona en los subgrupos sin síntomas depresivos

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta							
Grupo	Hora	Coefficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	
Control	Día	14.54623	2.44301	5.95	0.000	9.758014	19.33444
	Noche	10.96303	2.563973	4.28	0.000	5.93773	15.98832
Post	Día	12.92613	1.319666	9.80	0.000	10.33964	15.51263
	Noche	12.61552	1.269923	9.93	0.000	10.12652	15.10453

Efectos marginales condicionados: Grupo						
	dy/dx	EE	z	P> z	IC al 95%	
Día	-1.334859	1.098887	-1.21	0.224	-3.488637	0.8189191
Noche	-1.605728	1.115287	-1.44	0.150	-3.791649	0.5801936
Efectos marginales condicionados: Día / Noche						
	dy/dx	EE	z	P> z	IC al 95%	
Control	-1.162814	0.6366794	-1.83	0.068	-2.410682	.0850551
Post	-1.433683	0.5100353	-2.81	0.005	-2.433333	-.4340318

Nota: dy/dx es la cuantía de la modificación de los niveles de factor medida desde el nivel de base.

En el análisis ajustado por edad y sexo se detecta interacción entre los factores (grupo y hora), lo que nos permite llegar al análisis final por parejas de datos, tras decidir analizar por separado los pacientes sin síntomas depresivos que son la amplia mayoría de la muestra de estudio. El análisis ajustado no cambia el resultado estadístico. Observamos (Figura 4.14) que el MF no induce diferencias significativas ni en la medición matutina ( $p= 0.224$ ) ni en la vespertina ( $p= 0.15$ ) respecto del grupo control en pacientes sin síntomas depresivos (Figura 4.15). Respecto de la variabilidad día/noche, el MF amplía la diferencia con indicios de significación ( $p= 0.068$ ) entre la concentración matutina y vespertina, hasta hacerla muy significativa post-tratamiento, como se expresa gráficamente en las Figuras siguientes.

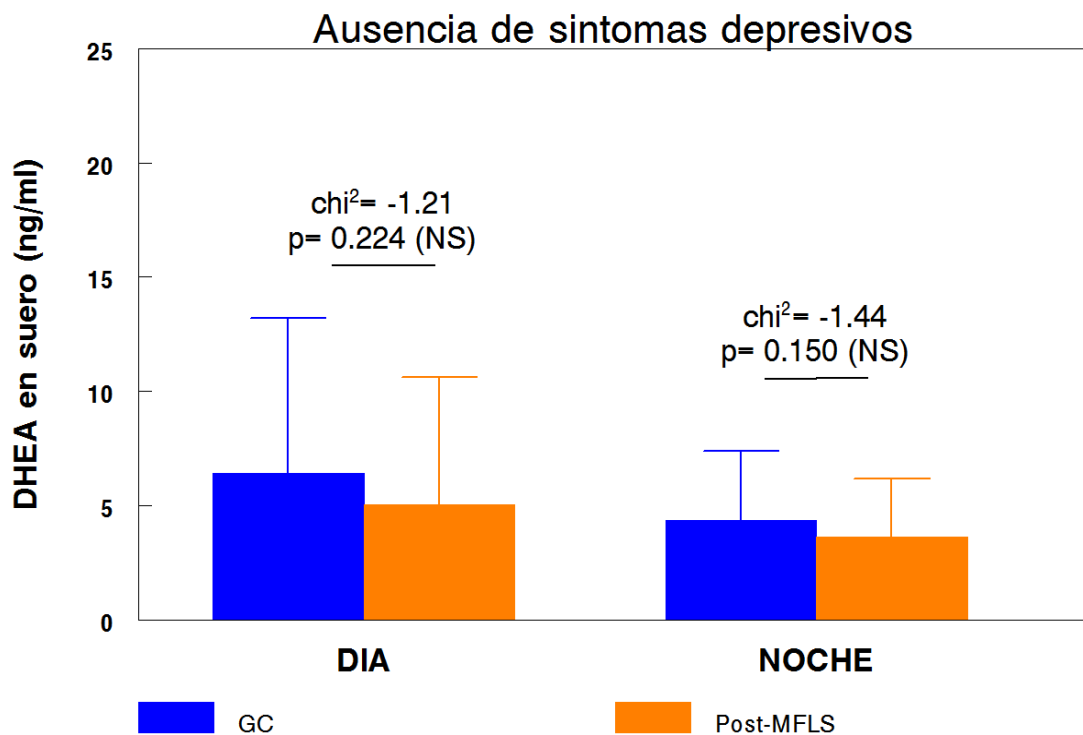


Figura 4.14. Comparación entre las concentraciones matutinas y las vespertinas de Dehidroepiandrosterona del grupo control y del grupo TDAH post-tratamiento sin síntomas depresivos.

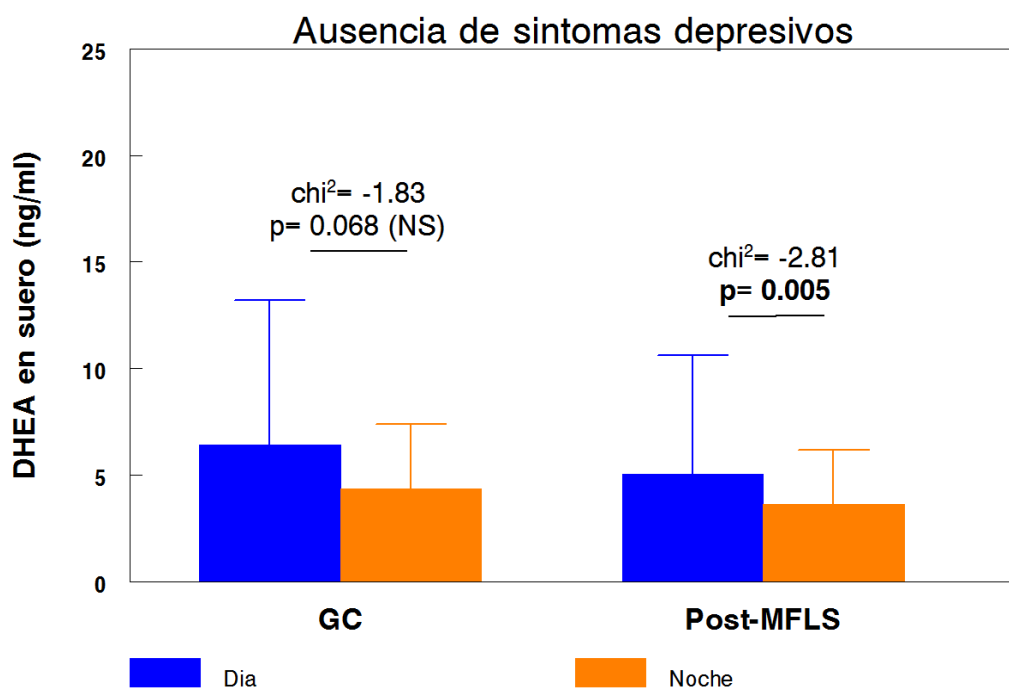


Figura 4.15. Comparación de la variabilidad día/noche de la concentración de Dehidroepiandrosterona en el grupo control y en el grupo TDAH post-tratamiento sin síntomas depresivos.

#### 4.3.2. Comparación entre grupos por subtipos TDAH.

Concentración sérica de Dehidroepiandrosterona basal entre el grupo control y los dos subtipos del grupo TDAH, en función de la hora del día.

Subtipo agrupado	Dehidroepiandrosterona (X ± DE)		
	Día	Noche	Total
Control (n= 41)	6.4682051 ± 6.724836	4.2234375 ± 3.022826	5.4564789 ± 5.464593
PDA (n= 29)	5.4853846 ± 4.632313	3.5979167 ± 3.044969	4.5794 ± 4.025862
PHI/TC (n= 86)	4.5029167 ± 4.795478	3.7102703 ± 2.858712	4.1011644 ± 3.941171
Total (n= 156)	5.2488321 ± 5.414584	3.8158462 ± 2.920613	4.5511236 ± 4.431836

Test de Levene, es significativo:

W0 =2.6655460 df (5, 261) Pr > F = 0.02270573

W50 =1.9458912 df (5, 261) Pr > F = 0.08716465

W10 =2.0748566 df (5, 261) Pr > F = 0.06893383

Con los tres tipos de transformación de datos explorados el test de Levene sigue siendo significativo, por lo que retenemos el análisis original.

La interacción subtipo x hora no es significativa, P= 0.6289922



**Tabla 4.15. Análisis factorial ajustado de Dehidroepiandrosterona en los subgrupos sin síntomas depresivos**

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta										
Subtipo / hora	Coefficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	Chi2	p	Chi2	p	
Subtipo	Control	5.645301	8.44	0.000	4.334747	0.97	0.3258	0.22	0.6428	
	PDA	4.609557	0.8149165	5.66	3.01235					6.206764
	PHI/TC	4.170231	0.4831596	8.63	3.223255	5.117206	3.20	0.0738		
Hora	Control	5.645301	8.44	0.000	4.334747	6.955856				
	Día	5.218566	0.3842821	13.58	4.465387	5.971745	13.85	0.0002		
	Noche	4.040034	0.3898032	10.36	3.276034	4.804035				

El análisis ajustado por edad y sexo no modifica el resultado estadístico.

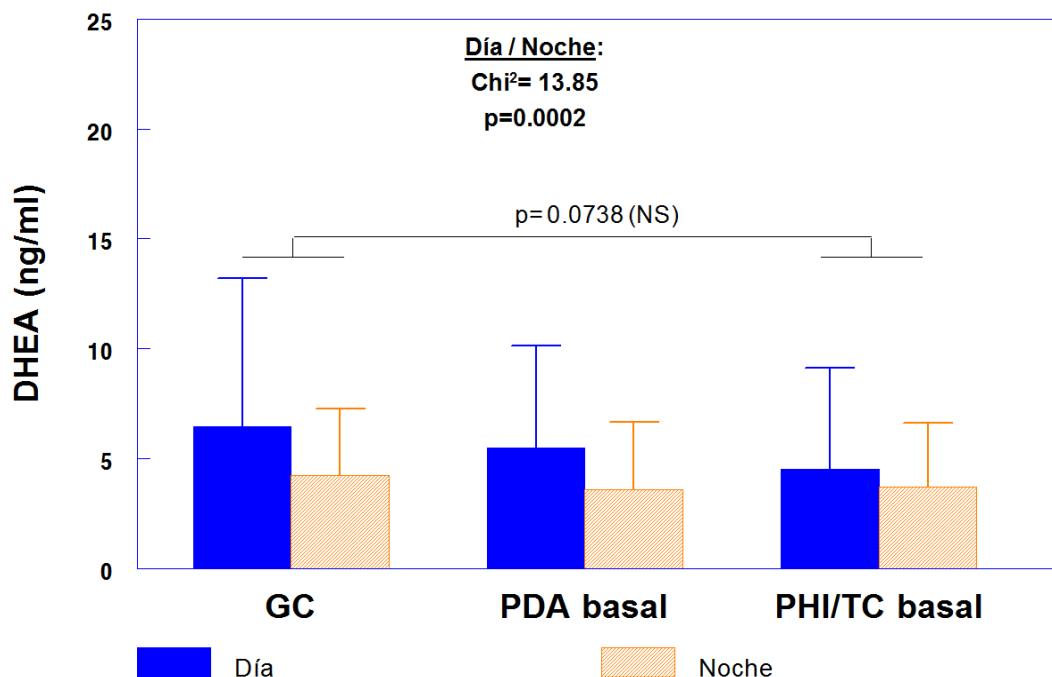


Figura 4.16. Comparación de la concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y la concentración basal en los dos subtipos TDAH.

La inspección visual de los datos (Figura 4.16) indica que la mayor concentración sérica de DHEA está presente en el grupo control y la menor en el subtipo PHI/TC, con indicios de significación estadística ( $p= 0.074$ ) entre ambas. Podemos concluir que la diferencia previamente observada entre el GC y el conjunto del grupo TDAH es debida en su práctica totalidad a la menor concentración basal en el subtipo PHI/TC, situándose los valores del subtipo PDA en un rango intermedio y muy similar al GC y por tanto sin diferencia estadística alguna. La diferencia estadística entre la concentraciones matutinas y vespertinas del conjunto de valores analizados sigue siendo muy significativa ( $\chi^2= 13.85$ ,  $p= 0.0002$ ). Tanto en el GC como en los subtipos TDAH hay un claro predominio de la concentración matutina.

#### 4.3.2.1. Comparación entre grupos y subtipos por síntomas depresivos

**Tabla 4.16. Dehidroepiandrosterona basal en suero: valores medios ( $\pm$  DE) en el grupo control, y subtipos TDAH, subgrupos por síntomas depresivos.**

Grupo / Subtipo	N	Síntomas depresivos: no			N	Síntomas depresivos: sí		
		Día / noche		Total		Día / noche		Total
		Día	Noche			Día	Noche	
Control	41	6.428788 $\pm$ 6.78275	4.3426667 $\pm$ 3.034649	5.435397 $\pm$ 5.39957	-	-	-	-
PDA basal	23	5.944 $\pm$ 0.162498	3.8842105 $\pm$ 3.351728	4.940513 $\pm$ 4.44241	6	3.776 $\pm$ 1.648797	2.51 $\pm$ 0.943875	3.143 $\pm$ 1.431573
PHI/TC basal	59	4.24383 $\pm$ 4.669167	3.5053191 $\pm$ 1.583673	3.874574 $\pm$ 3.48736	19	6.17875 $\pm$ 5.98899	4.746471 $\pm$ 5.22610	5.440909 $\pm$ 5.56755
Total	123	5.3049 $\pm$ 5.581515	3.8419792 $\pm$ 2.50794	4.588367 $\pm$ 4.4066	25	5.60667 $\pm$ 5.34269	4.238182 $\pm$ 4.67966	4.906512 $\pm$ 5.00212

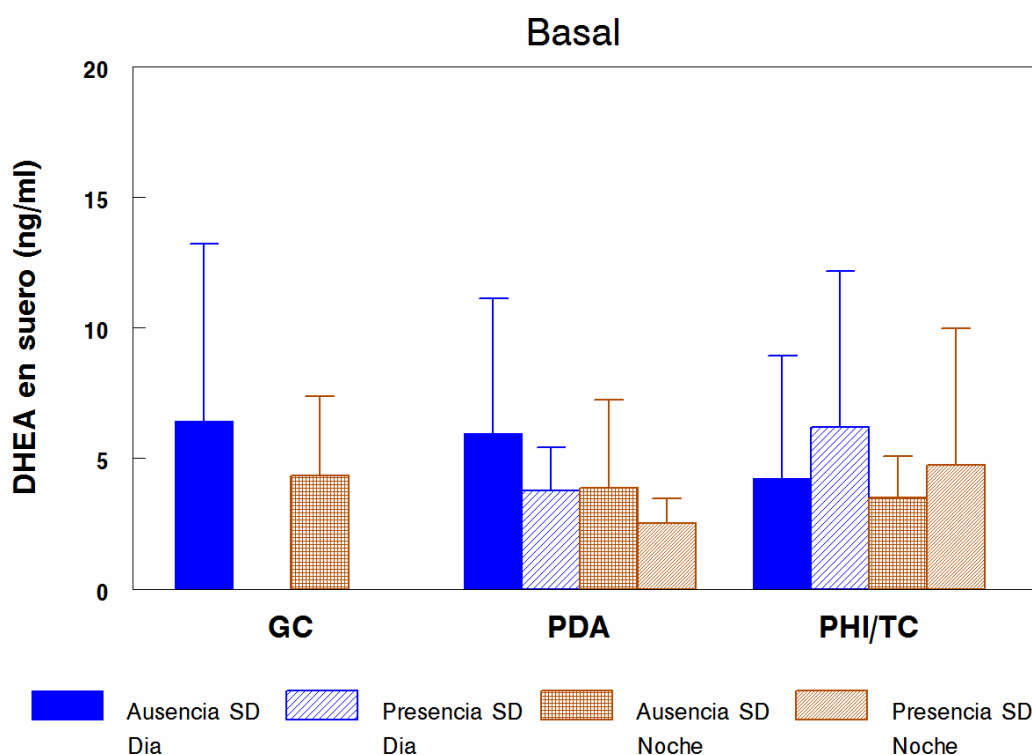
El Test de Levene no es significativo:

W0 = 2.1776637 df (9, 229) Pr > F = 0.02444191

W50 = 1.3439624 df (9, 229) Pr > F = 0.21524944

W10 = 1.6270678 df (9, 229) Pr > F = 0.10848824

La interacción grupo x hora no es significativa, P=.49223978



**Figura 4.17.** Comparación de la concentración sérica de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y la medición basal en los subtipos TDAH, y en los subgrupos por síntomas depresivos.

La inspección visual de los datos (Figura 4.17) parece indicar que la ligera menor concentración basal observada en el subtipo PDA en relación al grupo control es debida al subgrupo de pacientes con síntomas depresivos. En cambio, en el subtipo PHI/TC el perfil es inverso: la menor concentración basal observada en el subtipo PHI/TC es debida únicamente a la menor concentración matutina en el subgrupo sin síntomas depresivos (la mayor parte de la muestra), mientras en el pequeño número de pacientes del subtipo PHI/TC con síntomas depresivos la concentración es mayor y muy similar a la observada en el grupo control y en el subtipo PDA, y además con variabilidad día/noche muy similar.

La desigualdad del número de casos en cada factor y el elevado nº de factores impide estimar los valores estadísticos. Para superar este problema procedemos a analizar por separado las posibles diferencias durante el día y durante la noche, entre el grupo control y el conjunto del grupo TDAH y sus subtipos.

Dehidroepiandrosterona: comparación basal entre el grupo control y los subtipos TDAH por síntomas depresivos.

Tabla 4.17. Concentración basal matutina de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y los subtipos TDAH por síntomas depresivos.

Grupo / Subtipo	Dehidroepiandrosterona basal, 09:00 h			
	Síntomas depresivos			
	N	No	N	Sí
Control	41	6.4287879 ± 6.7827487	-	-
PDA basal	23	5.944 ± 5.1624978	6	3.776 ± 1.6487965
PHI/TC basal	59	4.2438298 ± 4.6691669	19	6.17875 ± 5.9889886
Total	123	5.3049 ± 5.581515	25	5.606667 ± 5.342692
	5.3572727 ± 5.5201487			

Test de Levene: No significativo.

W0 =1.25192025 df (4, 116) Pr > F = 0.29303564

W50 =0.84219663 df (4, 116) Pr > F = 0.50116964

W10 =0.97540600 df (4, 116) Pr > F = 0.42384428

No hay diferencias entre grupos, p= 0.39083317.

El análisis ajustado por edad y sexo no modifica los resultados.

Tabla 4.18. Concentración basal vespertina de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y los subtipos TDAH por síntomas depresivos.

Grupo / Subtipo	Dehidroepiandrosterona basal, 20:00 h			
	Síntomas depresivos			
	N	No	N	Sí
Control	41	4.3426667 ± 3.034649	-	-
PDA basal	23	3.8842105 ± 3.351728	6	2.51 ± 0.943875
PHI/TC basal	59	3.5053191 ± 1.583673	19	4.7464706 ± 5.226101
Total	123	3.8419792 ± 2.50794	25	4.2381818 ± 4.679657
		3.9158475 ± 3.010268		

Test de Levene: No hay diferencias significativas

W0 =3.9619144 df (4, 113) Pr > F = 0.00478557

W50 =1.5612573 df (4, 113) Pr > F = 0.18951334

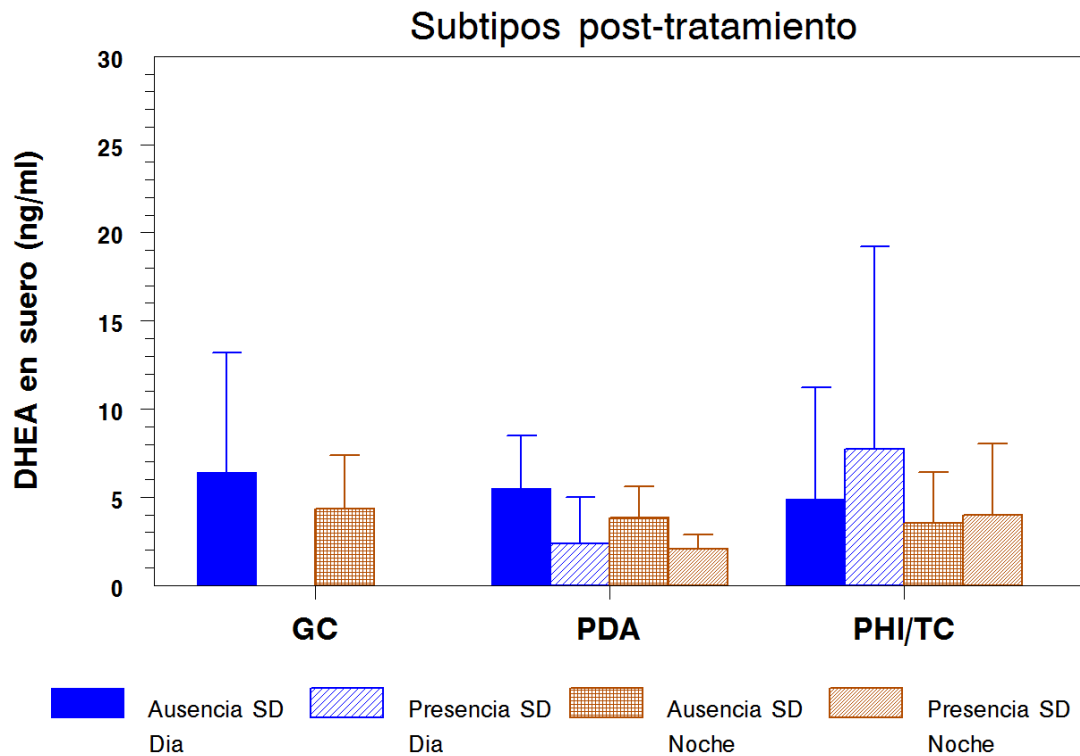
W10 =2.6469536 df (4, 113) Pr > F = 0.03704661

No hay diferencias entre grupos, P= 0 .42971939.

El análisis ajustado tampoco modifica los resultados estadísticos.

**Tabla 4.19. Dehidroepiandrosterona: concentraciones medias en el grupo control y los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos.**

Grupo / Subtipo	N	Síntomas depresivos: no				N	Síntomas depresivos: sí		
		Día / noche		Total	Día / noche		Total		
		Día	Noche		Día			Noche	
Control	41	6.42879 ± 6.78275	4.34267 ± 3.03465	5.435397 ± 5.3996	-	-	-	-	
PDA post-	23	5.47286 ± 3.00432	3.80667 ± 1.78899	4.611034 ± 2.5512	6	2.377 ± 2.6182	2.05 ± .8154753	2.2137 ± 1.803734	
PHI/TC post-	59	4.89361 ± 6.31461	3.525 ± 2.862925	4.22886 ± 4.96193	19	7.74 ± 11.4593	3.99758 ± 4.02984	5.870041 ± 8.6612	
Total	123	5.60169 ± 6.07471	3.88899 ± 2.75758	4.76648 ± 4.81834	25	6.67 ± 10.469	3.60806 ± 3.68301	5.13878 ± 7.89977	



**Figura 4.18.** Comparación de Dehidroepiandrosterona entre subtipos TDAH post-tratamiento con el grupo control, por variabilidad día/noche y subgrupos por síntomas depresivos.

El grupo control no recibió tratamiento y en consecuencia el perfil reflejado es el mismo de la determinación basal (Figura 4.18).

Grupo / Subtipo	Dehidroepiandrosterona post-MFLS, 09:00 h			
	Síntomas depresivos			
	N	No	N	Sí
Control	41	6.4287879 ± 6.782749	-	-
PDA post-	23	5.4728571 ± 3.004321	6	2.3775 ± 2.618185
PHI/TC post.	59	4.8936111 ± 6.314613	19	7.7425 ± 11.45927
Total	123	5.6016867 ± 6.074715	25	6.6695 ± 10.46899
	148	5.8090291 ± 7.089587		

Test de Levene: No significativo.



W0 =2.03498800 df (4, 98) Pr > F = 0.09537239

W50 =0.65434563 df (4, 98) Pr > F = 0.62519307

W10 =1.01425762 df (4, 98) Pr > F = 0.40390901

No hay diferencias entre grupos, p= 0.56349444 (Figura 4.19)

El análisis ajustando por edad y sexo no modifica el resultado estadístico.

Grupo / Subtipo	Dehidroepiandrosterona post-MFLS, 20:00 h			
	Síntomas depresivos			
	N	No	N	Sí
Control	41	4.3426667 ± 3.034649	-	-
PDA post	23	3.8066667 ± 1.788989	6	2.05 ± 0.8154753
PHI/TC post	59	3.525 ± 2.862925	19	3.9975813 ± 4.029843
Total	123	3.8889873 ± 2.757579	25	3.608065 ± 3.683015
	148	3.8322354 ± 2.948742		

Test de Levene: No significativo

W0 =1.14275434 df (4, 94) Pr > F = 0.34131618

W50 =0.92925556 df (4, 94) Pr > F = 0.45047705

W10 =1.01561983 df (4, 94) Pr > F = 0.40342959

No hay diferencias entre grupos, p= 0.60322201 (Figura 4.20).

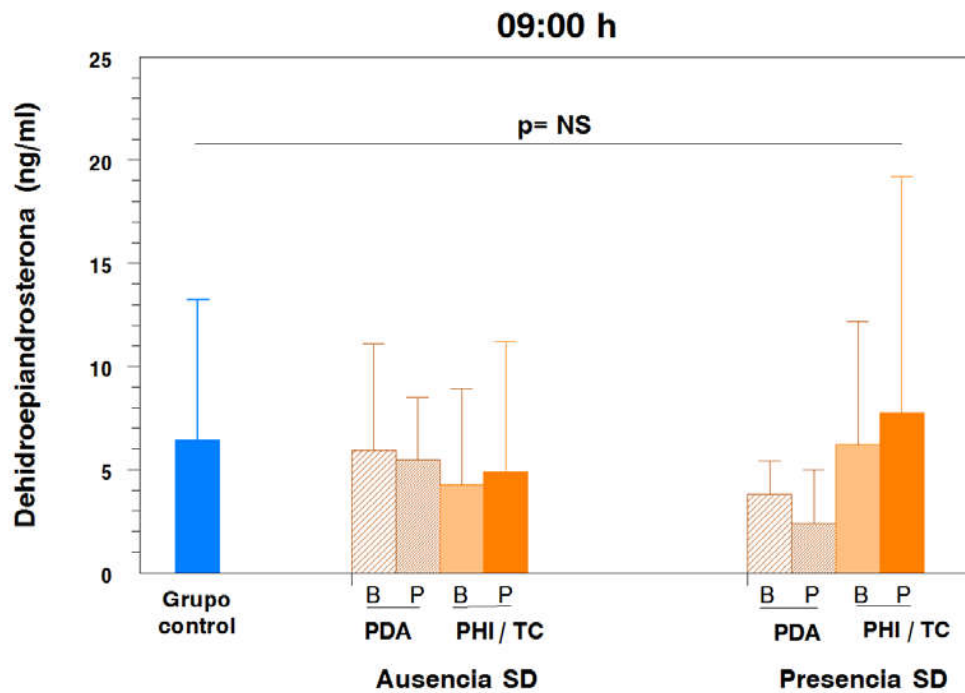


Figura 4.19. Comparación matutina de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y los subtipos TDAH, por instantes y síntomas depresivos.

B= Basal; P=post-tratamiento.

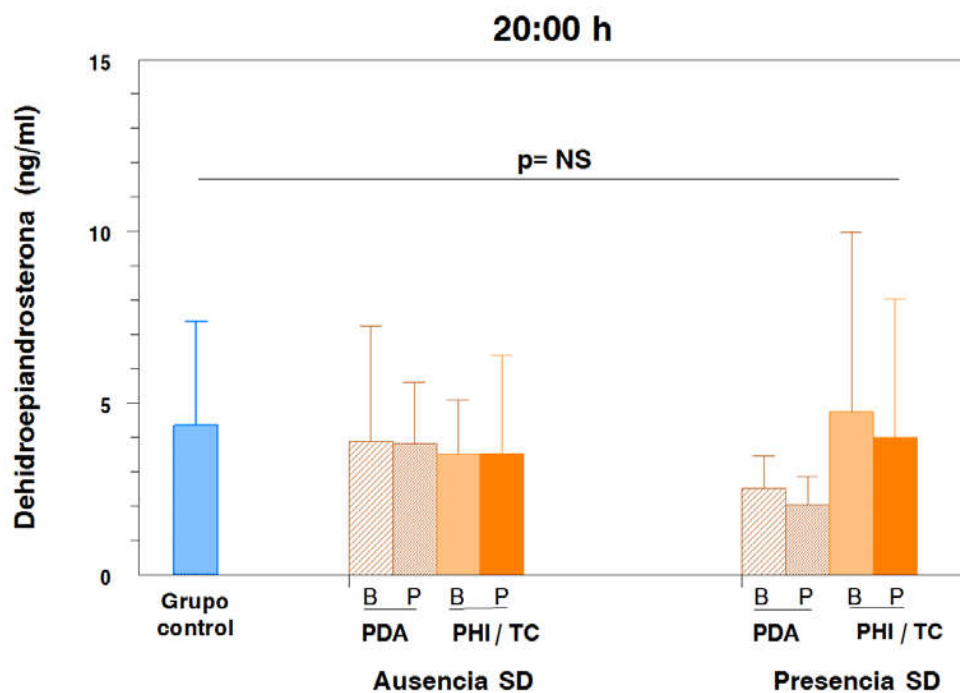


Figura 4.20. Comparación vespertina de Dehidroepiandrosterona entre el grupo control y los subtipos TDAH, por instantes y síntomas depresivos.

B= Basal; P=post-tratamiento. A efectos de comparación con la figura anterior (DHEA matutina) nótese la diferente escala del eje Y.

## 4.3.3. Dehidroepiandrosterona: Análisis entre instantes en el grupo TDAH.

Tabla 4.20. Concentración sérica de Dehidroepiandrosterona en el grupo TDAH, por instantes y por hora del día.

Grupo	n	Hora		Total
		Día	Noche	
Basal	115	4.7635714 ± 4.749016	3.6827551 ± 2.889822	4.2231633 ± 3.958081
Post-	115	5.168642 ± 6.818511	3.5873912 ± 2.826704	4.3829273 ± 5.274486
Total	230	4.9468715 ± 5.764235	3.6398949 ± 2.853964	4.2952137 ± 4.592507

Test de Levene

W0=3.1466715 df (3, 353) Pr > F = 0.02522015

W50=1.9308516 df (3, 353) Pr > F = 0.12423005

W10= 1.9886531 df (3, 353) Pr > F = 0.11534361

A pesar de ser significativo, nos quedamos con el análisis original, puesto que en los tres tipos de transformaciones exploradas la modificación de los datos no va en la misma dirección que con los datos originales y/o el test de Levene con los datos transformados sigue siendo significativo.

La interacción instante x hora no es significativa, P= 0.54659312

Tabla 4.21. Dehidroepiandrosterona: Tablas de análisis factorial, entre instantes y hora del día.

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Comparación		Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi2	p
Instante	Basal	4.234809	0.37331	11.34	0.000	3.5031	4.9664	0.13	0.718
	Post-	4.384672	0.40250	10.89	0.000	3.5958	5.1736		
Día/ noche	Día	4.95679	0.37432	13.24	0.000	4.2231	5.6905	12.69	0.004
	Noche	3.644323	0.37608	9.69	0.000	2.9072	4.3814		

Análisis de Dehidroepiandrosterona ajustando por edad y sexo

La interacción instante x hora es significativa,  $P=8.938e-08$

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Comparación		Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi2	p
Basal	Día	4.80632	0.4556	10.55	0.000	3.9134	5.6992	4.85	0.028
	Noche	3.70408	0.4556	8.13	0.000	2.8112	4.59696		
Post- MFLS	Día	5.13209	0.5007	10.25	0.000	4.1508	6.11340	8.12	0.004
	Noche	3.55250	0.5033	7.06	0.000	2.5661	4.53894		

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Comparación		Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi <sup>2</sup>	p
Día	Basal	4.8063	.45556	10.55	0.000	3.913437	5.6992	0.23	0.630
	Post-	5.1321	.50068	10.25	0.000	4.150774	6.1134		
Noche	Basal	3.704	.45556	8.13	0.000	2.811199	4.5970	0.05	0.823
	Post-	3.5525	.5033	7.06	0.000	2.566064	4.539		

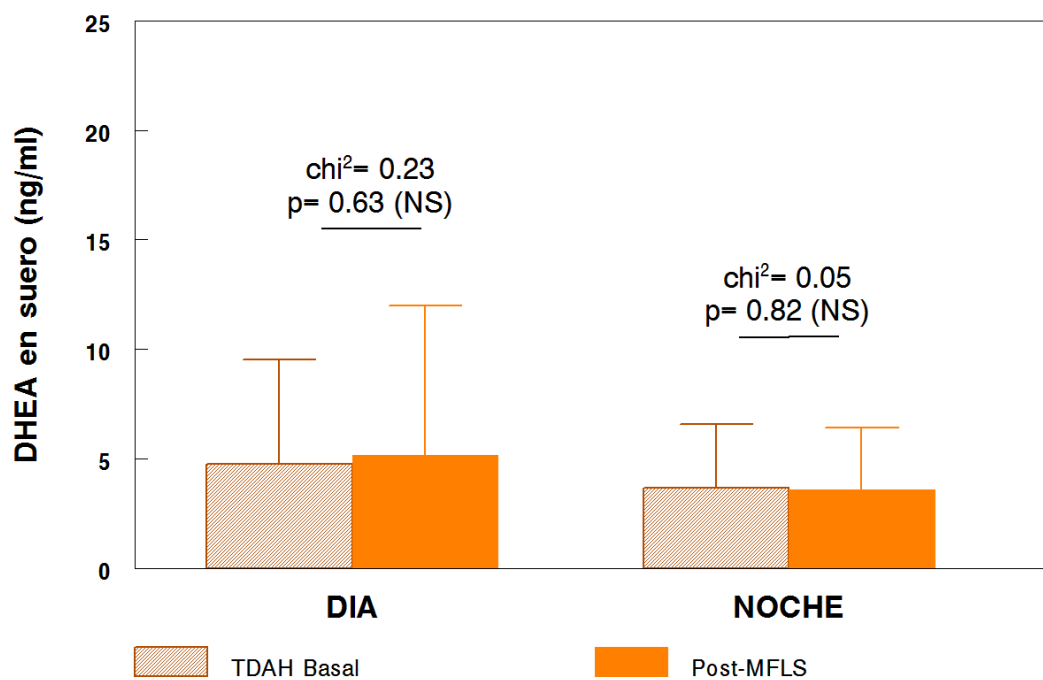


Figura 4.21. Comparación de la concentración de Dehidroepiandrosterona matutina y vespertina, respectivamente, entre el grupo TDAH basal y post-tratamiento.

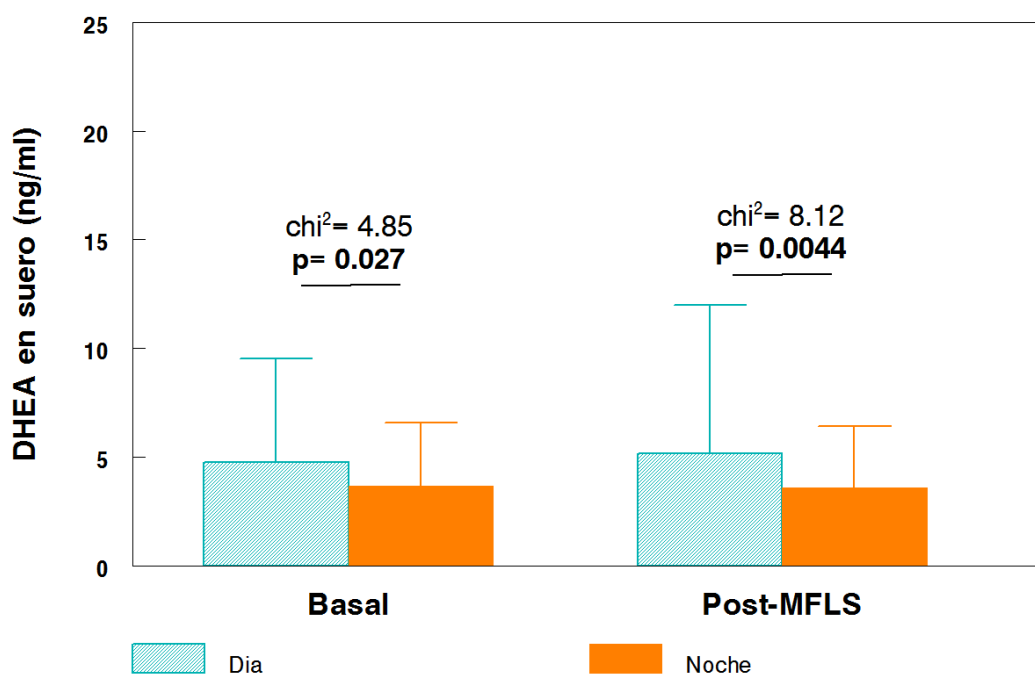


Figura 4.22. Comparación ajustada de la variabilidad día/noche en la concentración de Dehidroepiandrosterona en la medición basal y post-tratamiento, respectivamente, del grupo TDAH.

**Tabla 4.22. Dehidroepiandrosterona: Concentración sérica entre instantes en el grupo TDAH, por hora del día y síntomas depresivos.**

Instante	Dehidroepiandrosterona (X ± DE)					
	Ausencia SD (n= 82)			Presencia SD (n= 25)		
	Día	Noche	Total	Día	Noche	Total
Basal	4.751343 ± 4.846	3.61439 ± 2.21715	4.18714 ± 3.80618	5.606667 ± 5.34269	4.23818 ± 4.679657	4.906512 ± 5.00212
Post-	5.056 ± 5.563	3.61122 ± 2.5662	4.34081 ± 4.384662	6.6695 ± 10.46899	3.608065 ± 3.68301	5.1387825 ± 7.8998
Total	4.8814 ± 5.143	3.61304 ± 2.3613	4.252715 ± 4.05466	6.12512 ± 8.162189	3.938126 ± 4.19573	5.01845 ± 6.520002

Test de Levene: No significativo

W0 =3.5598622 df (7, 307) Pr > F = 0.00107104

W50 =1.5261734 df (7, 307) Pr > F = 0.1576953

W10 =1.6045450 df (7, 307) Pr > F = 0.13344539

La interacción instante x hora x se no es significativa, P= 0.67546242

*Tesis Doctoral*

**Tabla 4.23. Dehidroepiandrosterona: Análisis factorial: instante, hora del día y síntomas depresivos.**

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Comparación		Coefficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi <sup>2</sup>	p
Instante	Basal	4.377564	0.4171744	10.49	0.000	3.559917	5.195211	0.16	0.6925
	Post	4.559394	0.4551239	10.02	0.000	3.667368	5.451421		
Día/noche	Día	5.211992	0.4210925	12.38	0.000	4.386666	6.037318	13.64	0.0002
	Noche	3.699301	0.4232963	8.74	0.000	2.869656	4.528947		
Síntomas depresivos	No	4.275507	0.4277372	10.00	0.000	3.437157	5.113856	0.68	0.408
	Sí	4.977412	0.7326717	6.79	0.000	3.541402	6.413423		

La introducción en el análisis del factor síntomas depresivos no modifica el análisis previo entre casos. No hay diferencias estadísticamente debidas a este factor ( $\chi^2 = 0.68$ ,  $p = NS$ ).

#### 4.3.4. Análisis entre casos separados por subtipos TDAH

**Tabla 4.24. Dehidroepiandrosterona: Concentración sérica entre instantes en los subtipos TDAH, en función de la hora del día.**

Subtipo agrupado	Dehidroepiandrosterona (X ± DE)					
	Día			Noche		
	TDAH Basal	Post-MFLS	Total	TDAH Basal	Post-MFLS	Total
PDA (n= 29)	5.48538 ± 4.632313	4.707368 ± 3.07111	5.156889 ± 4.025132	3.597917 ± 3.044969	3.4885 ± 1.74055	3.548182 ± 2.5102
PHI/TC (n= 86)	4.502917 ± 4.79548	5.31 ± 7.622566	4.876343 ± 6.252081	3.710270 ± 2.858712	3.62035 ± 3.1175	3.67001 ± 2.9663
Total (n= 156)	4.763571 ± 4.74902	5.16864 ± 6.81851	4.946871 ± 5.764235	3.682755 ± 2.889822	3.587391 ± 2.8267	3.639895 ± 2.854

Test de Levene: No significativo.

W0 = 1.64242347 df (7, 349) Pr > F = 0.1223993

W50 = 0.89482782 df (7, 349) Pr > F = 0.51058845

W10 = 0.94320433 df (7, 349) Pr > F = 0.47306031

La interacción subtipo x instante x hora no es significativa, P= 0.87250552



**Tabla 4.25. Dehidroepiandrosterona: Análisis factorial de casos por subtipo, instante y hora del día.**

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Comparación	Coefficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	Chi2	p		
Subtipo	PDA	.6529955	6.90	0.000	3.223119	5.782815	0.14	0.7118	
	PHI/TC	.3768068	11.21	0.000	3.485878	4.962933			
Instante	Basal	.3728523	11.33	0.000	3.495331	4.956885	0.13	0.7181	
	Post-MFLS	.4021126	10.88	0.000	3.587955	5.164207			
Día/Noche	Día	.3737315	13.24	0.000	4.216173	5.681173	12.71	0.0004	
	Noche	3.636751	9.69	0.000	2.900808	4.372694			

El análisis ajustado por edad y sexo no modifica los resultados estadísticos.

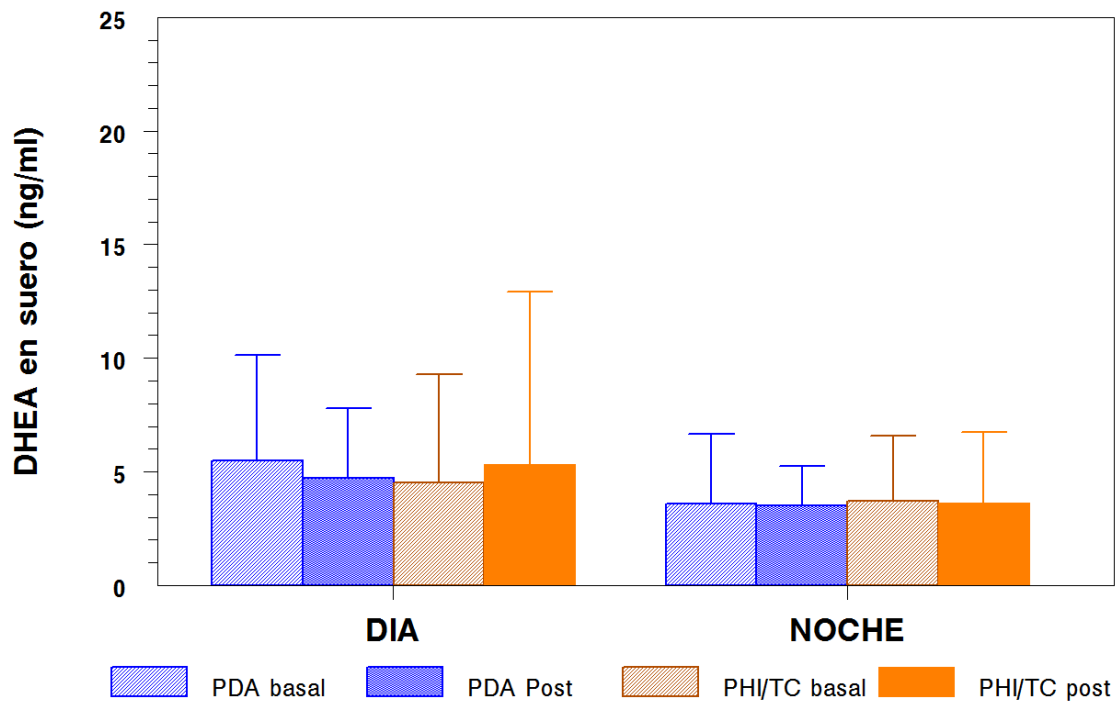


Figura 4.23. Representación gráfica del perfil día/noche de los datos de Dehidroepiandrosterona en el grupo TDAH con los factores subtipo TDAH e instante de valoración.

Aunque con concentraciones muy similares y por tanto sin diferencias significativas, el MF induce una modificación contrapuesta en los subtipos TDAH durante la mañana: un ligero descenso en el subtipo PDA, contra un ligero incremento en el subtipo PHI/TC. Las concentraciones vespertinas permanecen sin cambio (Figura 4.23).

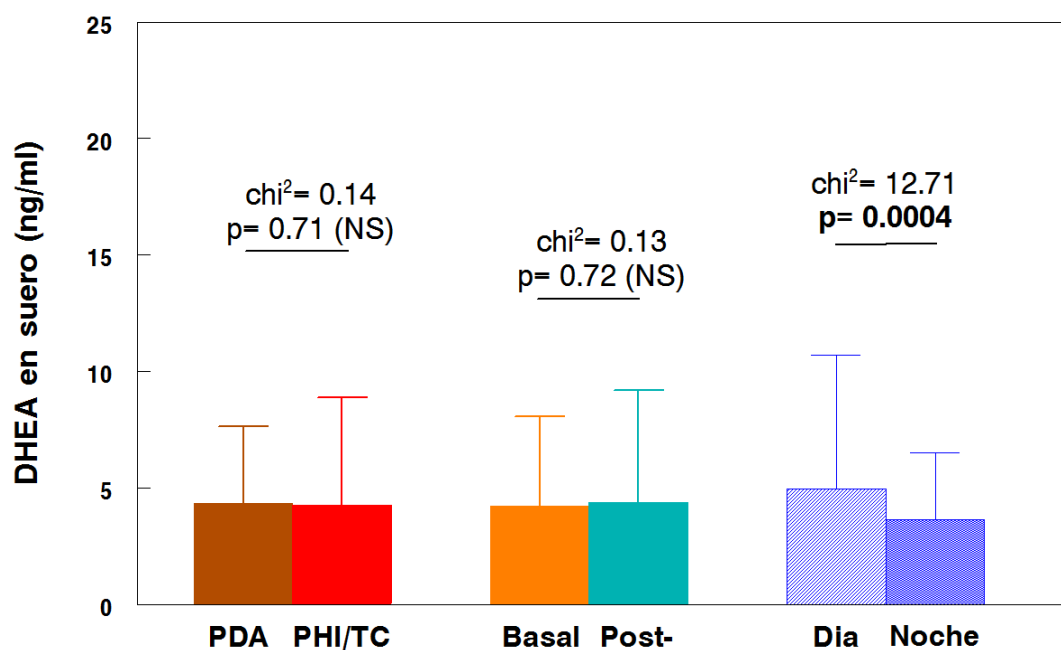


Figura 4.24. Comparación de la concentración de Dehidroepiandrosterona en el grupo TDAH por parejas de datos: subtipo, instante y hora del día.

Con los mismos datos de la Figura anterior (Figura 4.23), representamos la práctica ausencia de variación post-tratamiento en la concentración de DHEA entre ambos subtipos e instantes de estudio (Figura 4.24). Con los factores incluidos en el análisis, persiste el predominio de la concentración matutina sobre la vespertina, con elevada significación estadística ( $\chi^2 = 12.71$ ,  $p = 0.0004$ ).

#### 4.3.4.1. Dehidroepiandrosterona: Análisis de Casos por subtipo y síntomas depresivos, en función de la hora del día.

**Tabla 4.26. Concentración sérica de Dehidroepiandrosterona en suero: valores medios ( $\pm$  DE) entre instantes, por subtipos y por síntomas depresivos.**

DHEA	Subtipo	Instante	Síntomas depresivos: no				Síntomas depresivos: sí			
			Día / noche		Total	Día / noche		Total		
			Día (n= 59)	Noche (n= 19)		Día (n= 23)	Noche (n= 6)			
PDA (n= 29)	Basal		5.944 $\pm$ 5.1625	3.88421 $\pm$ 3.352	4.940513 $\pm$ 4.4424	3.78 $\pm$ 1.649	2.51 $\pm$ 0.9439	3.143 $\pm$ 1.4316		
	Post		5.47286 $\pm$ 3.0043	3.8067 $\pm$ 1.789	4.611034 $\pm$ 2.5512	2.377 $\pm$ 2.6182	2.05 $\pm$ 0.8155	2.2137 $\pm$ 1.80373		
PHI/TC (n= 78)	Basal		4.24383 $\pm$ 4.6692	3.50532 $\pm$ 1.584	3.8746 $\pm$ 3.4874	6.1787 $\pm$ 5.989	4.746471 $\pm$ 5.226	5.44091 $\pm$ 5.56755		
	Post		4.8936 $\pm$ 6.3146	3.525 $\pm$ 2.863	4.22886 $\pm$ 4.962	7.7425 $\pm$ 11.46	3.99758 $\pm$ 4.0298	5.870041 $\pm$ 8.6612		
Total			4.881 $\pm$ 5.14342	3.61304 $\pm$ 2.361	4.252715 $\pm$ 4.055	6.12512 $\pm$ 8.1622	3.93813 $\pm$ 4.1957	5.01845 $\pm$ 6.52		
			4.4544803 $\pm$ 4.828063							

Test de Levene: no significativo.

W0 = 2.6722119 df (15, 299) Pr > F = 0.00078185

W50 = 1.0011102 df (15, 299) Pr > F = 0.45376294

W10 = 1.5305955 df (15, 299) Pr > F = 0.0931064

La interacción subtipo x instante x hora x síntomas depresivos no es significativa, P= 0.66701407

**Tabla 4.27. Dehidroepiandrosterona: Análisis factorial: instante, subtipo, hora del día y síntomas depresivos.**

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Comparación	Coefficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	Chi2	P		
Subtipo	PDA	0.7013916	6.24	0.000	3.00367	0.00	0.9892	5.753075	
	PHI/TC	0.4252162	10.32	0.000	3.556056			5.222873	
Instante	Basal	0.4107579	10.64	0.000	3.564006			5.174147	
	Post	0.4488677	10.11	0.000	3.658954	0.14	0.7112	5.418483	
Día/Noche	Día	0.4142643	12.56	0.000	4.390562			6.014448	
	Noche	0.416442	8.85	0.000	2.871342	13.87	0.0002	4.503764	
Síntomas depresivos	No	0.4201061	10.11	0.000	3.425502			5.072288	
	Sí	0.7262716	6.61	0.000	3.379535	0.44	0.5090	6.226467	

El análisis ajustado por edad y sexo no modifica el resultado estadístico.

Al profundizar en el análisis de los datos, e introducir un nuevo factor (síntomas depresivos) observamos que no hay diferencias debidas al citado factor ( $\chi^2 = 0.44$ ,  $p = 0.51$ ) en un conjunto de datos que incluye los factores subtipo e instante.

En el análisis conjunto de los datos, la concentración basal aparentemente diferente y la variación diferenciada por síntomas depresivos entre los dos subtipos se contraponen y prácticamente se anula.

La desigualdad en el "n" de cada subtipo y subgrupo, así como la amplia desviación estándar de cada subgrupo explicarían la ausencia de significación estadística en el análisis conjunto de los datos; y puesto que no se detecta interacción entre los distintos factores (instante, subtipo, hora y síntomas depresivos) la aplicación informática no procede al análisis posterior por parejas. No obstante, la inspección visual de los datos parece indicar una diferencia que podría ser estadísticamente significativa entre distintas parejas de valores. La ampliación de la muestra podría aclarar estas probables diferencias.

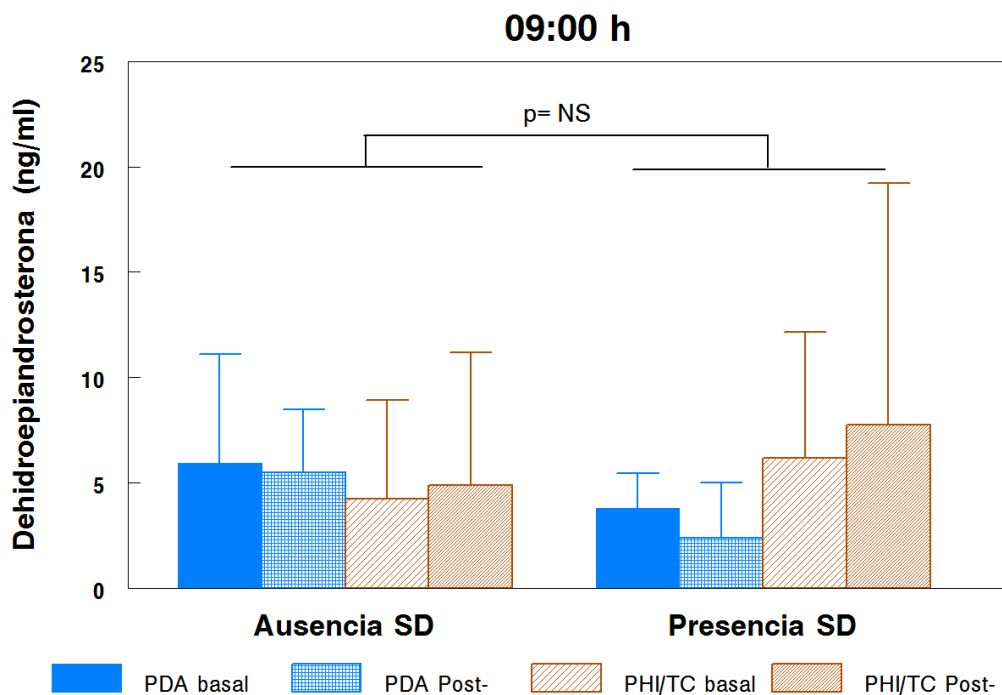
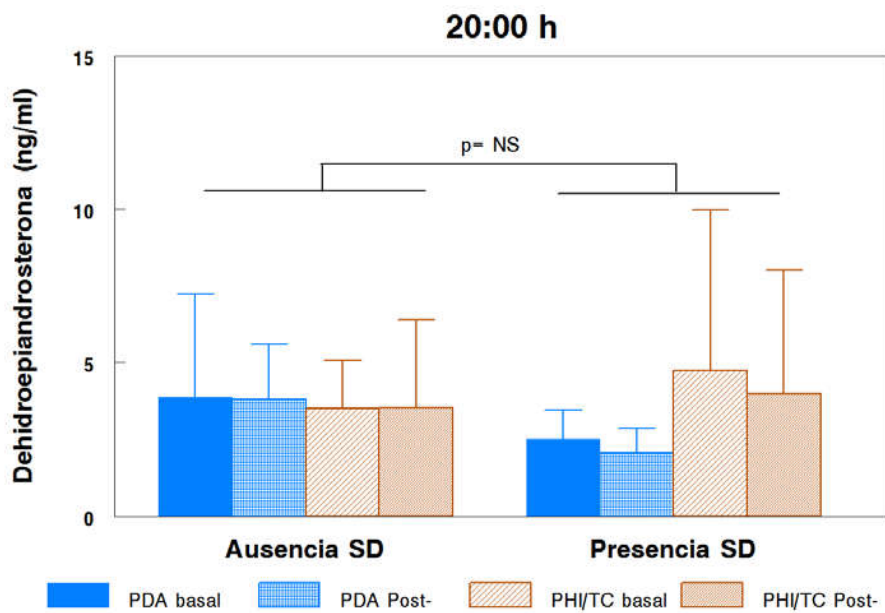


Figura 4.25. Comparación de la concentración sérica matutina de Dehidroepiandrosterona por síntomas depresivos y por instante de estudio y subtipo TDAH.

Aunque sin diferencias estadísticamente significativas, la concentración de DHEA tiene un comportamiento diferente en función del factor síntomas depresivos, tanto en la medición basal como post-tratamiento (Figura 4.25) a saber:

1. En el subtipo PHI/TC encontramos tanto la mayor concentración basal de DHEA en el subgrupo con síntomas depresivos, como la menor concentración basal en el subgrupo sin dichos síntomas.
2. En ambos subgrupos (SD) del subtipo PDA encontramos concentraciones basales intermedias a las observadas en los subgrupos del subtipo PHI/TC.
3. La respuesta al tratamiento con MFLS aparenta ser diferente en función de la hora del día en el subtipo PHI/TC:
  - a. Aumenta ligeramente en ambos subgrupos (SD) del subtipo PHI/TC en la medición matutina.
  - b. En la medición vespertina, la concentración de DHEA no se modifica o tiende a un ligero descenso (Figura 4.26).
4. En el subtipo de predominio inatento encontramos un perfil de respuesta diferente: la concentración de DHEA tiende al descenso en los dos subgrupos: ligero descenso en la medición matutina, con ausencia de cambio o descenso mínimo en la medición vespertina.

Globalmente considerados, los datos indican que respecto de la variabilidad día/noche, el MF induce un incremento de la variabilidad. Al introducir en el análisis el factor síntomas depresivos, incluso aumenta la elevada significación estadística del predominio de la concentración matutina sobre la vespertina de DHEA, con una  $\chi^2=13.87$  y  $p= 0.0002$ . Por el contrario, la contribución de los factores subtipo e instante prácticamente desaparece.



**Figura 4.26.** Comparación de la concentración sérica vespertina de Dehidroepiandrosterona por síntomas depresivos y por instante de estudio y subtipo TDAH.

#### 4.4. Allopregnanolona: Comparaciones entre grupos (control vs TDAH).

Concentración sérica de Allopregnanolona entre los grupos de estudio, por hora del día.

Grupo	n	Hora		Total
		Día	Noche	
Control	41	14.643333 ± 10.89814	10.844737 ±4.675001	12.839 ± 8.642062
TDAH	115	12.89875 ± 10.63448	12.636154 ± 13.06522	12.7622 ± 11.92145
Total	156	13.292688 ± 10.65997	12.285258 ± 11.89639	12.778368 ± 11.28958

Test de Levene

W0 = 1.12789403 df (5, 184) Pr > F = 0.34712643

W50 = 0.52232937 df (5, 184) Pr > F = 0.75918598

W10 = 0.59677785 df (5, 184) Pr > F = 0.70245656



El test de Levene no es significativo

La interacción grupo-hora no es significativa,  $P= 0.36905783$

Tabla 4.28. Allopregnanolona: Análisis factorial entre grupos, por hora de día.

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta							
Comparación		Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	
Grupo	Control	12.71691	1.910035	6.66	0.000	8.973307	16.46051
	TDAH	12.76756	.9975327	12.80	0.000	10.81243	14.72269
Hora	Día	13.26721	1.161877	11.42	0.000	10.98997	15.54444
	Noche	12.26763	1.138646	10.77	0.000	10.03592	14.49933

Efectos marginales condicionados:						
	dy/dx	EE	Z	P> z	IC al 95%	
Grupo	.0506512	2.154833	0.02	0.981	-4.17274	4.274047
Día / Noche	-.999576	1.471084	-0.68	0.497	-3.88285	1.883694

Nota: dy/dx es la cuantía de la modificación de los niveles de factor medida desde el nivel de base.

No hay diferencias en la concentración basal de ALLOP entre el grupo control y el conjunto del grupo TDAH ( $z= 0.02$ ,  $p= 0.981$ ), y tampoco detectamos diferencias significativas entre la medición matutina y la vespertina ( $z= -0.68$ ,  $p= 0.497$ ).

Allopregnanolona: Comparaciones ajustadas entre grupos, por hora de día.

La interacción grupo-hora, ajustando por edad y sexo, es significativa,  $P=.08581695$

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta							
Grupo	Hora	Coefficiente	EE	z	$P> z $	IC al 95%	
Control	Día	14.54623	2.44301	5.95	0.000	9.758014	19.33444
	Noche	10.96303	2.563973	4.28	0.000	5.93773	15.98832
TDAH	Día	12.92613	1.319666	9.80	0.000	10.33964	15.51263
	Noche	12.61552	1.269923	9.93	0.000	10.12652	15.10453

Efectos marginales condicionados: Grupo						
	dy/dx	EE	z	$P> z $	IC al 95%	
Día	-1.620093	2.776656	-0.58	0.560	-7.062239	3.822053
Noche	1.652499	2.861234	0.58	0.564	-3.955417	7.260415
Efectos marginales condicionados: Día / Noche						
	dy/dx	EE	z	$P> z $	IC al 95%	
Control	-3.583202	3.243723	-1.10	0.269	-9.940782	2.774378
TDAH	-.3106094	1.650438	-0.19	0.851	-3.545408	2.924189

Nota: dy/dx es la cuantía de la modificación de los niveles de factor medida desde el nivel de base.

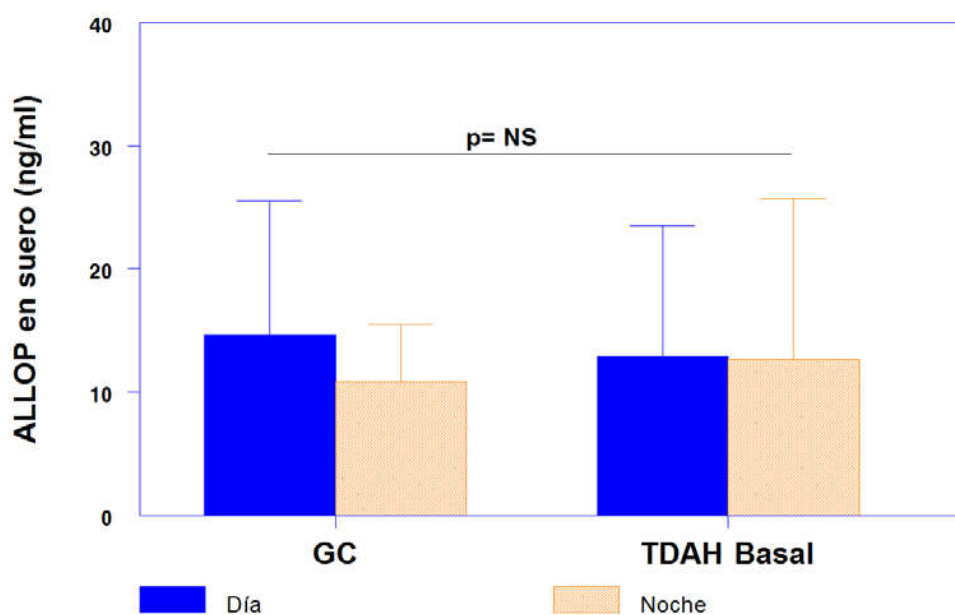


Figura 4.27. Comparación de la concentración de Allopregnanolona entre el grupo control y la medición basal en el grupo TDAH.

Al igual que en la comparación de los datos crudos, en la comparación ajustada por edad y sexo, tampoco se detectan diferencias en la concentración basal de ALLOP entre el grupo control y el conjunto del grupo TDAH durante el día ( $z = -0.58$ ,  $p = 0.56$ ), ni durante la noche ( $z = 0.58$ ,  $p = 0.564$ ) (Figura 4.27). Tampoco hay diferencias significativas en la fluctuación diaria de Allopregnanolona dentro del grupo control ( $z = -1.10$ ,  $p = 0.269$ ) ni en el grupo TDAH ( $z = -0.19$ ,  $p = 0.851$ ).

#### 4.4.1. Comparación entre grupos por subtipos.

Tabla 4.29. Concentración sérica de ALLOP basal entre el grupo control y los dos subtipos del grupo TDAH, en función de la hora del día.

Subtipo agrupado	Allopregnanolona (MEDIA $\pm$ DE)		Total
	Día	Noche	
Control	14.643333 $\pm$ 10.898143	10.844737 $\pm$ 4.6750013	12.839 $\pm$ 8.642062
PDA	12.021667 $\pm$ 5.9692696	12.46 $\pm$ 9.7388265	12.240833 $\pm$ 7.963913
PHI/TC	13.191111 $\pm$ 11.820465	12.689 $\pm$ 13.97989	12.926842 $\pm$ 12.94758
Totales	13.292688 $\pm$ 10.65997	12.285258 $\pm$ 11.89639	12.778368 $\pm$ 11.28958
	12.778368 $\pm$ 11.289582		

Test de Levene: no es significativo.

W0 = 1.12789403 df (5, 184) Pr > F = 0.34712643

W50 = 0.52232937 df (5, 184) Pr > F = 0.75918598

W10 = 0.59677785 df (5, 184) Pr > F = 0.70245656

La interacción subtipo-hora no es significativa, P= 0.62477541

**Tabla 4.30. Allopregnanolona: Análisis factorial: grupo, subtipo y hora del día.**

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta										
Subtipo / hora	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi2	p	Chi2	p
Subtipo	Control	1.911231	6.65	0.000	8.971172	16.46306	0.03	0.8564	0.09	0.7647
	PDA	2.039611	6.00	0.000	8.245939	16.24107				
	PHI/TC	1.145247	11.30	0.000	10.69905	15.18833	0.01	0.9190		
Hora	Control	1.911231	6.65	0.000	8.971172	16.46306				
	Día	1.161651	11.43	0.000	11.00171	15.55553	0.47	0.4919		
	Noche	1.138423	10.78	0.000	10.03811	14.50065				

El análisis ajustado por edad y sexo no modifica el resultado estadístico.

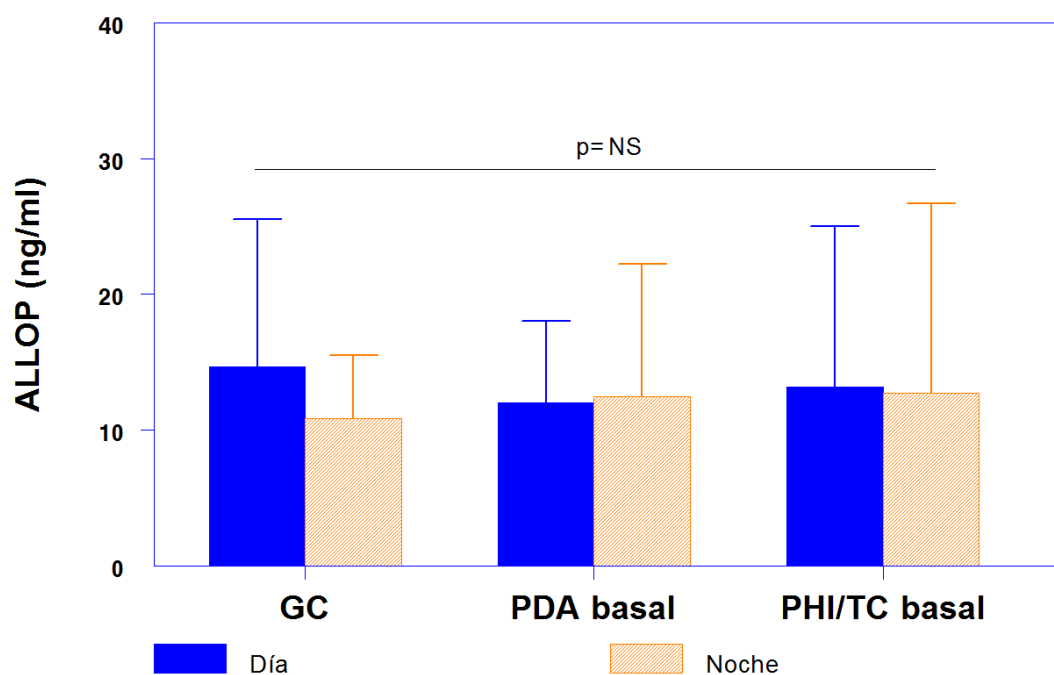


Figura 4.28. Comparación de la concentración de Allopregnanolona entre el grupo control y la medición basal en los subtipos TDAH.

No detectamos diferencias significativas en la concentración de ALLOP entre el grupo control y los subtipos TDAH, ni en función de la hora del día (Figura 4.28).

#### 4.4.2. Comparaciones entre grupos, control y subgrupos.

**Tabla 4.31. Allopregnanolona en suero: valores medios entre grupos y subtipos TDAH, por síntomas depresivos.**

Grupo / Subtipo	N	Síntomas depresivos: no			Síntomas depresivos: sí		
		Día / noche		Total	Día / noche		Total
		Día	Noche		Día	Noche	
Control	82	13.84 ± 10.53	10.83 ± 4.81	13.84 ± 10.53	-	-	-
PDA	46	12.66 ± 6.22	13.33 ± 10.22	12.66 ± 6.22	8.8 ± 3.60	8.1 ± 6.32	8.45 ± 4.62
PHI/TC	59	13.00 ± 14.00	12.52 ± 10.31	13.00 ± 14.00	15.0831 ± 9.01	8.95 ± 5.3	11.90 ± 7.85
Total	164	13.17 ± 11.55	12.26 ± 9.11	12.71 ± 10.36	13.90 ± 8.55	8.80 ± 5.34	11.27 ± 7.43

Test de Levene

W0 = 1.17452358 df (9, 161) Pr > F = 0.31467025

W50 = 0.54706030 df (9, 161) Pr > F = 0.8382705

W10 = 0.68355227 df (9, 161) Pr > F = 0.72304927

La interacción grupo-hora no es significativa, P= 0.57846077 (Figura 4.29).

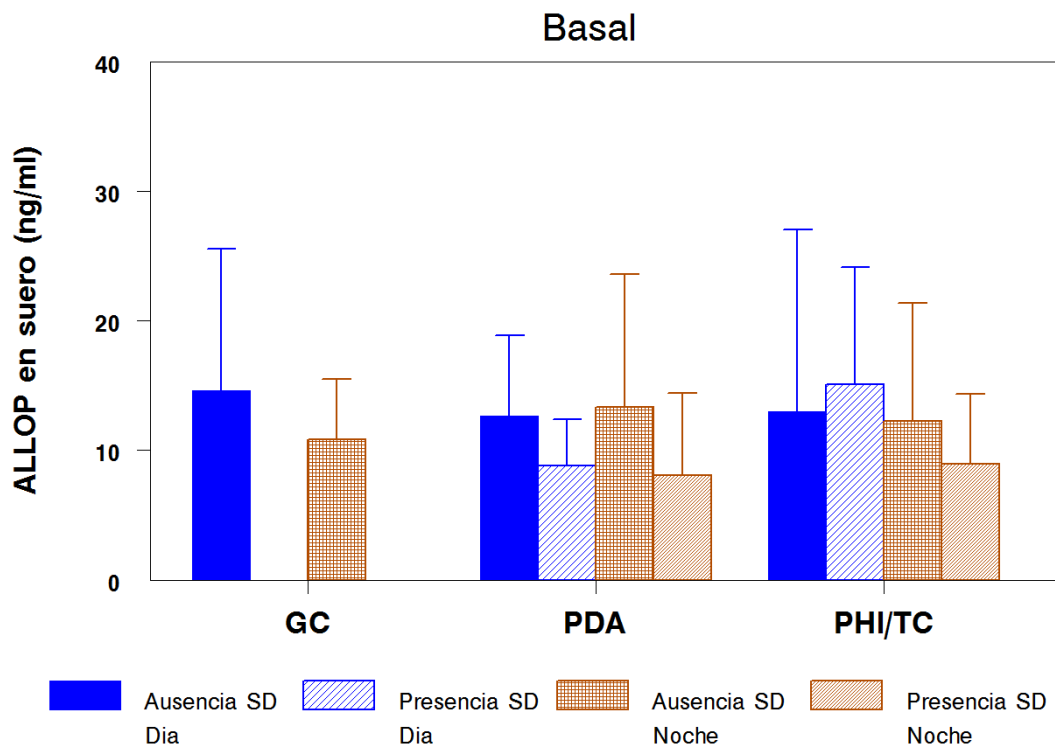


Figura 4.29. Comparación del perfil de Allopregnanolona, entre el grupo control y la medición basal en el grupo TDAH, por síntomas depresivos y hora del día

La desigualdad del número de casos en cada factor y el elevado nº de factores impide estimar los valores estadísticos. Aunque la simple inspección visual descarta la presencia de significación estadística entre pares de datos, para superar este problema procedemos a analizar por separado las posibles diferencias durante el día y durante la noche, en cada instante.



Tabla 4.32. Concentración de Allopregnanolona por subtipo TDAH y síntomas depresivos.

Grupo / Subtipo	Allopregnanolona basal, 09:00 h			
	Síntomas depresivos			
	N	No	N	Sí
Control	41	13.8445 ± 10.53159	-	-
PDA basal	23	12.6660 ± 6.224398	6	8.8 ± 3.604053
PHI/TC basal	59	13.000303 ± 14.00344	19	15.083077 ± 9.083077
Total	148	13.313929 ± 10.9996		

Test de Levene

W0 = 0.84942084 df (4, 79) Pr > F = 0.49817666

W50 = 0.37207985 df (4, 79) Pr > F = 0.82788212

W10 = 0.46155742 df (4, 79) Pr > F = 0.76370827

El test de Levene no es significativo

No hay diferencias entre grupos, p= 0.91914171

El análisis ajustado no modifica los resultados estadísticos. La representación gráfica de estos resultados se recoge en la Figura 4.29, gráfico de la izquierda.

Tabla 4.33. Concentración basal vespertina de Allopregnanolona por subtipo TDAH y síntomas depresivos.

Grupo / Subtipo	Allopregnanolona basal, 20:00 h			
	Síntomas depresivos			
	N	No	N	Sí
Control	41	10.835556 ± 4.81036	-	-
PDA basal	23	13.332 ± 10.2257	6	8.1 ± 6.325259
PHI/TC basal	59	12.522973 ± 10.30559	19	8.9528571 ± 5.376
Total	148	11.586322 ± 8.598456		

Test de Levene: no significativo.

W0 = 1.99182222 df (4, 82) Pr > F = 0.10340936

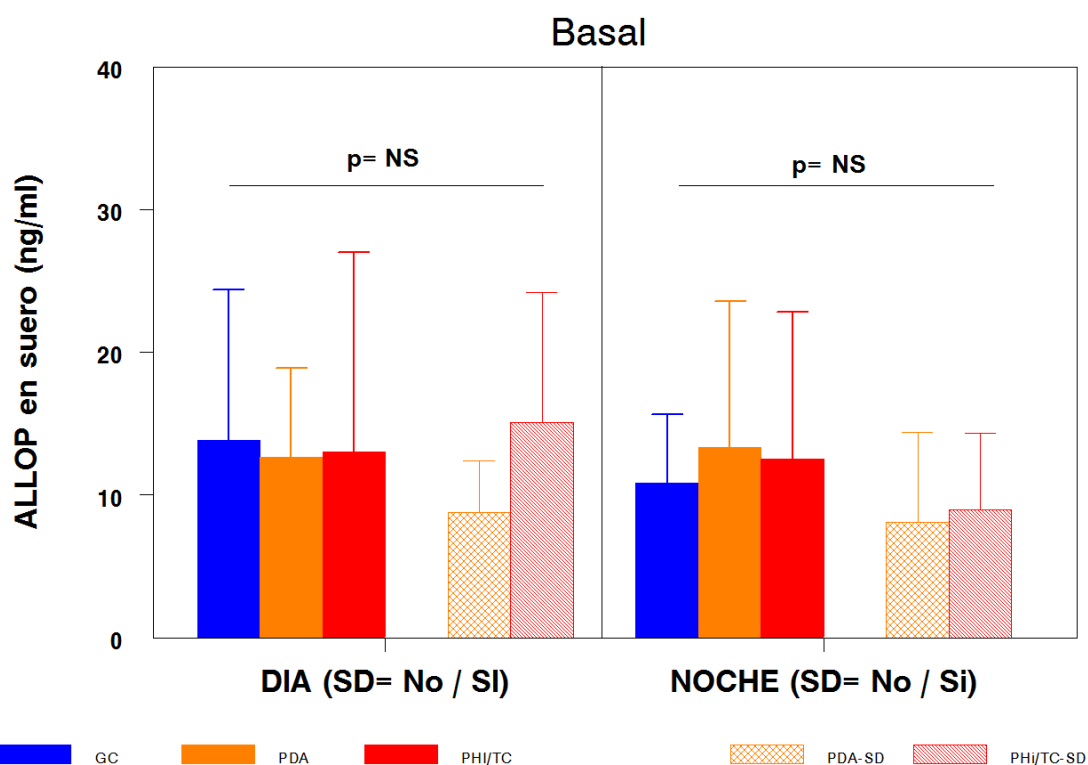
W50 = 0.95104597 df (4, 82) Pr > F = 0.43896017

W10 = 1.24754604 df (4, 82) Pr > F = 0.29743131

El test de Levene no es significativo

No hay diferencias entre grupos, p= 0.5666135

El análisis ajustado no modifica los resultados estadísticos. La representación gráfica de estos resultados se recoge en la Figura 4.29, a la derecha.



**Figura 4.30.** Comparación de la concentración basal de Allopregnanolona entre el grupo control y los subtipos TDAH, por síntomas depresivos, por separado durante el día (izquierda) y durante la noche (derecha).

Para poder estimar estadísticamente si el tratamiento con MF equipara los valores de ALLOP en el grupo TDAH a los observados en el grupo control, en el siguiente apartado se compara el grupo control con el conjunto del grupo TDAH en el instante 2 (post-metilfenidato) en ausencia de síntomas depresivos (Figura 4.30).

Tabla 4.34. Concentración sérica de Allopregnanolona post-tratamiento entre los grupos de estudio, por hora del día, en ausencia de síntomas depresivos.

Grupo (ausencia SD)	n	Allopregnanolona (ng/ml)		Total
		Día	Noche	
Control	41	13.8445 ± 10.53159	10.835556 ± 4.81036	12.419211 ± 8.360975
Post-	82	19.586333 ± 11.59823	16.191842 ± 13.11255	17.689412 ± 12.49237
Total	123	17.2896 ± 11.43218	14.470179 ± 11.36625	15.800094 ± 11.43077

Test de Levene

W0 =2.2837494 df (5, 100) Pr > F = 0.05193125

W50 =1.1732391 df (5, 100) Pr > F = 0.32768505

W10 =1.5776765 df (5, 100) Pr > F = 0.17324753

La interacción grupo-hora no es significativa, P= 0.78804307

Tabla 4.35. Allopregnanolona: Análisis factorial: grupo, subtipo post-tratamiento y hora del día.

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta							
Grupo / Hora		Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%	
Grupo	Control	12.41678	2.277232	5.45	0.000	7.953488	16.88007
	Post-	18.89083	1.715651	11.01	0.000	15.52822	22.25345
Hora	Día	17.83879	1.554026	11.48	0.000	14.79295	20.88462
	Noche	15.43705	1.504665	10.26	0.000	12.48796	18.38614

Efectos marginales condicionados, método delta:						
	dy/dx	EE	Z	P> z	IC al 95%	
Grupo	6.474052	2.851183	2.27	0.023	.8858358	12.06227
Día / Noche	-2.40174	1.354867	-1.77	0.076	-5.05723	.2537528

Nota: dy/dx es la cuantía de la modificación de los niveles de factor medida desde el nivel de base.

El análisis ajustado por edad y sexo no modifica el resultado estadístico.

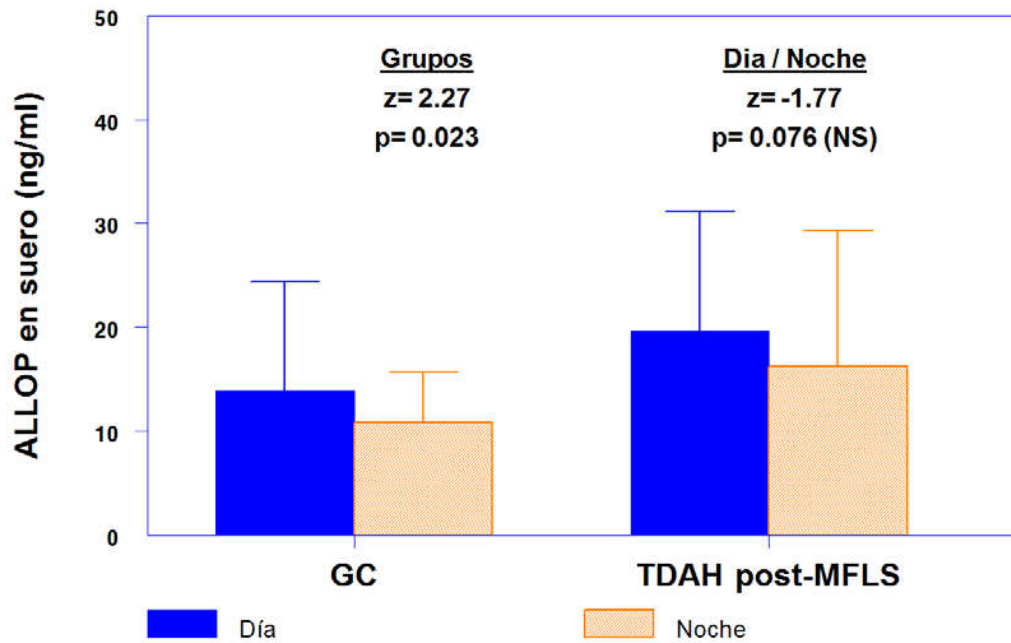


Figura 4.31. Comparación de Allopregnanolona entre el grupo control y el grupo TDAH post-tratamiento, por hora del día.

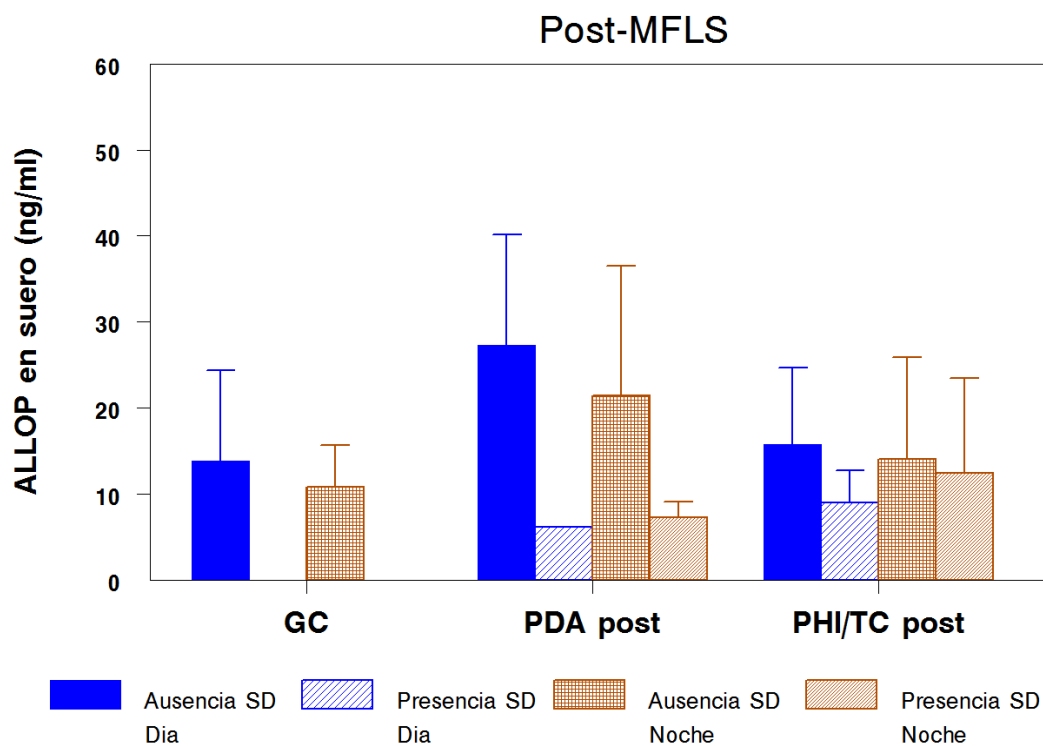


Figura 4.32. Perfil de Allopregnanolona en el grupo control y en los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos y hora del día.

Tabla 4.36. Concentración matutina de Allopregnanolona a por subtipo TDAH post-tratamiento y síntomas depresivos.

Grupo / Subtipo	Allopregnanolona post-MFLS, 09:00 h			
	Síntomas depresivos			
	N	No	N	Sí
Control	41	13.8445 ± 10.53159	-	-
PDA post	23	27.264 ± 12.90447	6	6.19
PHI/TC post	59	15.7475 ± 8.938741	19	8.89 ± 0.817325
Total	148	15.962542 ± 11.0561		

Test de Levene

W0 = 1.4517714 df (4, 54) Pr > F = 0.22972742

W50 = 1.1115328 df (4, 54) Pr > F = 0.36065167

W10 = 1.2305302 df (4, 54) Pr > F = 0.30883722

Como hay diferencias entre grupos,  $p = 0.00214947$ , pasamos a las comparaciones por parejas

Tabla 4.37. Comparaciones por parejas mediante el Test de Tukey HSD, para la variables grupo/subtipo x síntomas depresivos

Comparación por parejas	Medias de los grupos		Diferencia entre medias	Test HSD
1 vs 2	13.8445	27.2640	13.4195	2.6498
1 vs 3	13.8445	6.1900	7.6545	1.5115
1 vs 4	13.8445	15.7475	1.9030	0.3758
1 vs 5	13.8445	8.8900	4.9545	0.9783
2 vs 3	27.2640	6.1900	21.0740	4.1613*
2 vs 4	27.2640	15.7475	11.5165	2.2741
2 vs 5	27.2640	8.8900	18.3740	3.6281
3 vs 4	6.1900	15.7475	9.5575	1.8872
3 vs 5	6.1900	8.8900	2.7000	0.5331
4 vs 5	15.7475	8.8900	6.8575	1.3541

1: GC; 2: PDA sin SD; 3: PDA con SD; 4: PHI/TC sin SD; 5: PHI/TC con SD.

Variables normalizadas (Student), con valores límite (.05, 5, 54)= 3.9911127.

Emplea la media armónica del conjunto de la muestra= 3.774



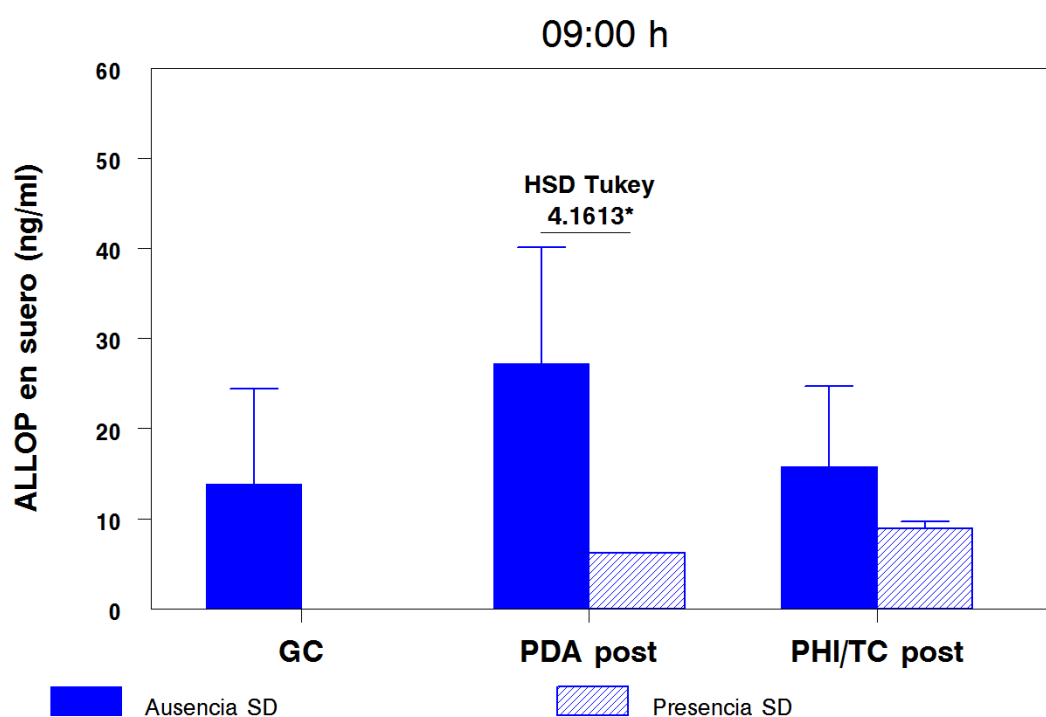


Figura 4.33. Comparación de la concentración matutina de Allopregnanolona entre el grupo control y los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos.

Muestra la existencia de diferencias significativas post-tratamiento en la medición matutina únicamente entre los pacientes inatentos con y sin síntomas depresivos (Figura 4.).

Tabla 4.38. Concentración vespertina de Allopregnanolona en el grupo control y en los subtipos TDAH sub-agrupados por síntomas depresivos.

Grupo / Subtipo	Allopregnanolona post-MFLS, 20:00 h			
	Síntomas depresivos			
	N	No	N	Sí
Control	41	10.835556 ± 4.81036	-	-
PDA post	23	21.464545 ± 15.04904	6	7.235 ± 1.78898
PHI/TC post	59	14.043704 ± 11.87532	19	12.382727 ± 11.05453
Total	148	13.927681 ± 11.15604		

Test de Levene

W0 = 2.7718683 df (4, 64) Pr > F = 0.0344656

W50 = 1.3078405 df (4, 64) Pr > F = 0.27659424

W10 = 1.8105426 df (4, 64) Pr > F = 0.13767787

El test de Levene no es significativo

No hay diferencias entre grupos,  $p = 0.11531558$  (Figura 4.34).

El análisis ajustado no modifica los resultados

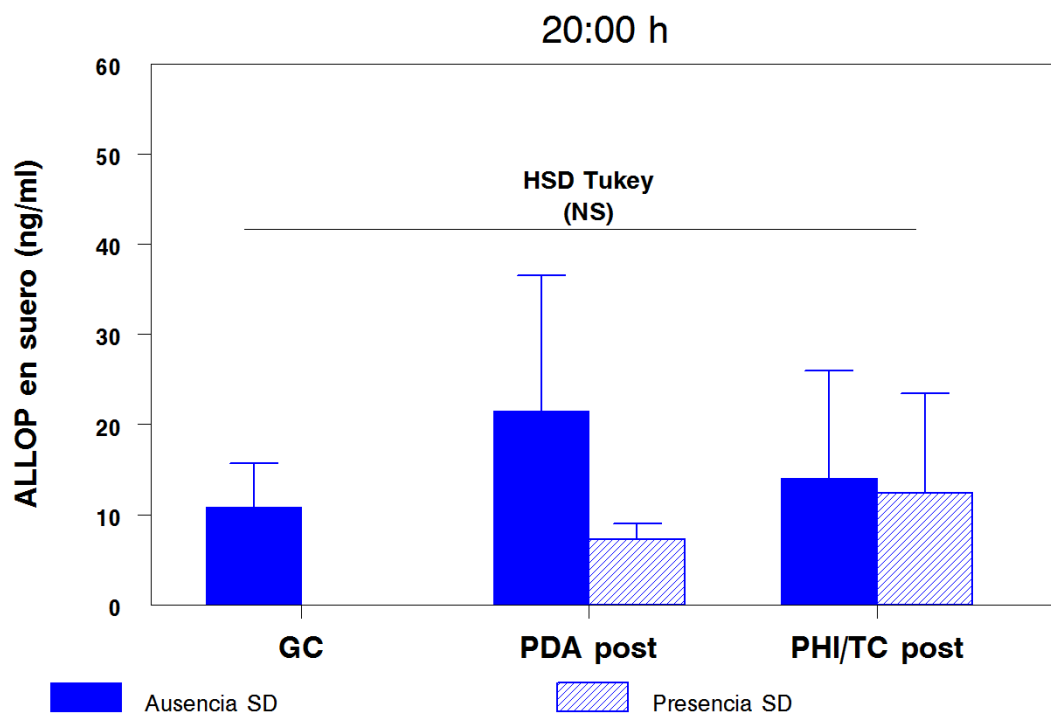


Figura 4.34. Comparación vespertina de Allopreganolona entre el grupo control y los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos.

## 4.4.3. Allopregnanolona: Comparaciones entre instantes grupo TDAH.

Tabla 4.39. Concentración sérica de Allopregnanolona en el grupo TDAH, en los instantes y por hora del día.

Grupo	n	Hora		Total
		Día	Noche	
TDAH Basal	115	12.89875 ± 10.63448	12.636154 ± 13.06522	12.7622 ± 11.92145
Post-MFLS	115	16.863913 ± 10.7806	14.388793 ± 11.91164	15.483558 ± 11.43776
Total	230	14.444492 ± 10.82132	13.383603 ± 12.57088	13.876457 ± 11.77952

Test de Levene

W0 = 0.75165891 df (3, 250) Pr > F = 0.52229415

W50 = 0.48000864 df (3, 250) Pr > F = 0.69647484

W10 = 0.58908269 df (3, 250) Pr > F = 0.62268053

El test de Levene no es significativo

La interacción instante x hora no es significativa, P= 0.25693631

Tabla 4.40. Allopregnanolona: Tablas de análisis factorial, entre instantes y momento del día.

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Comparación		Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi <sup>2</sup>	p
Instante	TDAH Basal	12.68548	1.091887	11.62	0.000	10.54542	14.82554	10.34	0.0013
	Post-	16.8852	1.253444	13.47	0.000	14.42849	19.3419		
Día/ noche	Día	15.14216	1.165881	12.99	0.000	12.85708	17.42725	1.32	0.2508
	Noche	13.76549	1.110798	12.39	0.000	11.58837	15.94262		

Comparación ajustada de Allopregnanolona en pacientes TDAH entre instantes, por momento del día.

La interacción instante-hora es significativa, P= 0.03660433

Tabla 4.41. Análisis factorial ajustado de Allopregnanolona en pacientes TDAH entre instantes, por momento del día.

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Grupo	Hora	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi <sup>2</sup>	p
TDAH Basal	Día	12.9435	1.371131	9.44	0.000	10.25613	15.63086	0.05	0.8301
	Noche	12.60255	1.322838	9.53	0.000	10.00983	15.19526		
Post-MFLS	Día	17.39689	1.703071	10.22	0.000	14.05894	20.73485	1.71	0.1913
	Noche	14.84852	1.533465	9.68	0.000	11.84298	17.85405		

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Hora	Hora	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi2	P
Día	Basal	12.9435	1.371131	9.44	0.000	10.25613	15.63086	4.15	0.0417
	Post	17.39689	1.703071	10.22	0.000	14.05894	20.73485		
Noche	Basal	12.60255	1.322838	9.53	0.000	10.00983	15.19526	1.23	0.2674
	Post	14.84852	1.533465	9.68	0.000	11.84298	17.85405		

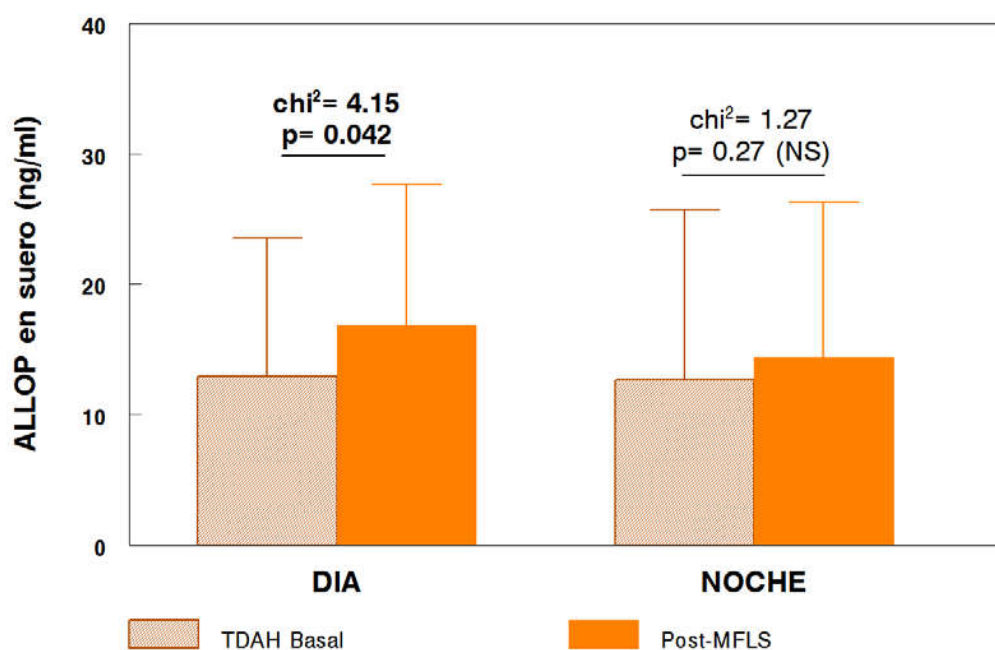


Figura 4.35. Comparación entre las concentraciones de Allopregnanolona matutinas y vespertinas, entre basal y post-tratamiento, en el grupo TDAH.

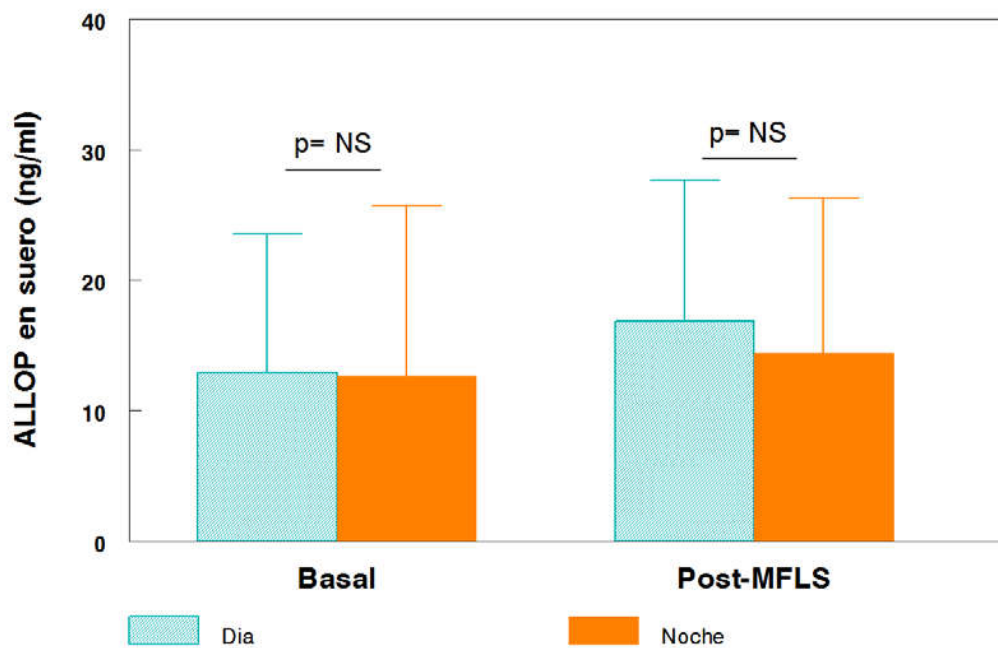


Figura 4.36. Comparación de la fluctuación día/noche en la concentración de Allopregnanolona en la medición basal y en la post-tratamiento en el grupo TDAH.

En el análisis no ajustado se detecta un aumento estadísticamente significativo de la concentración de ALLOP post-tratamiento en los pacientes TDAH sin diferencias de concentración entre el día y la noche ni en la medición basal ni post-tratamiento. La presencia de interacción en el análisis ajustado por edad y sexo nos permite llegar al análisis por parejas de datos, que asigna la diferencia estadística al incremento de concentración de la concentración matutina ( $p= 0.042$ ), sin que el incremento vespertino de ALLOP alcance valor estadístico ( $\chi^2= 1.3$ ,  $p= 0.127$ ) (Figura 4.36).

#### 4.4.3.1. Allopregnanolona en pacientes TDAH: Comparaciones por hora del día y síntomas depresivos.

**Tabla 4.42. Concentración de Allopregnanolona en suero en el grupo TDAH, por por instantes, síntomas depresivos y hora del día.**

Instante	N	Síntomas depresivos: no			N	Síntomas depresivos: sí		
		Día / noche		Total		Día / noche		Total
		Día	Noche			Día	Noche	
Basal	82	12.89583 ± 12.045	12.75635 ± 10.189	12.823 ± 11.0615	25	13.905 ± 8.5504	8.802353 ± 5.3475	11.2764 ± 7.4347
Post	82	19.5863 ± 11.5982	16.1918 ± 13.1125	17.6894 ± 12.4924	25	8.59 ± 3.68245	11.5908 ± 10.288	10.3632 ± 8.24172
Total	164	15.4691 ± 12.2454	14.2069 ± 11.5706	14.79292 ± 11.8695	50	11.992 ± 7.54942	10.0107 ± 7.8452	10.9111 ± 7.70551

El test de Levene no es significativo

W0 = 2.0277668 df (7, 215) Pr > F = 0.0529174

W50 = 1.1686056 df (7, 215) Pr > F = 0.32202815

W10 = 1.6161166 df (7, 215) Pr > F = 0.13210632

La interacción instante x hora del día x síntomas depresivos es significativa, P= 0.1147347

Tabla 4.43. Allopregnanolona: Análisis factorial en pacientes TDAH por instantes, hora y síntomas depresivos.

SD	Hora	Instante	Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	p
Ausencia	Día	Basal	13.17204	1.520719	8.66	0.000	10.19148	16.15259	16.54	0.00004754
		Post	21.40582	1.842883	11.62	0.000	17.79383	25.0178		
	Noche	Basal	12.81567	1.475004	8.69	0.000	9.924718	15.70663	6.54	0.0105
		Post	17.58102	1.680806	10.46	0.000	14.2867	20.87534		
Presencia	Día	Basal	13.48838	2.66624	5.06	0.000	8.262647	18.71411	0.73	0.3918
		Post	10.31609	3.351802	3.08	0.002	3.746677	16.8855		
	Noche	Basal	8.599193	2.60902	3.30	0.001	3.485609	13.71278	1.42	0.2341
		Post	12.35462	2.896503	4.27	0.000	6.677573	18.03166		



**Tabla 4.44. Allopregnanolona: Análisis factorial en pacientes TDAH por instantes, hora y síntomas depresivos.**

Instante	SD	Hora	Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	p
TDAH Basal	No	Día	13.17204	1.520719	8.66	0.000	10.19148	16.15259	0.05	0.8233
		Noche	12.81567	1.475004	8.69	0.000	9.924718	15.70663		
	Sí	Día	13.48838	2.66624	5.06	0.000	8.262647	18.71411	3.28	0.0702
		Noche	8.599193	2.60902	3.30	0.001	3.485609	13.71278		
Post	No	Día	21.40582	1.842883	11.62	0.000	17.79383	25.0178	3.72	0.0521
		Noche	17.58102	1.680806	10.46	0.000	14.2867	20.87534		
	Sí	Día	10.31609	3.351802	3.08	0.002	3.746677	16.8855	0.33	0.5637
		Noche	12.35462	2.896503	4.27	0.000	6.677573	18.03166		

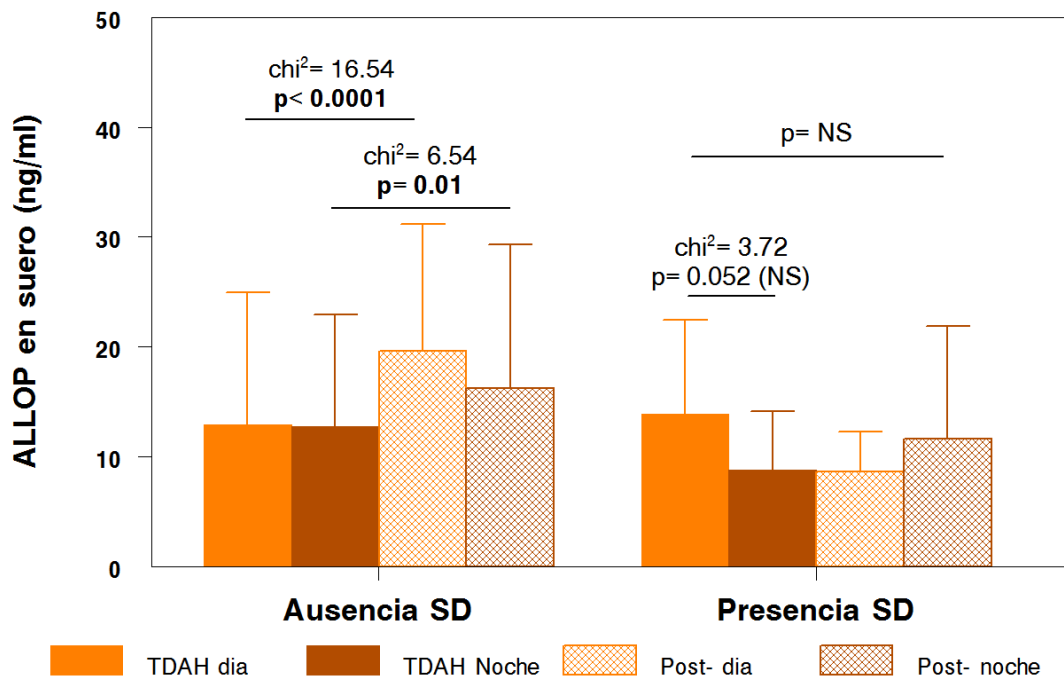


Figura 4.37. Respuesta de Allopregnanolona a metilfenidato en los pacientes TDAH, por síntomas depresivos y hora del día.

El incremento en la concentración de ALLOP en respuesta al tratamiento con MF previamente notado, es de mayor entidad en la medición matutina y en el subgrupo de pacientes que no presentan síntomas depresivos (Figura 4.37). Este incremento es altamente significativo hasta alcanzar una  $\chi^2=16.54$ , con una  $p= 0.00004754$ . No obstante, también ocurre un incremento significativo de ALLOP por la tarde, alcanzando una  $\chi^2= 5.54$  ( $p= 0.01$ ). La presencia de síntomas depresivos anula el incremento y en parte lo invierte, con un descenso de la concentración que roza la significación ( $\chi^2= 3.72$ ,  $p= 0.052$ ). No existen diferencias significativas en el resto de comparaciones de pares de valores.

**Tabla 4.45. Allopregnanolona: Análisis factorial en pacientes TDAH por instantes, hora y síntomas depresivos.**

Instante	Hora	SD	Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	p
TDAH Basal	Día	No	13.17204	1.520719	8.66	0.000	10.19148	16.15259	0.01	0.9197
		Sí	13.48838	2.66624	5.06	0.000	8.262647	18.71411		
	Noche	No	12.81567	1.475004	8.69	0.000	9.924718	15.70663	1.98	0.1595
		Sí	8.599193	2.60902	3.30	0.001	3.485609	13.71278		
Post	Día	No	21.40582	1.842883	11.62	0.000	17.79383	25.0178	8.41	0.0037
		Sí	10.31609	3.351802	3.08	0.002	3.746677	16.8855		
	Noche	No	17.58102	1.680806	10.46	0.000	14.2867	20.87534	2.44	0.1186
		Sí	12.35462	2.896503	4.27	0.000	6.677573	18.03166		
Total			19.090033	22.01016		14.72783	5.176138	2.85		

**Allopregnanolona: Comparación ajustada en pacientes TDAH entre instantes, por hora del día y síntomas depresivos.**

El test de Levene no se modifica. La interacción instante x hora x síntomas depresivos sigue siendo significativa,  $P= 0.10590591$

**Tabla 4.46. Allopregnanolona: Comparación ajustada entre instantes, en pacientes TDAH, por hora y síntomas depresivos.**

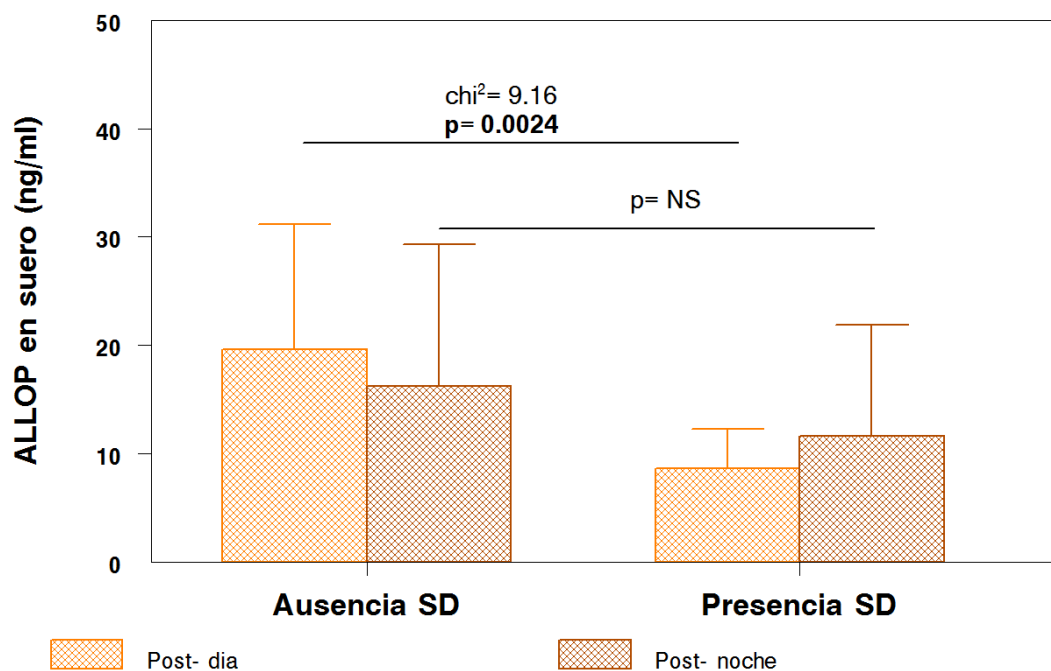
SD	Hora	Instante	Margen	Error E.	z	P	$P> z $	IC 95%	chi2	p
Ausencia	Día	Basal	13.17204	1.520719	8.66	0.000	10.19148	16.15259	17.69	<0.0001
		Post	21.53705	1.810874	11.89	0.000	17.9878	25.08663		
	Noche	Basal	12.74292	1.441243	8.84	0.000	9.91814	15.56771	6.76	0.0093
		Post	17.5426	1.645871	10.66	0.000	14.31676	20.76845		
Presencia	Día	Basal	13.12964	2.609311	5.03	0.000	8.015483	18.24379	0.67	0.4130
		Post	10.11935	3.305831	3.06	0.002	3.640043	16.59866		
	Noche	Basal	8.24762	2.553055	3.23	0.001	3.243724	13.25152	1.63	0.2023
		Post	12.23756	2.835389	4.32	0.000	6.680299	17.79482		

**Tabla 4.47. Allopregnanolona: Comparación ajustada, día/noche, en pacientes TDAH por instantes y síntomas depresivos.**

Instante	SD	Hora	Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	p
TDAH Basal	No	Día	13.08453	1.487375	8.80	0.000	10.16933	15.99973	0.05	0.8305
		Noche	12.74292	1.441243	8.84	0.000	9.91814	15.56771		
	Sí	Día	13.12964	2.609311	5.03	0.000	8.015483	18.24379	3.26	0.0712
		Noche	8.24762	2.553055	3.23	0.001	3.243724	13.25152		
Post	No	Día	21.53705	1.810874	11.89	0.000	17.9878	25.0863	4.11	0.0426
		Noche	17.5426	1.645871	10.66	0.000	14.31676	20.76845		
	Sí	Día	10.11935	3.305831	3.06	0.002	3.640043	16.59866	0.36	0.5489
		Noche	12.23756	2.835389	4.32	0.000	6.680299	17.79482		

**Tabla 4.48. Allopregnanolona: Comparación ajustada, por síntomas depresivos, por instante y hora en pacientes TDAH.**

Instante	Hora	SD	Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	p
TDAH Basal	Día	No	13.08453	1.487375	8.80	0.000	10.16933	15.99973	0.00	0.9880
		Sí	13.12964	2.609311	5.03	0.000	8.015483	18.24379		
	Noche	No	12.74292	1.441243	8.84	0.000	9.91814	15.56771	2.35	0.1251
		Sí	8.24762	2.553055	3.23	0.001	3.243724	13.25152		
Post	Día	No	21.53705	1.810874	11.89	0.000	17.9878	25.0863	9.16	0.0024
		Sí	10.11935	3.305831	3.06	0.002	3.640043	16.59866		
	Noche	No	17.5426	1.645871	10.66	0.000	14.31676	20.76845	2.62	0.1057
		Sí	12.23756	2.835389	4.32	0.000	6.680299	17.79482		



**Figura 4.38. Allopregnanolona: Comparación ajustada en pacientes TDAH por síntomas depresivos por hora del día.**

Las diferente respuesta a MF recogida en la Tabla 4.48 y Figura 4.38, conlleva la existencia de una diferencia significativa post-tratamiento entre los valores matutinos de ALLOP separados por síntomas depresivos, que es ligeramente de mayor entidad en el análisis ajustado ( $\chi^2= 9.16$ ,  $p=0.0024$ ) vs el análisis crudo ( $\chi^2= 8.41$ ,  $p= 0.0037$ ).

Allopregnanolona en pacientes TDAH con síntomas depresivos: comparación día / noche por instantes.

El test de Levene, considerando únicamente los datos de los pacientes con síntomas depresivos (Tabla, dcha) tampoco es significativo, y sí se detecta interacción entre instante y hora:

W0 = 1.7711631 df (3, 51) Pr > F = 0.16438909

W50 = 1.0378449 df (3, 51) Pr > F = 0.38376237

W10 = 1.3148986 df (3, 51) Pr > F = 0.27969247

La interacción instante-hora es significativa, P= 0.01782365

Tabla 4.49. Allopreganolona: Análisis factorial en pacientes TDAH con síntomas depresivos.

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Grupo	Hora	Coefficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		Chi <sup>2</sup>	p
TDAH Basal	Día	13.616	1.9363	7.03	0.000	9.8207	17.410	13.70	0.0002
	Noche	8.7185	1.9124	4.56	0.000	4.9701	12.466		
Post	Día	11.0333	2.3312	4.73	0.000	6.4642	15.602	0.11	0.741
	Noche	11.633	2.1347	5.45	0.000	7.4489	15.817		

Con los datos de la tabla anterior (Tabla 4.47) la comparación de medias entre instantes no alcanza diferencias significativas, ni en la comparación matutina ( $\chi^2 = 0.82$ ,  $p = 0.3654$ ) ni en la vespertina ( $\chi^2 = 1.20$ ,  $p = 0.2743$ ). La única diferencia significativa entre los valores diurnos y nocturnos de ALLOP tiene lugar en la comparación basal, si incluimos en el análisis únicamente el subgrupo de pacientes TDAH con síntomas depresivos (Figura 4.). El tratamiento con MF anula esta diferencia estadísticamente significativa, restableciendo la ausencia de variabilidad diurna presente en el resto de los grupos.



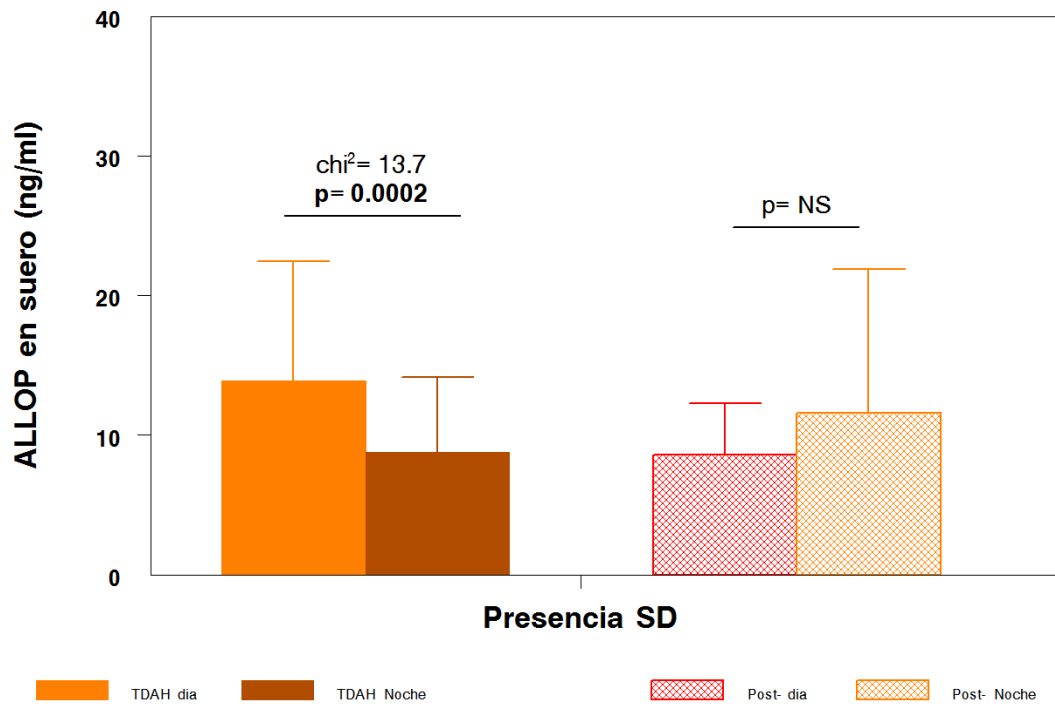


Figura 4.39. Comparación de Allopregnanolona post-tratamiento, en pacientes TDAH con síntomas depresivos, por hora del día.

4.4.3.2. Comparación de Allopregnanolona por síntomas depresivos, por hora, instante y subtipos TDAH.

Tabla 4.50. Allopregnanolona: Concentración media, por subtipos TDAH, instante, hora y síntomas depresivos.

Grupo	Instante	Hora	SD	n	Media	DE
PDA	TDAH Basal	Día	No	15	12.666	6.2243976
			Sí	3	8.8	3.6040533
		Noche	No	15	13.332	10.225697
			Sí	3	8.1	6.3252589
	Post	Día	No	10	27.264	12.904469
			Sí	1	6.19	0
		Noche	No	11	21.464545	15.049038
			Sí	2	7.235	1.7889802
PHI/TC	TDAH Basal	Día	No	33	13.000303	14.003441
			Sí	13	15.083077	9.0113173
		Noche	No	37	12.522973	10.305591
			Sí	14	8.9528571	5.376
	Post	Día	No	20	15.7475	8.9387412
			Sí	8	8.89	3.8173252
		Noche	No	27	14.043704	11.875321
			Sí	11	12.382727	11.05453
Total				223	13.835516	11.101176

4.4.3.3. Allopregnanolona: Comparación, por subtipos TDAH, instante, hora del día y síntomas depresivos.

Test de Levene

W0 = 1.24995770 df (15, 207) Pr > F = 0.23709376

W50 = 0.66305983 df (15, 207) Pr > F = 0.81872165

W10 = 0.83465742 df (15, 207) Pr > F = 0.63830723

La interacción entre subtipo x instante x hora x síntomas depresivos, es significativa, P=0.05160683

Tras el ajuste por edad y sexo, la interacción entre subtipo x instante x hora x síntomas depresivos, sigue siendo significativa, P= 0.05417406

Tabla 4.51. Allopregnanolona: Comparación entre síntomas depresivos, por hora instante y subtipo.

Subtipo	Instante	Hora	SD	n	Allopregnanolona: Valores estadísticos crudos (sin ajuste por edad y sexo)								
					Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	P	
PDA	TDAH Basal	Día	No	15	12.33757	2.650524	4.65	0.000	7.142633	17.5325	0.28	0.5944	
			Sí	3	8.8	6.092045	1.44	0.149	-3.140189	20.74019			
		Noche	No	15	14.79199	2.651489	5.58	0.000	9.595171	19.98882	1.01	0.3138	
			Sí	3	8.1	6.092045	1.33	0.184	-3.840189	20.04019			
	PHI/TC	TDAH Basal	Día	No	10	28.72919	3.115242	9.22	0.000	22.62343	34.83496	4.53	0.0373
				Sí	1	8.129398	9.390751	0.87	0.387	-10.27614	26.53493		
		Noche	No	11	23.59111	3.00233	7.86	0.000	17.70666	29.47557	4.70	0.0302	
			Sí	2	6.838848	7.12457	0.96	0.337	-7.125052	20.80275			
		Día	No	33	13.52745	1.777277	7.61	0.000	10.04405	17.01085	0.08	0.7773	
			Sí	13	14.47899	2.857299	5.07	0.000	8.878784	20.07919			
	TDAH Basal	Noche	No	37	12.00983	1.70014	7.06	0.000	8.677617	15.34204	1.06	0.3029	
			Sí	14	8.651017	2.781637	3.11	0.002	3.199109	14.10293			
		Día	No	20	17.98607	2.173506	8.28	0.000	13.72607	22.24606	3.26	0.0709	
			Sí	8	10.60794	3.458936	3.07	0.002	3.828549	17.38733			
		Noche	No	27	14.98858	1.931956	7.76	0.000	11.20201	18.77514	0.18	0.6706	
			Sí	11	13.45404	3.046989	4.42	0.000	7.482055	19.42603			

**Tabla 4.52. Allopregnanolona: Comparación ajustada entre síntomas depresivos, por hora, instante y subtipo.**

Subtipo	Instante	Hora	SD	n	Allopregnanolona: Valores estadísticos ajustados por edad y sexo										Valor sin ajuste	
					Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	p	chi2	P		
PDA	TDAH Basal	Día	No	15	11.81216	2.615272	4.52	0.000	6.686324	16.938	0.03	0.8669	0.28	0.5944		
			Sí	3	10.71298	5.99366	1.79	0.074	-1.034377	22.46034						
	Noche	No	15	14.2263	2.614782	5.44	0.000	9.101426	19.35118	0.41	0.5205	1.01	0.3138			
		Sí	3	10.01298	5.99366	1.67	0.095	-1.734377	21.76034							
	Post	Día	No	10	28.74151	3.0696	9.36	0.000	22.7252	34.75782	3.68	0.0551	4.53	0.0373		
			Sí	1	9.986219	9.287835	1.08	0.282	-8.217604	28.19004						
PHI/TC	TDAH Basal	Noche	No	11	22.87141	2.962914	7.72	0.000	17.0642	28.67861	3.52	0.0607	4.70	0.0302		
			Sí	2	8.569741	7.010175	1.22	0.222	-5.169949	22.30943						
	Día	No	33	13.63862	1.743193	7.82	0.000	10.22203	17.05522	0.00	0.9990	0.08	0.7773			
		Sí	13	13.64298	2.816986	4.84	0.000	8.121787	19.16417							
	Noche	No	37	12.15136	1.664449	7.30	0.000	8.889103	15.41362	1.81	0.1779	1.06	0.3029			
		Sí	14	7.828814	2.742646	2.85	0.004	2.453326	13.2043							
Post	Día	No	20	18.13521	2.139756	8.48	0.000	13.94137	22.32906	4.07	0.0437	3.26	0.0709			
		Sí	8	9.99822	3.42294	2.92	0.003	3.289382	16.70706							
Noche	No	27	15.21749	1.897208	8.02	0.000	11.49903	18.93595	0.40	0.5254	0.18	0.6706				
	Sí	11	12.96535	2.992436	4.33	0.000	7.100283	18.83042								

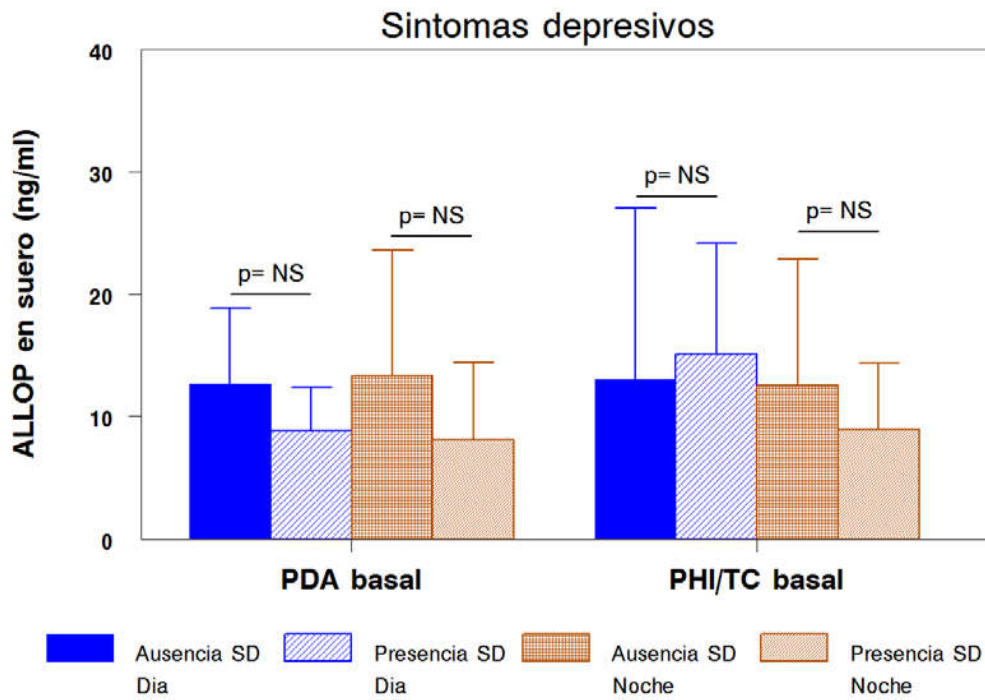


Figura 4.40. Comparación ajustada de Allopregnanolona por síntomas depresivos en la medición basal por subtipos TDAH y hora del día.

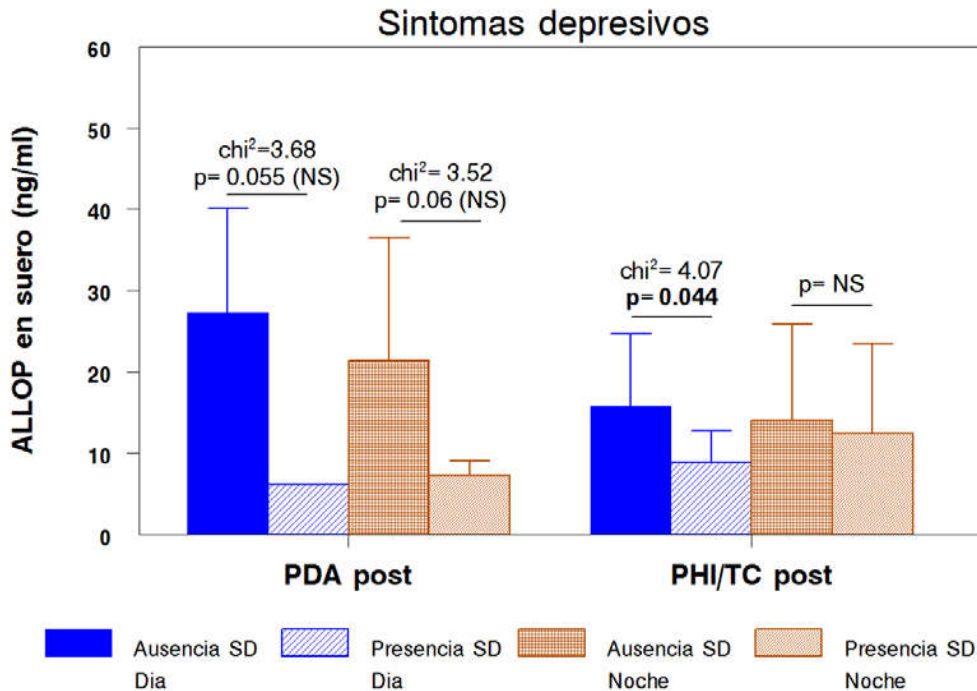


Figura 4.41. Comparación ajustada de Allopregnanolona por síntomas depresivos post-tratamiento por subtipos TDAH y hora del día.

**Tabla 4.53. Allopregnanolona: Análisis factorial por hora del día, por subtipo, síntomas depresivos e instantes.**

Instante	SD	Subtipo	Hora	n	Allopregnanolona: Valores estadísticos crudos (sin ajuste por edad y sexo)										Valor ajustado	
					Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	Chi²	p	Chi²	p		
TDAH Basal	No	PDA	Día	15	12.33757	2.650524	4.65	0.000	7.142633	17.5325	0.74	0.3992	0.71	0.3991		
			Noche	15	14.79199	2.651489	5.58	0.000	9.595171	19.98882						
	PHI/TC	Día	33	13.52745	1.777277	7.61	0.000	10.04405	17.01085	0.65	0.4193	0.62	0.4296			
		Noche	37	12.00983	1.70014	7.06	0.000	8.677617	15.34204							
	Sí	PDA	Día	3	8.8	6.092045	1.44	0.149	-3.140189	20.74019	0.01	0.9103	0.01	0.9107		
			Noche	3	8.1	6.092045	1.33	0.184	-3.840189	20.04019						
Post	No	PDA	Día	13	14.47899	2.857299	5.07	0.000	8.878784	20.07919	3.91	0.0480	3.86	0.0494		
			Noche	14	8.651017	2.781637	3.11	0.002	3.199109	14.10293						
	PHI/TC	Día	10	28.72919	3.115242	9.22	0.000	22.62343	34.83496	2.19	0.1385	2.84	0.0917			
		Noche	11	23.59111	3.00233	7.86	0.000	17.70666	29.47557							
	Sí	PHI/TC	Día	20	17.98607	2.173506	8.28	0.000	13.72607	22.24606	1.65	0.1986	1.56	0.2114		
			Noche	27	14.98858	1.931956	7.76	0.000	11.20201	18.77514						
PHI/TC	Día	8	10.60794	3.458936	3.07	0.002	3.828549	17.38733	0.02	0.898	0.02	0.8847				
	Noche	2	6.838848	7.12457	0.96	0.337	-7.125052	20.80275								
PHI/TC	Día	8	10.60794	3.458936	3.07	0.002	3.828549	17.38733	0.59	0.4431	0.64	0.4252				
	Noche	11	13.45404	3.046989	4.42	0.000	7.482055	19.42603								

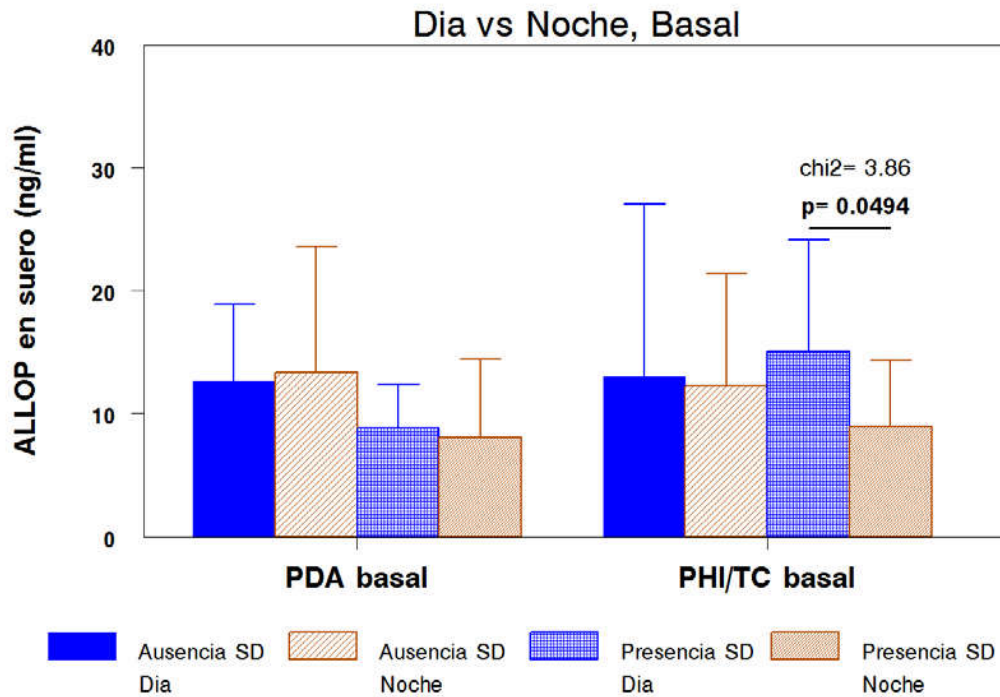


Figura 4.42. Comparación entre la variabilidad diaria de Allopregnanolona en la medición basal de los subtipos TDAH, por síntomas depresivos.

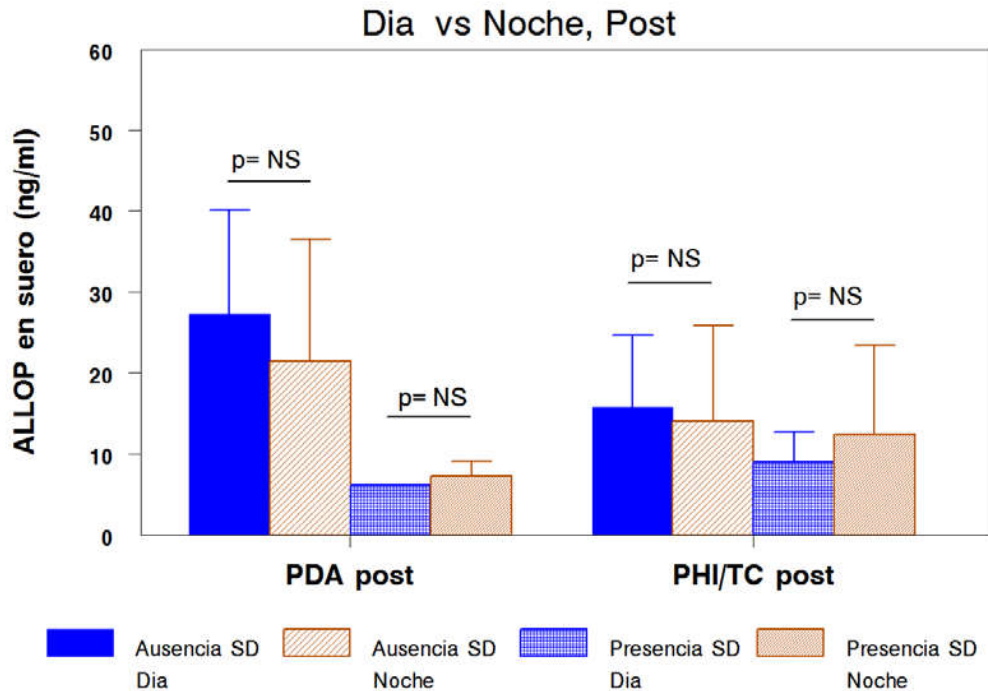


Figura 4.43. Comparación entre la variabilidad diaria de Allopregnanolona en los subtipos TDAH post-tratamiento, por síntomas depresivos.



**Tabla 4.54. Allopregnanolona: Análisis factorial entre subtipos TDAH, por hora, síntomas depresivos e instante.**

Instante	SD	Hora	Subtipo	n	Allopregnanolona: Valores estadísticos crudos (sin ajuste por edad y sexo)										Valor ajustado	
					Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	p	chi2	p		
TDAH Basal	No	Día	PDA	15	12.33757	2.650524	4.65	0.000	7.142633	17.5325	0.14	0.7093	0.34	0.5626		
			PHI/TC	33	13.52745	1.777277	7.61	0.000	10.04405	17.01085						
		Noche	PDA	15	14.79199	2.651489	5.58	0.000	9.595171	19.98882	0.87	0.3515	1.33	0.2489		
	PHI/TC		37	12.00983	1.70014	7.06	0.000	8.677617	15.34204							
	PDA		3	8.8	6.092045	1.44	0.149	-3.14019	20.74019							
	Sí	Día	PHI/TC	13	14.47899	2.857299	5.07	0.000	8.878784	20.07919	0.71	0.3987	0.19	0.6601		
PDA			3	8.1	6.092045	1.33	0.184	-3.84019	20.04019							
Noche		PHI/TC	14	8.651017	2.781637	3.11	0.002	3.199109	14.10293	0.13	0.7203	0.00	0.9983			
PDA	10	28.72919	3.115242	9.22	0.000	22.62343	34.83496									
Post	No	Día	PHI/TC	20	17.98607	2.173506	8.28	0.000	13.72607	22.24606	8.00	0.0047	8.01	0.0046		
			PDA	11	23.59111	3.00233	7.86	0.000	17.70666	29.47557						
		Noche	PHI/TC	27	14.98858	1.931956	7.76	0.000	11.20201	18.77514	5.81	0.0160	4.70	0.00302		
	PDA	3	8.8	6.092045	1.44	0.149	-3.14019	20.74019								
	Sí	Día	PHI/TC	8	10.60794	3.458936	3.07	0.002	3.828549	17.38733	0.06	0.8044	0.00	0.9990		
			PDA	2	6.838848	7.12457	0.96	0.337	-7.12505	20.80275						
Noche		PHI/TC	11	13.45404	3.046989	4.42	0.000	7.482055	19.42603	0.73	0.3933	0.33	0.5651			
PDA	11	13.45404	3.046989	4.42	0.000	7.482055	19.42603									

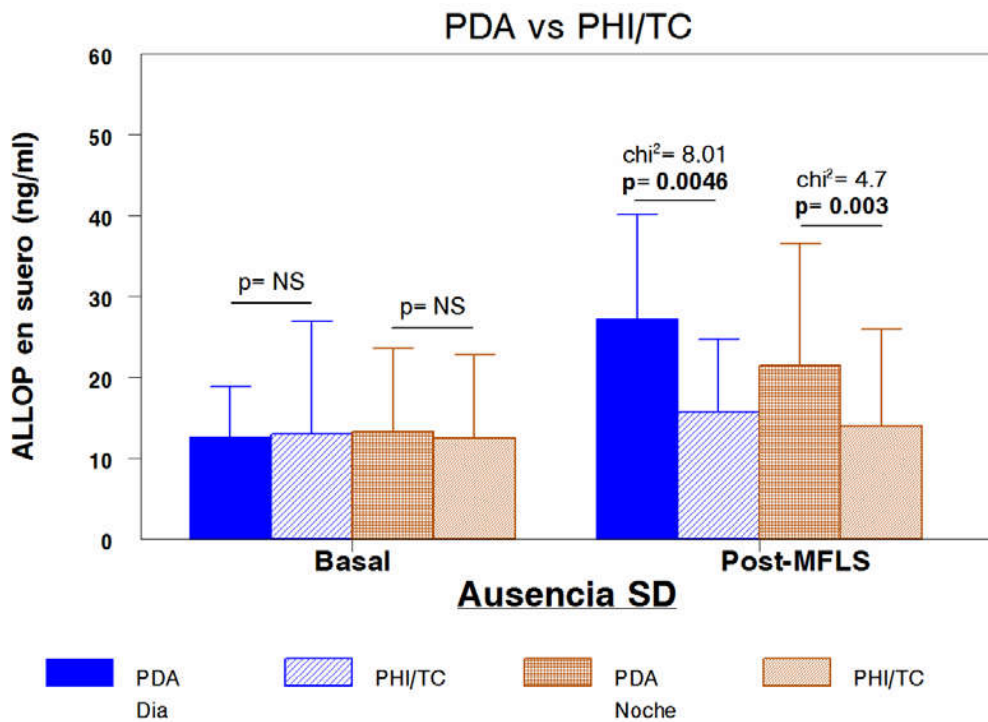


Figura 4.44. Comparación ajustada de la concentración de Allopregnanolona en ausencia de síntomas depresivos entre instantes, por subtipos TDAH y hora.

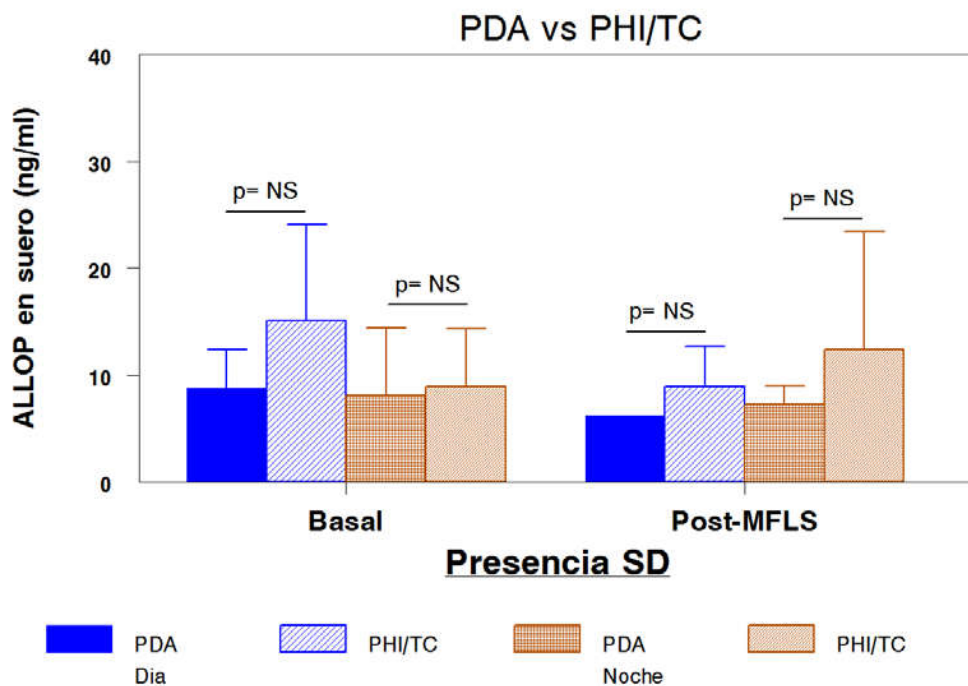


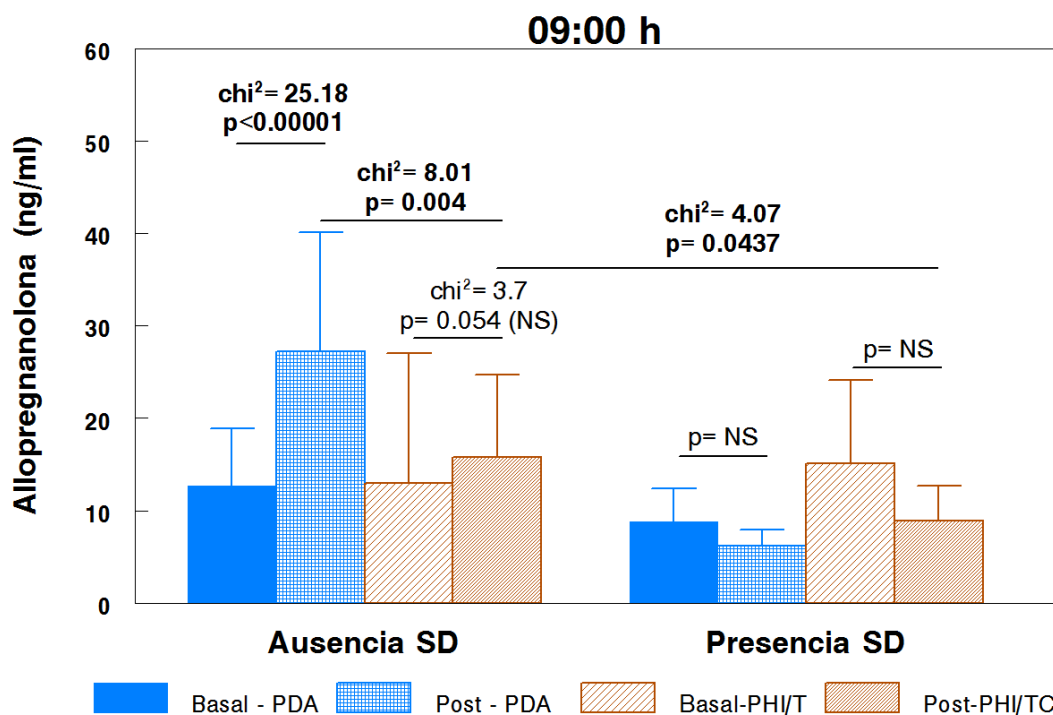
Figura 4.45. Comparación ajustada de la concentración de Allopregnanolona en presencia de síntomas depresivos entre instantes por subtipos TDAH y hora.

Sin diferencia alguna entre subtipos en la medición basal, en ausencia de síntomas depresivos la respuesta de ALLOP a MF es significativamente mayor en el subtipo PDA, alcanzando una  $\chi^2= 8.01$  y  $p= 0.0046$  respecto del grupo PHI/TC en la medición matutina, y con una  $\chi^2= 4.7$  y  $p= 0.003$  en la vespertina (Figura 4.).

En presencia de síntomas depresivos, el escaso volumen de la muestra impide obtener diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos TDAH, tanto en la comparación basal como post-tratamiento (Figura 4.).

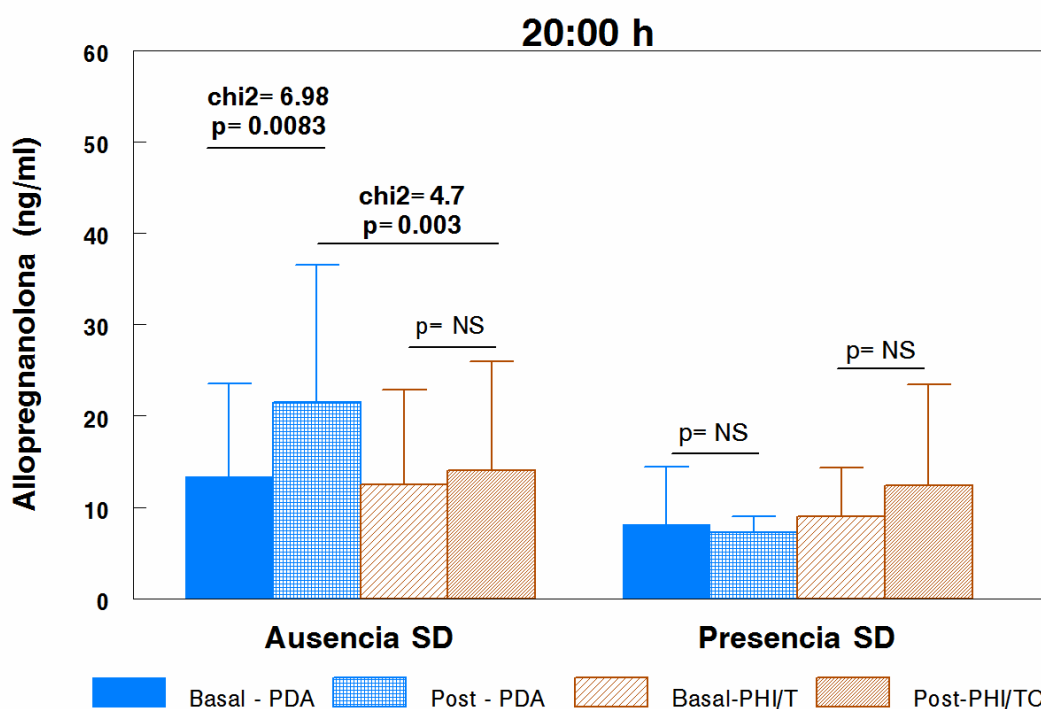
Tabla 4.55. Allopregnanolona: Análisis factorial entre instantes, por hora, síntomas depresivos y subtipos.

Subtipo	SD	Hora	Instante	n	Allopregnanolona: Valores estadísticos crudos (sin ajuste por edad y sexo)										Valor ajustado	
					Margen	Error E.	z	P	P> z	IC 95%	chi2	p	chi2	p		
PDA	No	Día	Basal	15	12.33757	2.650524	4.65	0.000	7.142633	17.5325	23.34	1.36e-06	25.18	5.21e-07		
			Post	10	28.72919	3.115242	9.22	0.000	22.62343	34.83496						
	Noche	Basal	15	14.79199	2.651489	5.58	0.000	9.595171	19.98882	7.10	0.0077	6.98	0.0083			
		Post	11	23.59111	3.00233	7.86	0.000	17.70666	29.47557							
	Sí	Día	Basal	3	8.8	6.092045	1.44	0.149	-3.14019	20.74019	0.00	0.9444	0.01	0.9393		
			Post	8	10.60794	3.458936	3.07	0.002	3.828549	17.38733						
	Noche	Basal	3	8.1	6.092045	1.33	0.184	-3.84019	20.04019	0.03	0.8650	0.04	0.8445			
		Post	2	6.838848	7.12457	0.96	0.337	-1.125052	20.80275							
PHI/TC	No	Día	Basal	33	13.52745	1.777277	7.61	0.000	10.04405	17.01085	3.59	0.0583	3.70	0.0544		
			Post	20	17.98607	2.173506	8.28	0.000	13.72607	22.24606						
	Noche	Basal	37	12.00983	1.70014	7.06	0.000	8.677617	15.34204	2.00	0.1578	2.15	0.1427			
		Post	27	14.98858	1.931956	7.76	0.000	11.20201	18.77514							
	Sí	Día	Basal	13	14.47899	2.857299	5.07	0.000	8.878784	20.07919	1.02	0.3130	0.91	0.3393		
			Post	8	10.60794	3.458936	3.07	0.002	3.828549	17.38733						
	Noche	Basal	14	8.651017	2.781637	3.11	0.002	3.199109	14.10293	2.14	0.1434	2.48	0.1150			
		Post	11	13.45404	3.046989	4.42	0.000	7.482055	19.42603							



**Figura 4.46. Comparación ajustada de la concentración sérica matutina de Allopregnanolona entre instantes por síntomas depresivos en los subtipos TDAH.**

En la comparación matutina en el subtipo PDA, subgrupo de pacientes con síntomas depresivos, el MFLS duplica la concentración de ALLOP alcanzando una  $\chi^2=25.18$  ( $p= 5.214e-07$ ), (Figura 4.). El ascenso de ALLOP en este subgrupo supone casi la totalidad de la respuesta matutina a MFLS en el conjunto del grupo TDAH. Ocurre un pequeño aumento, no estadísticamente significativo, en el subgrupo PHI/TC sin síntomas depresivos, subgrupo que supone la mayor parte de la muestra de estudio. En el pequeño número de pacientes con síntomas depresivos, el MFLS induce un ligero descenso en la concentración de ALLOP. La extracción matutina de la muestra precede a la ingesta de la dosis recomendada de MFLS.



**Figura 4.47.** Comparación ajustada de la concentración sérica vespertina de Allopregnanolona entre instantes por síntomas depresivos en los subtipos TDAH.

En la comparación vespertina, igualmente en el subtipo PDA, subgrupo de pacientes con síntomas depresivos, el MFLS induce un importante incremento en la concentración de ALLOP, aunque de menor entidad, alcanzando una  $\chi^2=6.98$  ( $p= 0.0083$ ), (Figura 4.). El ascenso de ALLOP en este subgrupo supone casi la totalidad de la respuesta a MFLS en el conjunto del grupo TDAH. De modo similar a lo observado en la medición matutina, ocurre un pequeño aumento de ALLOP, no estadísticamente significativo, en el subgrupo PHI/TC sin síntomas depresivos, subgrupo que supone la mayor parte de la muestra de estudio. En el pequeño número de pacientes con síntomas depresivos, el MFLS induce un ligero descenso en la concentración de ALLOP sólo en el subtipo PDA, mientras que en el subtipo PHI/TC encontramos un incremento del 38% de la concentración de ALLOP basal, que no llega a ser estadísticamente significativo probablemente por escaso “n” del subgrupo y por la disparidad del conjunto de la muestra.



# DISCUSIÓN Y COMENTARIOS





## 5. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En este capítulo vamos a repasar los conocimientos más actuales acerca de la participación de las alteraciones de ALLOP y DHEA en el TDAH, incluyendo qué aportan nuestros resultados al conocimiento de este trastorno. A tal fin vamos a repasar los conocimientos acerca de los substratos anatómicos y químicos subyacentes a la alteración funcional evidenciada en múltiples aportaciones clínicas.

### 5.1. Datos Clínicos.

En nuestro estudio, a los niños que reunían criterios de TDAH, se les instauró tratamiento farmacológico con MFLS durante aproximadamente 3 meses. Los padres percibieron mejoría clínica en el 84,7 % de los casos (tabla y figura 4.1), datos que coinciden con los aportados por otros estudios, que indican que los fármacos psicoestimulantes tienen respuestas positivas que van desde un 70 a un 80% (Garcia Campayo, Santed German, 2007).

Una preocupación frecuente en los padres de niños con TDAH tratados con estimulantes es la pérdida de peso (secundaria reducción importante del apetito) y el retraso en el crecimiento; de ahí que valorásemos estos parámetros en los pacientes de nuestro estudio. En nuestro caso, después del tratamiento con MF, la talla de nuestros pacientes no se afectó, mientras que el peso y el IMC disminuyeron, datos reflejados en múltiples aportaciones (Spencer et al., 2006). Y es que a pesar de una mínima disminución (clínicamente no significativa) en el crecimiento al principio del tratamiento posteriormente se produce una recuperación (Gurbuz et al., 2016).

En la práctica clínica, sabemos que la se les debe explicar que la anorexia a mediodía no se traduce en la aparición de otra patología (v.g.: anemia o retraso de crecimiento) y que estrategias tales como no utilizar el MF después de las 15 horas, dando la dosis más alta por la mañana, la administración de la medicación junto con los alimentos, la reducción en la dosis o cese temporal de la medicación, pueden tener éxito en el control de los efectos secundarios. Y también que el tratamiento no repercutirá en la talla final del niño.

## 5.2. Escalas psicométricas.

En nuestro estudio, junto con la mejoría clínica, evaluamos el efecto de esta medicación en las distintas variables valoradas por los distintos tests psicométricos utilizados.

Para la valoración de los criterios del TDAH definidos por el DSM-IV / CIE 9, hemos empleado la escala EDAH (Farré-Riba and Narbona, 1997) por ser específica para el TDAH y servir como test de cribado en el entorno educativo, del TDAH en niños de 6 a 12 años (Zambrano-Sánchez et al., 2011).

Disponemos de distintas escalas para la valoración del comportamiento infantil como la Child Behavior Checklist (CBCL) y la Youth Self Report (YSR) que han sido valoradas en su utilidad para el diagnóstico del TDAH (Biederman et al., 2005, Lacalle et al., 2012) y que exploran un amplio espectro de trastornos infantiles, mientras que la Conners Rating Scales- Revised (CRS-R) y la EDAH (Farré-Riba and Narbona, 1997), que deriva de la anterior, son específicas para el TDAH. La SNAP-IV y las escalas de Barkley profundizan en el trastorno, permitiendo confirmar los criterios diagnósticos del DSM-IV.

EDAH: La EDAH presenta una serie de ventajas frente a la escala de Conners para profesores (Bázquez-Almería et al., 2005), a saber:

- El número de ítems es menor, por lo que su aplicación requiere menos tiempo.
- Se han eliminado contenidos de tipo emocional y un elemento del área conductual que aparecían como poco claros, inespecíficos y sin peso estadístico.
- Tiene en cuenta la distinción propuesta en el DSM-IV de los subtipos de TDAH.
- Permite delimitar entre TDAH y el trastorno de conducta y diferenciar si éste último es una entidad única o si es secundario al TDAH (Farré-Riba and Narbona, 1997).

El cuestionario EDAH ofrece una observación estructurada para los maestros en 20 ítem que se dividen en las siguientes dos subescalas de 10 ítems: (1) Subescala para el TDAH y (2) Subescala de TC (Farré-Riba and

Narbona, 1997). La subescala de TDAH se compone de cinco elementos para el dominio de hiperactividad-impulsividad, y cinco puntos para el dominio del DA. Cuando un niño determinado cumple los criterios de ambos dominios, él / ella puede ser catalogado como sospechoso de TDAH. Las preguntas pueden ser respondidas en cuatro formas con equivalencia numérica: "nunca" (0); "a veces" (1), "a menudo" (2) y "muy a menudo" (3). El punto de corte para el cumplimiento del TDAH con criterios de hiperactividad-impulsividad o TDAH con déficit de atención es de 10, mientras que el punto de corte para el cumplimiento de los criterios de TC es de 11. En el caso de la adición de los dos requisitos el punto de corte es de 18.

La diferencia entre TC y TDAH es que los niños con TDAH pueden romper las reglas sociales, pero no buscan hacer daño, mientras que los niños con TC sí lo buscan. Por otra parte, en los niños con TDAH, la hiperactividad está relacionada con el trastorno de atención, mientras que no lo está en los niños con TC. Debido a los puntos anteriormente mencionados, es muy importante identificar a los niños con TDAH y a los niños con TC lo antes posible para prevenir las complicaciones y las actitudes negativas hacia ellos de los padres, maestros y otras personas.

Valoramos el efecto de esta medicación en distintas variables como la sintomatología hiperactiva, los problemas comportamentales y la sintomatología depresiva.

Así pues, comprobamos que después del tratamiento con MFLS el 84.3% de los pacientes mostró una mejoría (descenso) de la puntuación en la escala EDAH, pasando un 27.2% de los pacientes a puntuar en rango del grupo control. Esta mejoría en los síntomas del TDAH, evidenciada en nuestro caso en la escala EDAH, se ha puesto de manifiesto en múltiples estudios (Durand-Rivera et al., 2015, Greenhill et al., 2002, Shang et al., 2015, Storebo et al., 2015).

Cuando se une un TDAH a un trastorno de conducta como comorbilidad, se observa una edad de inicio más temprana, un peor rendimiento escolar, mayor proporción de hombres, mayor riesgo de consumo de alcohol al volante (Barkley et al., 1993), consumo posterior de drogas de abuso, desarrollo de

personalidad antisocial y una la disminución de la probabilidad de remisión. Un porcentaje significativo de casos de TDAH comórbido con un TC podría estar relacionado con el consumo materno de alcohol, bajo la categoría diagnóstica de "trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol" (Autti-Ramo, 2002), aunque como se ha citado anteriormente, el perfil neuropsicológico de los pacientes con TDAH tipo combinado y los TDAH derivados del consumo de alcohol podría ser diferente, hallazgo con posible utilidad para el diagnóstico diferencial (Kooistra et al., 2010).

CDI / Síntomas depresivos. Tras poco más de tres meses de tratamiento con MFLS, la depresión, ansiedad y los síntomas de la compulsión (TOC) se redujeron, junto con los de la falta de atención, hiperactividad e impulsividad, y la calidad de vida parecía mejorar (Gurkan, Bilgic, 2010). En nuestro estudio a la inclusión en el protocolo prospectivo presentaban sintomatología depresiva el 18% de los varones y el 29.03% de las mujeres diagnosticados de TDAH. Otros estudios ha examinado el papel del sexo como factor de riesgo potencial para la depresión. Birmaher et al informó un vínculo mucho más estrecho entre el TDAH y los síntomas depresivos entre las niñas que los niños, y destacó la frecuente comorbilidad de los síntomas de ansiedad. Después del tratamiento, los porcentajes pasan a ser del 22.8 y 25% respectivamente. Por tanto, el MFLS parece mejorar la sintomatología depresiva sólo en las mujeres, ocurriendo en cambio en los varones una ligera tendencia al aumento de las puntuaciones sin significación estadística, lo que contrasta con otras publicaciones en que la sintomatología depresiva mejora tras el tratamiento con MF independientemente del sexo (Chang et al., 2016, Lee et al., 2016).

SDQ-Cas: Nuestro estudio no valoró los trastornos de ansiedad ni el posible TOC pero en los síntomas nucleares del TDAH nuestros resultados son concordantes con los referidos en la literatura, también con una mejoría en la calidad de vida, a juzgar por los datos recogidos en el SDQ-Cas: bajo tratamiento con MFLS mejora significativamente la percepción de los padres en 4 de los 5 ítems valorados por el cuestionario, salvo en el de relación de los hijos con sus pares, Figura 4.3. Como corresponde a una muestra hospitalaria con un predominio de varones (4:1) con trastorno de conducta / trastorno

oposicional desafiante, la mejoría más acusada corresponde a las escalas que valoran dichos comportamientos. No obstante también se aprecia una mejoría estadísticamente significativa en síntomas depresivos, al igual que refieren otras aportaciones (Gurkan, Bilgic, 2010).

También mejora la percepción de los progenitores en las cinco valoraciones adicionales acerca del impacto de las dificultades, Figura 4.4. Nuevamente, el mayor cambio positivo incide sobre los síntomas nucleares del trastorno como son el aprendizaje escolar y la relación con las amistades familiares. Incluso mejora la autopercepción de sus problemas por el paciente. Con el resultado global de un importante descenso del grado percibido de carga familiar.

Otro aspecto no incluido en nuestra valoración fue la función motora, aunque se refiere que los niños con un TDAH combinado tienen con frecuencia déficits significativos en la función neuromotriz, en aquellas condiciones que incluyen la interrupción de las señales sensoriales. El sistema visual tiende a estar más involucrado en la contribución al déficit del equilibrio en los niños con TDAH combinado que en los sistemas somatosensorial y vestibular (Shum and Pang, 2009).

El TANV es un grupo complejo de dificultades que afectan al área motora, a la organización visuoespacial y a las competencias sociales. Se refiere que la respuesta terapéutica a los psicofármacos es muy similar a la del TDAH (Vaquerizo-Madrid, Ramirez-Arenas, 2009).

d2. En nuestro estudio, todos los parámetros objetivos de atención mejoraron con alta significación estadística valorados bajo tratamiento en horario matutino, dato que evidencia una mejoría en la finalización de las tareas, en concordancia con el relato de los padres.

Para la mejor generalización de nuestros resultados optamos por no incluir en nuestra muestra de estudio a los niños con capacidad cognitiva límite (borderline) ni aquellos con retraso mental. Porque la base neurológica subyacente es distinta, y es bien conocido que aunque mejora su nivel de atención, el beneficio final cuantificado por el grado de aprendizaje es muy escaso. Los niños con TDAH, ansiedad comórbida y mayor coeficiente

intelectual responden mejor a los dos tratamientos farmacológicos más utilizados para el TDAH (van der Oord et al., 2008).

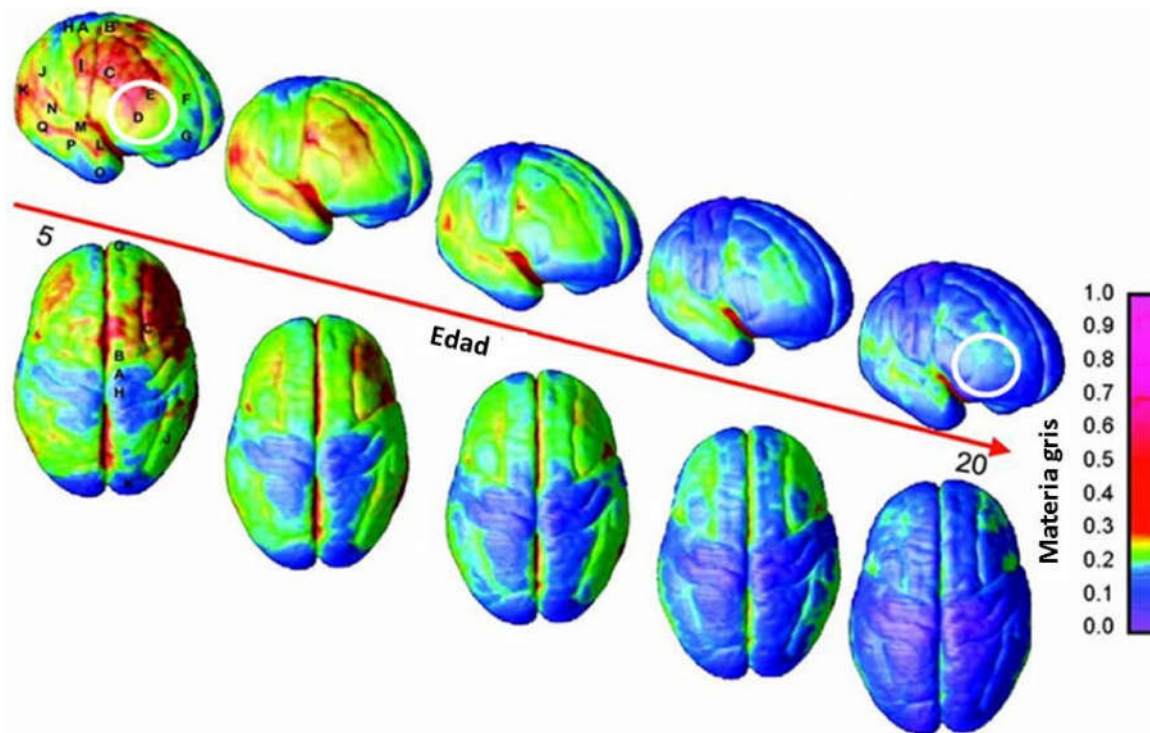
### 5.3. Base neuroanatómica del TDAH.

Los estudios de neuroimagen funcional, la genética, las pruebas neuropsicológicas y los estudios neuroquímicos, implican la existencia de anomalías de la red neural fronto-estriatal en la génesis del TDAH (Figura 5.7), (Bush et al., 2005, Kelly, Margulies, 2007, Nigg, 2005). Los principales componentes relevantes en el TDAH, son las redes neuronales encargadas de la atención selectiva, una hipotética red neuronal responsable del funcionamiento cerebral "por defecto" (en reposo/ausencia de estímulo) (Buckner et al., 2008), y las regiones responsables de los mecanismos de recompensa/motivación (Schultz, 2006).

Resulta fundamental tener siempre en cuenta que el TDAH es un trastorno del desarrollo (Nigg and Casey, 2005), lo cual tiene al menos dos consecuencias importantes; en primer lugar, que el TDAH debe verse en el contexto de lo que es apropiado para el desarrollo y se deben dar cuenta los cambios relacionados con la edad en la neurobiología de los pacientes. Dicho de otra manera, las estructuras neuronales Figura 5.1 y la capacidad funcional de los niños, adolescentes y adultos varían en los sujetos sanos y en aquellos con TDAH, lo que complica las comparaciones entre generaciones. En segundo lugar, el déficit neuronal de origen genético puede conducir a discapacidades secundarias, funcionales o psicológicas, que no necesariamente se derivan directamente de los insultos primarios neuronales. Es difícil identificar qué síntomas pueden ser "propios" del TDAH, y cuáles pueden surgir como comorbilidades.

Los criterios diagnósticos del DSM-IV debían estar presentes antes de los siete años de vida, y conllevan habitualmente un trastorno predominantemente hiperactivo. La maduración cerebral estructural y funcional (Figura 5.1) con el paso de la edad conlleva que la mayoría de los cuadros de los adolescentes se encuadren en el subtipo predominantemente inatento. Asumiendo que aún con una indudable base genética, la expresión clínica y su

gravidad del trastorno dependen del entorno en el que viva el sujeto. El DSM-V (American Psychiatric, 2013) ha ampliado hasta los 12 años el intervalo de aparición de los síntomas, manteniendo sin variación los criterios para edades posteriores. En adultos se requieren solo 5 de los 9 criterios para cada subtipo, y únicamente se han añadido descripciones concretas que ayuden a definir bien los criterios.



**Figura 5.1. Mapeo de la maduración del cerebro mediante resonancia magnética funcional.**

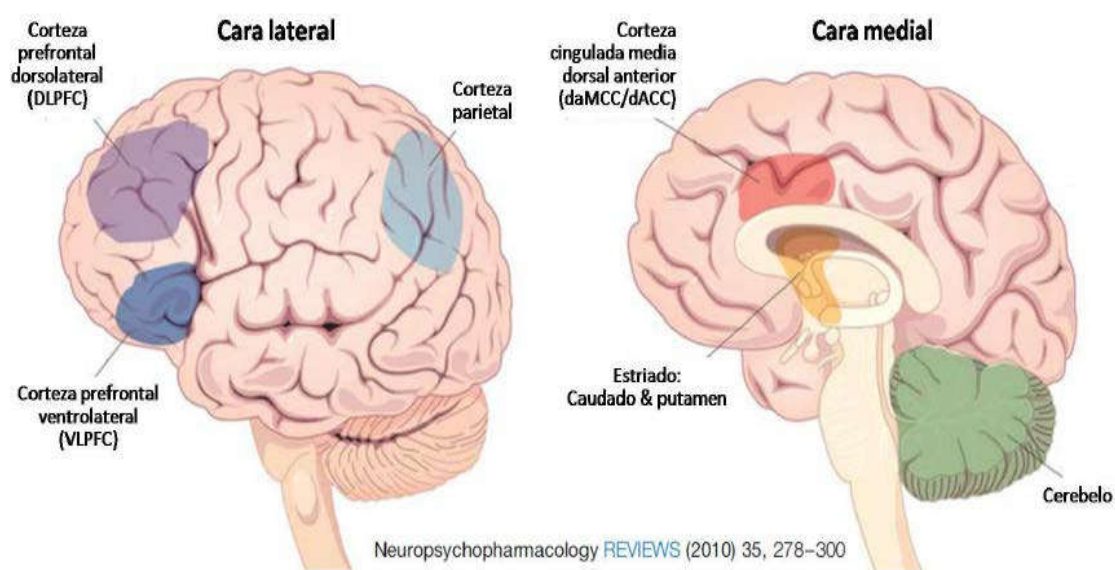
Se ilustra el desarrollo del cerebro desde el periodo pre-escolar hasta la etapa de adulto joven. El color azul indica el estado de maduración completa. La corteza prefrontal (círculo blanco), que regula el razonamiento y la toma de decisiones, es la última parte en desarrollarse. Esto puede ayudar a explicar por qué los adolescentes son más propensos a participar en el comportamiento de riesgo, y son particularmente vulnerables al abuso de drogas. Las barras representan mediante colores las unidades de volumen de materia gris. Los imágenes iniciales representan las regiones de mayor interés en la corteza (Gogtay et al., 2004).

Los estudios de imagen para identificar la fisiopatología del TDAH buscan anomalías en las regiones cerebrales que normalmente están involucradas en la atención, las funciones cognitivas, la función ejecutiva, el control motor, la inhibición de la respuesta, la memoria de trabajo, y la recompensa o motivación. Esta línea de pensamiento lleva a estudiar la corteza cingulada medial anterior-dorsal (daMCC), el córtex prefrontal



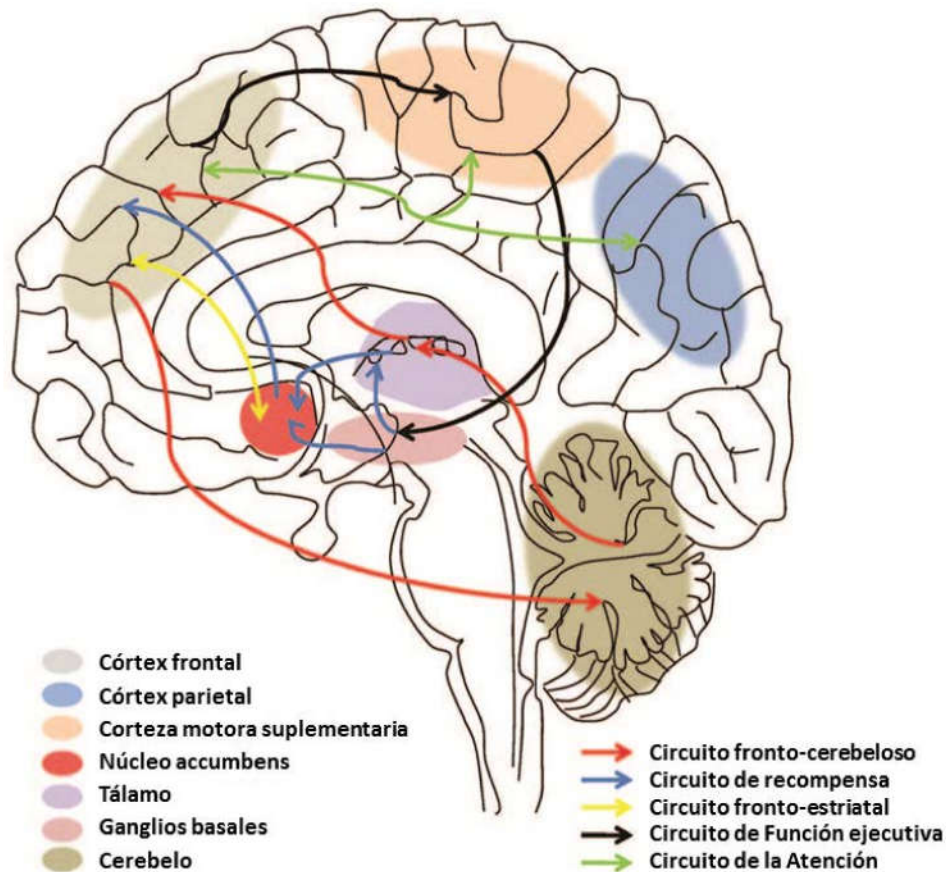
dorsolateral, la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL), y la corteza parietal. En conjunto, estas regiones constituyen los principales componentes de la red corteza prefrontal-cognitivo-atencional. Estas áreas, junto con el cuerpo estriado, las áreas premotoras, el tálamo y el cerebelo, han sido identificados como posibles nodos de las redes de la atención y la función cognitiva (

Figura 5.2, Figura 5.3 y Figura 5.7).



**Figura 5.2. Estructuras cerebrales implicadas en el TDAH.**

En el TDAH intervienen la interacción de distintas regiones nerviosas; en particular la corteza cingulada media antero-dorsal (daMCC), la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), la corteza prefrontal ventrolateral (VLPFC), la corteza parietal, el estriado, y el cerebelo. Todas estas regiones son clave en las redes atencionales / cognitivas, demostrándose en múltiples estudios acerca del TDAH anomalías funcionales.



**Figura 5.3. Representación esquemática de los circuitos funcionales implicados en la fisiopatología del TDAH.**

Modificado de: (Purper-Ouakil et al., 2011).

Muchas de las regiones del cerebro antes mencionadas abarcan múltiples subdivisiones funcionales y participan en diferentes sistemas de procesamiento de la información. Por ejemplo, el cuerpo estriado no sólo participa en el mantenimiento de la atención, sino que además juega un papel crucial en la motivación y en el procesamiento de la recompensa (Corbetta, 1998). Una anomalía única de una sola región, por sí sola, no causa el TDAH. Los neurocientíficos cognitivos han propuesto modelos para las funciones cerebrales y cognitivas que enfatizan el procesamiento en paralelo de las neuronas que los integran (Goldman-Rakic, 1988).

### 5.3.1. La corteza prefrontal.

La mayoría de los estudios de imagen han tratado de localizar la disfunción cerebral, siendo la corteza prefrontal una de las primeras áreas a estudiar, debido a las similitudes entre pacientes con TDAH y aquellos con lesiones del lóbulo frontal. La corteza prefrontal es un eslabón crítico dentro de las redes cerebrales donde subyacen la atención, la función cognitiva y la auto-

regulación del comportamiento. La corteza orbitofrontal (OFC) es de crucial importancia para el procesamiento de la recompensa y de la motivación. Se ha identificado menor volumen cerebral global (de 3 a 4%), así como volúmenes prefrontales disminuídos en pacientes TDAH. Además, el metabolismo de la glucosa cerebral es un 8,1% menor en los pacientes con TDAH que en controles sanos y los estudios funcionales sugieren un insuficiente control inhibitorio de la corteza frontal. Los pacientes con TDAH también muestran hipoactividad regional en áreas de control de la atención y motoras, incluidas las daMCC, la corteza prefrontal superior, y la corteza premotora (Zametkin et al., 1990).

### 5.3.2. La corteza cingulada medial anterior-dorsal: cognición, atención y recompensa.

La daMCC, situada en la superficie medial del lóbulo frontal, es un modulador clave de los ajustes del comportamiento momento a momento a través de su papel clave en la toma de decisiones basadas en la retroalimentación (Haber and Brucker, 2009). La disfunción del daMCC ha sido ampliamente valorada en jóvenes con TDAH (Adler et al., 2005, Narr et al., 2009) y podría explicar directa o indirectamente todos los signos cardinales del TDAH (falta de atención, impulsividad e hiperactividad), así como el hecho de que los sujetos con TDAH puedan realizar determinadas tareas cuando están motivados, y no así cuando la tarea no les resulta interesante. Se ha documentado un menor grosor del córtex cingulado anterior en niños y adultos con TDAH (Seidman et al., 2011). Y mediante RM funcional un patrón de activación atípica, fundamentalmente hipoactivación de la corteza cingulada anterior (CCA) en respuesta a distintas tareas que implican funciones ejecutivas y de atención (Bush et al., 1999, Smith et al., 2008). Además, en estudios que examinan la conectividad funcional en jóvenes con TDAH se detectan anomalías de las conexiones funcionales de la CCA con otras regiones cerebrales, incluyendo a la ínsula (Tian et al., 2006, Zang et al., 2007).

### 5.3.3. La corteza parietal.

La corteza parietal tiene un papel clave en la distribución de la atención y abarca áreas de convergencia sensorial polimodal (Dickstein et al., 2006). La atención es el proceso que selecciona qué información sensorial es procesada y en última instancia alcanza nuestra conciencia. La atención puede ser atraída por acontecimientos inesperados o salientes (estímulo motriz) o puede ser desplegada bajo control voluntario (dirigida a metas), y estas dos formas de atención son ejecutadas en gran medida por dos redes neuronales muy diferenciadas de localización parieto-frontal, la ventral y la dorsal. El circuito subyacente de control de la atención y oculomotor puede ser localizado en el área intraparietal lateral, con circuitos disociables para los movimientos oculares y la atención en la corteza parietal posterior.

### 5.3.4. Estriado.

El cuerpo estriado (caudado-putamen) forma parte de los ganglios basales, grupo de núcleos subcorticales que también incluye el núcleo subtalámico, globo pálido y sustancia nigra, que participan en la regulación de los movimientos voluntarios. Al igual que la corteza cingulada y la corteza prefrontal lateral, el cuerpo estriado también tiene varias funciones relevantes para el TDAH. El cuerpo estriado contiene componentes clave de circuitos diferenciados y funcionamiento en paralelo, responsables de las funciones ejecutiva y motora (Bush, 2009).

### 5.3.5. Otras regiones.

Un descenso del grosor de la sustancia gris cortical en el TDAH no sólo se encuentra en las regiones asociadas con el funcionamiento ejecutivo, sino también en múltiples áreas, incluyendo las regiones asociadas con las habilidades cognitivas sociales (Sasayama et al., 2010).

En pacientes con trastorno de conducta o con TOD, el descenso del volumen regional es significativamente más extenso comparado con controles, incluyendo regiones como la corteza temporal bilateral, ambas amígdalas, la

corteza occipital derecha, el surco temporal superior derecho y en el girus frontal medio izquierdo.

Respecto de la conectividad entre las distintas áreas cerebrales, se ha descrito una menor conectividad en el córtex parietal superior y en el nodo de la “red por defecto” (núcleo precuneus) y en cerebelo, por el contrario, un aumento de la conectividad entre las áreas de motivación-recompensa (estriado ventral y corteza cingulada anterior) con el córtex órbito-frontal (implicado en la elección de efectores salientes) (Tomasi and Volkow, 2012).

Entre las regiones también implicadas en el TDAH se incluyen el cerebelo (Bledsoe et al., 2011, Tomasi and Volkow, 2012), el surco temporal superior (Sasayama, Hayashida, 2010), el tálamo (Xia et al., 2012) y el sistema reticular activador del tallo cerebral (Barrot and Thome, 2011). La cola del área tegmental ventral (tVTA) o núcleo tegmental rostromedial, es una región que puede ser un centro de control inhibitorio importante para los sistemas dopaminérgicos. Perteneciente a la formación reticular, la tVTA puede ser una importante entrada GABAérgica inhibitoria de los sistemas dopaminérgicos. Además, es sensible a los estimulantes, drogas de abuso y a los estímulos aversivos, pudiendo ser también el principal enlace entre la habénula lateral y la ATV.

Se ha descrito la activación simultánea bilateral de la ínsula anterior y de la CCA en imagen funcional con la realización de tareas basadas en la atención y en emociones. Ambas estructuras se cree que están encargadas de detectar y segregar la entrada tanto de estímulos internos como externos (Medford and Critchley, 2010). Este circuito aportaría información a otras regiones cerebrales para guiar la respuesta conductual apropiada a dichos estímulos (Menon and Uddin, 2010, Seeley et al., 2007). Hay una reducción del grosor cortical de la ínsula anterior izquierda que se correlaciona con síntomas oposicionales, mientras que el menor grosor de la ínsula derecha se asocia tanto a problemas de inhibición como de atención (Lopez-Larson et al., 2012).

#### 5.4. Base neuroquímica del TDAH

Como hemos revisado anteriormente, los dos principales sistemas de atención selectiva implican diferentes estructuras anatómicas (Figura 5.7). El primer sistema atencional lo componen las áreas corticales parietales y áreas del tálamo, que están vinculadas con la neurotransmisión colinérgica. Este sistema es el responsable de la atención de respuesta automática. El segundo sistema está en la región frontal y está vinculado a la neurotransmisión dopaminérgica. Junto a los anteriores, la 5-HT juega un papel esencial en el pensamiento y en la atención, Figura 1.3 (Morilak and Frazer, 2004).

La disregulación de la actividad inhibitoria noradrenérgica se centra en las estructuras dopaminérgicas del estriado: Los hallazgos sobre la síntesis y liberación de DA están en línea con la noción de hipofunción dopaminérgica mesocortical, existiendo evidencias de la participación del sistema límbico en la fisiopatología del TDAH. En niños se ha demostrado una síntesis deficiente de DA en el tegmento ventral, incluso mayor que en las regiones prefrontales de destino de las fibras nerviosas dopaminérgicas. Sin embargo, conforme aumenta la edad, la corteza prefrontal parece ser principalmente la afectada, en lugar de los sitios de origen de la inervación dopaminérgica. En consonancia con la diferente sintomatología entre los pacientes adolescentes y adultos: en la mayoría de los pacientes adultos los comportamientos hiperactivos suelen haber desaparecido, mientras persisten y se hacen más relevantes los síntomas cognitivos como la falta de atención y de concentración.

Las principales vías dopaminérgicas son:

1. Área tegmental ventral hacia la corteza frontal (vía mesocortical).
2. Área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens (área mesolímbica).
3. Desde la pars compacta hasta el estriado (vía nigroestriatal).
4. Desde el hipotálamo hasta la hipófisis (vía tuberoinfundibular)

El sistema dopaminérgico está muy relacionado con funciones normales como el control motor, la función cognitiva (v.g.: organización de la memoria de trabajo), y la recompensa (Brennan and Arnsten, 2008), así como con una serie de síndromes como el abuso de drogas, la esquizofrenia y la enfermedad de

Parkinson. La DA desempeña un papel importante en los procesos de la memoria, especialmente a través de la interconexión de dos regiones cerebrales: el estriado y la corteza prefrontal (Jay, 2003). La pérdida de auto-control y la impulsividad asociadas con la función alterada de los sistemas dopaminérgicos se ejemplifica en trastornos como el TDAH y la adicción (Winstanley et al., 2006). Estos trastornos hay una alteración en los procesos de toma de decisiones, con síntomas que incluyen:

- Falta de inhibición de respuestas motoras,
- Sobrevaloración de los premios/recompensas en relación con las pérdidas/riesgos
- Falta de freno en presencia de un conflicto de intereses.
- Propensión a elegir recompensas menores pero más rápidas, en lugar de recompensas mayores pero más tardías.

Las pruebas de imagen funcional se utilizan para caracterizar los efectos moduladores de los diferentes neurotransmisores sobre los circuitos cerebrales subyacentes del TDAH. Utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET) para medir los marcadores sinápticos de DA (transportadores y receptores D2/D3), se ha observado que los adultos con TDAH tienen una reducción de dichos marcadores en el circuito de recompensa de DA, reducción que se asocia a síntomas de falta de atención (Volkow et al., 2009). La DA parece tener influencias moduladoras fásicas a corto plazo (de milisegundos a segundos) y tónicas a largo plazo (de minutos a horas) en las redes de atención de la corteza parietal posterior, en el circuito meso-límbico y en los circuitos fronto-cerebelosos. La modulación dopaminérgica puede aumentar la relación señal neuronal /ruido, tanto aumentando la señal como amortiguando el ruido de fondo (Volkow et al., 2005). La corteza prefrontal es muy sensible a su entorno neuroquímico catecolaminérgico, tanto que si es insuficiente (somnolencia) o excesivo (estrés), acaba debilitándose el control cognitivo de la conducta y la atención. En condiciones normales, la norepinefrina aumenta la "señal" a través de receptores adrenérgicos postsinápticos  $\alpha_{2A}$  en la corteza prefrontal, mientras que la DA disminuye el "ruido" a través de una moderada estimulación de los receptores D1; la estimulación de los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2A}$  fortalece la conectividad

funcional de las redes de la corteza prefrontal, mientras que el bloqueo de los receptores  $\alpha_{2A}$  reproduce los síntomas del TDAH, ocurriendo un deterioro de la memoria de trabajo, con aumento de la impulsividad y de la hiperactividad motriz (Brennan and Arnsten, 2008).

Los psicoestimulantes y los fármacos antipsicóticos típicos tienen efectos de gran alcance pero opuestos en el estado de ánimo y el comportamiento, en gran parte mediante las alteraciones que inducen en la señalización de la DA en el estriado. Existe una relación directa entre los efectos psicomotores de las drogas dopaminérgicas y la tasa de despolarización de una población específica de células del estriado. Las interneuronas estriatales de despolarización rápida pueden tener un papel importante en los efectos de estos medicamentos sobre la conducta (Wiltschko, Pettibone, 2010). A pesar de su efecto contrapuesto a nivel neuroquímico, en algunos pacientes TDAH con un importante trastorno comórbido de la conducta es útil en la clínica diaria la asociación de MF en una toma matutina y de una pequeña dosis de un antipsicótico (risperidona, en nuestra experiencia) por la noche. A la hora de irse a la cama, el paciente tiene una concentración de MF, aun ingiriendo la forma de liberación modificada, que estaría en un rango infraterapéutico, mientras que la de risperidona el efecto clínico cubre las 24 horas con máximo efecto nocturno.

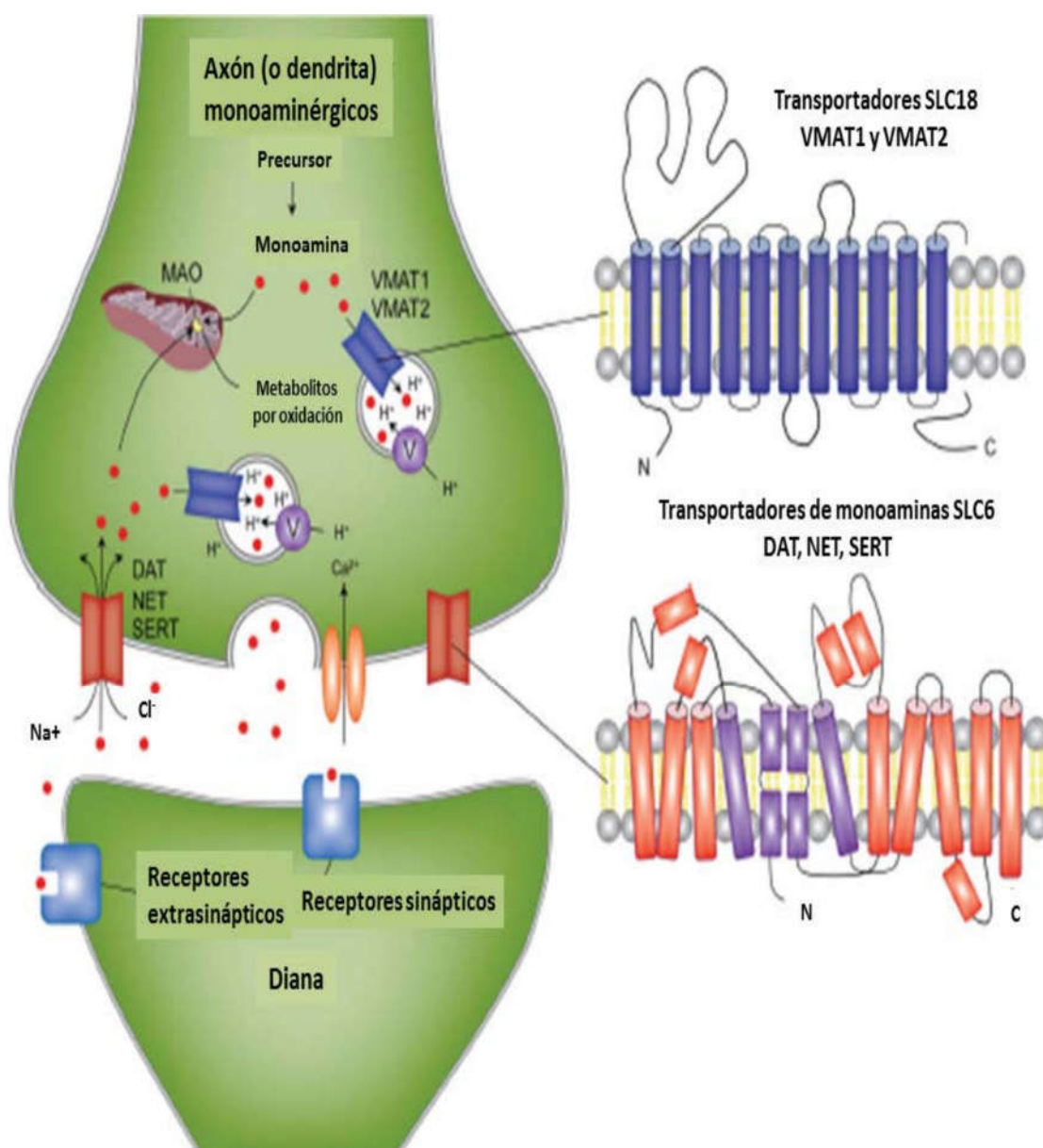
El término "estimulante" refiere a drogas como la cocaína y las anfetaminas, que producen en los seres humanos una serie de efectos que incluyen la estimulación cardiovascular, la elevación del humor y una menor necesidad de sueño. A dosis altas o tras largos periodos de uso, los estimulantes pueden causar una serie de efectos adversos, tales como pensamientos desordenados y un incremento en la incidencia de episodios psicóticos (Ujike, 2002).

Como ya se ha comentado, los fármacos para el TDAH se clasifican habitualmente como Estimulantes (metilfenidato, anfetaminas,..) y No-estimulantes (atomoxetina, guanfacina, clonidina,..). La diferencia fundamental radica en que los no-estimulantes no incrementan la concentración de DA en el núcleo accumbens, nodo fundamental del circuito de recompensa. Al igual que



múltiples fármacos psicoactivos modifican la tasa de monoaminas en el espacio sináptico, bloqueando los transportadores presinápticos de DA, 5-HT o NA.

Hay dos familias de transportadores solubles de monoaminas (SLC) (Benarroch, 2013): los que actúan sobre los receptores de membrana (SLC6) y los transportadores vesiculares (VMAT), proteínas localizadas en las vesículas sinápticas que secuestran las monoaminas intracitoplasmáticas para englobarlas en vesículas para posteriormente poder ser liberadas (Figura 5.4) (Lorenzo-Sanz and Sánchez-Herranz, 2011).



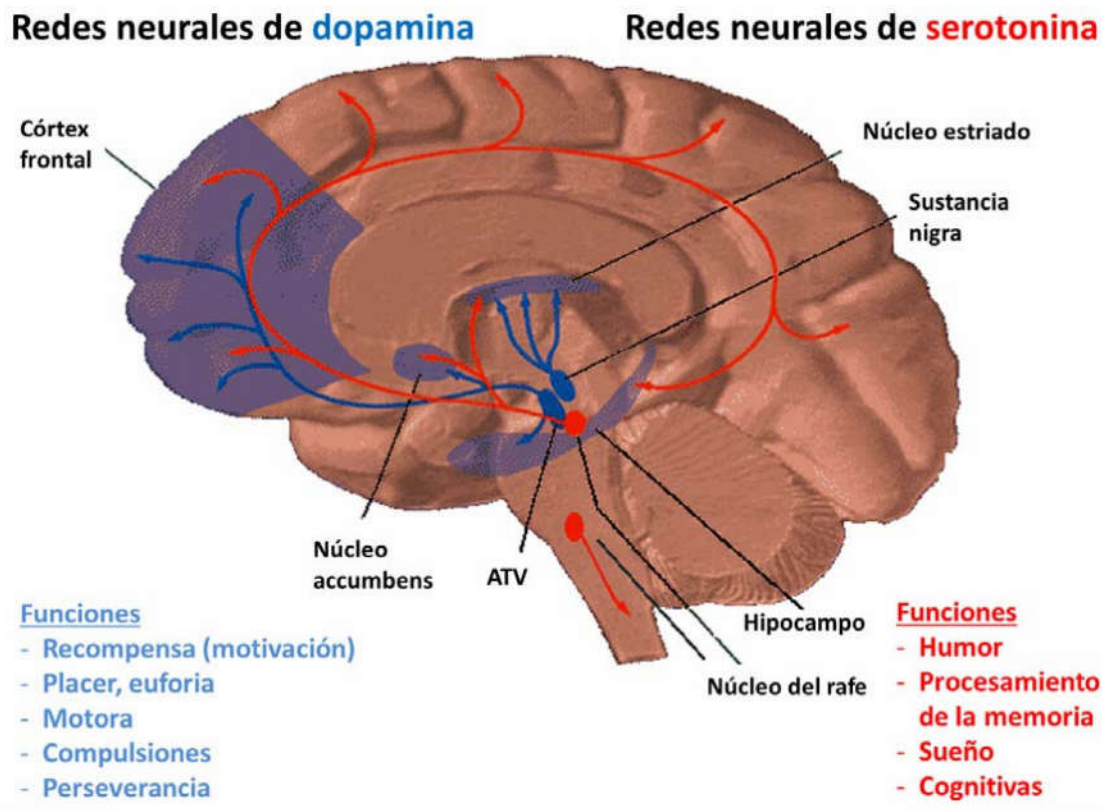
**Figura 5.4. Transportadores solubles de monoaminas (SLC).**

Los transportadores de monoaminas en la membrana plasmática y los transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT) pertenecen a la superfamilia de portadores solubles

(SLC) y desarrollan un importante papel en la regulación de la homeostasis sináptica y sobre los efectos de la serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA). Entre los transportadores en la membrana plasmática pertenecientes a la familia SLC6 se incluyen los de DA (DAT), NE (NET) y 5-HT (SERT); que se expresan en las dendritas y axones de sus respectivas neuronas monoaminérgicas utilizando el gradiente de sodio ( $\text{Na}^+$ ) como fuente primaria de energía. Intervienen en la captación rápida de los neurotransmisores liberados en la sinapsis y que proceden del espacio extracelular. Los VMATs pertenecen a la familia SLC18, que incluye el VMAT1 y el VMAT2, y que utilizan el pH bajo en el lumen vesicular, generado por protones ( $\text{H}^+$ ) vesiculares de la adenosina trifosfatasa como fuente de energía para englobar DA, NE, o 5-HT citoplasmática dentro de una vesícula sináptica. Estos dos grupos de transportadores tienen una estructura similar, pero diferenciada, con una topología de membrana con dominios  $\alpha$ -helicoidales transmembrana, y con los dos dominios terminales, amino (dominio N) - y carboximetilcelulosa (dominio C) localizados intracelularmente. MAO: monoaminoxidasa. Modificada de: (Benarroch, 2013).

La atomoxetina es un inhibidor potente y altamente selectivo del transportador presináptico de NA, con afinidad muy baja por otros receptores noradrenérgicos y por otros sistemas de neurotransmisores o receptores (Bymaster et al., 2002). Mediante la inhibición del transportador presináptico de NA, la atomoxetina incrementa la concentración intrasináptica de NA, con menor repercusión sobre las regiones subcorticales implicadas en la motivación y la recompensa (muy implicadas en el mecanismo de acción de las sustancias estimulantes). La atomoxetina aumenta el control de la inhibición de respuesta por activación del giro frontal inferior derecho (Chamberlain et al., 2009).

La adicción a anfetaminas y drogas de abuso está mediada por la acción de la DA en el circuito de recompensa por intermedio de la vía dopaminérgica desde el ATV al núcleo accumbens (Figura 5.5). En el circuito de recompensa intervienen: 1) núcleo accumbens; 2) área tegmental ventral; 3) corteza prefrontal; 4) locus coeruleus y 5) áreas límbicas (amígdala, hipocampo e ínsula).



**Figura 5.5.** Redes cerebrales susceptibles a estimulantes y drogas de abuso.

Las vías neurales de DA y 5-HT son dos sistemas cerebrales susceptibles a las drogas de abuso. Modificado de NIDA (National Institute on Drug Abuse). ATV: área tegmental ventral.

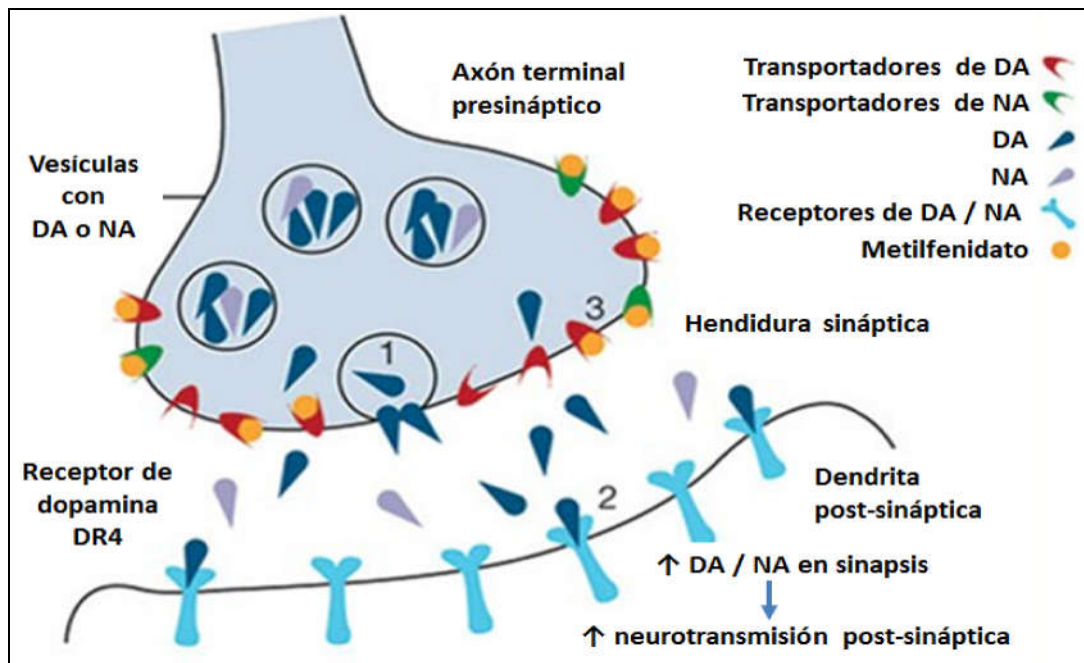
El núcleo accumbens ejerce una función primordial en el circuito de recompensa, basada en dos neurotransmisores esenciales, la DA que promueve el deseo y la 5-HT, con efectos sobre la saciedad y la inhibición. Múltiples estudios en animales demuestran que las anfetaminas y las drogas de abuso incrementan la concentración de DA en el núcleo accumbens, mientras que reducen la de 5-HT. El núcleo accumbens mantiene una estrecha interconexión con otros centros implicados en los mecanismos del placer, en particular con el área tegmental ventral. Las neuronas del ATV sintetizan la DA que sus axones transportan hasta el núcleo accumbens. El ATV también es influenciada por las endorfinas.

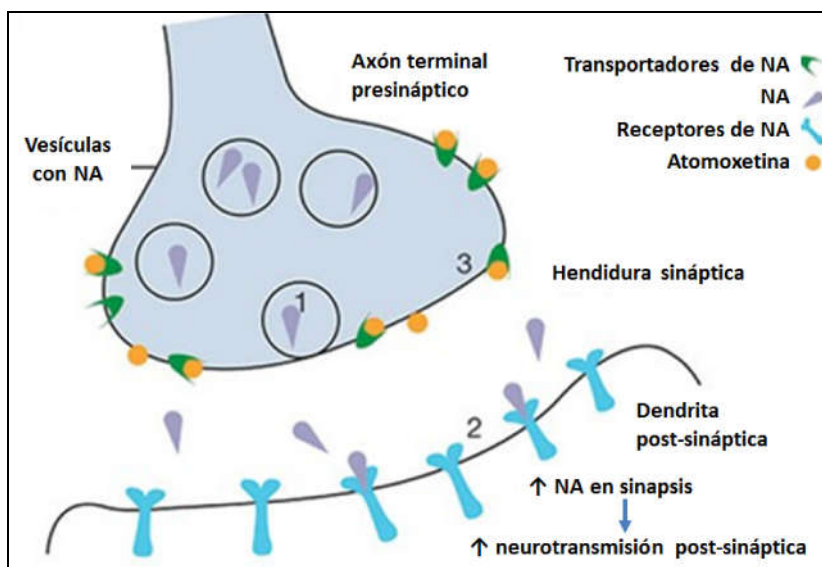
Otra estructura implicada en el mecanismo del placer es el córtex prefrontal, con una función bien establecida en la motivación y en la

planificación. La corteza prefrontal es un importante nodo del circuito de recompensa y también está modulado por la DA.

En el circuito de recompensa el locus ceruleus es un centro cerebral de alarma, mediado por norepinefrina, también interviene en los mecanismos de adicción a drogas. Se estimula en ausencia de la droga de abuso y provoca que el adicto haga todo lo necesario para obtenerla.

Por parte del sistema límbico, tres de sus estructuras intervienen en el circuito de del placer / dependencia a drogas: 1) la amígdala que dota de un componente afectivo agradable o desagradable a las percepciones; 2) el hipocampo, base de la memoria, que conserva las percepciones agradables asociadas al abuso de la droga, y por asociación, de todos los detalles del entorno en que se logró; y 3) la parte más anterior de la corteza insular o ínsula, implicada en la búsqueda activa de placer asociado tanto al alimento como a las sustancias psicoactivas, contribuyendo a la cara consciente de nuestros deseos y necesidades (Bechara et al., 2003) y en la detección y análisis de los estímulos sociales relevantes, como pre-requisito para orientar la atención (Akiyama et al., 2007).





**Figura 5.6. Sitios de acción del metilfenidato y de atomoxetina.**

Página anterior. Las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas liberan DA o NA (respectivamente) en la sinapsis (1), donde se unen reversiblemente y estimulan a las neuronas post-sinápticas a través de receptores específicos (2) (se representa el receptor DRD4 para la dopamina). Posteriormente, la DA y/o NA son recaptadas por las neuronas presinápticas (3); a través de la proteína transportadora de dopamina (DAT) en el caso de la dopamina. El MF bloquea la reabsorción de DA (bloqueo del receptor DAT) y de la NA, aumentando la disponibilidad de DA y NA en el espacio extracelular; por mecanismo muy similar al de otros estimulantes.

Arriba. Las neuronas noradrenérgicas liberan NA en la sinapsis (1), donde se une reversiblemente a su receptor específico (2) y estimula a las neuronas post-sinápticas. Posteriormente, la NA es recaptada (3) por la neurona presináptica extracelular.

Un tratamiento eficaz del TDAH con MF o con atomoxetina provoca una amplia cascada, con efectos directos e indirectos, y diferenciados sobre la activación neural (Figura 5.6). Por ej., ambos fármacos modifican la inhibición de la respuesta, interviniendo por un mecanismo común sobre la corteza motora, mientras que intervienen por mecanismos diferentes en las regiones frontoparietales. La eficacia sobre la inhibición de la respuesta es similar para ambos fármacos, mientras que se obtiene un incremento de la activación inducida por tareas con atomoxetina, y una reducción de la activación con MF en el giro frontal anterior, córtex cingulado anterior izquierdo/área motora suplementaria y corteza cingulada bilateral posterior (Schulz et al., 2012). La atomoxetina induce una activación del cortex prefrontal dorsolateral, córtex

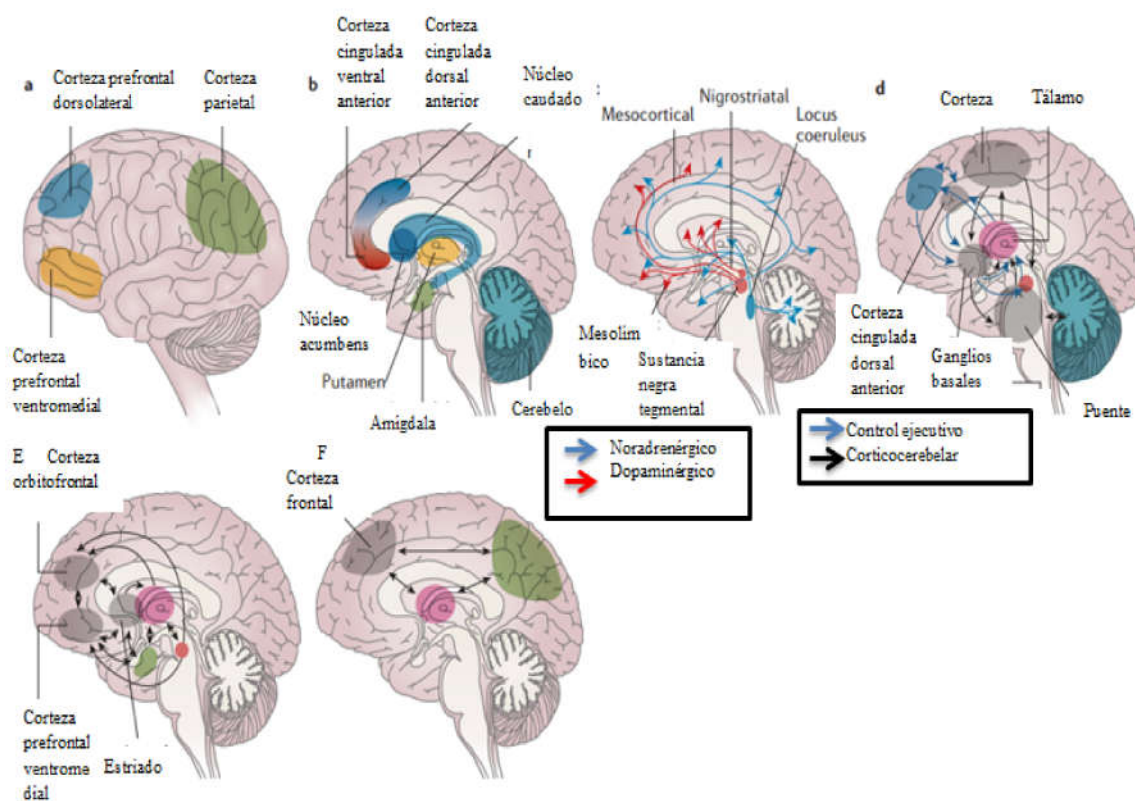
parietal y del cerebelo, pero no afecta a la corteza cingulada medial antero-dorsal (daMCC) (Bush et al., 2013). La modulación noradrenérgica de la inhibición de la respuesta y de los procesos atencionales los ejerce la atomoxetina a través de los adrenoceptores  $\alpha_2$ .presinápticos (Pattij et al., 2012). En la adicción a psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas,...) existe un modelo de déficit dual según el cual la retirada del uso crónico de estimulantes provoca una menor disponibilidad sináptica de DA y 5-HT. Estos déficits contribuyen a los síntomas de abstinencia, deseo por la droga y la recaída. La disfunción de DA produce anhedonia y alteraciones psicomotoras, mientras que la disfunción de 5-HT causa depresión, pensamientos obsesivos y falta de control de los impulsos (Figura 1.4). Los fenómenos de abstinencia prolongada parecen contribuir significativamente a la recaída (Rothman et al., 2008).

Distintos estudios demuestran que la 5-HT actúa a través de varios receptores cerebrales para lograr la modulación dopaminérgica en las 3 principales vías dopaminérgicas: mesostriatal, mesolímbica y mesocortical (Esposito et al., 2008). Varios subtipos de receptores de 5-HT facilitan la liberación de DA, mientras que el receptor 5-HT<sub>2C</sub> provoca un efecto inhibitorio de la 5-HT en la liberación de DA, tanto tónica como evocada (Alex and Pehek, 2007).

Recientes estudios genéticos y de neuroimagen, sin embargo, proporcionan evidencia de las contribuciones por separado de la alteración de la dopamina y la serotonina. Los estudios genéticos muestran que, tanto para DA como para 5-HT, pueden existir alteraciones en las funciones de captación, síntesis y degradación; sin embargo, existe una distribución diferenciada del transportador mesolímbico de DA y de los sitios de unión de DA al receptor D<sub>4</sub> mesocortical, ambos fuertemente implicados en el TDAH. La diferenciación sería mayor en términos de inhibición / facilitación pre / post-sináptica que en términos anatómicos, debido a la ubicación de las familias de receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>.

Aunque en el TDAH se describe una concentración plasmática de DA generalmente disminuida, con correlación entre la excreción de los metabolitos de monoaminas (AHV y 5 HIAA), los datos acerca de la 5-HT pueden indicar

tanto una actividad anormalmente más alta o como más baja. Estas dos situaciones podrían explicar los diferentes subgrupos diagnósticos del TDAH; las características impulsivas de los sujetos reflejarían la externalización del comportamiento o la impulsividad cognitiva (Figura 1.5), (Oades, 2008). Hay evidencia de que los sistemas neuronales de DA y 5-HT interactúan anormalmente en el TDAH a nivel del soma, en las terminales y en zonas cerebrales distantes. Sin embargo, sigue siendo difícil explicar los mecanismos específicos (en subgrupos de pacientes potencialmente diferentes) (Oades, 2008). Nuestro grupo de pacientes TDAH tiene una menor concentración matutina de 5-HT que en el grupo control, aunque desaparece tras ajustar por edad y sexo, y no hay diferencias entre los dos subtipos, ni tampoco en el análisis basal por síntomas depresivos. Otros investigadores han sugerido que durante el desarrollo están presentes distintas trayectorias para la función 5-HT, en presencia o ausencia de agresividad (Halperin, Newcorn, 1997).



**Figura 5.7. Mecanismos cerebrales en el TDAH.**

a) Las regiones corticales (vista lateral) del cerebro participan en el TDAH. La corteza prefrontal dorsolateral está vinculada con la memoria de trabajo, la corteza prefrontal

ventromedial con la toma de decisiones complejas y la planificación estratégica y la corteza parietal con la orientación de la atención. b) El TDAH implica a las estructuras subcorticales (vista medial) del cerebro. La corteza cingulada medial anterior-dorsal se relaciona con componentes afectivos y cognitivos del control ejecutivo. Junto con los ganglios basales (que comprenden el núcleo accumbens, núcleo caudado y putamen), integra el circuito frontoestriatal. Los estudios de neuroimagen muestran anomalías estructurales y funcionales en todas estas estructuras en los pacientes con TDAH, extendiéndose a la amígdala y el cerebelo. c) Múltiples neurotransmisores cerebrales están involucrados en el TDAH. El sistema de la DA juega un papel importante en la planificación y el inicio de las respuestas motoras, activación de conmutación, reacción a la novedad y el procesamiento de la recompensa. El sistema noradrenérgico influye en la modulación de la excitación, la relación señal-ruido en las áreas corticales, procesos cognitivos dependientes del estado y la preparación cognitiva de estímulos urgentes. d) Las redes de control ejecutivo también se ven afectadas, es decir, la planificación, el comportamiento dirigido a un objetivo, la inhibición, memoria de trabajo y la adaptación flexible al contexto. Estas redes tienen una conectividad funcional interna menor en individuos con TDAH en comparación con los individuos sanos. e) En el TDAH las respuestas neuronales de recompensa son anormales. La corteza prefrontal ventromedial, la corteza orbitofrontal y el estriado ventral están en el centro de la red cerebral que responde a la anticipación y recepción de recompensa. Otras estructuras implicadas son el tálamo, la amígdala y los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, que, como se indica por las flechas, interactúan de una manera compleja. f) La red de alerta también se altera en el TDAH. Las áreas corticales frontal y parietal y el tálamo intensamente interactúan en la red de alerta (indicado por las flechas), que apoya el funcionamiento atencional y es más débil en los individuos con TDAH que en los controles (Stephen V. Faraone et al., 2015).

#### 5.4.1. Neuroesteroides

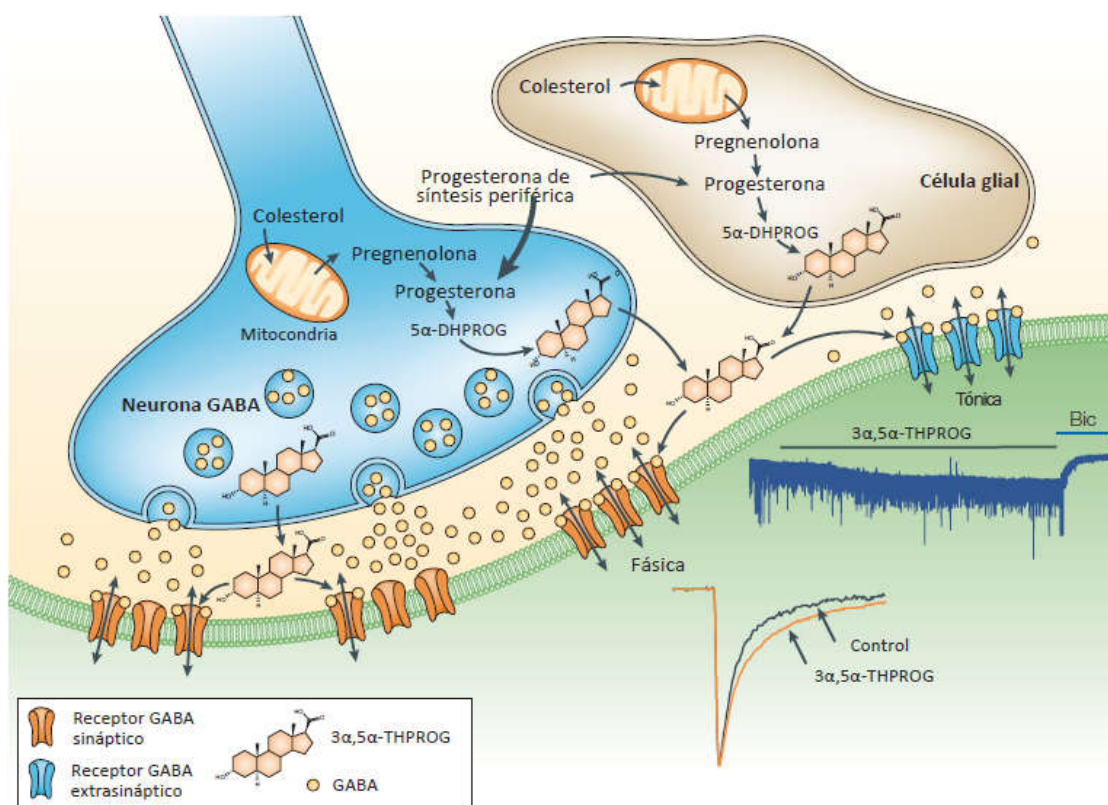
Dado que la capacidad de producir neuroesteroides se conserva durante la evolución de los vertebrados, se ha sugerido que esta familia de moléculas es importante para los seres vivos y que la modulación de su biosíntesis juega un papel importante en la fisiopatología de múltiples trastornos, incluidos los neurodegenerativos (Grimm, Schmitt, 2014)

Los estudios realizados en seres humanos, animales y modelos celulares han demostrado alteraciones en la síntesis de neuroesteroides, disminuyendo durante el envejecimiento del cerebro de forma paralela a una pérdida de las funciones nerviosas importantes, como la memoria, asociándose su descenso con la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

Los neuroesteroides se liberan localmente y ejercen múltiples funciones y la inhibición sináptica (Figura 5.8).



La principal desventaja de la administración endógena de los neuroesteroides es su pobre biodisponibilidad causada por su rápido metabolismo in vivo. La estimulación de la síntesis de neuroesteroides endógenos, o los análogos sintéticos de los esteroides (Poisbeau et al., 2014) podrían constituir estrategias prometedoras para tratamientos de diversas enfermedades (Morrow, 2007, Reddy and Kulkarni, 2000, Rey and Coirini, 2015) como el TDAH.



**Figura 5.8. Neuroesteroides como moduladores locales de la neurotransmisión inhibitoria.**

Representación esquemática de una sinapsis inhibitoria y la modulación de la inhibición neuronal por neuroesteroides liberados localmente. El GABA que se libera a partir de vesículas activa rápidamente una familia de receptores GABA<sub>A</sub> postsinápticos (tipo GABA<sub>A</sub>), que da lugar a una corriente postsináptica inhibitoria transitoria (respuesta fásica). Los neuroesteroides que se liberan localmente a partir de neuronas o glia prolongan tales respuestas, mejorando de este modo la inhibición sináptica. Además, ciertas neuronas contienen receptores adicionales situados fuera de la sinapsis (extrasinápticos) que son activados por los bajos niveles de GABA, provocando una corriente de fondo 'tónica'.

La corriente podría tener una influencia considerable sobre la descarga neuronal y, en algunas neuronas, se ha mejorado de forma selectiva añadiendo bajas concentraciones de neuroesteroides, que tienen poco efecto sobre la respuesta fásica que está mediada por receptores sinápticos. Modificado de: (Belelli and Lambert, 2005)

#### 5.4.2. Dehidroepiandrosterona

La DHEA es una hormona esteroidea secretada principalmente por las glándulas suprarrenales y en menor medida por el cerebro, la piel, los testículos y los ovarios. Se ha caracterizado como una hormona pleiotrópica, que juega un papel clave en una amplia gama de respuestas fisiológicas.

De DHEA se producen grandes concentraciones durante el desarrollo fetal (Rainey et al., 2002), pero después del nacimiento su producción decae progresivamente y permanece baja durante un tiempo (Campbell, 2011), para aumentar posteriormente alcanzando sus valores máximos durante la segunda década de vida (Figura 1.11 y Figura 1.12) (Nakamura et al., 2009, Saltzman and Guay, 2006) A partir de la 3ª década ocurre un descenso progresivo en ambos sexos conforme avanza la edad (Maninger, Wolkowitz, 2009), manteniéndose mayores concentraciones circulantes en los varones (Figura 1.12).

Entre los 18 y 40 años de edad la concentración de DHEA en varones y mujeres varía entre 1,330-7,780 ng/mL, con una mediana entre 2-3 ng/mL, respectivamente (Kushnir et al., 2010). Por tanto, la concentración de DHEA libre es 100 veces mayor que la de testosterona libre. Puesto que la DHEA es rápidamente metabolizada hacia DHEA-S, se cree que la concentración de esta última tiene mayor relevancia fisiológica, con aproximadamente 3 órdenes de magnitud mayor que la testosterona total (3–5 ug/mL vs. 3–5 ng/mL) y aproximadamente 5 órdenes de magnitud mayor que la testosterona libre (3–5 mg/mL vs. 20 pg/mL), dato en fuerte contradicción con la hipótesis de que la DHEA es una hormona esteroidea biológicamente irrelevante. El descenso conforme avanza la edad de la DHEA-S, de un 80-90%, es más pronunciado que el descenso de la testosterona. En la actualidad disponemos de datos acerca de multitud de efectos fisiológicos de la DHEA-S, entre los que cabe citar: 1) mejoría de la función endotelial; 2) mejoría de la inmunidad celular, 3) descenso de la respuesta inflamatoria; 4) disminución de la aterosclerosis; 5) neuroprotección contra la isquemia; 6) incremento de la densidad ósea, 7) incremento de la capacidad física; 8) mejoría de la función sexual y 9) descenso de la mortalidad (Figura 5.9). Además proporciona

neuroprotección, mejora la función cognitiva, y la memoria (Traish, Kang, 2011).

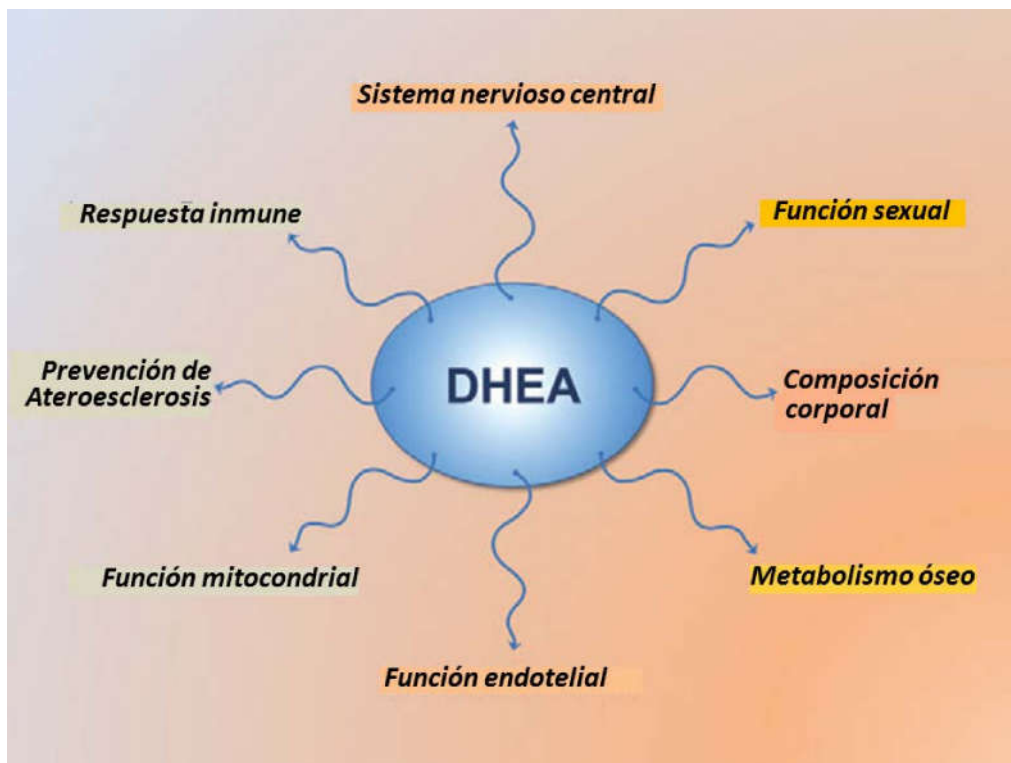


Figura 5.9. Efectos pleiotrópicos hipotetizados para la dehidroepiandrosterona en distintos órganos y tejidos.

Los efectos pleiotrópicos de la DHEA sobre el metabolismo y función de muchos órganos y tejidos no se pueden explicar sobre la base de que la DHEA es solo un precursor de otros esteroides sexuales como la testosterona y el estradiol, sino que debe tenerse en cuenta el efecto directo de la propia DHEA y sus singulares derivados hidroxilados  $7\alpha$  y  $7\beta$ , además de que recientemente se han caracterizado receptores específicos para DHEA y sus derivados. La DHEA activa vías bioquímicas específicas y modifica la función celular mediante su unión a receptores de membrana. Además, se ha descrito que otros metabolitos de la DHEA tienen una función celular específica por interacción con moléculas que actúan como receptor. La modulación por DHEA del sistema inmune puede contribuir a la atenuación de la inmunosenescencia, así como su eficacia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Este último efecto puede ser el reflejo del antagonismo de los efectos secundarios de los corticoides y por modulación directa de los

mediadores inflamatorias (v.g., células Th1–Th2 cells; IL-2; IL-6; TNF $\alpha$ ). La función de la DHEA en el SNC está mediada en parte por la modulación directa de receptores centrales de N-metil D-aspartato, sigma1 y GABA-A, así como por el estímulo de sustancias como la ALLOP y  $\beta$ -endorfinas, que son fundamentales en la regulación de la conducta y del estado de ánimo.

Desde que Strous et al en el año 2001 estudiaran la relación entre el TDAH y los neuroesteroides como la DHEA (Strous et al., 2001), varios estudios como el de Wang et al en 2014 han investigado las relaciones entre los niveles salivales de neuroesteroides, incluyendo la DHEA, y los síntomas conductuales en pacientes con TDAH durante el tratamiento con MF y si el tratamiento con MF induce alguna alteración en su concentración (Wang et al., 2011b). No obstante, y a pesar del mayor número de estudios sobre la DHEA y su participación en múltiples procesos neurológicos como el TDAH, su implicación en dicha patología y su papel terapéutico siguen siendo inciertos.

La DHEA puede ser responsable del beneficio observado en pacientes con distintas formas de depresión, estrés y patologías psiquiátricas. Debiéndose añadir el efecto de la DHEA sobre la neurogénesis y la supervivencia neuronal, con importantes futuras implicaciones terapéuticas. No disponemos aún de un ensayo clínico prospectivo, a largo plazo y con un elevado número de sujetos, para obtener datos basados en la evidencia acerca de la utilidad del tratamiento con DHEA. Actualmente, con la DHEA considerada únicamente como un complemento nutritivo, no existe un incentivo económico para realizar amplios ensayos clínicos a largo plazo, por lo que únicamente disponemos de pequeños estudios que podríamos considerar como ensayos piloto. Los datos obtenidos en estudios epidemiológicos y de ensayos terapéuticos son concordantes en muchos aspectos y corroboran los precedentes de estudios preclínicos. La mayoría de los ensayos con aporte exógeno de DHEA tanto en sujetos sanos como en enfermos, muestran resultados positivos. Labrie (Labrie, 2010) ha descrito la ausencia de efectos adversos significativos, señalándose en el conjunto de estudios disponibles la aparición de acné leve, velloso facial, tumefacción de tobillos, seborrea y crecimiento endometrial, en sujetos de ambos sexos tratados con DHEA. Las discrepancias observadas entre los estudio se pueden atribuir a deficiencias de

diseño de los estudios y a factores de confusión. Entre estos cabe señalar: 1) la dosis de DHEA ensayada y la duración del estudio, 2) ensayos clínicos vs tratamiento farmacológico, 3) adultos sanos vs pacientes crónicos, 4) sujetos jóvenes vs mayores, 5) sujetos con función adrenal normal o insuficiencia adrenal, y 6) empleo simultáneo de otros fármacos. Los estudios epidemiológicos, observacionales o terapéuticos tienen diferencias sustanciales tanto en diseño como en objetivos finales (“end points”), junto a las diferencias en dosis, duración del tratamiento, formulación farmacológica, vía de administración, población bajo estudio, tamaño de muestra, potencia estadística, y variables clínicas finales, así como ajuste estadístico, por ej., por tabaquismo, consumo de alcohol y peso corporal para la cuantificación efectiva del resultado final. Además, en la mayoría de los países no se dispone de preparados aprobados por las agencias reguladoras, estando la DHEA considerada como un complemento nutritivo, con un escaso control de calidad y con diferencias en la concentración entre las distintas preparaciones (Glisson and Walker, 2010, Parasrampur et al., 1998). Por estas razones, se deben tomar precauciones a la hora de indicar un tratamiento con DHEA, debiendo aportarse información adecuada al respecto antes de recomendar un suplemento de DHEA. Para avanzar en esta área es preciso disponer de una preparación oral de calidad farmacéutica, tras conocer de modo preciso su farmacocinética tras la absorción y la variabilidad entre sujetos. Los estudios por desarrollar deben identificar tanto los efectos clínicos beneficiosos de la propia DHEA, como los debidos a su conversión en estradiol, testosterona y en sus derivados 7-hidroxi. Ya disponemos de bastantes estudios preliminares preclínicos y clínicos para sustentar futuros estudios clínicos.

Un metaanálisis reciente (Zhai et al., 2011), que incluye estudios de biología molecular por secuenciación masiva (GWA), ha identificado hasta ocho diferentes polimorfismos de único nucleótido en genes implicados en la concentración sérica de DHEA-S, que se creen asociados a comorbilidades entre las que cabe señalar el envejecimiento y la diabetes tipo 2, entre otras, estableciéndose de esta manera un vínculo entre la concentración de DHEA-S durante el envejecimiento y el grado de salud de la persona. Datos obtenidos tanto en experimentación, como los procedentes de estudios epidemiológicos y

de ensayos clínicos sugieren un potencial de la DHEA en la prevención y el tratamiento de distintos trastornos y patologías, especialmente en el proceso de envejecimiento (Zhai, Teumer, 2011). Aunque algunas de las propiedades específicas de la DHEA se atribuyen a su transformación en compuestos androgénicos o estrogénicos, otras son por acción directa de la DHEA o de sus derivados hidroxilados. Por ejemplo, algunos pacientes con insuficiencia adrenal son tratados con DHEA como terapia sustitutiva y no con testosterona o estradiol. Las propiedades antiinflamatorias o el refuerzo inmune son propiedades fisiológicas de la propia DHEA. Aún más, la DHEA ejerce propiedades como neuroesteroide en el SNC también de modo independiente de su conversión en estrógenos o andrógenos. Y la conversión de DHEA en sus derivados  $7\alpha$  y  $7\beta$ , y en derivados  $7\alpha$  y  $7\beta$  epiandrosterona tiene una repercusión fisiológica no mediada por andrógenos y estrógenos.

Por tanto, la DHEA es una hormona activa por sí misma, y su utilidad como terapia sustitutiva en caso de déficit merece de investigaciones en profundidad. Precisamos realizar de ensayos clínicos amplios a largo plazo, para verificar la consistencia de los datos y adquirir experiencia práctica.

#### 5.4.3. Allopregnanolona.

El interés por la ALLOP surge inicialmente de su actividad como anticonvulsivo, anestésico, ansiolítico o hipnótico (Akk et al., 2007), actividad potencialmente útil para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos (Gasior et al., 1999, Schule et al., 2011).

No obstante, hoy sabemos que diversas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas se asocian con cambios en los niveles de ALLOP y de pregnenolona (Akk, Covey, 2007).

Así pues, se ha demostrado la implicación de la ALLOP en cuadros de depresión mayor, ansiedad, disforia premenstrual, síntomas negativos de esquizofrenia o agresión en los trastornos por impulsividad (Bali and Jaggi, 2014, Qiu et al., 2015a), con la aparición de los síntomas emocionales negativos en el segundo trimestre del embarazo (Crowley et al., 2016), con el aislamiento social (Cacioppo and Cacioppo, 2015), con la sensibilidad al dolor, con trastorno por estrés postraumático, con el estrés oxidativo, el síndrome de

ovario poliquístico, la ingesta y del aumento de peso (Holmberg et al., 2013), la encefalopatía hepática (Butterworth, 2016), con la respuesta a la nicotina (Anker and Carroll, 2010), el glaucoma (Ishikawa et al., 2014) y el síndrome de Rett (Jin et al., 2013).

La ALLOP parece estar implicada en la generación de nuevas células capaces de diferenciarse en tipos específicos de neuronas, así como en la modificación del medio local apropiado para la integración (“campo de desarrollo”) de estas nuevas neuronas en los circuitos neuronales, y por lo tanto, es un agente con potencial neurotrófico. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es una de las principales características patológicas de la enfermedad de Parkinson y también en un subconjunto de pacientes de Alzheimer. El papel de la ALLOP en el tracto nigroestriatal está siendo estudiado ampliamente (Wang, 2014).

A través de las interacciones con los receptores GABA-A expresados por las neuronas y células gliales, se ha demostrado que la ALLOP afecta a diversos aspectos de la fisiología celular neural, incluyendo la proliferación celular y la supervivencia, la migración, y la expresión génica. En este sentido, un estudio reciente muestra que la ALLOP secretada por la glándula pineal previene la muerte de las células de Purkinje en el cerebelo durante el desarrollo, por la supresión de la actividad de la caspasa-3, un mediador crucial de la apoptosis, (Haraguchi, Hara, 2012a, Tsutsui, 2016) (Figura 1.19).

Datos recientes apuntan hacia un importante papel de la ALLOP además de en la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson, en la esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Niemann-Pick, la neuropatía diabética, la lesión cerebral traumática (Irwin and Brinton, 2014) y Síndrome X frágil.

La ALLOP parece ser un mediador clave en las respuestas neuronales al estrés y puede servir para restaurar los mecanismos homeostáticos interrumpidos por el estrés agudo (Crawley et al., 1986, Vallee et al., 2000).

Por tanto, a pesar de haberse constatado la participación de la ALLOP en múltiples procesos entre los que se incluyen los estados de ánimo y síntomas depresivos, el estrés, su relación con la memoria... ámbitos todos ellos relacionados de uno u otro modo con el TDAH, hasta la fecha no se dispone de estudios que relacionen la ALLOP con la patología que nos ocupa,

siendo nuestro estudio pionero en este sentido, y esperamos que sirva para incitar un mejor conocimiento de su papel en este cuadro.

#### 5.4.4. Nuestros resultados

Nuestra aportación es la primera que analiza la concentración de ALLOP en niños diagnosticados de TDAH antes y después del tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada. Aportamos además datos acerca de las modificaciones de DHEA en el mismo grupo de pacientes, datos que amplían el conocimiento sobre este neuroesteroide en esta patología (Maayan et al., 2003, van Goozen et al., 2000, Wang et al., 2011c). En conjunto, disponemos de muy escasas aportaciones acerca de la implicación de estos neuroesteroides en patologías pediátricas (Fadalti et al., 1999, Grosso et al., 2011, Predieri et al., 2007b).

Los niveles de ambos neuroesteroides fueron mayores en el grupo de control, sin embargo, los niveles de ALLOP fueron más altos después de ajustar por edad y sexo sólo en el grupo de TDAH sin síntomas depresivos, mientras que la diferencia en los niveles de DHEA desapareció después del análisis ajustado. Nuestros datos indican que un menor número de síntomas de TDAH (escala EDAH) y menos síntomas depresivos (CDI) después de MF pueden estar relacionados en parte a los cambios neuroendocrinos documentados en este estudio. Además, los cambios sutiles en las fluctuaciones y las concentraciones diarias de estos y otros mediadores como la serotonina y melatonina (Cubero-Millan et al., 2014, Molina-Carballo et al., 2013) puede contribuir a la mejora clínica marcada en los síntomas nucleares de TDAH.

La ALLOP es uno de los reguladores endógenos de la susceptibilidad a las crisis de ansiedad y estrés (Amin et al., 2006, Molina-Carballo et al., 2007, Pluchino et al., 2009). Como la ALLOP aumenta durante la pubertad (Predieri et al., 2007), el aumento de la incidencia de síntomas depresivos con la edad podría estar relacionado con los niveles ligeramente más altos (no significativa) de ALLOP en nuestros pacientes con TDAH con síntomas depresivos comórbidos o, en su defecto, al aumento de la incidencia del subtipo PDA al aumentar la edad. Ambas hipótesis son poco probables ya que la depresión se



ha asociado con niveles más bajos de ALLOP y escasa secreción en respuesta al estrés (Girdler y Klatzkin, 2007), y nuestros pacientes con PDA tuvieron los valores más bajos de ALLOP. Los informes sobre los niveles de ALLOP en la depresión son parcialmente consistentes con nuestros datos, ya que en la presencia de síntomas depresivos, las concentraciones de ALLOP parecen ser diferentes entre los subtipos de TDAH. Sólo el subtipo PDA con síntomas depresivos tenía una concentración basal más baja de ALLOP y un nivel basal disminuido de ALLOP, con una buena respuesta al MF en el subtipo PHI / TC y en ambos subtipos en la presencia de SD. La disminución de la ALLOP en respuesta al MF fue estadísticamente significativa sólo para el subtipo PHI / TC con SD.

Aunque los niveles de ALLOP se han notificado que bajan durante los episodios depresivos (Miller and Miller, 2001) durante la eutimia, las concentraciones plasmáticas de ALLOP en mujeres con trastornos bipolares es elevada en comparación con los controles sanos y con las mujeres con trastorno depresivo mayor (Bessa et al., 2009). Nuestros pacientes con subtipo PHI / TC tenían niveles de ALLOP basales muy similares a los del grupo de control con independencia de la presencia / ausencia de los síntomas depresivos. El MF induce un aumento muy significativo de la concentración de ALLOP sólo en los pacientes de PDA sin síntomas depresivos comórbidos.

Una disminución en la ALLOP cerebral está asociada con el comportamiento agresivo inducido y la administración de ALLOP se ha implicado en la supresión de la irritabilidad, que es un componente de la elevación del humor en el trastorno bipolar (Pinna et al., 2005). Johansson et al. (Johansson et al., 2011) encontraron que en los hombres con trastorno bipolar, las concentraciones de progesterona eran más bajas en los que se habían mostrado episodios de irritabilidad maníaca / hipomaníaca en comparación con los pacientes sin dichos episodios. El trastorno bipolar y el TDAH comparten factores de riesgo, subtipos distintos, y relaciones causales, y para muchos autores, el trastorno bipolar más TDAH comórbido es un subtipo familiar distinto de cualquiera de los otros tipos de trastorno bipolar o TDAH (Biederman et al., 2013). Se ha documentado una comorbilidad fuerte y bidireccional entre el trastorno bipolar pediátrico y el TDAH. En promedio, el

62% de los pacientes con Trastorno bipolar también cumple criterios de TDAH. La co-ocurrencia de TDAH y el Trastorno bipolar se asocia con un peor funcionamiento global, una mayor gravedad de los síntomas y más comorbilidad adicional que para cualquier trastorno individual (Kowatch et al., 2005). Al igual que en otros mediadores neuroendocrinos (Muñoz-Hoyos et al., 2011), mientras que los neuroesteroides aumentan en respuesta al estrés y son adaptativos a corto plazo, los modelos animales de estrés crónico y depresión muestran concentraciones más bajas de neuroesteroides a nivel cerebral y plasmático y alteraciones en las respuestas de los neuroesteroides a factores de estrés agudo. Estos resultados son consistentes con los nuestros relacionados con los niveles basales bajos de neuroesteroides con la ausencia de una respuesta adecuada a los estímulos (es decir, la disminución de ALLOP al MF en el subtipo PDA de TDAH si una condición comórbida como la depresión existe). La ausencia de respuesta adecuada de la ALLOP al estrés puede ser el resultado de repetidas adaptaciones biológicas a un incremento del estrés mantenido en el tiempo, a la vez que el aumento de ALLOP en respuesta al estrés también puede contribuir a la desregulación observada en la función del eje HHA en la depresión (Girdler et al., 2007). El efecto de ALLOP en la liberación de DA en la corteza prefrontal puede jugar un papel en la conexión del cambio en las concentraciones ALLOP y un estado emocional alterado (George et al., 2010).

Se ha sugerido que la ALLOP tiene efectos bifásicos a bajas concentraciones, potenciando el efecto ansiogénico en los pacientes, mientras que las concentraciones más altas de ALLOP disminuyen este efecto y muestran propiedades beneficiosas, calmantes. Un subconjunto de los niños tratados con TDAH también experimentan síntomas del estado de ánimo negativos, y la base neuroendocrina de este efecto paradójico es poco conocida. Los cambios duales y en sentido opuesto de los neuroesteroides aportados en este estudio pueden deberse a algunos de estos efectos paradójicos. El tratamiento con ALLOP en las mujeres aumenta la actividad en la amígdala de una manera similar a los cambios observados durante las reacciones de ansiedad (Andreen et al., 2009).

El sesgo masculino en la prevalencia de TDAH puede estar relacionado con la esteroide-sulfatasa, una enzima codificada por un gen ligado al cromosoma X responsable de la síntesis de DHEA a partir de DHEA-S (Brookes et al., 2008).

Los sustratos y productos de la enzima esteroide-sulfatasa, parecen influir en diversos procesos neurobiológicos, a través de efectos sobre la biosíntesis de andrógenos y estrógenos y en sistemas de señalización de neurotransmisores clave (Reed et al., 2005). Además, dicha enzima se expresa en regiones cerebrales, importantes en el control de impulsos, y cuya estructura / función está alterada con frecuencia en los pacientes con TDAH, como lo son la corteza frontal, los ganglios basales y el tálamo (Hart et al., 2013, Perumal and Robins, 1973, Stergiakouli et al., 2011). De ahí que se haya sugerido que el eje de la esteroide-sulfatasa actúe sobre los procesos inhibitorios, pudiendo representar una diana terapéutica viable para el tratamiento del TDAH y otros trastornos en los que fracasa la inhibición de la conducta (Davies et al., 2014).

De manera similar a nuestros datos, estudios experimentales (Trent et al., 2013) y estudios clínicos (Strous et al., 2001) han informado de correlaciones inversas significativas entre sintomatología clínica (en particular sintomatología de hiperactividad) y los niveles de DHEA. Además, los niveles de DHEA salivales matutinos se correlacionaron con las puntuaciones compuestas de distracción e impulsividad en la prueba de rendimiento continuo. Todos estos documentos concluyen que la DHEA, así como otros neuroesteroides, pueden ser un marcador biológico de laboratorio para el TDAH (Wang et al, 2011b; Wang et al, 2011c.).

La homeostasis de los neuroesteroides puede ser crítica para el desarrollo cognitivo normal (Yang et al., 2009) el rendimiento neurocognitivo (Galderisi et al., 2003) y para la reorganización fisiológica de la materia gris y blanca durante la pubertad y la adolescencia humana. La síntesis de neuroesteroides cerebrales disminuye con la edad, durante condiciones de estrés, y en enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas crónicas. La disminución de la concentración de ALLOP y DHEA como “contra-reguladores” de la activación hormonal inducida por el estrés contribuyen al desarrollo de la

disminución de la actividad neurotrófica y aceleran el envejecimiento celular (Wolkowitz et al., 2011).

La ALLOP y la DHEA estimulan la actividad del eje HPA, induciendo así la hormona liberadora de corticotropina y / o síntesis de arginina vasopresina. Estos neuroesteroides inducen efectos rápidos probablemente a través de receptores de neurotransmisores y, los efectos retardados tal vez después de ser metabolizados a otros esteroides neuroactivos. Además de la estimulación del eje HPA, algunos neuroesteroides tienen efectos antidepresivos (Evans et al., 2012), que podrían estar mediados por el BDNF y podría explicar en parte las propiedades tróficas de estas moléculas (Naert et al., 2007). Estos efectos tróficos (Nakao et al., 2011) podrían estar mediados en parte por los cambios en los niveles de los neuroesteroides observados en este estudio. Un meta-análisis de estudios basado en la morfometría en niños y adultos con TDAH sugiere que el uso de medicación estimulante puede ayudar a los pacientes a atenuar progresivamente su retraso en el desarrollo a medida que envejecen y pueden estar relacionados con la normalización de las anomalías estructurales en el TDAH (Hart, Radua, 2013).

En cuanto a la fluctuación diaria de valores en ambos neuroesteroides analizados, hubo una ausencia de cambios diarios para la ALLOP y significativas alteraciones día / noche, con valores más altos de DHEA por la mañana, que eran más significativos después del tratamiento. Tales cambios implican a la DHEA en la fisiología del ritmo circadiano en relación con el estado de alerta / actividad, en mayor medida que la ALLOP.

Nuestra investigación, aún con las limitaciones por su diseño abierto y por la ausencia de aleatorización, aporta la cuantificación de la respuesta de dos mediadores neuroendocrinos al tratamiento crónico con MF en pacientes pediátricos afectados de TDAH. Otras limitaciones son:

- 1) el escaso número de sujeto incluidos en el grupo control, que además en una amplia mayoría se nutre de hermanos sanos de los pacientes del grupo problema; puesto que un grupo control que no comparta la base genética incluso podría mostrar mayores diferencias clínicas y en la concentración de neuroesteroides que las reflejadas por nosotros.

2) un escaso número de mujeres, de pacientes adolescentes en general y de pacientes del subtipo con predominio de déficit de atención, junto con

3) un número elevado de pacientes con trastorno comórbido de conducta.

Para definir posibles biomarcadores de este trastorno y de sus comorbilidades son necesarias nuevas aportaciones que valoren grupos homogéneos por edad, sexo y comorbilidades, junto con la cuantificación de distintos neuroesteroides u otros mediadores neuroendocrinos, con una estimación precisa de la adherencia al tratamiento.

Los neuroesteroides aún son una más de las múltiples señales neuroquímicas implicadas en la regulación de la plasticidad, función y desarrollo neuronal en un amplio espectro de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Para el neurólogo clínico, los fármacos que afectan la síntesis o el metabolismo de neuroesteroides pueden ser una nueva herramienta terapéutica (Benarroch, 2007). Por ejemplo, las observaciones sobre el ratón mutante NPC1 deben estimular la investigación a fondo del uso potencial de ALLOP (o su análogo estable, ganaxolona) para reducir o retrasar la neurodegeneración en pacientes afectados de Neuman-Pick tipo C. En contraste, la reducción de los niveles ALLOP de cerebro puede ser una diana terapéutica en la EH. El efecto neuroprotector potencial de la DHEA también merece más escrutinio, dado su implicación en enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, los ensayos controlados con inclusión de un gran número de pacientes en estadios iniciales de la enfermedad y con seguimiento a muy largo plazo pueden ser necesarios para demostrar la eficacia de este y otros neuroesteroides en estos desórdenes.

Concluyendo, nuestros datos sugieren que tanto la ALLOP como la DHEA pueden participar en la patogenia del TDAH y/o en los mecanismos subyacentes a la eficacia terapéutica del MF. La diferente respuesta de ambos neuroesteroides al MF están en concordancia con las aportaciones experimentales que sugieren que las manipulaciones farmacológicas ejercen un efecto separado y diferente sobre la atención y sobre el control de los impulsos (Davies et al., 2009). Esta diferente repercusión podría ser un marcador del trastorno; i.e.; del TDAH subtipo inatento para la ALLOP y del subtipo hiperactivo en el caso de la DHEA. Nuestros resultados avalan la

realización de futuros ensayos clínicos con fármacos que incrementen la concentración de estos mediadores neuroendocrinos, manteniendo un buen perfil de tolerancia, constituyendo futuras líneas de investigación. Además sería preciso realizar más investigaciones sobre la ALLOP en esta patología, pues hasta ahora no se había estudiado en relación a la misma



# CONCLUSIONES





## 6. CONCLUSIONES

1. Nuestros datos reafirman la seguridad y eficacia del metilfenidato como un medicamento útil en el tratamiento del niño con TDAH, en nuestro grupo de pacientes con una elevada representación de los trastornos de conducta.
2. El metilfenidato mejora tanto la atención como los signos de impulsividad.
3. El metilfenidato mejora los síntomas de afectación emocional.
4. El tratamiento con metilfenidato es capaz de modificar el perfil secretor de Allopregnanolona y Dehidroepiandrosterona en el niño con TDAH, de manera que tras su administración estos pacientes presentan un ritmo de secreción más próximo al de los niños normales.
5. Los mediadores neuroendocrinos estudiados se modifican diferencialmente, y con frecuencia en sentido inverso, tanto en función del subtipo clínico del TDAH como en función de la presencia o no de síntomas depresivos.
6. El metilfenidato induce
  - a. Un aumento muy significativo de la concentración de Allopregnanolona sólo en los pacientes con predominio de Déficit de Atención sin síntomas depresivos comórbidos
  - b. Una disminución de Allopregnanolona en el subtipo con predominio de Déficit de Atención si existe depresión como condición comórbida.

7. El incremento de neuroesteroides en pacientes tratados con metilfenidato, referido también en otras publicaciones, puede ser un marcador del trastorno.
8. Existe una correlación inversa significativa entre sintomatología clínica (en particular sintomatología de hiperactividad) y la concentración de Dehidroepiandrosterona.
9. En cuanto a la fluctuación diaria hay una ausencia de variación de la Allopregnanolona a lo largo del día, en contraposición a las significativas fluctuaciones día / noche, con valores más altos de Dehidroepiandrosterona por la mañana, que eran más significativos después del tratamiento. Tales cambios parecen implicar a la Dehidroepiandrosterona en la fisiología del ritmo circadiano en relación con el estado de alerta / actividad, en mayor medida que la Allopregnanolona.
10. Nuestros datos sugieren que tanto la Allopregnanolona como la DHEA pueden participar en la fisiopatología del TDAH y/o en los mecanismos subyacentes a la eficacia terapéutica del metilfenidato. La diferente respuesta de ambos neuroesteroides al metilfenidato podría ser un marcador de los subtipos fundamentales del TDAH; i.e.; del TDAH subtipo inatento para la Allopregnanolona y del subtipo hiperactivo en el caso de la Dehidroepiandrosterona.
11. Atendiendo a los resultados obtenidos en este trabajo, probablemente los neuroesteroides ejerzan un efecto protector en la expresión clínica del niño con TDAH.
12. Uno de los mecanismos que participa en la eficacia del metilfenidato en el niño con TDAH puede estar mediado por la resincronización de los ritmos de Allopregnanolona y Dehidroepiandrosterona.

# BIBLIOGRAFÍA



## 7. BIBLIOGRAFÍA

DHEA. Monograph. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic.* 2001;6:314-8.

Methylphenidate: growth retardation. *Prescrire international.* 2011;20:238-9.

CADTH Common Drug Reviews. Guanfacine Hydrochloride Extended Release (Intuniv XR) Tablets: For the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) CADTH 2015.; 2015.

Acosta MT. Síndrome del hemisferio derecho en niños: correlación funcional y madurativa de los trastornos del aprendizaje no verbales. *Revista de Neurología.* 2000;31:360-7.

Adeosun SO, Hou X, Jiao Y, Zheng B, Henry S, Hill R, et al. Allopregnanolone reinstates tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons and motor performance in an MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *PloS one.* 2012;7:e50040.

Adler CM, Delbello MP, Mills NP, Schmithorst V, Holland S, Strakowski SM. Comorbid ADHD is associated with altered patterns of neuronal activation in adolescents with bipolar disorder performing a simple attention task. *Bipolar Disorders.* 2005;7:577-88.

Afrazi S, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Abbasnejad M. Neurosteroid allopregnanolone attenuates high glucose-induced apoptosis and prevents experimental diabetic neuropathic pain: in vitro and in vivo studies. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2014;139:98-103.

Akiyama T, Kato M, Muramatsu T, Umeda S, Saito F, Kashima H. Unilateral amygdala lesions hamper attentional orienting triggered by gaze direction. *Cerebral Cortex.* 2007;17:2593-600.

Akk G, Covey DF, Evers AS, Steinbach JH, Zorumski CF, Mennerick S. Mechanisms of neurosteroid interactions with GABA(A) receptors. *Pharmacology & therapeutics.* 2007;116:35-57.

Akk G, Covey DF, Evers AS, Steinbach JH, Zorumski CF, Mennerick S. The influence of the membrane on neurosteroid actions at GABA(A) receptors. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34 Suppl 1:S59-66.

Aldred S, Mecocci P. Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2010;51:e16-e8.

- Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology and Therapeutics*. 2007;113:296-320.
- Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94:3676-81.
- Altman R, Motton DD, Kota RS, Rutledge JC. Inhibition of vascular inflammation by dehydroepiandrosterone sulfate in human aortic endothelial cells: roles of PPARalpha and NF-kappaB. *Vascular Pharmacology*. 2008;48:76-84.
- Allen AM, al'Absi M, Lando H, Allen SS. Allopregnanolone association with psychophysiological and cognitive functions during acute smoking abstinence in premenopausal women. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2015;23:22-8.
- Allen DN, Strauss GP, Kemtes KA, Goldstein G. Hemispheric contributions to nonverbal abstract reasoning and problem solving. *Neuropsychology*. 2007;21:713-20.
- American Psychiatric A. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson; 2002.
- American Psychiatric A. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5T)2013.
- Amin Z, Mason GF, Cavus I, Krystal JH, Rothman DL, Epperson CN. The interaction of neuroactive steroids and GABA in the development of neuropsychiatric disorders in women. *Pharmacol BiochemBehav*. 2006;84:635-43.
- Andreen L, Nyberg S, Turkmen S, van WG, Fernandez G, Backstrom T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:1121-32.
- Andus T, Klebl F, Rogler G, Bregenzer N, Scholmerich J, Straub RH. Patients with refractory Crohn's disease or ulcerative colitis respond to dehydroepiandrosterone: a pilot study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;17:409-14.
- Anker JJ, Carroll ME. The role of progestins in the behavioral effects of cocaine and other drugs of abuse: human and animal research. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2010;35:315-33.
- Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75:299-308.
- Armstrong TD, Costello EJ. Community studies on adolescent substance use, abuse, or dependence and psychiatric comorbidity. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2002;70:1224-39.

- Arnold LE, Lofthouse N, Hurt E. Artificial food colors and attention-deficit/hyperactivity symptoms: conclusions to dye for. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2012;9:599-609.
- Arnsten AF, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioral and Brain Functions*. 2005;1:2.
- Assies J, Visser I, Nicolson NA, Eggelte TA, Wekking EM, Huyser J, et al. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry research*. 2004;128:117-22.
- Autti-Ramo I. Foetal alcohol syndrome--a multifaceted condition. *Developmental medicine and child neurology*. 2002;44:141-4.
- Awudu GA, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an update. *Drug safety*. 2014;37:661-76.
- Bäckström T, Bixo M, Johansson M, Nyberg S, Ossewaarde L, Ragagnin G, et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Progress in neurobiology*. 2014;113:88-94.
- Bali A, Jaggi AS. Multifunctional aspects of allopregnanolone in stress and related disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2014;48:64-78.
- Bange F, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Delorme R, Mouren MC. [Cardiovascular risks and management during Attention Deficit Hyperactivity Disorder treatment with methylphenidate]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2014;21:108-12.
- Barbaccia ML, Roscetti G, Trabucchi M, Mostallino MC, Concas A, Purdy RH, et al. Time-dependent changes in rat brain neuroactive steroid concentrations and GABAA receptor function after acute stress. *Neuroendocrinology*. 1996;63:166-72.
- Barkhausen T, Westphal BM, Putz C, Krettek C, van Griensven M. Dehydroepiandrosterone administration modulates endothelial and neutrophil adhesion molecule expression in vitro. *Critical Care*. 2006;10:R109.
- Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos AD, DuPaul GJ, Shelton TL. Driving-related risks and outcomes of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a 3- to 5-year follow-up survey. *Pediatrics*. 1993;92:212-8.
- Barr SI, Janelle KC, Prior JC. Energy intakes are higher during the luteal phase of ovulatory menstrual cycles. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61:39-43.
- Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 1986;315:1519-24.



- Barrot M, Thome J. Discovering a new anatomical structure in the brain: implications for neuropsychiatry and therapy. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;12 Suppl 1:19-22. doi: 10.3109/15622975.2011.598386.:19-22.
- Barzman DH, Fieler L, Sallee FR. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Diagnosis and Treatment. *The Journal of legal medicine*. 2004;25:23-38.
- Bauer J, Stoffel-Wagner B, Flugel D, Kluge M, Schramm J, Bidlingmaier F, et al. Serum androgens return to normal after temporal lobe epilepsy surgery in men. *Neurology*. 2000;55:820-4.
- Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1153:139-52.
- Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Progress in Hormone Research*. 1997;52:1-32.:1-32.
- Baulieu EE, Corpechot C, Dray F, Emiliozzi R, Lebeau MC, Mauvais Jarvis P, et al. AN ADRENAL-SECRETED "ANDROGEN": DEHYDROISOANDROSTERONE SULFATE. ITS METABOLISM AND A TENTATIVE GENERALIZATION ON THE METABOLISM OF OTHER STEROID CONJUGATES IN MAN. *Recent progress in hormone research*. 1965;21:411-500.
- Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95:4089-91.
- Bázquez-Almería G, Joseph-Munné, D, Burón-Masó E, Carrillo-González C, Joseph-Munné M, Cuyás-Reguera M, et al. Resultados del cribado de la sintomatología del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad en el ámbito escolar mediante la escala EDAH. *Revista de Neurología*. 2005;41:586-90.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;985:356-69.:356-69.
- Belanger N, Gregoire L, Bedard PJ, Di Paolo T. DHEA improves symptomatic treatment of moderately and severely impaired MPTP monkeys. *Neurobiology of aging*. 2006;27:1684-93.
- Belanger SA, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre MP, Lippe S, L'Heureux F, et al. Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatrics & child health*. 2009;14:89-98.
- Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABAA receptor. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6:565-75.
- Benarroch EE. Neurosteroids: endogenous modulators of neuronal excitability and plasticity. *Neurology*. 2007;68:945-7.
- Benarroch EE. Monoamine transporters: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurology*. 2013;81:761-8.

- Bengtsson SK, Johansson M, Backstrom T. Long-term continuous allopregnanolone elevation causes memory decline and hippocampus shrinkage, in female wild-type B6 mice. *Hormones and behavior*. 2016;78:160-7.
- Berg A, Bratane E, Odland HH, Brudvik C, Rosland B, Hirth A. [Cardiovascular risk assessment for the use of ADHD drugs in children]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2014;134:710-4.
- Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Molecular Psychiatry*. 2009;14:764-73, 39.
- Biagini G, Rustichelli C, Curia G, Vinet J, Lucchi C, Pugnaghi M, et al. Neurosteroids And Epileptogenesis. *Journal of Neuroendocrinology*. 2013:10.
- Biederman J, Faraone S, Mick E, Moore P, Lelon E. Child Behavior Checklist findings further support comorbidity between ADHD and major depression in a referred sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996a;35:734-42.
- Biederman J, Faraone S, Mick E, Wozniak J, Chen L, Ouellette C, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996b;35:997-1008.
- Biederman J, Faraone SV, Petty C, Martelon M, Woodworth KY, Wozniak J. Further evidence that pediatric-onset bipolar disorder comorbid with ADHD represents a distinct subtype: Results from a large controlled family study. *Journal of Psychiatric Research*. 2013;47:15-22.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV. Depression in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) children: "true" depression or demoralization? *Journal of Affective Disorders*. 1998;47:113-22.
- Biederman J, Monuteaux MC, Kendrick E, Klein KL, Faraone SV. The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in paediatric patients with ADHD. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90:1010-5.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. *Pediatrics*. 2009;124:71-8.
- Biederman J, Wilens T, Mick E, Faraone SV, Weber W, Curtis S, et al. Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997;36:21-9.
- Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder--combined type. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50:593-601.
- Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic

- review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50:991-1000.
- Bloom FE. Neurotransmitters and CNS disease: The Future. *Lancet (London, England)*. 1982;1381-5.
- Brambilla F, Mellado C, Alciati A, Pisu MG, Purdy RH, Zanone S, et al. Plasma concentrations of anxiolytic neuroactive steroids in men with panic disorder. *Psychiatry research*. 2005;135:185-90.
- Brennan AR, Arnsten AF. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1129:236-45.
- Brickenkamp R. D2, Test de Atención. Adaptación Española. Madrid: TEA ediciones; 1997.
- Brinton RD. The neurosteroid 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one induces cytoarchitectural regression in cultured fetal hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1994;14:2763-74.
- Brinton RD. Neurosteroids as regenerative agents in the brain: therapeutic implications. *Nature Reviews of Endocrinology*. 2013;9:241-50.
- Brookes KJ, Hawi Z, Kirley A, Barry E, Gill M, Kent L. Association of the steroid sulfatase (STS) gene with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147B:1531-5.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1124:1-38.
- Busch B. Polyunsaturated fatty acid supplementation for ADHD? Fishy, fascinating, and far from clear. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2007;28:139-44.
- Bush G. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009;35:278-300.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biological Psychiatry*. 1999;45:1542-52.
- Bush G, Holmes J, Shin LM, Surman C, Makris N, Mick E, et al. Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Psychiatry Research*. 2013;211:88-91.
- Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological Psychiatry*. 2005;57:1273-84.

- Butcher SK, Killampalli V, Lascelles D, Wang K, Alpar EK, Lord JM. Raised cortisol:DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. *Aging Cell*. 2005;4:319-24.
- Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016;160:94-7.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2002;27:699-711.
- Cacioppo S, Cacioppo JT. Why may allopregnanolone help alleviate loneliness? *Medical hypotheses*. 2015;85:947-52.
- Calogeropoulou T, Avlonitis N, Minas V, Alexi X, Pantzou A, Charalampopoulos I, et al. Novel dehydroepiandrosterone derivatives with antiapoptotic, neuroprotective activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;52:6569-87.
- Campbell BC. Adrenarche and middle childhood. *Human Nature*. 2011;22:327-49.
- Cao Z, Hulsizer S, Tassone F, Tang HT, Hagerman RJ, Rogawski MA, et al. Clustered burst firing in FMR1 premutation hippocampal neurons: amelioration with allopregnanolone. *Human molecular genetics*. 2012;21:2923-35.
- Cappola AR, O'Meara ES, Guo W, Bartz TM, Fried LP, Newman AB. Trajectories of dehydroepiandrosterone sulfate predict mortality in older adults: the cardiovascular health study. *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009a;64:1268-74.
- Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009b;64:243-8.
- Capsoni S, Ugolini G, Comparini A, Ruberti F, Berardi N, Cattaneo A. Alzheimer-like neurodegeneration in aged antinerve growth factor transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:6826-31.
- Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Larsson H. Comorbidity of Adult ADHD and Its Subtypes With Substance Use Disorder in a Large Population-Based Epidemiological Study. *Journal of attention disorders*. 2016.
- Caylak E. Biochemical and genetic analyses of childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. 2012;159B:613-27.
- Citrome L. A primer on binge eating disorder diagnosis and management. *CNS spectrums*. 2015;20 Suppl 1:44-50; quiz 1.

- Clarke SA, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health and quality of life outcomes*. 2004;2:66.
- Clayton MC, Dodd JL. Nonverbal neurodevelopmental dysfunctions. *Pediatric Annals*. 2005;34:321-7.
- Coelho L, Chaves E, Vasconcelos S, Fonteles M, De Sousa F, Viana G. [Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: neurobiological aspects, diagnosis and therapeutic approach]. *Acta medica portuguesa*. 2010;23:689-96.
- Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Coughlin CG, Leckman JF, et al. Meta-Analysis: Risk of Tics Associated With Psychostimulant Use in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;54:728-36.
- Colter AL, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutrition journal*. 2008;7:8.
- Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2000;21:1-56.
- Connor DF, Rubin J. Guanfacine extended release in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Drugs Today*. 2010;46:299-314.
- Corbetta M. Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95:831-8.
- Corpechot C, Robel P, Axelson M, Sjoval J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1981;78:4704-7.
- Corpechot C, Synguelakis M, Talha S, Axelson M, Sjoval J, Vihko R, et al. Pregnenolone and its sulfate ester in the rat brain. *Brain research*. 1983;270:119-25.
- Costa E, Guidotti A. Diazepam binding inhibitor (DBI): A peptide with multiple biological actions. *Life Sciences*. 1991;49:325-44.
- Crawley JN, Glowa JR, Majewska MD, Paul SM. Anxiolytic activity of an endogenous adrenal steroid. *Brain research*. 1986;398:382-5.
- Crowley SK, O'Buckley TK, Schiller CE, Stuebe A, Morrow AL, Girdler SS. Blunted neuroactive steroid and HPA axis responses to stress are associated with reduced sleep quality and negative affect in pregnancy: a pilot study. *Psychopharmacology*. 2016.
- Cubero-Millan I, Molina-Carballo A, Machado-Casas I, Fernandez-Lopez L, Martinez-Serrano S, Tortosa-Pinto P, et al. Methylphenidate Ameliorates Depressive Comorbidity in ADHD Children without any Modification on Differences in Serum

- Melatonin Concentration between ADHD Subtypes. *International journal of molecular sciences*. 2014;15:17115-29.
- Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75:259-69.
- Chamberlain SR, Hampshire A, Muller U, Rubia K, Dalen L, Craig K, et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*. 2009;65:550-5.
- Chan YF, Dennis ML, Funk RR. Prevalence and comorbidity of major internalizing and externalizing problems among adolescents and adults presenting to substance abuse treatment. *Journal of substance abuse treatment*. 2008;34:14-24.
- Chang Z, D'Onofrio BM, Quinn PD, Lichtenstein P, Larsson H. Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Biological psychiatry*. 2016.
- Charalampopoulos I, Alexaki VI, Tsatsanis C, Minas V, Dermizaki E, Lasaridis I, et al. Neurosteroids as endogenous inhibitors of neuronal cell apoptosis in aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1088:139-52.:139-52.
- Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, Hwang LH, Yang SC. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2004;15:467-72.
- Cheng ZX, Lan DM, Wu PY, Zhu YH, Dong Y, Ma L, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone sulphate inhibits persistent sodium currents in rat medial prefrontal cortex via activation of sigma-1 receptors. *Experimental Neurology*. 2008;210:128-36.
- Childress AC, Berry SA. Pharmacotherapy of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescents. *Drugs*. 2012;72.
- Childs E, Dlugos A, De Wit H. Cardiovascular, hormonal, and emotional responses to the TSST in relation to sex and menstrual cycle phase. *Psychophysiology*. 2010;47:550-9.
- Chisari M, Eisenman LN, Covey DF, Mennerick S, Zorumski CF. The sticky issue of neurosteroids and GABA-A receptors. *Trends in Neurosciences*. 2010;33:299-306.
- Danenberg HD, Alpert G, Lustig S, Ben-Nathan D. Dehydroepiandrosterone protects mice from endotoxin toxicity and reduces tumor necrosis factor production. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2275-9.
- Darbra S, Mòdol L, Llidó A, Casas C, Vallée M, Pallarès M. Neonatal allopregnanolone levels alteration: Effects on behavior and role of the hippocampus. *Progress in neurobiology*. 2014;113:95-105.
- Davies W, Humby T, Kong W, Otter T, Burgoyne PS, Wilkinson LS. Converging pharmacological and genetic evidence indicates a role for steroid sulfatase in attention. *Biological Psychiatry*. 2009;66:360-7.

- Davies W, Humby T, Trent S, Eddy JB, Ojarikre OA, Wilkinson LS. Genetic and pharmacological modulation of the steroid sulfatase axis improves response control; comparison with drugs used in ADHD. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2014;39:2622-32.
- de Heredia FP, Larque E, Zamora S, Garaulet M. Dehydroepiandrosterone modifies rat fatty acid composition of serum and different adipose tissue depots and lowers serum insulin levels. *Journal of Endocrinol*. 2009;201:67-74.
- Decsi T, Kennedy K. Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94:1914s-9s.
- Dhir A, Rogawski MA. Role of neurosteroids in the anticonvulsant activity of midazolam. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165:2684-91.
- Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006;47:1051-62.
- Do Rego JL, Seong JY, Burel D, Leprince J, Luu-The V, Tsutsui K, et al. Neurosteroid biosynthesis: Enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009;30:259-301.
- Do Rego JL, Tremblay Y, Luu-The V, Repetto E, Castel H, Vallarino M, et al. Immunohistochemical localization and biological activity of the steroidogenic enzyme cytochrome P450 17alpha-hydroxylase/C17, 20-lyase (P450C17) in the frog brain and pituitary. *Journal of neurochemistry*. 2007;100:251-68.
- Dodig-Curkovic K, Dovhanj J, Curkovic M, Dodig-Radic J, Degmecic D. [The role of zinc in the treatment of hyperactivity disorder in children]. *Acta medica Croatica : casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti*. 2009;63:307-13.
- Domínguez-Ortega L, de Vicente-Colomina A. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y alteraciones del sueño. *Medicina Clínica (Barc)*. 2006;126:500-6.
- Dong L, Zhu Y, Dong Y, Yang J, Zhao Y, Qi Y, et al. Neuroactive steroid dehydroepiandrosterone sulfate inhibits 5-hydroxytryptamine (5-HT)-evoked glutamate release via activation of sigma-1 receptors and then inhibition of 5-HT3 receptors in rat prelimbic cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009;330:494-501.
- Du C, Khalil MW, Sriram S. Administration of dehydroepiandrosterone suppresses experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2001;167:7094-101.
- Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29:169-92.
- Dumas de la Roque E, Savineau JP, Bonnet S. Dehydroepiandrosterone: A new treatment for vascular remodeling diseases including pulmonary arterial hypertension. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;126:186-99.

- Duran MH, Guimaraes CA, Montenegro MA, Neri ML, Guerreiro MM. ADHD in idiopathic epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2014;72:12-6.
- Durand-Rivera A, Alatorre-Miguel E, Zambrano-Sanchez E, Reyes-Legorreta C. Methylphenidate Efficacy: Immediate versus Extended Release at Short Term in Mexican Children with ADHD Assessed by Conners Scale and EEG. *Neurology research international*. 2015;2015:207801.
- Duskova M, Hill M, Starka L. The influence of low dose finasteride, a type II 5alpha-reductase inhibitor, on circulating neuroactive steroid. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2009;1:95-102.
- Efron D, Lycett K, Sciberras E. Use of sleep medication in children with ADHD. *Sleep Med*. 2014;15:472-5.
- Efron D, Sciberras E. The diagnostic outcomes of children with suspected attention deficit hyperactivity disorder following multidisciplinary assessment. *Journal of paediatrics and child health*. 2010;46:392-7.
- Eiser C, Morse R. The measurement of quality of life in children: past and future perspectives. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2001;22:248-56.
- Erbay LG, Kartalci S. Neurosteroid Levels in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry investigation*. 2015;12:538-44.
- Eposito E, Di Matteo V, Di Giovanni G. Serotonin-dopamine interaction: an overview. *Progress in Brain Research*. 2008;172:3-6.
- Estevez N, Dey M, Eich-Hochli D, Foster S, Gmel G, Mohler-Kuo M. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and its association with substance use and substance use disorders in young men. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2015:1-12.
- Evans J, Sun Y, McGregor A, Connor B. Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology*. 2012;63:1315-26.
- Fadalti M, Petraglia F, Luisi S, Bernardi F, Casarosa E, Ferrari E, et al. Changes of serum allopregnanolone levels in the first 2 years of life and during pubertal development. *Pediatrics Research*. 1999;46:323-7.
- Farré-Riba A, Narbona J. Escalas de Conners en la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad: nuevo estudio factorial en niños españoles. *Revista de Neurología*. 1997;25:200-4.
- Feldman HA, Johannes CB, Araujo AB, Mohr BA, Longcope C, McKinlay JB. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153:79-89.
- Fernández-Alvarez E. Trastornos comórbidos relacionados con los tics. *Revista de Neurología*. 2002;34 Suppl 1:S122-9.:S122-S9.



- Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G. Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84:1527-33.
- Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC, Neville BG, Aylett SE. Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: evidence of clinical benefit. *Epilepsia*. 2013;54:2071-81.
- Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67:1954-67.
- Freeman MP, Rapaport MH. Omega-3 fatty acids and depression: from cellular mechanisms to clinical care. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72:258-9.
- Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2000;41:1534-9.
- Frye CA, Walf AA, Kohtz AS, Zhu Y. Progesterone-facilitated lordosis of estradiol-primed mice is attenuated by knocking down expression of membrane progesterin receptors in the midbrain. *Steroids*. 2014;81:17-25.
- Gago N, El-Etr M, Sananes N, Cadepond F, Samuel D, Avellana-Adalid V, et al. 3alpha,5alpha-Tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) and gamma-aminobutyric acid: autocrine/paracrine interactions in the control of neonatal PSA-NCAM+ progenitor proliferation. *Journal of neuroscience research*. 2004;78:770-83.
- Galderisi S, Mucci A, Monteleone P, Sorrentino D, Piegari G, Maj M. Neurocognitive functioning in subjects with eating disorders: the influence of neuroactive steroids. *Biological Psychiatry*. 2003;53:921-7.
- Galland BC, Tripp EG, Gray A, Taylor BJ. Apnea-hypopnea indices and snoring in children diagnosed with ADHD: a matched case-control study. *Sleep Breath*. 2010a.
- Galland BC, Tripp EG, Taylor BJ. The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. *Journal of Sleep Research*. 2010b;19:366-73.
- Garay LI, Gonzalez Deniselle MC, Brocca ME, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Progesterone down-regulates spinal cord inflammatory mediators and increases myelination in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience*. 2012;226:40-50.
- Garcia Campayo J, Santed German MA, Cerdan Lanero C, Alda Diez M. [Treatment of attention deficit disorder]. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2007;39:671-4.
- Garcia Garcia MD, Prieto Tato LM, Santos Borbujo J, Monzon CL, Hernandez FA, San Feliciano ML. Trastorno por deficit de atencion e hiperactividad: un problema actual. *Anales de Pediatría (Barc)*. 2008;69:244-50.
- Garner B, Phassouliotis C, Phillips LJ, Markulev C, Butselaar F, Bendall S, et al. Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom

- severity in first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research*. 2011;45:249-55.
- Gartside SE, Griffith NC, Kaura V, Ingram CD. The neurosteroid dehydroepiandrosterone (DHEA) and its metabolites alter 5-HT neuronal activity via modulation of GABAA receptors. *Journal Psychopharmacology*. 2010;24:1717-24.
- Gasior M, Carter RB, Witkin JM. Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders. *Trends in pharmacological sciences*. 1999;20:107-12.
- Genud R, Merenlender A, Gispan-Herman I, Maayan R, Weizman A, Yadid G. DHEA lessens depressive-like behavior via GABA-ergic modulation of the mesolimbic system. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009;34:577-84.
- George O, Vallee M, Vitiello S, Le MM, Piazza PV, Mayo W. Low brain allopregnanolone levels mediate flattened circadian activity associated with memory impairments in aged rats. *Biological Psychiatry*. 2010;68:956-63.
- Ghoumari AM, Ibanez C, El-Etr M, Leclerc P, Eychenne B, O'Malley BW, et al. Progesterone and its metabolites increase myelin basic protein expression in organotypic slice cultures of rat cerebellum. *Journal of neurochemistry*. 2003;86:848-59.
- Gillberg C. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88:904-10.
- Girdler SS, Klatzkin R. Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders. *Pharmacology and Therapeutics*. 2007;116:125-39.
- Glisson JK, Walker LA. How physicians should evaluate dietary supplements. *American Journal of Medicine*. 2010;123:577-82.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2004;101:8174-9.
- Goldman-Rakic PS. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 1988;11:137-56.
- Gravanis A, Calogeropoulou T, Panoutsakopoulou V, Thermos K, Neophytou C, Charalampopoulos I. Neurosteroids and microneurotrophins signal through NGF receptors to induce prosurvival signaling in neuronal cells. *Science Signaling*. 2012;5:t8.
- Grayson DS, Kroenke CD, Neuringer M, Fair DA. Dietary omega-3 fatty acids modulate large-scale systems organization in the rhesus macaque brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34:2065-74.

- Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;109:E39.
- Griffin LD, Gong W, Verot L, Mellon SH. Niemann-Pick type C disease involves disrupted neurosteroidogenesis and responds to allopregnanolone. *Nature medicine*. 2004;10:704-11.
- Grimm A, Schmitt K, Lang UE, Mensah-Nyagan AG, Eckert A. Improvement of neuronal bioenergetics by neurosteroids: implications for age-related neurodegenerative disorders. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842:2427-38.
- Grosso S, Luisi S, Mostardini R, Matera M, Barlocco EG, Casarosa E, et al. Circulating levels of allopregnanolone, a neuroactive steroid, and leptin during treatment with valproic acid in children with epilepsy. *Neuroendocrinology*. 2011;93:159-64.
- Group TMC. Moderators and Mediators of Treatment Response for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Multimodal Treatment Study of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56:1088-96.
- Guarneri P, Cascio C, Russo D, D'Agostino S, Drago G, Galizzi G, et al. Neurosteroids in the retina: neurodegenerative and neuroprotective agents in retinal degeneration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1007:117-28.:117-28.
- Guidotti A. Role of DBI in brain and its posttranslational processing products in normal and abnormal behavior. *Neuropharmacology*. 1991;30:1425-33.
- Gurbuz F, Gurbuz BB, Celik GG, Yildirim V, Ucakturk SA, Seydaoglu G, et al. Effects of methylphenidate on appetite and growth in children diagnosed with attention deficit and hyperactivity disorder. 2016;29:85-92.
- Gurkan K, Bilgic A, Turkoglu S, Kilic BG, Aysev A, Uslu R. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms and quality of life in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) during three-month methylphenidate treatment. *Journal of Psychopharmacology*. 2010;24:1810-8.
- Gutierrez G, Mendoza C, Zapata E, Montiel A, Reyes E, Montano LF, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the TNF-alpha-induced inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2007;190:90-9.
- Haber SN, Brucker JL. Cognitive and limbic circuits that are affected by deep brain stimulation. *Frontiers in Bioscience*. 2009;14:1823-34.
- Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biological Psychiatry*. 1997;41:682-9.
- Haraguchi S, Hara S, Ubuka T, Mita M, Tsutsui K. Possible role of pineal allopregnanolone in Purkinje cell survival. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 2012a;109:21110-5.

- Haraguchi S, Hara S, Ubuka T, Mita M, Tsutsui K. Possible role of pineal allopregnanolone in Purkinje cell survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012b;109:21110-5.
- Haraguchi S, Koyama T, Hasunuma I, Okuyama S, Ubuka T, Kikuyama S, et al. Acute stress increases the synthesis of 7 $\alpha$ -hydroxypregnenolone, a new key neurosteroid stimulating locomotor activity, through corticosterone action in newts. *Endocrinology*. 2012c;153:794-805.
- Haren MT, Malmstrom TK, Banks WA, Patrick P, Miller DK, Morley JE. Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle-aged to older African American women. *Maturitas*. 2007;57:347-60.
- Harhausen D, Sudmann V, Khojasteh U, Muller J, Zille M, Graham K, et al. Specific imaging of inflammation with the 18 kDa translocator protein ligand DPA-714 in animal models of epilepsy and stroke. *PLoS One*. 2013;8:e69529.
- Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:185-98.
- Hatori M, Hirota T, Iitsuka M, Kurabayashi N, Haraguchi S, Kokame K, et al. Light-dependent and circadian clock-regulated activation of sterol regulatory element-binding protein, X-box-binding protein 1, and heat shock factor pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108:4864-9.
- Hayashi T, Esaki T, Muto E, Kano H, Asai Y, Thakur NK, et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2000;20:782-92.
- Health CAfDaTi. CADTH Common Drug Reviews. Guanfacine Hydrochloride Extended Release (Intuniv XR) Tablets: For the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
Copyright (c) CADTH 2015.; 2015.
- Hedstrom H, Backstrom T, Bixo M, Nyberg S, Wang M, Gideonsson I, et al. Women with polycystic ovary syndrome have elevated serum concentrations of and altered GABA(A) receptor sensitivity to allopregnanolone. *Clinical endocrinology*. 2015;83:643-50.
- Hennebert O, Pelissier MA, Le Mee S, Wulfert E, Morfin R. Anti-inflammatory effects and changes in prostaglandin patterns induced by 7 $\beta$ -hydroxy-epiandrosterone in rats with colitis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;110:255-62.
- Herd MB, Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroid modulation of synaptic and extrasynaptic GABA(A) receptors. *Pharmacology and Therapeutics*. 2007;116:20-34.

- Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130:3135-48.
- Herrerias CT, Perrin JM, Stein MT. The child with ADHD: using the AAP Clinical Practice Guideline. *American Academy of Pediatrics. American family physician*. 2001;63:1803-10.
- Herzog AG. Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: implications for reproductive function and seizures. *Annals of Neurology*. 2002;51:539-42.
- Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, Kalayjian LA, Heck CN, Sperling MR, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology*. 2012;78:1959-66.
- Hirst JJ, Cumberland AL, Shaw JC, Bennett GA, Kelleher MA, Walker DW, et al. Loss of neurosteroid-mediated protection following stress during fetal life. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016;160:181-8.
- Holmberg E, Backstrom T, Johansson M, Lofgren M, Haage D. Allopregnanolone induces a diurnally dependent hyperphagic effect and alters feeding latency and duration in male Wistar rats. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2013;208:400-9.
- Holmberg E, Johansson M, Backstrom T, Lofgren M, Haage D. Repeated allopregnanolone exposure induces weight gain in schedule fed rats on high fat diet. *Physiology & behavior*. 2015;140:1-7.
- Homer B, Hickson, Miles, Newman, Skook et al. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*. 2000;105:1158-70.
- Homma N, Nagaoka T, Karoor V, Imamura M, Taraseviciene-Stewart L, Walker LA, et al. Involvement of RhoA/Rho kinase signaling in protection against monocrotaline-induced pulmonary hypertension in pneumonectomized rats by dehydroepiandrosterone. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2008;295:L71-8.
- Huerta-Garcia E, Ventura-Gallegos JL, Victoriano ME, Montiel-Davalos A, Tinoco-Jaramillo G, Lopez-Marure R. Dehydroepiandrosterone inhibits the activation and dysfunction of endothelial cells induced by high glucose concentration. *Steroids*. 2012;77:233-40.
- Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. 2016;36:1-25.
- Huss M, Volp A, Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems - an observational cohort study. *Lipids in health and disease*. 2010;9:105.

- Irwin RW, Brinton RD. Allopregnanolone as regenerative therapeutic for Alzheimer's disease: Translational development and clinical promise. *Progress in neurobiology*. 2014;113:40-55.
- Irwin RW, Solinsky CM, Brinton RD. Frontiers in therapeutic development of allopregnanolone for Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:203.
- Irwin RW, Wang JM, Chen S, Brinton RD. Neuroregenerative mechanisms of allopregnanolone in Alzheimer's disease. *Frontiers in endocrinology*. 2011;2:117.
- Ishikawa M, Yoshitomi T, Zorumski CF, Izumi Y. Neurosteroids are endogenous neuroprotectants in an ex vivo glaucoma model. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55:8531-41.
- Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation*. 2006;114:1829-37.
- Jankowski CM, Gozansky WS, Schwartz RS, Dahl DJ, Kittelson JM, Scott SM, et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:2986-93.
- Janssen CI, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Progress in lipid research*. 2014;53:1-17.
- Jay TM. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Progress in Neurobiology*. 2003;69:375-90.
- Jedrzejuk D, Medras M, Milewicz A, Demissie M. Dehydroepiandrosterone replacement in healthy men with age-related decline of DHEA-S: effects on fat distribution, insulin sensitivity and lipid metabolism. *Aging Male*. 2003;6:151-6.
- Jensen PS, Shervette RE, III, Xenakis SN, Richters J. Anxiety and depressive disorders in attention deficit disorder with hyperactivity: new findings. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150:1203-9.
- Jesse RL, Loesser K, Eich DM, Qian YZ, Hess ML, Nestler JE. Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;774:281-90.
- Jin X, Zhong W, Jiang C. Time-dependent modulation of GABA(A)-ergic synaptic transmission by allopregnanolone in locus coeruleus neurons of Mecp2-null mice. *American journal of physiology Cell physiology*. 2013;305:C1151-60.
- Johansson AG, Nikamo P, Schalling M, Landen M. AKR1C4 gene variant associated with low euthymic serum progesterone and a history of mood irritability in males with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2011;133:346-51.
- Johnson WG, Corrigan SA, Lemmon CR, Bergeron KB, Crusco AH. Energy regulation over the menstrual cycle. *Physiology & behavior*. 1994;56:523-7.

- Jones TH, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis*. 2009;207:318-27.
- Kadesjo B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2001;42:487-92.
- Kalmijn S, Launer LJ, Stolk RP, de Jong FH, Pols HA, Hofman A, et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83:3487-92.
- Kaminski RM, Gasior M, Carter RB, Witkin JM. Protective efficacy of neuroactive steroids against cocaine kindled-seizures in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2003;474:217-22.
- Kaminski RM, Marini H, Kim WJ, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of androsterone and etiocholanolone. *Epilepsia*. 2005;46:819-27.
- Kancheva R, Hill M, Novak Z, Chrastina J, Kancheva L, Starka L. Neuroactive steroids in periphery and cerebrospinal fluid. *Neuroscience*. 2011;191:22-7. doi: 10.1016/The journal of neuroscience.2011.05.054. Epub; %2011 May 31.:22-7.
- Karbowska J, Kochan Z. Effect of DHEA on endocrine functions of adipose tissue, the involvement of PPAR gamma. *Biochem Pharmacol*. 2005;70:249-57.
- Karbowska J, Kochan Z. Fat-reducing effects of dehydroepiandrosterone involve upregulation of ATGL and HSL expression, and stimulation of lipolysis in adipose tissue. *Steroids*. 2012;77:1359-65.
- Kasperska-Zajac A. Asthma and dehydroepiandrosterone (DHEA): facts and hypotheses. *Inflammation*. 2010;33:320-4.
- Kater CE, Biglieri EG, Brust N, Chang B, Hirai J, Irony I. Stimulation and suppression of the mineralocorticoid hormones in normal subjects and adrenocortical disorders. *Endocrine Reviews*. 1989;10:149-64.
- Kaufman AS, Kaufman ND. KBIT. Test breve de inteligencia de Kaufmann. Madrid: TEA ediciones; 1996.
- Kaufman AS KN. Kaufman Assessment Battery for Children Interpretive Manual. Minnesota: Circle Pines, American Guidance Service; 1983.
- Kaufman AS KN. Manual for the Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test (KAIT). Minnesota: Circle Pines, American Guidance Service; 1993.
- Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, Hirai N, Yoshida T, Soejima H, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88:3190-5.
- Kellner M, Muhtz C, Peter F, Dunker S, Wiedemann K, Yassouridis A. Increased DHEA and DHEA-S plasma levels in patients with post-traumatic stress disorder and a history of childhood abuse. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44:215-9.

- Kelly AM, Margulies DS, Castellanos FX. Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*. 2007;9:401-7.
- Kenny AM, Boxer RS, Kleppinger A, Brindisi J, Feinn R, Bureson JA. Dehydroepiandrosterone combined with exercise improves muscle strength and physical function in frail older women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58:1707-14.
- Kerrigan JF, Shields WD, Nelson TY, Bluestone DL, Dodson WE, Bourgeois BF, et al. Ganaxolone for treating intractable infantile spasms: a multicenter, open-label, add-on trial. *Epilepsy Research*. 2000;42:133-9.
- Kibaly C, Meyer L, Patte-Mensah C, Mensah-Nyagan AG. Biochemical and functional evidence for the control of pain mechanisms by dehydroepiandrosterone endogenously synthesized in the spinal cord. *Faseb j*. 2008;22:93-104.
- Kiechl S, Willeit J, Bonora E, Schwarz S, Xu Q. No association between dehydroepiandrosterone sulfate and development of atherosclerosis in a prospective population study (Bruneck Study). *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2000;20:1094-100.
- Kim BG, Cho JH, Choi IS, Lee MG, Jang IS. Modulation of presynaptic GABA(A) receptors by endogenous neurosteroids. *British Journal of Pharmacology*. 2011.
- Kimura M, Tanaka S, Yamada Y, Kiuchi Y, Yamakawa T, Sekihara H. Dehydroepiandrosterone decreases serum tumor necrosis factor-alpha and restores insulin sensitivity: independent effect from secondary weight reduction in genetically obese Zucker fatty rats. *Endocrinology*. 1998;139:3249-53.
- Klump KL, Keel PK, Culbert KM, Edler C. Ovarian hormones and binge eating: exploring associations in community samples. *Psychological medicine*. 2008;38:1749-57.
- Kokate TG, Svensson BE, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of neurosteroids: correlation with gamma-aminobutyric acid-evoked chloride current potentiation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1994;270:1223-9.
- Kolla NJ, van der Maas M, Toplak ME, Erickson PG, Mann RE, Seeley J, et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder symptom profiles and concurrent problems with alcohol and cannabis: sex differences in a representative, population survey. *BMC psychiatry*. 2016;16:50.
- Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med*. 2010;11:652-8.
- Kooistra L, Crawford S, Gibbard B, Ramage B, Kaplan BJ. Differentiating attention deficits in children with fetal alcohol spectrum disorder or attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental medicine and child neurology*. 2010;52:205-11.
- Kovacs M. *Manual for the Children's Depression Inventory*. North Tonawanda, NJ: Multi-Health Systems.; 1992.



- Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disorders*. 2005;7:483-96.
- Kushnir MM, Blamires T, Rockwood AL, Roberts WL, Yue B, Erdogan E, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for androstenedione, dehydroepiandrosterone, and testosterone with pediatric and adult reference intervals. *Clinical Chemistry*. 2010;56:1138-47.
- Kwong KL, Lam D, Tsui S, Ngan M, Tsang B, Lam SM. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescents With Epilepsy. *Pediatric neurology*. 2016.
- Laasonen M, Hokkanen L, Leppamaki S, Tani P, Erkkila AT. Project DyAdd: Fatty acids in adult dyslexia, ADHD, and their comorbid combination. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2009;81:89-96.
- Labrie F. DHEA, Important Source of Sex Steroids in Men and Even More in Women. In: Luciano M, editor. *Progress in Brain Research Neuroendocrinology - Pathological Situations and Diseases*; Elsevier; 2010. p. 97-148.
- Lacalle M, Ezpeleta L, Doménech JM. DSM-Oriented Scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report in clinically referred Spanish children. *Spanish Journal of Psychology*. 2012;15:377-87.
- Lambert JJ, Belelli D, Peden DR, Vardy AW, Peters JA. Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Progress in neurobiology*. 2003;71:67-80.
- Lawrence C, Martin BS, Sun C, Williamson J, Kapur J. Endogenous neurosteroid synthesis modulates seizure frequency. *Annals of Neurology*. 2010;67:689-93.
- Laxer K, Blum D, Abou-Khalil BW, Morrell MJ, Lee DA, Data JL, et al. Assessment of ganaxolone's anticonvulsant activity using a randomized, double-blind, presurgical trial design. Ganaxolone Presurgical Study Group. *Epilepsia*. 2000;41:1187-94.
- Lazaridis I, Charalampopoulos I, Alexaki VI, Avlonitis N, Pediaditakis I, Efstathopoulos P, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis. *PLoS biology*. 2011;9:e1001051.
- Ledochowski M, Murr C, Jager M, Fuchs D. Dehydroepiandrosterone, ageing and immune activation. *Experimental Gerontology*. 2001;36:1739-47.
- Lee MJ, Yang KC, Shyu YC, Yuan SS, Yang CJ, Lee SY, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder, its treatment with medication and the probability of developing a depressive disorder: A nationwide population-based study in Taiwan. *Journal of affective disorders*. 2016;189:110-7.
- Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, Garcia-Segura LM, et al. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience*. 2007;144:1293-304.
- Lepping P, Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: implications for research and treatment. *CNS drugs*. 2010;24:721-8.

- Leventakou V, Micali N, Georgiou V, Sarri K, Koutra K, Koinaki S, et al. Is there an association between eating behaviour and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschool children? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2015.
- Levin FR, Evans SM, Kleber HD. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug and alcohol dependence*. 1998;52:15-25.
- Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone stimulates nitric oxide release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor. *Steroids*. 2004;69:279-89.
- Liu D, Iruthayanathan M, Homan LL, Wang Y, Yang L, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone stimulates endothelial proliferation and angiogenesis through extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated mechanisms. *Endocrinology*. 2008;149:889-98.
- Livingstone LT, Coventry WL, Corley RP, Willcutt EG, Samuelsson S, Olson RK, et al. Does the Environment Have an Enduring Effect on ADHD? A Longitudinal Study of Monozygotic Twin Differences in Children. *Journal of abnormal child psychology*. 2016.
- Lo AW, Ho C, Cummings J, Kosik KS. Parallel discovery of Alzheimer's therapeutics. *Science translational medicine*. 2014;6:241cm5.
- Lofgren M, Bengtsson SK, Johansson M, Backstrom T. Allopregnanolone promotes success in food competition in subordinate male rats. *Neuropsychobiology*. 2013;68:15-23.
- Lopez-Larson MP, King JB, Terry J, McGlade EC, Yurgelun-Todd D. Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*. 2012;204:32-9.
- Lorenzo-Sanz G, Sánchez-Herranz A. Implicación del transportador vesicular de monoaminas en el trastorno por déficit de Atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*. 2011;52:S103-S8.
- Lu SF, Mo Q, Hu S, Garippa C, Simon NG. Dehydroepiandrosterone upregulates neural androgen receptor level and transcriptional activity. *Journal of Neurobiology*. 2003;57:163-71.
- Maayan R, Yoran-Hegesh R, Strous R, Nechmad A, Averbuch E, Weizman A, et al. Three-month treatment course of methylphenidate increases plasma levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2003;48:111-5.
- Maggio M, Dall'Aglio E, Lauretani F, Cattabiani C, Ceresini G, Caffarra P, et al. The hormonal pathway to cognitive impairment in older men. *Journal of Nutrition Health and Aging*. 2012;16:40-54.
- Maggio M, De Vita F, Fisichella A, Colizzi E, Provenzano S, Lauretani F, et al. DHEA and cognitive function in the elderly. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014.

- Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Ling SM, Metter EJ, et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167:2249-54.
- Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*. 1986;232:1004-7.
- Malik AS, Narayan RK, Wendling WW, Cole RW, Pashko LL, Schwartz AG, et al. A novel dehydroepiandrosterone analog improves functional recovery in a rat traumatic brain injury model. *Journal of Neurotrauma*. 2003;20:463-76.
- Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol*. 2009;30:65-91.
- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:576-84.
- Martinez-Raga J, Knecht C, de Alvaro R. Profile of guanfacine extended release and its potential in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:1359-70.
- Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2013;27:15-30.
- Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK, Koziol DE, Morrow AL, Schiller CE, et al. 5alpha-Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. 2016;41:1093-102.
- Matza LS, Rentz AM, Secnik K, Swensen AR, Revicki DA, Michelson D, et al. The link between health-related quality of life and clinical symptoms among children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2004;25:166-74.
- McDonagh MS, Peterson K, Thakurta S, Low A. Drug Class Review: Pharmacologic Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Final Update 4 Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2011.
- McDonald BC. Recent developments in the application of the nonverbal learning disabilities model. *Current Psychiatry Reports*. 2002;4:323-30.
- McNelis JC, Manolopoulos KN, Gathercole LL, Bujalska IJ, Stewart PM, Tomlinson JW, et al. Dehydroepiandrosterone exerts antiglucocorticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *American Journal Physiology: Endocrinology and Metabolism*. 2013;305:E1134-44.
- Medford N, Critchley H. Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain structure & function*. 2010;214:535-49.

- Melcangi RC, Magnaghi V, Cavarretta I, Zucchi I, Bovolin P, D'Urso D, et al. Progesterone derivatives are able to influence peripheral myelin protein 22 and P0 gene expression: possible mechanisms of action. *Journal of neuroscience research*. 1999;56:349-57.
- Mellon SH. Neurosteroid regulation of central nervous system development. *Pharmacology and Therapeutics*. 2007;116:107-24.
- Mellon SH, Gong W, Schonemann MD. Endogenous and synthetic neurosteroids in treatment of Niemann-Pick Type C disease. *Brain Research Reviews*. 2008;57:410-20.
- Mellon SH, Vaudry H. Biosynthesis of neurosteroids and regulation of their synthesis. *International review of neurobiology*. 2001;46:33-78.
- Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure & function*. 2010;214:655-67.
- Menzio R, Florio P, Bondi M, Luisi S, Cobellis L, Genazzani AR, et al. Increased response of plasma allopregnanolone to corticotropin-releasing hormone in obese patients. *Neuroendocrinology*. 2002;75:124-9.
- Messamore E, McNamara RK. Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids in health and disease*. 2016;15:25.
- Mickle T, Krishnan S, Bishop B, Lauderback C, Moncrief, Scott J, et al. Abuse resistant lysine amphetamine compounds. United States Patent: 7662787: Shire; 2008.
- Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biological psychiatry*. 2000;48:989-95.
- Michanie C, Kunst G, Margulies DS, Yakhkind A. Symptom prevalence of ADHD and ODD in a pediatric population in Argentina. *Journal of Attention Disorders*. 2007;11:363-7.
- Michikawa T, Nishiwaki Y, Nakano M, Iwasawa S, Yamada M, Asakura K, et al. Higher serum dehydroepiandrosterone sulfate levels are protectively associated with depressive symptoms in men, but not in women: a community-based cohort study of older Japanese. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2013;21:1154-63.
- Milte CM, Sinn N, Howe PR. Polyunsaturated fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder, depression, and Alzheimer's disease: towards an omega-3 index for mental health? *Nutrition reviews*. 2009;67:573-90.
- Miller MN, Miller BE. Premenstrual exacerbations of mood disorders. *Psychopharmacology Bulletin*. 2001;35:135-49.
- Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*. 2011;32:81-151.
- Millichap JG. Risk of Tics with Psychostimulants for ADHD. *Pediatric neurology briefs*. 2015;29:95.

- Mills SJ, Ashworth JJ, Gilliver SC, Hardman MJ, Ashcroft GS. The sex steroid precursor DHEA accelerates cutaneous wound healing via the estrogen receptors. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;125:1053-62.
- Modol L, Darbra S, Vallee M, Pallares M. Alteration of neonatal Allopregnanolone levels affects exploration, anxiety, aversive learning and adult behavioural response to intrahippocampal neurosteroids. *Behavioural brain research*. 2013;241:96-104. doi: 10.1016/j.bbr.2012.11.043. Epub@2012 Dec 7.:96-104.
- Molina-Carballo A, Fernandez-Tardaguila E, Uberos-Fernandez J, Seiquer I, Contreras-Chova F, Muñoz-Hoyos A. Longitudinal study of the simultaneous secretion of melatonin and leptin during normal puberty. *Hormone Research*. 2007;68:11-9.
- Molina-Carballo A, Naranjo-Gomez A, Uberos J, Justicia-Martinez F, Ruiz-Ramos M-J, Cubero-Millan I, et al. Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronise biological rhythms in children with ADHD. *Journal of Psychiatric Research*. 2013;47:377-83.
- Monteleone P, Luisi M, Colurcio B, Casarosa E, Monteleone P, loime R, et al. Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosomatic medicine*. 2001;63:62-8.
- Monteleone P, Luisi M, De Filippis G, Colurcio B, Monteleone P, Genazzani AR, et al. Circulating levels of neuroactive steroids in patients with binge eating disorder: a comparison with nonobese healthy controls and non-binge eating obese subjects. *The International journal of eating disorders*. 2003;34:432-40.
- Montiel-Nava C, Ortiz LS, Jaimes MA, Gonzalez-Avila Z. Prevalencia de TDAH universitarios venezolanos: Hallazgos preliminares. *Investigación Clínica*. 2012;53:353-64.
- Montiel-Nava C, Pena JA. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en los trastornos del espectro autista. *Investigación Clínica*. 2011;52:195-204.
- Moore AM, Prescott M, Marshall CJ, Yip SH, Campbell RE. Enhancement of a robust arcuate GABAergic input to gonadotropin-releasing hormone neurons in a model of polycystic ovarian syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112:596-601.
- Morilak DA, Frazer A. Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2004;7:193-218.
- Morin C, Zini R, Simon N, Tillement JP. Dehydroepiandrosterone and alpha-estradiol limit the functional alterations of rat brain mitochondria submitted to different experimental stresses. *Neuroscience*. 2002;115:415-24.
- Morrow AL. Recent developments in the significance and therapeutic relevance of neuroactive steroids--Introduction to the special issue. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;116:1-6.

- Morrow AL, Porcu P, Boyd KN, Grant KA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of GABAergic neuroactive steroids influences ethanol sensitivity and drinking behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2006;8:463-77.
- Munarriz R, Talakoub L, Flaherty E, Gioia M, Hoag L, Kim NN, et al. Androgen replacement therapy with dehydroepiandrosterone for androgen insufficiency and female sexual dysfunction: androgen and questionnaire results. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2002;28 Suppl 1:165-73.
- Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Augustin-Morales MdC, Contreras-Chova F, Naranjo-Gómez A, Justicia-Martínez F, et al. Psychosocial dwarfism: Psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers. *Psychiatry research*. 2011;188:96-101.
- Naert G, Maurice T, Tapia-Arancibia L, Givalois L. Neuroactive steroids modulate HPA axis activity and cerebral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in adult male rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32:1062-78.
- Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, Sasano H, Rainey WE. Adrenal changes associated with adrenarche. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2009;10:19-26.
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168:1154-63.
- Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR, Del'Homme M, et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;48:1014-22.
- Naylor JC, Kilts JD, Szabo ST, Dunn CE, Keefe FJ, Tupler LA, et al. Allopregnanolone Levels are Inversely Associated with Self-Reported Pain Symptoms in U.S. Iraq and Afghanistan-Era Veterans: Implications for Biomarkers and Therapeutics. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2015.
- Neuman RJ, Todd RD, Heath AC, Reich W, Hudziak JJ, Bucholz KK, et al. Evaluation of ADHD typology in three contrasting samples: a latent class approach. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999;38:25-33.
- Nezhadi A, Sheibani V, Esmailpour K, Shabani M, Esmaeili-Mahani S. Neurosteroid allopregnanolone attenuates cognitive dysfunctions in 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease. *Behavioural brain research*. 2016;305:258-64.
- Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49:863-73.
- Nigg JT. Neuropsychologic Theory and Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The State of the Field and Salient Challenges for the Coming Decade. *Biological psychiatry*. 2005;57:1424-35.
- Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Developmental Psychopathology*. 2005;17:785-806.

- Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012;51:86-97.e8.
- Niro S, Hennebert O, Morfin R. New insights into the protective effects of DHEA. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2010;4:489-98.
- Nohria V, Giller E. Ganaxolone. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2007;4:102-5.
- Noorbakhsh F, Baker GB, Power C. Allopregnanolone and neuroinflammation: a focus on multiple sclerosis. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:134.
- Noorbakhsh F, Ellestad KK, Maingat F, Warren KG, Han MH, Steinman L, et al. Impaired neurosteroid synthesis in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134:2703-21.
- Nouveau S, Bastien P, Baldo F, de Lacharriere O. Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study. *Maturitas*. 2008;59:174-81.
- Nyberg S, Backstrom T, Zingmark E, Purdy RH, Poromaa IS. Allopregnanolone decrease with symptom improvement during placebo and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in women with severe premenstrual syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2007;23:257-66.
- O'Donnell AB, Travison TG, Harris SS, Tenover JL, McKinlay JB. Testosterone, dehydroepiandrosterone, and physical performance in older men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:425-31.
- Oades RD. Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Brain Research*. 2008;172:543-65.
- Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1674-81.
- Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, Karlsson MK, Ljunggren O, Vandenput L, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95:4406-14.
- Oner O, Oner P, Bozkurt OH, Odabas E, Keser N, Karadag H, et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child psychiatry and human development*. 2010;41:441-7.
- Orefice NS, Carotenuto A, Mangone G, Bues B, Rehm R, Cerillo I, et al. Assessment of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid comparing acute relapse and stable disease in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016.

- Overman CL, Hartkamp A, Bossema ER, Bijl M, Godaert GL, Bijlsma JW, et al. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: the role of dehydroepiandrosterone sulphate. *Lupus*. 2012;21:1515-21.
- Panjari M, Bell RJ, Jane F, Wolfe R, Adams J, Morrow C, et al. A randomized trial of oral DHEA treatment for sexual function, well-being, and menopausal symptoms in postmenopausal women with low libido. *The journal of sexual medicine*. 2009;6:2579-90.
- Papadopoulos V. Peripheral-type benzodiazepine/diazepam binding inhibitor receptor: Biological role in steroidogenic cell function. *Endocrine Reviews*. 1993;14:222-40.
- Parasrampur J, Schwartz K, Petesch R. Quality control of dehydroepiandrosterone dietary supplement products. *Jama*. United states 1998. p. 1565.
- Parizek A, Hill M, Kancheva R, Havlikova H, Kancheva L, Cindr J, et al. Neuroactive pregnanolone isomers during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90:395-403.
- Park HM, Choi IS, Nakamura M, Cho JH, Lee MG, Jang IS. Multiple effects of allopregnanolone on GABAergic responses in single hippocampal CA3 pyramidal neurons. *European journal of pharmacology*. 2011;652:46-54.
- Pattij T, Schettters D, Schoffelmeer A, van Gaalen M. On the improvement of inhibitory response control and visuospatial attention by indirect and direct adrenoceptor agonists. *Psychopharmacology*. 2012;219:327-40.
- Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J*. 1992;6:2311-22.
- Pediaditakis I, Iliopoulos I, Theologidis I, Delivanoglou N, Margioris AN, Charalampopoulos I, et al. Dehydroepiandrosterone: an ancestral ligand of neurotrophin receptors. *Endocrinology*. 2015;156:16-23.
- Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*. 2005;65:1051-9.
- Perez-Chada D, Perez-Lloret S, Videla AJ, Cardinali D, Bergna MA, Fernandez-Acquier M, et al. Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS). *Sleep*. 2007;30:1698-703.
- Perez-de-Heredia F, Sanchez J, Priego T, Nicolas F, Portillo Mdel P, Palou A, et al. Adiponectin is involved in the protective effect of DHEA against metabolic risk in aged rats. *Steroids*. 2008;73:1128-36.
- Perez-Neri I, Montes S, Ojeda-Lopez C, Ramirez-Bermudez J, Rios C. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2008;32:1118-30.
- Pericic D, Svob D, Jazvinscak M, Mirkovic K. Anticonvulsive effect of swim stress in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*. 2000;66:879-86.



- Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;122:451-3.
- Perumal AS, Robins E. Regional and subcellular distribution of aryl-and steroid sulfatases in brain. *Brain research*. 1973;59:349-58.
- Pfiffner LJ, McBurnett K, Lahey BB, Loeber R, Green S, Frick PJ, et al. Association of parental psychopathology to the comorbid disorders of boys with attention deficit-hyperactivity disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1999;67:881-93.
- Phillips AC, Carroll D, Gale CR, Lord JM, Arlt W, Batty GD. Cortisol, DHEAS, their ratio and the metabolic syndrome: evidence from the Vietnam Experience Study. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162:919-23.
- Pieribone VA, Tsai J, Soufflet C, Rey E, Shaw K, Giller E, et al. Clinical evaluation of ganaxolone in pediatric and adolescent patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:1870-4.
- Pinna G, Costa E, Guidotti A. Changes in brain testosterone and allopregnanolone biosynthesis elicit aggressive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2005;102:2135-40.
- Pinna G, Rasmusson AM. Ganaxolone improves behavioral deficits in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:256.
- Pisu MG, Serra M. Neurosteroids and neuroactive drugs in mental disorders. *Life Sciences*. 2004;74:3181-97.
- Pluchino N, Cubeddu A, Giannini A, Merlini S, Cela V, Angioni S, et al. Progestogens and brain: An update. *Maturitas*. 2009;62:349-55.
- Poisbeau P, Keller AF, Aouad M, Kamoun N, Groyer G, Schumacher M. Analgesic strategies aimed at stimulating the endogenous production of allopregnanolone. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:174.
- Predieri B, Luisi S, Casarosa E, De Simone M, Balli F, Bernasconi S, et al. High basal serum allopregnanolone levels in overweight girls. *International journal of obesity (2005)*. 2007a;31:543-9.
- Predieri B, Luisi S, Casarosa E, De SM, Balli F, Bernasconi S, et al. High basal serum allopregnanolone levels in overweight girls. *IntJ Obes (Lond)*. 2007b;31:543-9.
- Pringle AK, Schmidt W, Deans JK, Wulfert E, Reymann KG, Sundstrom LE. 7-Hydroxylated epiandrosterone (7-OH-EPIA) reduces ischaemia-induced neuronal damage both in vivo and in vitro. *The European journal of neuroscience*. 2003;18:117-24.
- Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011:Cd007990.
- Puia G, Ravazzini F, Castelnovo LF, Magnaghi V. PKCepsilon and allopregnanolone: functional cross-talk at the GABAA receptor level. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:83.

- Purdy RH, Moore PH, Morrow AL, Paul SM. Neurosteroids and GABA A receptor function. In: Biggio G, Concas A, Costa E, editors. GABAergic synaptic transmission. New York: Raven Press; 1992. p. 87-92.
- Purdy RH, Morrow AL, Blinn JR, Paul SM. Synthesis, metabolism, and pharmacological activity of 3 alpha-hydroxy steroids which potentiate GABA-receptor-mediated chloride ion uptake in rat cerebral cortical synaptoneuroosomes. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1990;33:1572-81.
- Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel AM, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatric Research*. 2011;69:69R-76R.
- Qian X, Cao H, Ma Q, Wang Q, He W, Qin P, et al. Allopregnanolone attenuates Abeta25-35-induced neurotoxicity in PC12 cells by reducing oxidative stress. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8:13610-5.
- Qiu ZK, He JL, Liu X, Lai S, Ma JC, Zeng J, et al. The role of allopregnanolone in the anxiolytic-like effect of free and easy wanderer plus (FEWP), a polyherbal preparation. *Neuroscience letters*. 2015a;595:94-8.
- Qiu ZK, Zhang GH, He JL, Ma JC, Zeng J, Shen D, et al. Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) improves behavioral deficits in an animal model of post-traumatic stress disorder by stimulating allopregnanolone biosynthesis. *Neuroscience letters*. 2015b;602:162-6.
- Quinn PD, Pettersson E, Lundstrom S, Anckarsater H, Langstrom N, Gumpert CH, et al. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and the development of adolescent alcohol problems: A prospective, population-based study of Swedish twins. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2015.
- Radford DJ, Wang K, McNelis JC, Taylor AE, Hechenberger G, Hofmann J, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate directly activates protein kinase C-beta to increase human neutrophil superoxide generation. *Molecular Endocrinology*. 2010;24:813-21.
- Radziuk AL, Kieling RR, Santos K, Rotert R, Bastos F, Palmieri AL. Methylphenidate improves the quality of life of children and adolescents with ADHD and difficult-to-treat epilepsies. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2015;46:215-20.
- Rainey WE, Carr BR, Sasano H, Suzuki T, Mason JI. Dissecting human adrenal androgen production. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2002;13:234-9.
- Rainey WE, Nakamura Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;108:281-6.
- Ramos-Quiroga JA TM, Bosch R, Nogueira M, Roncero C, Castells X, Martínez Y, Gómez N, Casas M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y drogodependencias. *Revista de toxicomanías*. 2007;50.
- Reddy DS. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Research*. 2009;85:1-30.

- Reddy DS, Jian K. The testosterone-derived neurosteroid androstenediol is a positive allosteric modulator of GABAA receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;334:1031-41.
- Reddy DS, Kulkarni SK. Development of neurosteroid-based novel psychotropic drugs. *Progress in medicinal chemistry*. 2000;37:135-75.
- Reddy DS, Rogawski MA. Stress-induced deoxycorticosterone-derived neurosteroids modulate GABA(A) receptor function and seizure susceptibility. *Journal of Neuroscience*. 2002;22:3795-805.
- Reddy DS, Rogawski MA. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2009;6:392-401.
- Reddy DS, Rogawski MA. Neurosteroids - Endogenous Regulators of Seizure Susceptibility and Role in the Treatment of Epilepsy. In: Noebel JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Bethesda (MD):: National Center for Biotechnology Information (US); 2012.; 2012. p. 1-23.
- Reddy DS, Rogawski MA, Tsutsui K. Neurosteroids - Endogenous Regulators of Seizure Susceptibility and Role in the Treatment of Epilepsy Neurosteroid biosynthesis and action during cerebellar development. *Cerebellum*. 2012;11:414-5.
- Reed MJ, Purohit A, Woo LW, Newman SP, Potter BV. Steroid sulfatase: molecular biology, regulation, and inhibition. *Endocrine reviews*. 2005;26:171-202.
- Rees S, Harding R, Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011;29:551-63.
- Reinhardt D. [ADHD: Methylphenidate for epileptics?]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2013;155:38.
- Rey M, Coirini H. Synthetic neurosteroids on brain protection. *Neural regeneration research*. 2015;10:17-21.
- Rigau-Ratera E, García-Nonell C, Artigas Pallarés J. Características del trastorno de aprendizaje no verbal. *Revista de Neurología*. 2004;38:33-8.
- Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS drugs*. 2014;28:279-90.
- Rizzo R, Martino D. Guanfacine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2015;15:347-54.
- Robichaud M, Debonnel G. Modulation of the firing activity of female dorsal raphe nucleus serotonergic neurons by neuroactive steroids. *Journal of Endocrinology*. 2004;182:11-21.
- Rogawski MA. The NMDA receptor, NMDA antagonists and epilepsy therapy. *Drugs*. 1992;44:279-92.

- Rogawski MA, Loya CM, Reddy K, Zolkowska D, Lossin C. Neuroactive steroids for the treatment of status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 6:93-8.
- Rothman RB, Blough BE, Baumann MH. Dopamine/serotonin releasers as medications for stimulant addictions. In: Giuseppe Di Giovanni VDMaEE, editor. *Progress in Brain Research Serotonin-Dopamine Interaction: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance*: Elsevier; 2008. p. 385-406.
- Rouge-Pont F, Mayo W, Marinelli M, Gingras M, Le Moal M, Piazza PV. The neurosteroid allopregnanolone increases dopamine release and dopaminergic response to morphine in the rat nucleus accumbens. *The European journal of neuroscience*. 2002;16:169-73.
- Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:139-68.
- Rupprecht R. New perspectives in neurosteroid action: open questions for future research. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:268.
- Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fan J, Akula N, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9:971-88.
- Salehi B, Mohammadbeigi A, Sheykhoslam H, Moshiri E, Dorreh F. Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of research in pharmacy practice*. 2016;5:22-6.
- Saltzman E, Guay A. Dehydroepiandrosterone Therapy as Female Androgen Replacement. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2006;24:097-105.
- Sánchez CR, Díaz F, Ramos C. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en la adolescencia: baremación de la escala EDAH (a). *Revista de Neurología*. 2010a;51:337-46.
- Sánchez CR, Ramos C, Díaz F, Simón M. Validación de la escala de evaluación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (EDAH) en población adolescente. *Revista de Neurología*. 2010b;50:283-90.
- Sandra N, Ester P, Marie-Agnes P, Robert M, Olivier H. The DHEA metabolite 7beta-hydroxy-epiandrosterone exerts anti-estrogenic effects on breast cancer cell lines. *Steroids*. 2012;77:542-51.
- Sasayama D, Hayashida A, Yamasue H, Harada Y, Kaneko T, Kasai K, et al. Neuroanatomical correlates of attention-deficit-hyperactivity disorder accounting for comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Psychiatry ClinNeuroscience*. 2010;64:394-402.
- Sawyer MG, Whaites L, Rey JM, Hazell PL, Graetz BW, Baghurst P. Health-related quality of life of children and adolescents with mental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002;41:530-7.
- Sayeed I, Parvez S, Wali B, Siemen D, Stein DG. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism for better neuroprotective

- effects of allopregnanolone over progesterone. *Brain research*. 2009;1263:165-73.
- Scioli-Salter E, Forman DE, Otis JD, Tun C, Allsup K, Marx CE, et al. Potential neurobiological benefits of exercise in chronic pain and posttraumatic stress disorder: Pilot study. *Journal of rehabilitation research and development*. 2016;53:95-106.
- Schiller CE, Schmidt PJ, Rubinow DR. Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders. *Psychopharmacology*. 2014;231:3557-67.
- Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Archives of general psychiatry*. 2005;62:154-62.
- Schmidt S, Stahl F, Mutz KO, Scheper T, Hahn A, Schuchardt JP. Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo- and dyslipidemic men. *Nutrition & metabolism*. 2012;9:45.
- Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *European journal of pediatrics*. 2010;169:149-64.
- Schule C, Eser D, Baghai TC, Nothdurfter C, Kessler JS, Rupprecht R. Neuroactive steroids in affective disorders: target for novel antidepressant or anxiolytic drugs? *Neuroscience*. 2011.
- Schule C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Progress in Neurobiology*. 2013:10.
- Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Progress in neurobiology*. 2014;113:79-87.
- Schultz W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annual Review Psychology*. 2006;57:87-115.
- Schulz KP, Fan J, Bedard AC, Clerkin SM, Ivanov I, Tang CY, et al. Common and unique therapeutic mechanisms of stimulant and nonstimulant treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69:952-61.
- Schumacher M, Mattern C, Ghomari A, Oudinet JP, Liere P, Labombarda F, et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptors. *Progress in neurobiology*. 2014;113:6-39.
- Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27:2349-56.
- Seidman LJ, Biederman J, Liang L, Valera EM, Monuteaux MC, Brown A, et al. Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biological Psychiatry*. 2011;69:857-66.

- Shalev R. Good news: methylphenidate for ADHD in epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2013;55:590-1.
- Shang CY, Pan YL, Lin HY, Huang LW, Gau SS. An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25:566-73.
- Shimoke K, Chiba H. Nerve growth factor prevents 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced cell death via the Akt pathway by suppressing caspase-3-like activity using PC12 cells: relevance to therapeutical application for Parkinson's disease. *Journal of neuroscience research*. 2001;63:402-9.
- Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, Johnson BD, Shaw LJ, Azziz R, et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95:4985-92.
- Shum SBM, Pang MYC. Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Have Impaired Balance Function: Involvement of Somatosensory, Visual, and Vestibular Systems. *The Journal of pediatrics*. 2009;155:245-9.
- Sicinska P, Pytel E, Kurowska J, Koter-Michalak M. [Supplementation with omega fatty acids in various diseases]. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 2015;69:838-52.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54:438-63.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*. 2002;21:495-505.
- Singh C, Liu L, Wang JM, Irwin RW, Yao J, Chen S, et al. Allopregnanolone restores hippocampal-dependent learning and memory and neural progenitor survival in aging 3xTgAD and nonTg mice. *Neurobiology of Aging*. 2011.
- Sinn N. Polyunsaturated fatty acid supplementation for ADHD symptoms: response to commentary. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2007;28:262-3.
- Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2007;28:82-91.
- Smith AB, Taylor E, Brammer M, Halari R, Rubia K. Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naive adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008;49:977-85.
- Socanski D, Aurlien D, Herigstad A, Thomsen PH, Larsen TK. Attention deficit/hyperactivity disorder and interictal epileptiform discharges: it is safe to use methylphenidate? *Seizure*. 2015;25:80-3.

- Sondergaard HP, Hansson LO, Theorell T. Elevated blood levels of dehydroepiandrosterone sulphate vary with symptom load in posttraumatic stress disorder: findings from a longitudinal study of refugees in Sweden. *Psychother Psychosom.* 2002;71:298-303.
- Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American journal of psychiatry.* 2013;170:275-89.
- Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2006;45:527-37.
- Spivak B, Maayan R, Kotler M, Mester R, Gil-Ad I, Shtaf B, et al. Elevated circulatory level of GABA(A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychological medicine.* 2000;30:1227-31.
- Stephen V. Faraone PA, Tobias Banaschewski, Joseph Biederman,, Jan K. Buitelaar JAR-Q, Luis Augusto Rohde,, Edmund J. S. Sonuga-Barke RTaBF. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *NATURE REVIEWS* 2015;1.
- Stergiakouli E, Langley K, Williams H, Walters J, Williams NM, Suren S, et al. Steroid sulfatase is a potential modifier of cognition in attention deficit hyperactivity disorder. *Genes, brain, and behavior.* 2011;10:334-44.
- Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids.* 2003;38:1007-21.
- Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *The American journal of clinical nutrition.* 1995;62:761-8.
- Stevenson J, Buitelaar J, Cortese S, Ferrin M, Konofal E, Lecendreux M, et al. Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder--an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 2014;55:416-27.
- Stoffel-Wagner B. Neurosteroid biosynthesis in the human brain and its clinical implications. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003;1007:64-78.:64-78.
- Storebo OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;11:Cd009885.
- Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2006;16:155-69.

- Strous RD, Spivak B, Yoran-Hegesh R, Maayan R, Averbuch E, Kotler M, et al. Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2001;4:259-64.
- Sun C, Mchedlishvili Z, Erisir A, Kapur J. Diminished neurosteroid sensitivity of synaptic inhibition and altered location of the alpha4 subunit of GABA(A) receptors in an animal model of epilepsy. *Journal of Neuroscience*. 2007;27:12641-50.
- Sun HZ, Yang TW, Zang WJ, Wu SF. Dehydroepiandrosterone-induced proliferation of prostatic epithelial cell is mediated by NFkB via PI3K/AKT signaling pathway. *Journal of Endocrinology*. 2010;204:311-8.
- Suzuki M, Wright LS, Marwah P, Lardy HA, Svendsen CN. Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101:3202-7.
- Takayanagi R, Goto K, Suzuki S, Tanaka S, Shimoda S, Nawata H. Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells: correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human osteoblasts. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2002;123:1107-14.
- Taylor E. Clinical foundations of hyperactivity research. *Behavioural Brain Research*. 1998;94:11-24.
- Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*. 2015.
- Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M, et al. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*. 2006;400:39-43.
- Timby E, Backstrom T, Nyberg S, Stenlund H, Wihlback AC, Bixo M. Women with premenstrual dysphoric disorder have altered sensitivity to allopregnanolone over the menstrual cycle compared to controls-a pilot study. *Psychopharmacology*. 2016;233:2109-17.
- Timby E, Balgard M, Nyberg S, Spigset O, Andersson A, Porankiewicz-Asplund J, et al. Pharmacokinetic and behavioral effects of allopregnanolone in healthy women. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;186:414-24.
- Tomas Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B, Revert Gomar M, Sala Langa MJ, Uribe Larrea Sierra AI. Relación entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y los trastornos del sueño. Resultados de un estudio epidemiológico en la población escolar de la ciudad de Gandía. *Anales de Pediatría (Barcelona)*. 2008;69:251-7.
- Tomasi D, Volkow ND. Abnormal Functional Connectivity in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2012;71:443-50.



- Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *Journal of Sexual Medicine*. 2011;8:2960-82.
- Traish AM, Kypreos KE. Testosterone and cardiovascular disease: an old idea with modern clinical implications. *Atherosclerosis*. 2011;214:244-8.
- Trent S, Dean R, Veit B, Cassano T, Bedse G, Ojarikre OA, et al. Biological mechanisms associated with increased perseveration and hyperactivity in a genetic mouse model of neurodevelopmental disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:1370-80.
- Tsai MH, Huang YS. Attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disorders in children. *Medical Clinics of North America*. 2010;94:615-32.
- Tsutsui K. How to contribute to the progress of neuroendocrinology: New insights from discovering novel neuropeptides and neurosteroids regulating pituitary and brain functions. *General and comparative endocrinology*. 2016;227:3-15.
- Tsutsui K, Haraguchi S. Breakthrough in neuroendocrinology by discovering novel neuropeptides and neurosteroids: 2. Discovery of neurosteroids and pineal neurosteroids. *General and comparative endocrinology*. 2014;205:11-22.
- Tsutsui K, Inoue K, Miyabara H, Suzuki S, Ogura Y, Haraguchi S. 7 $\alpha$ -hydroxypregnenolone mediates melatonin action underlying diurnal locomotor rhythms. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28:2158-67.
- Tsutsui K, Matsunaga M, Miyabara H, Ukena K. Neurosteroid biosynthesis in the quail brain: a review. *Journal of experimental zoology Part A, Comparative experimental biology*. 2006;305:733-42.
- Tsutsui K, Ubuka T. Breakthrough in neuroendocrinology by discovering novel neuropeptides and neurosteroids: 1) Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) across vertebrates. *General and comparative endocrinology*. 2014.
- Tsutsui K, Ukena K, Takase M, Kohchi C, Lea RW. Neurosteroid biosynthesis in vertebrate brains. *Comparative biochemistry and physiology Part C, Pharmacology, toxicology & endocrinology*. 1999;124:121-9.
- Tsutsui K, Ukena K, Usui M, Sakamoto H, Takase M. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons. *Neuroscience research*. 2000;36:261-73.
- Tuveri A, Paoletti AM, Orru M, Melis GB, Marotto MF, Zedda P, et al. Reduced serum level of THDOC, an anticonvulsant steroid, in women with perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49:1221-9.
- Ujike H. Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Current Psychiatry Reports*. 2002;4:177-84.
- Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, Pelled D, Brichon G, Zwingelstein G, et al. Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids

- containing phospholipids. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87:1170-80.
- Valenti G, Ferrucci L, Lauretani F, Ceresini G, Bandinelli S, Luci M, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in the elderly: The InCHIANTI Study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009;32:766-72.
- Vallee M, Mayo W, Le MM. Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Research Reviews*. 2001;37:301-12.
- Vallee M, Rivera JD, Koob GF, Purdy RH, Fitzgerald RL. Quantification of neurosteroids in rat plasma and brain following swim stress and allopregnanolone administration using negative chemical ionization gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical biochemistry*. 2000;287:153-66.
- van der Oord S, Prins P, Oosterlaan J, Emmelkamp P. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;17:73-81.
- van Goozen SH, van den Ban E, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Thijssen JH, van EH. Increased adrenal androgen functioning in children with oppositional defiant disorder: a comparison with psychiatric and normal controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39:1446-51.
- VanLandingham JW, Cekic M, Cutler S, Hoffman SW, Stein DG. Neurosteroids reduce inflammation after TBI through CD55 induction. *Neuroscience letters*. 2007;425:94-8.
- Vaquerizo-Madrid J, Ramirez-Arenas M, Caceres-Marzal C, Arias-Castro S, Fernandez-Carbonero M, Valverde-Palomares R. Trastornos del aprendizaje no verbal: estudio clínico y tratamiento farmacológico. *Revista de Neurología*. 2009;48:S83-S7.
- Varni J, Burwinkle T. The PedsQLTM as a patient-reported outcome in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a population-based study. *Health and quality of life outcomes*. 2006a;4:26.
- Varni JW, Burwinkle TM. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a population-based study. *Health and quality of life outcomes*. 2006b;4:26.
- Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical care*. 2001;39:800-12.
- Vaughn BV, D'Cruz OF, Beach R, Messenheimer JA. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. *Seizure*. 1996;5:73-8.
- Villoslada P, Hauser SL, Bartke I, Unger J, Heald N, Rosenberg D, et al. Human nerve growth factor protects common marmosets against autoimmune encephalomyelitis by switching the balance of T helper cell type 1 and 2 cytokines within the central nervous system. *The Journal of experimental medicine*. 2000;191:1799-806.

- Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics*. 2001;139:189-96.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005;57:1410-5.
- Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. 2009;302:1084-91.
- Voon V. Cognitive biases in binge eating disorder: the hijacking of decision making. *CNS spectrums*. 2015;20:566-73.
- Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 2009;38:401-6.
- Vyklicky V, Smejkalova T, Krausova B, Balik A, Korinek M, Borovska J, et al. Preferential Inhibition of Tonically over Phasically Activated NMDA Receptors by Pregnane Derivatives. 2016;36:2161-75.
- Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, Chandrashekariah R, Konofal E. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008;4:591-600.
- Wallander JL, Varni JW. Effects of pediatric chronic physical disorders on child and family adjustment. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 1998;39:29-46.
- Wallis D. The search for biomarkers for attention deficit/hyperactivity disorder. *Drug News Perspect*. 2010;23:438-49.
- Wang JM. Allopregnanolone and neurogenesis in the nigrostriatal tract. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:224.
- Wang JM, Singh C, Liu L, Irwin RW, Chen S, Chung EJ, et al. Allopregnanolone reverses neurogenic and cognitive deficits in mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2010a;107:6498-503.
- Wang JM, Singh C, Liu L, Irwin RW, Chen S, Chung EJ, et al. Allopregnanolone reverses neurogenic and cognitive deficits in mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010b;107:6498-503.
- Wang L, Hao Q, Wang YD, Wang WJ, Li DJ. Protective effects of dehydroepiandrosterone on atherosclerosis in ovariectomized rabbits via alleviating inflammatory injury in endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2011a;214:47-57.

- Wang L, Wang YD, Wang WJ, Zhu Y, Li DJ. Dehydroepiandrosterone improves murine osteoblast growth and bone tissue morphometry via mitogen-activated protein kinase signaling pathway independent of either androgen receptor or estrogen receptor. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2007;38:467-79.
- Wang LJ, Hsiao CC, Huang YS, Chiang YL, Ree SC, Chen YC, et al. Association of salivary dehydroepiandrosterone levels and symptoms in patients with attention deficit hyperactivity disorder during six months of treatment with methylphenidate. *Psychoneuroendocrinology*. 2011b;36:1209-16.
- Wang LJ, Hsiao CC, Huang YS, Chiang YL, Ree SC, Chen YC, et al. Association of salivary dehydroepiandrosterone levels and symptoms in patients with attention deficit hyperactivity disorder during six months of treatment with methylphenidate. *Psychoneuroendocrinology*. 2011c;36:1209-16.
- Wang LJ, Wu CC, Lee SY, Tsai YF. Salivary Neurosteroid Levels and Behavioural Profiles of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During Six Months of Methylphenidate Treatment. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014.
- Wei JL, Bond J, Mayo MS, Smith HJ, Reese M, Weatherly RA. Improved behavior and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing: long-term follow-up. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2009;135:642-6.
- Weill-Engerer S, David JP, Szadovitch V, Liere P, Eychenne B, Pianos A, et al. Neurosteroid quantification in human brain regions: comparison between Alzheimer's and nondemented patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87:5138-43.
- Weisler RH. Safety, efficacy and extended duration of action of mixed amphetamine salts extended-release capsules for the treatment of ADHD. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2005;6:1003-18.
- Weng JH, Chung BC. Nongenomic actions of neurosteroid pregnenolone and its metabolites. *Steroids*. 2016.
- Westergard T, Salari R, Martin JV, Brannigan G. Interactions of L-3,5,3'-Triiodothyronine [corrected], Allopregnanolone, and Ivermectin with the GABAA Receptor: Evidence for Overlapping Intersubunit Binding Modes. *PLoS one*. 2015;10:e0139072.
- Wieland S, Lan NC, Mirasedeghi S, Gee KW. Anxiolytic activity of the progesterone metabolite 5 alpha-pregnan-3 alpha-o1-20-one. *Brain research*. 1991;565:263-8.
- Wigal SB, McGough JJ, McCracken JT, Biederman J, Spencer TJ, Posner KL, et al. A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Attention Disorders*. 2005;9:275-89.
- Wilens T, Spencer TJ. *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*. 1998.

- Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008;28:S46-S53.
- Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Frances RJ. Comorbidity of attention-deficit hyperactivity and psychoactive substance use disorders. *Hospital & community psychiatry*. 1994;45:421-3, 35.
- Wilens TE ST, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder with substance use disorders. En: Brown TE (Ed.). *Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents, and adults*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 319-339. 2000.
- Wiltchko AB, Pettibone JR, Berke JD. Opposite Effects of Stimulant and Antipsychotic Drugs on Striatal Fast-Spiking Interneurons. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35:1261-70.
- Williams MR, Dawood T, Ling S, Dai A, Lew R, Myles K, et al. Dehydroepiandrosterone increases endothelial cell proliferation in vitro and improves endothelial function in vivo by mechanisms independent of androgen and estrogen receptors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89:4708-15.
- Williams MRI, Dawood T, Ling S, Dai A, Lew R, Myles K, et al. Dehydroepiandrosterone Increases Endothelial Cell Proliferation in Vitro and Improves Endothelial Function in Vivo by Mechanisms Independent of Androgen and Estrogen Receptors. <http://dxdoiorg/101210/jc2003-031560>. 2013.
- Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review*. 2006;26:379-95.
- Winterstein AG. Cardiovascular safety of stimulants in children: findings from recent population-based cohort studies. *Current psychiatry reports*. 2013;15:379.
- Wojtal K, Trojnar MK, Czuczwar SJ. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. *Pharmacological Reports*. 2006;58:335-40.
- Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2011;13:25-39.
- Wu Q, Chambliss K, Umetani M, Mineo C, Shaul PW. Non-nuclear estrogen receptor signaling in the endothelium. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286:14737-43.
- Xenitidis K, Paliokosta E, Rose E, Maltezos S, Bramham J. ADHD symptom presentation and trajectory in adults with borderline and mild intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2010;54:668-77.
- Xia S, Li X, Kimball AE, Kelly MS, Lesser I, Branch C. Thalamic shape and connectivity abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*. 2012;204:161-7.
- Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2011;27:1-15.

- Yadid G, Sudai E, Maayan R, Gispan I, Weizman A. The role of dehydroepiandrosterone (DHEA) in drug-seeking behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010;35:303-14.
- Yamada S, Akishita M, Fukai S, Ogawa S, Yamaguchi K, Matsuyama J, et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment. *Geriatrics and Gerontology International*. 2010;10:280-7.
- Yang SY, He XY, Olpin SE, Sutton VR, McMenamin J, Philipp M, et al. Mental retardation linked to mutations in the HSD17B10 gene interfering with neurosteroid and isoleucine metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2009;106:14820-4.
- Yorbik O, Ozdag MF, Olgun A, Senol MG, Bek S, Akman S. Potential effects of zinc on information processing in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2008;32:662-7.
- Young GS, Maharaj NJ, Conquer JA. Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids*. 2004;39:117-23.
- Yunes R, Estrella CR, Garcia S, Lara HE, Cabrera R. Postnatal administration of allopregnanolone modifies glutamate release but not BDNF content in striatum samples of rats prenatally exposed to ethanol. *BioMed research international*. 2015;2015:734367.
- Zambrano-Sánchez E, Martínez-Cortés JA, Del Río-Carlos Y, Martínez-Wbaldo MD, Poblano A. Identification of attention-deficit-hyperactivity disorder and conduct disorder in Mexican children by the scale of evaluation of deficit of attention and hyperactivity scale. *Psychiatry research*. 2011;187:437-40.
- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *New England Journal of Medicine*. 1990;323:1361-6.
- Zampieri S, Mellon SH, Butters TD, Nevyjel M, Covey DF, Bembi B, et al. Oxidative stress in NPC1 deficient cells: protective effect of allopregnanolone. *Journal Cellular Molecular Medicine*. 2009;13:3786-96.
- Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain and Development*. 2007;29:83-91.
- Zhai G, Teumer A, Stolk L, Perry JR, Vandenput L, Coviello AD, et al. Eight common genetic variants associated with serum DHEAS levels suggest a key role in ageing mechanisms. *PLoS Genetics*. 2011;7:e1002025.
- Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Progress in neurobiology*. 2009;89:134-52.



# INDICIOS DE CALIDAD





## 8. INDICIOS DE CALIDAD

Los datos fundamentales de este estudio se han publicado en la revista *Psychopharmacology* (ISSN: 0033-3158) en 2014, año en el que obtiene en el ISI 3.875 de Índice de Impacto JCR, y de 3.641 según el EigenFactor normalizado.



Title	Year	ISSN	CATEGORY DESCRIPTION	CATEGORY RANKING	QUARTILE RANK
1. PSYCHO PHARMACOLOGY	2014	0033-3158	PSYCHIATRY	Q1	33/140
			PHARMACOLOGY & PHARMACY	Q1	47/255
			NEUROSCIENCES	Q2	73/252

	TOTAL CITES	IMPACT FACTOR	ARTL INFLUENCE	IMMEDIACY INDEX
1	24703	3,875	1,127	0,952
	IMMEDIACY INDEX	CITED HALFLIFE	5 YR IMPACT FACTOR	EIGENFACTOR
1	0,952	9,5	3,974	0,03251

Tabla 8.1. Datos del factor de impacto, así como de otras métricas a través del Journal Citation Report (JCR) online.

En la Figura 8.1 y Figura 8.2, se muestra la evolución de la repercusión de la revista *Psychopharmacology* en los últimos 5 años, según ambas métricas.

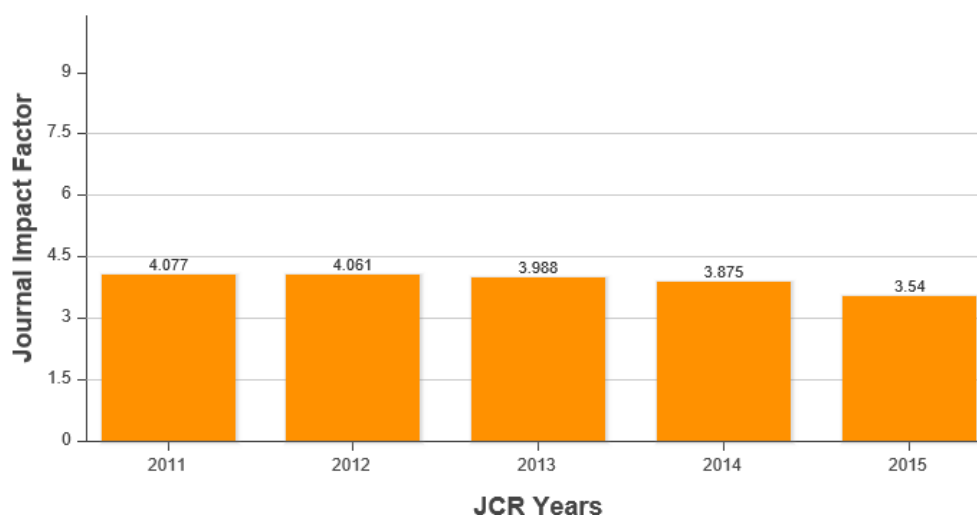


Figura 8.1. Evolución del Factor de Impacto (JCR) de la Revista Psychopharmacology entre los años 2011-2015.

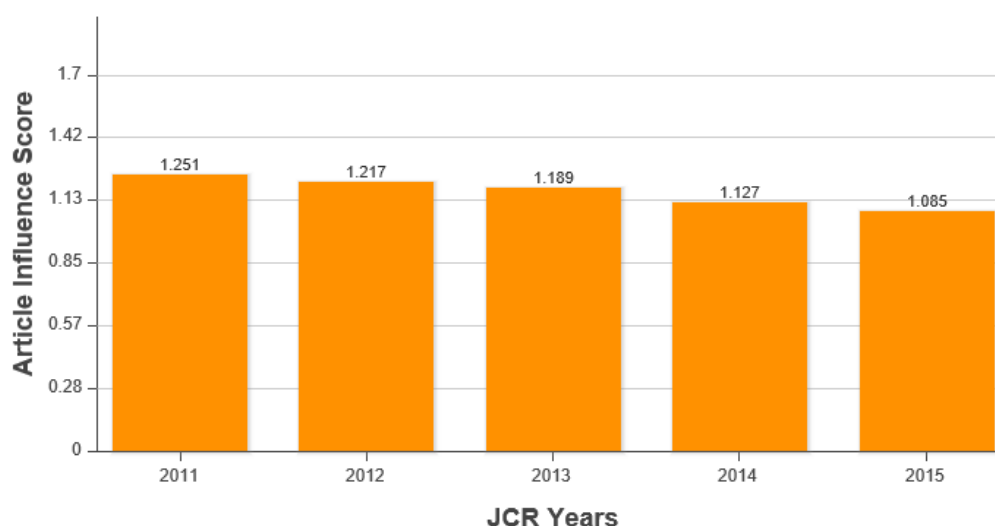


Figura 8.2. Evolución del Article Influence Score (EigenFactor) para la Revista Psychopharmacology entre los años 2011-2015.

El enfoque del Eigenfactor es probablemente más robusto que el factor de impacto métrico, que contabiliza únicamente las citas entrantes sin tener en cuenta su importancia mientras que la puntuación del Eigenfactor suma las citas totales provenientes únicamente de las revistas médicas. Estos indicadores proporcionan información significativamente diferente. Para un número determinado de citas, con citas de revistas más importantes alcanzará mayor puntuación de Eigenfactor.

A continuación reproducimos el artículo íntegro.

*Differential responses of two related neurosteroids to methylphenidate based on ADHD subtype and the presence of depressive symptomatology*

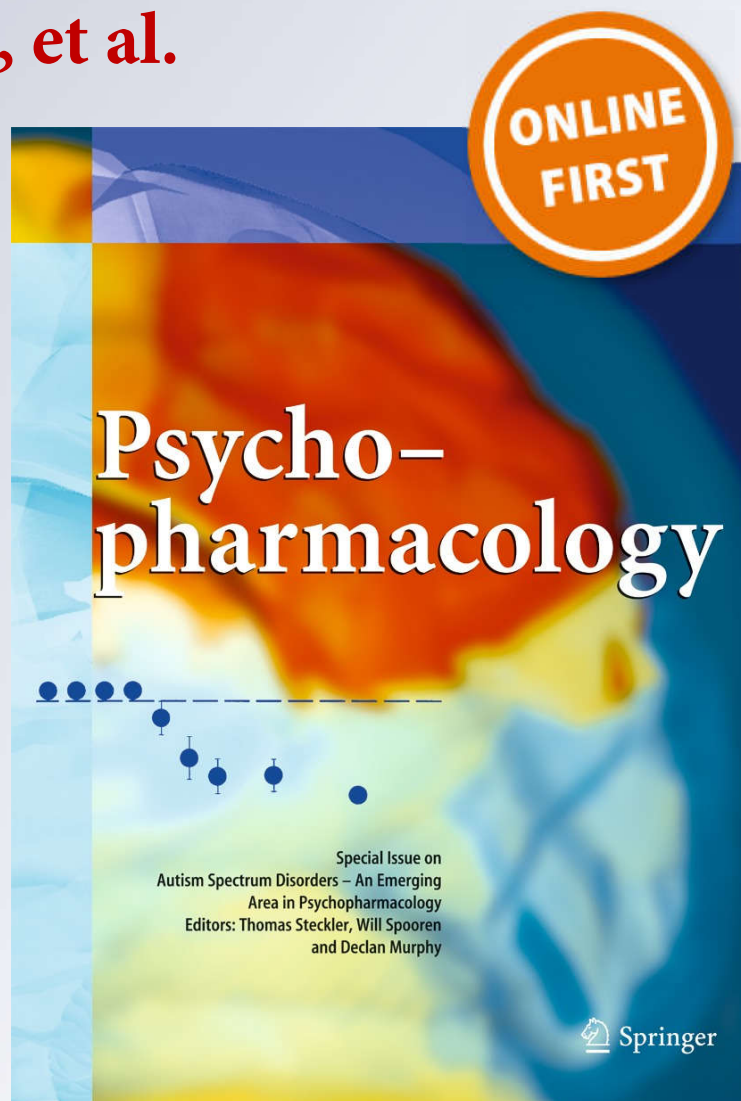
**Antonio Molina-Carballo, Fuensanta Justicia-Martínez, Francisco Moreno-Madrid, Isabel Cubero-Millán, Irene Machado-Casas, et al.**

**Psychopharmacology**

ISSN 0033-3158

Psychopharmacology

DOI 10.1007/s00213-014-3514-5



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".

# Differential responses of two related neurosteroids to methylphenidate based on ADHD subtype and the presence of depressive symptomatology

Antonio Molina-Carballo · Fuensanta Justicia-Martínez · Francisco Moreno-Madrid · Isabel Cubero-Millán · Irene Machado-Casas · Laura Moreno-García · Josefa León · Juan-de-Dios Luna-del-Castillo · José Uberos · Antonio Muñoz-Hoyos

Received: 18 November 2013 / Accepted: 15 February 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

## Abstract

**Rationale** Attention deficit with hyperactivity disorder is a neurodevelopmental disorder associated with alterations in the prefrontal cortex via dopaminergic and noradrenergic neurotransmission. Neurosteroids (e.g. allopregnanolone and dehydroepiandrosterone) modulate the release of multiple neurotransmitters.

**Objective** This study aims to determine the baseline concentrations and daily variations in allopregnanolone and dehydroepiandrosterone in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and to determine the effect of chronic administration of methylphenidate on clinical symptoms and on the concentrations of these two neurosteroids.

**Methods** We included 148 children aged 5 to 14 years, subdivided into two groups: ADHD group ( $n=107$ , with a

diagnosis of ADHD (DSM-IV-TR criteria), further classified in subtypes by an “attention deficit and hyperactivity scale” and subgroups by the “Children’s Depression Inventory”) and a control group ( $n=41$ ). The clinical workup included blood samples that were drawn at 20:00 and 09:00 hours, at inclusion in both groups, and after  $4.61 \pm 2.29$  months of treatment only in the ADHD group, for measurements for allopregnanolone and dehydroepiandrosterone. Factorial analysis, adjusted for age and gender, was performed by using Stata 12.0.

**Results** Methylphenidate induced the doubling of allopregnanolone levels in the predominantly inattentive ADHD patients without depressive symptoms ( $27.26 \pm 12.90$  vs.  $12.67 \pm 6.22$  ng/ml, morning values). Although without statistical differences, baseline dehydroepiandrosterone levels were higher and slightly increased after methylphenidate in the ADHD subtype with depressive symptoms ( $7.74 \pm 11.46$  vs.  $6.18 \pm 5.99$  ng/ml, in the morning), opposite to the lower baseline levels, and further decrease after methylphenidate in the inattentive subtype with depressive symptoms.

**Conclusions** Different neurosteroids may have different baseline concentrations and differential responses to methylphenidate treatment as a function of ADHD subtype and subgroup. These differential responses may be a clinical marker of ADHD subtype and/or co-morbidities.

**Keywords** ADHD · ADHD subtypes · Depressive symptoms · Children · Prolonged release methylphenidate · Neurosteroids · Allopregnanolone · Dehydroepiandrosterone

A. Molina-Carballo · F. Justicia-Martínez · I. Cubero-Millán · I. Machado-Casas · L. Moreno-García · A. Muñoz-Hoyos  
Servicio de Neuropediatría, Neuropsicología y Atención Temprana, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio, Complejo Hospitalario Granada, Granada, Spain

J. León  
FIBAO, Hospital Clínico San Cecilio, Junta de Andalucía, Spain

J.-d.-D. Luna-del-Castillo  
Departamento de BioEstadística, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain

F. Moreno-Madrid · J. Uberos  
UGC Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio, Avda Dr. Olóriz 16, Granada, Spain

A. Molina-Carballo (✉) · F. Moreno-Madrid · J. Uberos · A. Muñoz-Hoyos (✉)  
Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Avda de Madrid 12, 18012 Granada, Spain  
e-mail: amolinac@ugr.es  
e-mail: amunozh@ugr.es

## Introduction

The theories about the neurobiological basis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) have been recently centred

on two complementary models (Barkley 1997; Nigg 2005), both of which are based in the dysregulation of interacting neural pathways, i.e. the inhibitory noradrenergic frontocortical activity on dopaminergic striatal structures (Wiltchko et al. 2010) and the ascending dopamine circuits besides the limbic system (Nigg and Casey 2005). As a neurodevelopmental disorder, in ADHD, there are age-related changes in discrete brain volume areas and connectivity (van Ewijk et al. 2012) that parallel behavioural improvement and increased efficiency in cognitive task performance (Gupta and Kar 2009; Matthews et al. 2013).

Neuroactive steroids may be synthesised in neuronal and glial cells independently from the peripheral steroidogenesis occurring in endocrine glands and have autocrine and paracrine actions in the central nervous system (Compagnone and Mellon 2000). At the cellular level, in addition to their impact on postsynaptic receptors, they have modulatory effects on the release of multiple neurotransmitters, including dopamine, norepinephrine and serotonin (Zheng 2009). Allopregnanolone (ALLOP) and dehydroepiandrosterone (DHEA) directly stimulate catecholamine secretion by inducing tyrosine hydroxylase (Charalampopoulos et al. 2005).

ALLOP promotes the following: (1) NMDA-induced striatal dopamine release (Kretschmer 1999), (2) noradrenaline release in the cerebral cortex (Puia et al. 2012), (3) proliferation of human neural progenitor cells via GABA-A receptor-activated voltage (Jagasia et al. 2009) and (4) inhibition of glutamate release in the prefrontal cortex (Moghaddam et al. 1990). In addition, in experimental models, basal forebrain and brainstem levels of ALLOP regulate the sleep/wake cycle as well as sleep-dependent memory impairment (George et al. 2010).

DHEA sulfate is desulfated enzymatically to produce DHEA, which is, in turn, converted into various estrogenic and androgenic compounds. The two forms are easily interconverted. DHEA easily crosses the blood–brain barrier and is highly concentrated in the brain (Traish et al. 2011). DHEA has multiple effects on neuronal survival, brain development and cognition and protects against the apoptotic loss of dopaminergic neurons (Charalampopoulos et al. 2008). DHEA, by increasing glutamate release, can strengthen physiological glutamatergic tone, consequently improving memory in inhibitory avoidance tasks.

The key features of ADHD include the presence of the core problems of inattention, hyperactivity and impulsivity. Additionally, the vast majority of ADHD patients have at least one co-morbid condition, e.g. conduct disorder, depressive symptoms or sleep disorders. While both ADHD subtypes had depressive symptom severity equal to a non-ADHD psychiatric control group and greater than community control groups, externalizing behaviour problems and aggression appeared to be related to the hyperactive–impulsive ADHD symptom domain and to the overall ADHD symptom severity (Connor and Ford 2012).

The aim of this study is to examine the relationship between blood levels of DHEA and ALLOP as well as their daily fluctuations in ADHD children prior to and after chronic methylphenidate treatment; in addition, the relationship of these levels to clinical symptomatology is evaluated to determine whether these neuroendocrine mediators actively participate in the pathophysiology of ADHD or the response to ADHD treatment.

## Material and methods

### Subjects and samples

A total of 148 children (115 males and 33 females) between the ages of 5 and 14 years old (mean,  $9.61 \pm 2.54$  years) were included in a prospective, quasi-experimental open clinical study in a hospital-based sample that primarily report objective neuroendocrine measures of response.

The sample consisted of two groups: an ADHD group in which each included patient was assessed at least twice and consequently may be considered as his/her own control and a control group as a reference. A total of 107 children who met the DSM-IV-TR/ICD-9 criteria for ADHD (American Psychiatric Association 2002) were included in the ADHD group after completing the clinical protocol in order to exclude the main co-morbidities. Upon the inclusion of an ADHD patient in the study, we included a control subject ( $n=41$ ). Siblings (recruited simultaneously to his/her brother) or unrelated subjects were healthy, and all had adequate academic performance.

### Clinical method

Each child with ADHD was assessed at least twice. We obtained a personal medical history and physical examination and distributed the following documents: (a) DSM-IV-TR criteria assessment, which was completed by the child's teacher; (b) EDAH scale (Spanish acronym for evaluation of deficit of attention and hyperactivity scale) (Sánchez et al. 2010; Zambrano-Sánchez et al. 2011), in duplicate, one for the teacher and the other for the child's parents; (c) the Children's Depression Inventory (CDI), which was completed by subject aged  $\geq 8$  years; and (d) a sleep diary that was completed for 1 week. The EDAH contains some of the main criteria recommended in the DSM-IV-TR to aid in identifying children with ADHD and conduct disorder (CD). The EDAH questionnaire is a 20-item scale (Farré-Riba and Narbona 1997) that utilises a structured observation by teachers and is divided into two ten-item subscales for ADHD and CD. Based on EDAH, the ADHD group was subclassified into two clinical subtypes: children with predominantly attention deficit [PAD; if attention deficit (AD)  $>9$ , hyperactivity–

impulsivity (HI) <10 and total scores <30] and children with predominantly hyperactive-impulsive/conduct disorder (PHI/CD; if AD <10, hyperactivity (H) >9 and/or total punctuation >29). Therefore, of the 78 children who were included in the PHI/CD group, 34 of them (44 %) met criteria for the diagnosis of HI without CD. Of the 44 children with symptoms of CD, 33 showed a predominance of symptoms of HI on the symptoms of CD, while the rest of the children (11/78; 14 %) had a prevalence of symptoms of CD on the symptoms of HI. Only 26 of 78 children in this group (33 %) did not meet further criteria for attention deficit.

The d2 test (Brickenkamp 1997) is a measure of attention, particularly visual attention. d2 measures processing speed, rule compliance and quality of performance, allowing for a neuropsychological estimation of individual attention and concentration performance, by quantification of two scoring keys: errors of omission and errors of commission. The test has been fully validated and includes extensive norms according to age, sex and education.

The CDI (Kovacs 1992) is a self-report assessment of depression for children whose two subscales (negative mood and negative self-esteem) consist of the items that are most unique to depression and least related to anxiety. For defining subgroups, we considered the sum of both subscales, with a cut-off of >17 points considered pathological.

All children were evaluated using an abbreviated intelligence test as a screening cognitive ability [KBIT (Kaufman and Kaufman 1996)] and also completed the Spanish version of the sleep diary of the National Sleep Foundation for 1 week, and the ADHD group completed the diary once again after the treatment.

Written informed consent was obtained from all parents and from children aged ≥12 years, and informed assent was obtained from all participants. No control subject was treated with any drug for ethical reasons, and only one assessment was made. The study design and outcome variables were approved by the Hospital Ethics Committee and the Health Research Fund of Spanish Ministry of Science and Innovation.

The exclusion criteria were (1) KBIT <85, (2) pre-existing or actual treatment for epilepsy, (3) other treatments for ADHD or other conditions and (4) revocation of previous informed consent.

The somatometric characteristics, vital signs and haematological and biochemical data from the study groups are provided in Table 1.

**Treatment** The only drug used in the study was prolonged release methylphenidate (PRMPH, OROS formulation), initially at 0.5 mg/kg/day. The dosage was adjusted according to function of response and tolerance to treatment (absence of adverse symptomatology). The mean initial dose of

**Table 1** Somatometrics, vital signs as well as haematological, biochemical and sleep data for the study groups at inclusion in the protocol

	Control (n=41)	ADHD (n=107)	Statistics	
			t	p
Age (years)	10.22±2.58	9.39±2.5	1.81	0.07
Sex (M/F)	30/11	85/22	χ <sup>2</sup> =0.67	0.41
Height (m)	1.47±0.18	1.37±0.17	3.06	0.001**
Weight (kg)	44.179±15.14	36.50±15.35	2.39	0.003**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.8±4.14	18.8±4.23	1.14	0.254
HR (bpm)	79.81±12.96	78.94±10.63	0.37	0.71
SBP (mmHg)	105.42±13.80	101.60±13.56	1.41	0.16
DBP (mmHg)	64.11±8.57	64.607±13.27	0.241	0.81
Hb (g/L)	13.87±1.02	13.94±0.78	0.40	0.69
Hct (%)	39.18±2.40	39.63±6.42	0.39	0.70
MCV (fl)	78.16±8.90	78.84±8.95	0.37	0.71
Iron (mg%)	84.68±29.76	85.29±31.27	0.10	0.92
Ferritin (ng/L)	38.12±13.53	42.05±19.74	1.07	0.29
TSH (uIU/L)	2.44±1.26	2.93±1.374	1.77	0.08
SOD	None	30 (23.07 %)	–	–
Enuresis	None	16 (12.30 %)	–	–
KBIT score	107.88±12.29	103.99±11.23	0.777	0.210

Data are expressed as mean±SD

M male, F female, BMI body mass index, HR heart rate, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, t t test for unrelated samples, SOD sleep onset delay (<60 min in all subjects), MCV mean corpuscular volume, TSH thyroid-stimulating hormone, KBIT combined punctuation of the Kaufman abbreviated intelligence test

\*\* p<0.01

methylphenidate was 25.81±10.35 mg, and the final dose at the time of the second evaluation was 31.85±10.68 mg. At inclusion, all patients were naïve of any medication, and no other treatment (pharmacological or psychological) was administered before conclusion of the protocol.

**Measurements** None of the samples were obtained in the presence of an acute or severe illness. Blood samples were taken at 20:00 and 09:00 hours the following day. In the ADHD group, after 4.61±2.29 months of daily methylphenidate administered early in the morning, the identical study protocol was repeated. Serum was separated into 0.5-mL aliquots for freezing at -30 °C until analysis.

#### Analytical method

DHEA was measured using the RIA Kit DSL-8900 (Catalog Number: DSL-8900) with a detection range of 0.2–30 ng/mL and a sensitivity of 0.01 ng/mL. For human ALLOP, we used an ELISA kit (E91963Hu, USCN), which has a detection range between 1.23 and 100 ng/mL and a minimum detectable dose (sensitivity) of less than 0.44 ng/mL.



## Statistical method

To achieve the objectives of the study, factorial analyses were conducted as described below. For comparisons between EDAH and CDI scores (ordinal variables), Wilcoxon signed-rank tests (paired samples) were used for inferential statistics. For comparisons between patients (cases) and each variable in the study, the factors in the factorial models were as follows: (a) subtype with two categories (PAD and PHI/CD subtypes); (b) patients, nested in subtypes and subgroups (CDI); (c) hour, with two categories (day and night), and crossed with subtype; and (d) time, with two levels before and after treatment. This factor was a crossed factor with subtype and hour. Subtype, hour and time were fixed effects factors, and patients was a random effects factor. Comparisons between cases and controls were performed because there was only one measure for controls using the same analysis repeated in two different situations, which are as follows: baseline in cases compared with controls and after treatment in cases compared with controls. The factorial model had the following three factors: (1) group with three categories (controls, PAD and PHI/CD), (2) subjects (controls and patients) nested in groups and patients nested in CDI subgroups and (3) hour, with two categories (day and night) that was crossed with group. Group and hour were fixed effects factors, and subjects were a random effects factor. For both types of comparisons, an ANOVA table was built, and higher interactions were determined. If these were significant, multiple pairwise comparisons were made using Bonferroni correction, and if not, these corrections were applied to the principal effects in the table. The experimental quantities for these comparisons were not “*t*” as expected, because we have used “*z*”, the normal approximations for “*t*”, because of global sample sizes. The analyses reported were crude analyses, and adjusted analyses by age and gender were carried out using ANCOVA methodology. In all cases, the interactions were studied for levels below 0.15, and the latest comparisons were considered significant at  $p < 0.05$  after applying the penalty provided by the correction. When analysing the variances in different groups, homogeneous transformations were carried out on data using natural logarithm to achieve uniformity. We used the statistical package Stata 12.0 for all analyses.

## Results

The mean height and weight was significantly higher in the control group, in part due to the slightly higher mean age than that noted in the ADHD group, without differences in BMI (Table 1). After treatment, the increase in height for patients was unaffected, while weight decreased, which was expected and previously reported (Molina-Carballo et al. 2013). There were no significant changes in the vital signs or the haematological/biochemical variables measured.

Table 2 shows clinical course data (EDAH, d2 and CDI scores) for the ADHD group, separated into diagnostic subtypes. Although not significantly different, the incidence of depressive symptoms was 20.7 and 24.4 % in the PAD and PHI/CD subtypes, respectively, and was more common between girls than boys (34.8 vs. 20.2 %, respectively, in the whole ADHD sample). More than 80 % had improvement in parent evaluation data after methylphenidate, with almost one third of participants reporting scores on patient evaluation data that were similar to those of control subjects.

## Allopregnanolone

*Comparisons between groups and subtypes* At baseline, children with ADHD ( $12.9 \pm 10.63$  ng/ml) had significantly ( $z = 2.15$ ,  $p = 0.023$ ) lower concentrations of ALLOP than the control children ( $14.64 \pm 10.9$  ng/ml). After adjusting for age and gender, these significant differences were erased. In both the control group and the ADHD group, there was no daily fluctuation in ALLOP concentration. Only slightly higher ALLOP values were found in the morning than in the evening in the control group ( $14.64 \pm 10.9$  vs.  $10.84 \pm 4.67$  ng/ml).

There were no differences in the baseline ALLOP levels between the control group and ADHD subtype groups as well as between control group and ADHD subtypes when subdivided according to the presence or absence of depressive symptomatology. This is also true when comparing daily fluctuations of ALLOP levels between subtypes/subgroups, with the exception of significant day/night differences in PHI/CD patients with depressive symptoms, due to both high morning values, with the lowest ALLOP values occurring at night ( $z = 3.52$ ,  $p = 0.0004$ ).

*ALLOP response in whole ADHD group* After treatment, ALLOP levels showed a very significant increase both in the morning ( $z = 3.49$ ,  $p < 0.00001$ ) and at night ( $z = 2.6$ ,  $p = 0.0093$ ), without significant differences in the response between the day and night, except for ADHD children without depressive symptomatology due to a much higher morning response than at night ( $z = 2.03$ ,  $p = 0.04$ ) in this subgroup. The absence of depressive symptoms was indicative of high ALLOP increases after methylphenidate ( $z = 3.03$ ,  $p = 0.025$ , vs. the presence of depressive symptoms).

*ALLOP response by ADHD subtypes* ALLOP response (Table 3) was very different between the PAD and PHI/CD subtypes, with a very significant increase in ALLOP only for the PAD subtype without depressive symptomatology, both during the day ( $z = 5.02$ ,  $p < 0.00001$ ) and at night ( $z = 2.64$ ,  $p = 0.0083$ ) (Fig. 1), without significant differences in levels between day and night. The presence of depressive symptomatology completely erased and even induced an opposite

**Table 2** Mean and standard deviations for the EDAH scale, d2 and CDI scores for the control group and for the ADHD subgroup at study inclusion

Test	Score	Control group	ADHD group								
			PAD subtype					PHI/CD subtype			
			Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Statistics <sup>a</sup>		Mean±SD	Mean±SD	Statistics <sup>a</sup>	
						Baseline	Post-PRMPH			Z	Sig
EDAH scale	AD	3.75±3.13	11.07±1.49	8.67±3.01	-2.672	0.008	10.33±2.94	8.72±2.9	-4.244	<0.001	
	H	4.08±2.73	5.59±2.51	5.83±2.55	-0.287	NS	10.44±2.73	8.18±2.95	-4.852	<0.001	
	CD	5.11±3.26	6.89±3.18	7.39±5.81	0.687	NS	15.81±4.93	12.26±5.08	-4.217	<0.001	
	AD+H	7.83±4.70	16.76±2.24	14.5±4.18	-1.699	NS	20.75±4.42	16.84±5.19	-5.035	<0.001	
	Global	12.94±6.50	23.56±4.46	21.89±8.75	-1.166	NS	36.56±7.74	29.14±9.46	-4.889	<0.001	
d2 (attention test)	O	15.39±17.98	17.57±23.33	22.50±42.99	-0.314	NS	16.09±23.59	8.94±12.38	-1.609	NS	
	C	9.43±13.94	15.96±18.84	11.89±27.47	-1.891	0.059	15.06±22.95	10.28±17.17	-2.566	0.01	
	CON	123±41.56	83.61±34.92	111.1±47.48	2.586	0.01	88.59±39.79	117.21±52.4	4.195	<0.001	
	Total	323.11±82.58	242.8±79.74	303.7±84.87	2.949	0.003	247.68±77.22	300.96±93.8	4.328	<0.001	
CDI	NM	2.38±2.28	4.56±4.29	4.11±3.23	-0.666	NS	5.54±3.68	5.91±6.07	-2.591	0.01	
	NSE	4.47±3.32	7.89±4.08	7.00±3.25	-1.720	NS	7.99±3.26	7.12±3.16	-3.463	0.001	
	Total	6.85±5.06	12.44±7.30	11.11±6.12	-1.930	0.054	13.44±6.24	12.33±7.80	-3.476	0.001	

EDAH Spanish acronym for the evaluation of deficit of attention and hyperactivity scale, AD attention deficit, H hyperactivity, CD conduct disorder, O number of omissions, C number of commissions, CON concentration score, NM value of the “negative mood” subscale of the Childhood Depression Inventory, CDI Childhood Depression Inventory, NSE value of the “negative self-esteem” subscale of the CDI, Z Z value on the Wilcoxon signed-rank test, NS not significant, PRMPH prolonged release methylphenidate

<sup>a</sup> Statistical comparison in the ADHD subgroup between baseline and post-PRMPH data

response of ALLOP to methylphenidate in PAD-ADHD children.

In addition, in the PHI/CD subtype without depressive symptoms, there were slight non-significant morning increases in ALLOP levels after methylphenidate ( $p=0.054$ ), with no change at night.

In contrast, both ADHD subtypes with depressive symptoms showed a decrease in morning ALLOP concentration, which was significant only for the PHI/CD subtype ( $p=0.04$ ) with a slight non-significant increase at night only for the PHI/CD subtype (Table 3).

#### Dehydroepiandrosterone

**Comparisons between groups and subtypes** DHEA concentrations were higher in the control group (day,  $6.43±6.78$  ng/ml; night,  $4.34±3.03$  ng/ml) with significant differences in the ADHD group for both daily comparisons ( $z=13.57$ ,  $p<0.001$ , during the day, and  $z=10.6$ ,  $p<0.001$ , during the night), although these differences disappeared after adjustment.

Adjusted DHEA levels showed a significant daily variation with greater concentrations in the morning in both study groups ( $z=-2.12$ ,  $p=0.034$ , for control group;  $z=2.2$ ,  $p=0.027$ , for ADHD group).

Baseline comparisons of the means of the control group with ADHD-subtype groups (PAD, day/night,  $5.48±4.63/3.6$

$±3.04$  ng/ml vs. PHI/CD, day/night,  $4.5±4.79/3.71±2.86$  ng/ml) showed no differences in DHEA concentration between control group vs. PAD subtype, nor between PAD vs. PHI/CD and only a non-significantly greater value of DHEA in control group vs. PHI/CD subtype ( $p=0.07$ ).

**DHEA response for the entire ADHD group** For the entire ADHD group, methylphenidate treatment did not induce any changes in DHEA concentrations, during the day (before vs. after,  $4.76±4.74$  vs.  $5.17±6.82$  ng/ml) or at night ( $3.68±2.89$  vs.  $3.59±2.83$  ng/ml); thus, the high, significant morning predominance persisted ( $z=2.85$ ,  $p=0.004$ ).

**DHEA response by ADHD subtypes** DHEA response to methylphenidate was not different between ADHD subtypes (PAD, day/night,  $4.71±3.07/3.49±1.74$  ng/ml vs. PHI/CD, day/night,  $5.31±7.62/3.62±3.12$  ng/ml), although DHEA in the PAD subtype tended to decrease, while the mean value of DHEA in the PHI/CD subtype tended to increase. Methylphenidate treatment induced the highest differences between day and night levels ( $z=3.72$ ,  $p=0.0002$ ).

The response of DHEA to methylphenidate in ADHD subtypes showed no significant differences based on depressive symptoms, both in the morning and at night (Fig. 2). This absence of significant differences between the two subgroups prevented multiple pairwise comparisons. The mean±SD

**Table 3** Allopregnanolone and dehydroepiandrosterone values both before and after prolonged release methylphenidate (PRMPH) in ADHD subtypes as a function of the absence/presence of depressive symptomatology (DS)

Group	<i>n</i> = 148	Allopregnanolone						
		Depressive symptomatology			After PRMPH			
Depressive symptomatology								
Baseline								
DS	No ( <i>n</i> = 123)		Yes ( <i>n</i> = 25)		No ( <i>n</i> = 82)		Yes ( <i>n</i> = 25)	
	<i>D</i>	<i>N</i>	<i>D</i>	<i>N</i>	<i>D</i>	<i>N</i>	<i>D</i>	<i>N</i>
CG	41	13.84 ± 10.53	10.84 ± 8.81	—	—	—	—	—
ADHD <sup>abc</sup>	23	12.67 ± 6.22	13.33 ± 10.23	8.8 ± 3.6	8.1 ± 6.33	27.26 ± 12.90 <sup>d</sup>	21.46 ± 15.05 <sup>e</sup>	7.23 ± 1.40
PHI/CD	59	13.00 ± 14.00	12.52 ± 10.31	15.08 ± 9.01	8.95 ± 5.38	15.75 ± 8.94	14.04 ± 11.88	8.89 ± 3.82 <sup>f</sup>
Group	Dehydroepiandrosterone		Allopregnanolone					
	Depressive symptomatology							
Baseline								
No ( <i>n</i> = 123)	Yes ( <i>n</i> = 25)		No ( <i>n</i> = 82)		Yes ( <i>n</i> = 25)			
	<i>D</i>	<i>N</i>	<i>D</i>	<i>N</i>	<i>D</i>	<i>N</i>	<i>D</i>	<i>N</i>
CG	6.43 ± 6.78	4.34 ± 3.03	—	—	—	—	—	—
ADHD <sup>abc</sup>	5.94 ± 5.16	3.88 ± 3.35	3.78 ± 1.65	2.51 ± 0.94	5.47 ± 3.00	3.81 ± 1.79	2.38 ± 2.62	2.05 ± 0.82
	4.24 ± 4.67	3.51 ± 1.58	6.18 ± 5.99	4.74 ± 5.23	4.89 ± 6.31	3.52 ± 2.86	7.74 ± 11.46	4.00 ± 4.00

Values are means (standard deviation). Statistical significances shown are obtained after analysis adjusted by age and sex

CG control group, *PHD* predominantly attention deficit subtype, *PHI/CD* predominantly hyperactive-impulsive/conduct disorder subtype

<sup>a</sup> Day/night fluctuation: *z* = -2.12, *p* = 0.034, vs. day control group

<sup>b</sup> Day/night fluctuation: *z* = 2.85, *p* = 0.004, for baseline whole ADHD group

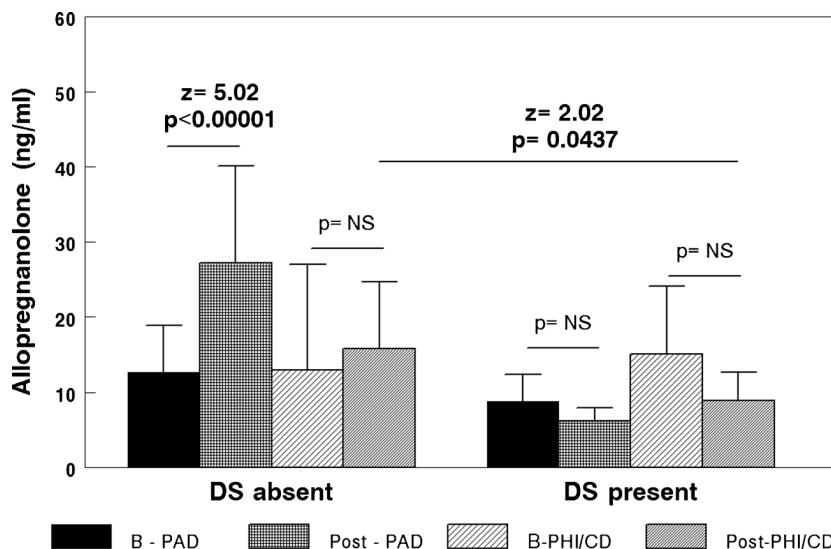
<sup>c</sup> Day/night fluctuation: *z* = 3.72, *p* = 0.0002, for whole ADHD group post-PRMPH

<sup>d</sup> *z* = 5.02, *p* < 0.00001, vs. PAD day

<sup>e</sup> *z* = 2.64, *p* = 0.0083, vs. PDA night

<sup>f</sup> *z* = 2.02, *p* = 0.0437, vs. PHI/CD day with depressive symptomatology

**Fig. 1** Comparison of morning allopregnanolone serum levels between ADHD subtypes (baseline and after chronic treatment with prolonged release methylphenidate) with respect to the presence or absence of depressive symptoms. *DS* depressive symptomatology, *PAD* predominantly attention deficit subtype, *PHI/CD* predominantly hyperactive–impulsive/conduct disorder subtype, *B* baseline, *Post* post-PRMPH



values of each subtype and subgroup (Table 3) suggest a trend toward different baseline levels and an opposite response between subgroups. At baseline, the PAD subtype had lower DHEA concentrations, with higher baseline DHEA values for the PHI/CD subtype, both in the presence of depressive symptoms. The response to methylphenidate also seemed to be different, with a decrease in DHEA for both subgroups of the PAD subtype, and an increase in both subgroups of the PHI/CD subtype. The highest DHEA levels were observed in the presence of depressive symptoms.

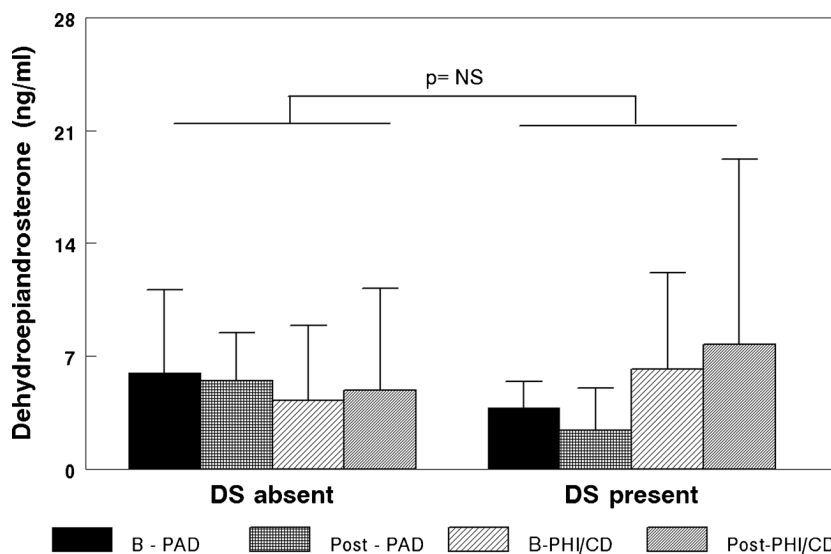
**Discussion**

Our study is the first to report ALLOP concentrations among children diagnosed with ADHD, both before and after chronic prolonged release methylphenidate treatment. In addition, we

report data for DHEA, which expands the data already published on this neurosteroid (Maayan et al. 2003; van Goozen et al. 2000; Wang et al. 2011). Very few clinical investigations have associated the behaviour of these neurosteroids in children (Fadalti et al. 1999; Grosso et al. 2011; Predieri et al. 2007). Our data reinforce the need to quantify ADHD comorbidities, since this can help to better define the profile of the patient and thus adapt the treatment protocol to the patient's needs and to reformulate the family expectations.

Levels of both neurosteroids were higher in the control group; however, levels of ALLOP stayed higher after adjusting for age and gender only when compared to those of ADHD group without depressive symptoms, while the difference in DHEA levels disappeared after adjusted analysis. Our data indicate that fewer ADHD symptoms (EDAH scale) and fewer depressive symptoms (CDI) after methylphenidate may be related in part to the neuroendocrine changes

**Fig. 2** Comparison of morning dehydroepiandrosterone values between ADHD subtypes (baseline and after chronic treatment with prolonged release methylphenidate) with respect to the presence or absence of depressive symptoms. *DS* depressive symptomatology, *PAD* predominantly attention deficit subtype, *PHI/CD* predominantly hyperactive–impulsive/conduct disorder subtype, *B* baseline, *Post* post-PRMPH



documented in this study. In addition, subtle changes in the daily fluctuations and concentrations of these and other mediators of both serotonin and melatonin (Molina-Carballo et al. 2013) may contribute to marked clinical improvement in the key symptoms of ADHD.

ALLOP is one of the endogenous regulators of seizure susceptibility, anxiety, and stress (Amin et al. 2006; Molina-Carballo et al. 2007; Pluchino et al. 2009). As ALLOP increases during puberty (Predieri et al. 2007), the increasing incidence of depressive symptoms with age might be related to the slightly higher (non-significant) ALLOP levels in our ADHD patients with co-morbid depressive symptomatology or, alternatively, to the increasing incidence of the PAD subtype with increasing age. Both hypotheses are unlikely because depression has been associated with lower levels of ALLOP and to blunted ALLOP responses to stress (Girdler and Klatzkin 2007), and our PAD patients had the lowest ALLOP values. Reports on ALLOP levels in depression are partially consistent with our data because in the presence of depressive symptoms, ALLOP concentrations seem to be different between ADHD subtypes. Only the PAD subtype with depressive symptoms had a lower baseline concentration of ALLOP and a decreased level of ALLOP (but not a blunted) in response to methylphenidate appeared to occur in the PHI/CD subtype and in both subtypes in the presence of depressive symptomatology (DS). The decrease in ALLOP in response to methylphenidate was statistically significant for only the PHI/CD subtype with DS.

Although ALLOP levels have been reported to be low during depressive episodes (Miller and Miller 2001), during euthymia, plasma concentrations of ALLOP in women with bipolar disorders (BPDs) are elevated compared to healthy controls and women with major depressive disorder (MDD) (Bessa et al. 2009). Our patients with PHI/CD subtype had baseline ALLOP levels very similar to the control group irrespective of the presence/absence of depressive symptoms. Methylphenidate induces a very significant increase in the concentration of ALLOP in PAD patients without co-morbid depressive symptoms only.

A decrease in brain ALLOP is associated with induced aggressive behaviour, and ALLOP administration has been implicated in suppressing irritability, which is a component of mood elevation in bipolar disorder (Pinna et al. 2005). Johannson et al. (2011) found that in males with bipolar disorder, progesterone concentrations were lower in those who had shown manic/hypomanic irritability compared with non-irritable patients. BPD and ADHD share risk factors, distinct subtypes and weak causal relationships, and for many researchers, type I BPD plus co-morbid ADHD is a distinct familial subtype of either type I BP disorder or ADHD (Biederman et al. 2013) because a bidirectional and robust co-morbidity between paediatric bipolar disorder and ADHD has been documented. On average, 62 % of patients with BPD

also meet criteria for ADHD. The co-occurrence of ADHD and BPD is associated with poorer global functioning, greater symptom severity and additional co-morbidity than for either disorder individually (Kowatch et al. 2005).

Similar to other neuroendocrine mediators (Muñoz-Hoyos et al. 2011) while neurosteroid increases in response to stress are adaptive in the short term, animal models of chronic stress and depression found lower brain and plasma neurosteroid concentrations and alterations in neurosteroid responses to acute stressors. These results are consistent with ours related to low basal neurosteroid levels with the absence of an adequate response to stimulus (i.e. decreases in ALLOP to methylphenidate in the PAD-ADHD subtype if a co-morbid condition such as depression exists). This failure to mount an appropriate ALLOP response to stress may reflect the price of repeated biological adaptations to increased life stress, and altered ALLOP stress responsivity may also contribute to the dysregulation observed in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in depression (Girdler and Klatzkin 2007). The effect of ALLOP on dopamine release in the prefrontal cortex may play a role in connecting the change in ALLOP concentrations and an altered emotional state (George et al. 2010).

It has been suggested that ALLOP, which has biphasic effects at low concentrations, potentiates an anxiogenic effect on patients, whereas higher ALLOP concentrations decrease this effect and show beneficial, calming properties. A subset of treated ADHD children also experience negative mood symptoms, and the neuroendocrine basis of this paradoxical effect is unclear. The dual and opposite changes in neurosteroids reported in this study may account for some of these paradoxical effects. ALLOP treatment in women increased the activity in the amygdala in a similar way to the changes observed during anxiety reactions (Andreen et al. 2009).

The male bias in the prevalence of ADHD may be related to steroid sulfatase, an enzyme encoded by an X-linked gene responsible for the synthesis of DHEA from DHEA-S (Brookes et al. 2008). Similar to our data, experimental (Trent et al. 2013) and clinical studies (Strous et al. 2001) have reported significant inverse correlations between clinical symptomatology (in particular, hyperactivity symptomatology) and DHEA levels. In addition, morning DHEA salivary levels were correlated with composite scores of distractibility and impulsivity on continuous performance test. All these papers conclude that DHEA, as well as other neurosteroids, may be a biological laboratory marker for ADHD (Wang et al. 2011).

Neurosteroid homeostasis may be critical for normal cognitive development (Yang et al. 2009), neurocognitive performance (Galderisi et al. 2003) and physiological reorganisation of grey and white matter during human puberty and adolescence. The synthesis of brain neurosteroids declines with age,

during stressful conditions, and in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. Lowered levels of “counter-regulatory” ALLOP and DHEA contribute to the development of diminished neurotrophic activity and accelerated cell ageing (Wolkowitz et al. 2011).

ALLOP and DHEA stimulate HPA axis activity, thus inducing corticotropin-releasing hormone and/or arginine vasopressin synthesis. These neurosteroids induce rapid effects, likely via neurotransmitter receptors and the delayed effects perhaps after being metabolised to other neuroactive steroids. In addition to the stimulation of the HPA axis, some neurosteroids have antidepressant effects (Evans et al. 2012), which could be mediated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and could partially explain the trophic properties of these molecules (Naert et al. 2007). These trophic effects (Nakao et al. 2011) might be mediated in part by changes in the levels of the neurosteroids observed in this study. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies in children and adults with ADHD suggests that the use of stimulant medication may help patients progressively attenuate their developmental delay as they get older and may be associated with the normalisation of structural abnormalities in ADHD (Hart et al. 2013).

Regarding the daily fluctuation in both neurosteroid values that we analysed, there was an absence of daily changes for ALLOP and significant day/night alterations, with higher DHEA morning values, which were more significant after treatment. Such changes implicate DHEA in the physiology of the circadian rhythm related to alertness/activity to greater extent than ALLOP.

Our study, although with an open design and lack of randomization, reports objective neuroendocrine measures of response after chronic treatment. Other limitations includes the following: (1) a smaller control group that is largely composed of the siblings of the patients, because a control group exclusively consisting of unrelated healthy children might have resulted in even higher clinical and neurosteroid differences than those we report; (2) a low number of females, adolescents and patients belonging to the PAD subtype; and (3) a large proportion of ADHD children with co-morbid CD. Similar studies involving homogeneous groups of patients in terms of age, gender and co-morbidities, together with the quantification of different neurosteroids or other neuroendocrine mediators, along with a more precise estimation of the adherence to treatment, might contribute to defining biomarkers of the disorder and its co-morbidities.

In summary, our study suggests that ALLOP and DHEA may participate both in the pathogenesis of ADHD and in the therapeutic effects of methylphenidate. The differential response of ALLOP and DHEA to methylphenidate is consistent with experimental data that suggest the dissociation of effects of pharmacologic manipulations on attention and impulse control (Davies et al. 2009) and may be a disease marker

for the inattentive type with respect to ALLOP and of the hyperactive type with respect to DHEA. Our results support the future clinical trials with drugs which may increase these neuroendocrine mediators with a good clinical profile.

**Acknowledgments** Funding for this study was provided by the Health Research Fund (FIS; Spanish Ministry of Science and Innovation), FIS-PI07-0603; the FIS had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. We wish to thank to Ms. Puri Ubago-Corpas for her entire supervision and support.

**Conflict of interest** All of the researchers declare that they have no conflicts of interest.

## References

- American Psychiatric Association (2002) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Masson, Barcelona
- Amin Z, Mason GF, Cavus I, Krystal JH, Rothman DL, Epperson CN (2006) The interaction of neuroactive steroids and GABA in the development of neuropsychiatric disorders in women. *Pharmacol Biochem Behav* 84:635–643
- Andreen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernandez G, Backstrom T (2009) Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology* 34:1121–1132
- Barkley RA (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121:65–94
- Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, Almeida OF, Sousa N (2009) The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 14(764–73):739
- Biederman J, Faraone SV, Petty C, Martelon M, Woodworth KY, Wozniak J (2013) Further evidence that pediatric-onset bipolar disorder comorbid with ADHD represents a distinct subtype: results from a large controlled family study. *J Psychiat Res* 47:15–22
- Brickenkamp R (1997) D2, Test de Atención. Adaptación Española. TEA ediciones, Madrid
- Brookes KJ, Hawi Z, Kirley A, Barry E, Gill M, Kent L (2008) Association of the steroid sulfatase (STS) gene with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1531–1535
- Charalampopoulos I, Dermizaki E, Vardouli L, Tsatsanis C, Stourmaras C, Margioris AN, Gravanis A (2005) Dehydroepiandrosterone sulfate and allopregnanolone directly stimulate catecholamine production via induction of tyrosine hydroxylase and secretion by affecting actin polymerization. *Endocrinology* 146:3309–3318
- Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A (2008) Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab* 19:300–307
- Compagnone NA, Mellon SH (2000) Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* 21:1–56
- Connor DF, Ford JD (2012) Comorbid symptom severity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a clinical study. *J Clin Psychiatry* 73: 711–717
- Davies W, Humby T, Kong W, Otter T, Burgoyne PS, Wilkinson LS (2009) Converging pharmacological and genetic evidence indicates a role for steroid sulfatase in attention. *Biol Psychiatry* 66:360–367

- Evans J, Sun Y, McGregor A, Connor B (2012) Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology* 63:1315–1326
- Fadalti M, Petraglia F, Luisi S, Bernardi F, Casarosa E, Ferrari E, Luisi M, Saggese G, Genazzani AR, Bernasconi S (1999) Changes of serum allopregnanolone levels in the first 2 years of life and during pubertal development. *Pediatr Res* 46:323–327
- Farré-Riba A, Narbona J (1997) Escalas de Conners en la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad: nuevo estudio factorial en niños españoles. *Rev Neurol* 25:200–204
- Galderisi S, Mucci A, Monteleone P, Sorrentino D, Piegari G, Maj M (2003) Neurocognitive functioning in subjects with eating disorders: the influence of neuroactive steroids. *Biol Psychiatry* 53:921–927
- George O, Vallee M, Vitiello S, Le MM, Piazza PV, Mayo W (2010) Low brain allopregnanolone levels mediate flattened circadian activity associated with memory impairments in aged rats. *Biol Psychiatry* 68:956–963
- Girdler SS, Klatzkin R (2007) Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders. *Pharmacol Ther* 116:125–139
- Grosso S, Luisi S, Mostardini R, Matera M, Barlocco EG, Casarosa E, Balestri P, Petraglia F (2011) Circulating levels of allopregnanolone, a neuroactive steroid, and leptin during treatment with valproic acid in children with epilepsy. *Neuroendocrinology* 93:159–164
- Gupta R, Kar BR (2009) Development of attentional processes in ADHD and normal children. *Prog Brain Res* 176:259–276
- Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K (2013) Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 70:185–198
- Jagasia R, Steib K, Englberger E, Herold S, Faus-Kessler T, Saxe M, Gage FH, Song H, Lie DC (2009) GABA-cAMP response element-binding protein signaling regulates maturation and survival of newly generated neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 29:7966–7977
- Johansson AG, Nikamo P, Schalling M, Landen M (2011) AKR1C4 gene variant associated with low euthymic serum progesterone and a history of mood irritability in males with bipolar disorder. *J Affect Disord* 133:346–351
- Kaufman AS, Kaufman ND (1996) KBIT. Test breve de inteligencia de Kaufmann. TEA ediciones, Madrid
- Kovacs M (1992) Manual for the children's depression inventory. Multi-Health Systems, North Tonawanda, NJ
- Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL (2005) Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 7:483–496
- Kretschmer BD (1999) Modulation of the mesolimbic dopamine system by glutamate: role of NMDA receptors. *J Neurochem* 73:839–848
- Maayan R, Yoran-Hegesh R, Strous R, Nechmad A, Averbuch E, Weizman A, Spivak B (2003) Three-month treatment course of methylphenidate increases plasma levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 48:111–115
- Matthews M, Nigg JT, Fair DA (2013) Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 1–32. doi:10.1007/7854\_2013\_249
- Miller MN, Miller BE (2001) Premenstrual exacerbations of mood disorders. *Psychopharmacol Bull* 35:135–149
- Moghaddam B, Roth RH, Bunney BS (1990) Characterization of dopamine release in the rat medial prefrontal cortex as assessed by *in vivo* microdialysis: comparison to the striatum. *Neuroscience* 36:669–676
- Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Uberos-Fernández J, Moreno-Madrid F, Acuña-Castroviejo D (2007) Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics* 38:122–125
- Molina-Carballo A, Naranjo-Gómez A, Uberos J, Justicia-Martínez F, Ruiz-Ramos MJ, Cubero-Millán ML, Contreras-Chova F, Augustin-Morales MC, Khaldy-Belkadi H, Muñoz-Hoyos A (2013) Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronise biological rhythms in children with ADHD. *J Psychiat Res* 47:377–383
- Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Augustin-Morales MC, Contreras-Chova F, Naranjo-Gómez A, Justicia-Martínez F, Uberos-Fernández J (2011) Psychological dwarfism: psychopathological and putative neuroendocrine markers. *Psychiat Res* 188:96–101
- Naert G, Maurice T, Tapia-Arancibia L, Givalois L (2007) Neuroactive steroids modulate HPA axis activity and cerebral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in adult male rats. *Psychoneuroendocrinology* 32:1062–1078
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D (2011) Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 168:1154–1163
- Nigg JT (2005) Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 57:1424–1435
- Nigg JT, Casey BJ (2005) An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 17:785–806
- Pinna G, Costa E, Guidotti A (2005) Changes in brain testosterone and allopregnanolone biosynthesis elicit aggressive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:2135–2140
- Pluchino N, Cubeddu A, Giannini A, Merlini S, Cela V, Angioni S, Genazzani AR (2009) Progestogens and brain: an update. *Maturitas* 62:349–355
- Predieri B, Luisi S, Casarosa E, De SM, Balli F, Bernasconi S, Rossi M, Petraglia F, Iughetti L (2007) High basal serum allopregnanolone levels in overweight girls. *Int J Obes (Lond)* 31:543–549
- Puia G, Gullo F, Dossi E, Lecchi M, Wanke E (2012) Novel modulatory effects of neurosteroids and benzodiazepines on excitatory and inhibitory neurons excitability: a multi-electrode array recording study. *Front Neural Circuits* 6:94
- Sánchez CR, Ramos C, Díaz F, Simón M (2010) Validación de la escala de evaluación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (EDAH) en población adolescente. *Rev Neurol* 50:283–290
- Strous RD, Spivak B, Yoran-Hegesh R, Maayan R, Averbuch E, Kotler M, Mester R, Weizman A (2001) Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4:259–264
- Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT (2011) Dehydroepiandrosterone (DHEA)—a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 8:2960–2982
- Trent S, Dean R, Veit B, Cassano T, Bedse G, Ojarikre OA, Humby T, Davies W (2013) Biological mechanisms associated with increased perseveration and hyperactivity in a genetic mouse model of neurodevelopmental disorder. *Psychoneuroendocrinology* 38:1370–1380
- van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J (2012) Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 36:1093–1106
- van Goozen SH, van den Ban E, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Thijssen JH, van Engeland H (2000) Increased adrenal androgen functioning in children with oppositional defiant disorder: a comparison with psychiatric and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1446–1451
- Wang LJ, Hsiao CC, Huang YS, Chiang YL, Ree SC, Chen YC, Wu YW, Wu CC, Shang ZY, Chen CK (2011) Association of salivary dehydroepiandrosterone levels and symptoms in patients with attention

- deficit hyperactivity disorder during six months of treatment with methylphenidate. *Psychoneuroendocrinology* 36:1209–1216
- Wiltschko AB, Pettibone JR, Berke JD (2010) Opposite effects of stimulant and antipsychotic drugs on striatal fast-spiking interneurons. *Neuropsychopharmacology* 35:1261–1270
- Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH (2011) Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. *Dialogues Clin Neurosci* 13:25–39
- Yang SY, He XY, Olpin SE, Sutton VR, McMenamin J, Philipp M, Denman RB, Malik M (2009) Mental retardation linked to mutations in the HSD17B10 gene interfering with neurosteroid and isoleucine metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:14820–14824
- Zambrano-Sánchez E, Martínez-Cortés JA, Del Río-Carlos Y, Martínez-Wbaldo MD, Poblano A (2011) Identification of attention-deficit-hyperactivity disorder and conduct disorder in Mexican children by the scale of evaluation of deficit of attention and hyperactivity scale. *Psychiatry Res* 187:437–440
- Zheng P (2009) Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Prog Neurobiol* 89:134–152





El doctorando / The *doctoral candidate* [ **FUENSANTA JUSTICIA MARTÍNEZ** ] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [ **ANTONIO MOLINA CARBALLO y ANTONIO MUÑOZ HOYOS** ] *JOSÉ UBELOS FERNÁNDEZ*

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

*Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.*

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, 1 de septiembre de 2016

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / Signed

Firma / Signed