



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

TESIS DOCTORAL

“Metabolismo de los Indoles, eje cerebro-entérico y S100 β en el TDAH: modificaciones por Metilfenidato”

María Luisa Fernández López

Granada, Noviembre 2019

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Fernández López, María Luisa
ISBN: 978-84-1306-641-7
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63908>

Tesis Doctoral

Título:

**Metabolismo de los Indoles y eje cerebro-entérico en pacientes
pediátricos con Trastorno por Déficit de Atención con/sin
Hiperactividad: Modificaciones por Metilfenidato**

María Luisa Fernández López
Licenciada en Medicina

Granada, Noviembre 2019

Dirección y Certificaciones



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

CERTIFICA: Que **D^a MARÍA LUISA FERNÁNDEZ LÓPEZ**, Licenciada en Medicina, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL**, bajo mi dirección sobre el tema: **“Metabolismo de los Indoles y eje cerebro-entérico en pacientes pediátricos con Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad: Modificaciones por Metilfenidato”**, 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, Noviembre 2019



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

CERTIFICA: Que **D^a MARÍA LUISA FERNÁNDEZ LÓPEZ**, Licenciada en Medicina, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL**, bajo mi dirección sobre el tema: **“Metabolismo de los Indoles y eje cerebro-entérico en pacientes pediátricos con Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad: Modificaciones por Metilfenidato”**, 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, Noviembre 2019



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

CERTIFICA: Que **D^a MARÍA LUISA FERNÁNDEZ LÓPEZ**, Licenciada en Medicina, ha realizado su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL**, bajo mi dirección sobre el tema: **“Metabolismo de los Indoles y eje cerebro-entérico en pacientes pediátricos con Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad: Modificaciones por Metilfenidato”**, 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
En Granada, Noviembre 2019

Dedicatorias y Agradecimientos

Tras finalizar mi Tesis Doctoral es inevitable mirar hacia atrás y reflexionar sobre el camino largo y complicado pero a la vez lleno de alegrías por el que he podido vivir junto con un equipo fantástico, siempre de la mano de mi Director de Tesis Doctoral **Antonio Molina Carballo**, sin él nunca habría podido finalizar este trabajo, qué decir de lo excelente profesional y bellísima persona que gracias a su motivación, insistencia, ánimo, paciencia, esfuerzo, dedicación y constancia, me ha levantado casi todas las veces en las que me he podido venir abajo y siempre con una sonrisa. Antonio sabes lo importante que eres en mi tanto en la parcela profesional "mi padre de la ciencia" como en la personal.

Este trabajo empezó en mi segundo año de Residencia de Pediatría y sus áreas Específicas, ¿quién me iba a decir a mi qué iba a llegar este momento?. Una mañana recibo un mensaje de mi tutor de Residencia Antonio Molina porque quería reunirse conmigo para tratar "unas cosillas" y sí, me quería introducir en el fabuloso y fantástico mundo de la investigación, cuando me planteó mi posible trabajo de Tesis Doctoral, sentí que era el mío y rápidamente quería empezar a trabajar. A la siguiente mañana nos reunimos en el despacho de nuestro Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría **Antonio Muñoz Hoyos**, también Director y tutor de Tesis y ambos "Antonios" me enseñaron que para ser una buena Peditra no solamente me tenía que dedicar a la parte clínica y asistencial sino también a la investigación, mundo muy desconocido por mí. Gracias **Antonio Muñoz Hoyos**, por darme esta oportunidad, confiar en mi trabajo, sus palabras humanas y de ánimo en cada instante y por su papel como Tutor y Director de Tesis Doctoral.

Agradecer al **Dr. José Uberos Fernández**, todo lo aportado desde que inicié la residencia, transmitirme su capacidad investigadora y por su contribución en mi Tesis.

A todos mis compañeros que compartieron mi residencia (residentes, adjuntos, enfermeros, auxiliares, limpiadoras...) que pudieron ayudarme para formarme como Peditra y poder llevar este trabajo a cabo, de cada uno he podido aprender algo. Siempre recordaré vuestras muestras de cariño, ánimo y ayuda. Muchas gracias de verdad por participar en mi camino.

Gracias a las familias y niños que han podido hacer este estudio realidad.

Gracias a mis padres, **José Fernández Moreno y Dolores López Sánchez**, sin su esfuerzo y trabajo no habría podido cumplir mi primer sueño "SER MÉDICO", después preparame el MIR y conseguir la plaza de Pediatría y por supuesto llegar a estar hoy aquí; siempre guiándome, dándome consejos y ánimos.

Gracias a mi familia y en especial a mi hermano **José Carlos**, por tu cariño y estar siempre que te necesito.

A mi amigo, compañero de piso, marido y padre de mis dos hijos, **Antonio Soriano Moya**, por su gran apoyo incondicional desde que inició nuestra relación para que pudiese cumplir mis objetivos y sueños, siempre transmitiéndome su energía y viendo el lado positivo de las cosas.

Agradecer también al resto de familiares y amigos por su apoyo y ayuda siempre que los he necesitado y aportarme tanto....

Y a todas aquellas personas que en alguna ocasión me han dado la mano y han hecho posible que esté aquí ahora.

Contenido

Índice

Dirección y Certificaciones	v
Dedicatorias y Agradecimientos	xiii
Índice...	xviii
Tablas..	xxi
Figuras.	xxvii
Abreviaturas	xxxii
Resumen	xliii
1 INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 TDAH.....	3
1.1.1 Diagnóstico.....	9
1.1.2 Subtipos diagnósticos.	15
1.1.3 Etiología.....	16
1.1.4 Bases bioquímicas.	20
1.1.5 Patologías asociadas.	32
1.1.6 TDAH y otras Patologías.....	43
1.1.6.1 Enuresis.	43
1.1.6.2 Lesiones físicas.	43
1.1.6.3 Las sustancias de abuso.....	44
1.1.6.4 Las alteraciones alimentarias.....	44
1.1.6.5 Estilos de vida.....	45
1.1.7 Los padres de niños con TDAH.....	45
1.1.8 El TDAH y el colegio.	46
1.1.9 Tratamiento del TDAH.	46
1.1.10 Farmacológico.	48
1.1.11 Fármacos No estimulantes.....	59
1.1.12 Antidepresivos.....	61
1.1.13 Tratamiento no farmacológico.	62
1.1.13.2 Otros tratamientos	67
1.1.14 Futuro.....	70
1.1.15 Calidad de vida.....	71
1.2 Triptófano.....	72
1.3 Vía de las Quinureninas	75
1.3.1 Receptor Aril Hidrocarbonado.	80
1.4 Vía de los Indoles.....	88
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	93
2.1 Justificación.....	93
2.2. Objetivos	95
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	97
3.1 Material.	97
3.1.1 Selección de la Muestra.	97
3.1.2 Criterios de inclusión.	98
3.1.3 Criterios de exclusión.	104
3.2 Método.	105
3.2.1 Método clínico.	105
3.2.2 Tests psicométricos.	106
3.2.3 Tratamiento.	117

3.2.4	Método analítico.	118
3.2.5	Método estadístico.	119
3.2.6	Método bibliográfico.	131
3.2.7	Financiación.	135
4.	RESULTADOS	139
4.1	Estadística descriptiva.	139
4.1.1	Variables Clínicas.....	139
4.1.2	Variables Psicométricas.	143
4.1.2.2	Cuestionario de Depresión Infantil (CDI).....	144
4.1.3	Variables Bioquímicas.	153
4.2	Triptamina.	158
4.2.1	Comparaciones entre Grupos.	158
4.2.2	Comparaciones entre Subgrupos.....	160
4.2.3	Comparaciones entre Grupos TDAH.....	167
4.2.4	Comparaciones entre Subgrupos TDAH	171
4.2.5	Excreción en orina nocturna	174
4.3	Ácido Indoleacético.	184
4.3.1	Comparaciones por Subgrupos TDAH	191
4.3.2	Excreción en orina nocturna.	198
4.4	Ácido Indolpropiónico en suero.	205
4.4.1	Comparaciones entre Grupos.	205
4.4.2	Comparaciones entre Subgrupos.....	210
4.4.3	Comparaciones entre Grupos TDAH.....	218
4.4.4	Comparaciones por Subgrupos TDAH.....	224
4.5	Proteína sérica S100B.	232
4.5.1	Comparaciones entre Grupos.	232
4.5.2	Comparaciones por Subgrupos.....	235
4.5.3	Comparaciones entre Grupos TDAH.....	238
4.5.4	Comparaciones entre Subgrupos TDAH.	241
4.5.5	Comparaciones entre Subgrupos TDAH, por Síntomas Depresivos.	243
5.	DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	251
5.1	Datos Clínicos.....	251
5.2	Memoria cortical: El “cognito”.	255
5.3	Base neuroanatómica del TDAH.	261
5.4	Indoles.....	281
5.5	Integridad glial e inflamación: Proteína S100β.....	320
6.	CONCLUSIONES	331
7	BIBLIOGRAFÍA	337
	Respeto a los Derechos de Autor	369
	Indicios de Calidad	371

Tablas

Tabla 1.1 Diagnóstico diferencial y valoración de las comorbilidades en niños con TDAH

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

Tabla 1.3 Factores modificadores del efecto farmacológico

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

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

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

Tabla 4.8 Comparación de las puntuaciones de la escala EDAH, antes y después del tratamiento, clasificadas por el test de escrinin de capacidad cognitiva

-
- 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
- Tabla 4.10 Composición de los grupos control y de casos de TDAH
- Tabla 4.11 Distribución relativa de los grupos control y subgrupos TDAH
- Tabla 4.12 Distribución por sexos de la muestra de estudio
- Tabla 4.13 Distribución por sexos dentro de cada grupo de estudio
- Tabla 4.14 Distribución por sexos dentro de los subgrupos clínicos
- Tabla 4.15 Presencia de síntomas depresivos por subgrupos.
- Tabla 4.16 Presencia de síntomas depresivos por sexos dentro de los subgrupos clínicos
- Tabla 4.17 Edad por subgrupos: test t para dos muestras de varianzas desiguales
- Tabla 4.18 Anova de 1 vía para la edad, por subgrupo
- Tabla 4.19 Análisis de la varianza, edad por subgrupo.
- Tabla 4.20 Comparación de la edad (años) entre subgrupos TDAH (Bonferroni)
- Tabla 4.21 Edad por síntomas depresivos: Test T de dos muestras con varianzas desiguales
- Tabla 4.22 Triptamina: Concentración en suero, por Grupos.
- Tabla 4.23 Triptamina: Concentración en suero, por Subgrupos.
- Tabla 4.24 Triptamina: Concentración en suero, por Subgrupos, Basal noche.
- Tabla 4.25 Triptamina: Concentración en suero, por Subgrupos, postratamiento día.
- Tabla 4.26 Triptamina: Concentración en suero, por Subgrupos, postratamiento noche.
- Tabla 4.27 Triptamina: Concentración por instantes, hora y síntomas depresivos.
- Tabla 4.28 Triptamina: Datos transformados, por instante, hora y síntomas depresivos.
-

Tabla 4.29 Triptamina: Análisis factorial, grupos TDAH.

Tabla 4.30 Triptamina en suero: Concentración media por subgrupo, instante, hora y síntomas depresivos.

Tabla 4.31 Triptamina en suero: Análisis factorial por parejas (subgrupo, instante, hora y síntomas depresivos)

Tabla 4.32 Concentración de Triptamina en orina nocturna (ng/mg Creat)

Tabla 4.33 Triptamina: Excreción orina noche, por Subgrupos.

Tabla 4.34 Triptamina: Excreción por instante y síntomas depresivos.

Tabla 4.35 Triptamina: Análisis factorial de la excreción nocturna por instantes y síntomas depresivos, grupo TDAH.

Tabla 4.36 Triptamina: Excreción nocturna por Subgrupos TDAH.

Tabla 4.37 Excreción de Triptamina en orina noche (ng/mg Cr)

Tabla 4.38 Triptamina: Análisis factorial de la excreción nocturna por subtipos TDAH.

Tabla 4.39 Triptamina: Excreción nocturna por subtipos, instantes y síntomas depresivos.

Tabla 4.40 Triptamina: Análisis factorial de la excreción nocturna por subtipos TDAH.

Tabla 4.41 Ácido Indoleacético: Concentración sérica, Grupo TDAH.

Tabla 4.42 Ácido Indoleacético: Concentración sérica por Grupos TDAH.

Tabla 4.43 Ácido Indoleacético en suero: Análisis factorial, Grupos TDAH: comparación por Instantes.

Tabla 4.44 Ácido indoleacético: Análisis factorial en suero, Grupos TDAH: comparación por Hora.

Tabla 4.45 Ácido indoleacético: Análisis factorial, Grupos TDAH: comparación por síntomas depresivos.

Tabla 4.46 Ácido indoleacético: Concentración sérica por Subgrupos TDAH.

Tabla 4.47 Ácido indoleacético: Análisis factorial, Subgrupos TDAH, por instante.

Tabla 4.48 Ácido indoleacético: Análisis factorial, Subgrupos TDAH: comparación por Subgrupo.

Tabla 4.49 Ácido indoleacético: Análisis factorial, Subgrupos TDAH: comparación por Hora.

Tabla 4.50 Ácido Indoleacético en suero: Análisis factorial, Subgrupos TDAH: comparación por Síntomas Depresivos

Tabla 4.51 Excreción de Ácido Indoleacético en orina nocturna (ng/mg Creat)

Tabla 4.52 Ácido Indoleacético: Excreción urinaria, Grupo TDAH.

Tabla 4.53 Indoleacético: Análisis factorial de la excreción nocturna, Grupos TDAH por instantes y síntomas depresivos.

Tabla 4.54 Indoleacético: Excreción urinaria, Subgrupos TDAH.

Tabla 4.55 Ácido Indoleacético: Análisis de la excreción urinaria por Subgrupos TDAH.

Tabla 4.56 Ácido Indoleacético: Excreción urinaria, Subgrupos TDAH por Síntomas Depresivos.

Tabla 4.57 Ácido Indoleacético: Análisis factorial de la excreción nocturna entre Subgrupos TDAH.

Tabla 4.58 Concentración de Ácido Indolpropiónico (ng/ml) en suero según GC y TDAH.

Tabla 4.59 Análisis de Indolpropiónico en suero día. Comparaciones posteriores por parejas.

Tabla 4.60 Indolpropiónico en suero 09:00 h. Datos transformados por BC.

Tabla 4.61 Análisis de Ácido Indolpropiónico en suero día. Datos transformados por BC. Comparaciones posteriores por parejas.

Tabla 4.62 Comparaciones por parejas. Análisis de Ácido Indolpropiónico en suero noche

Tabla 4.63 Ácido Indolpropiónico en suero noche. Datos transformados por BC.

Tabla 4.64 Ácido Indolpropiónico suero noche, por Subgrupos: datos transformados por BC.

Tabla 4.65 Ácido Indolpropiónico: concentración por Subgrupos, basal día

Tabla 4.66 Ácido Indolpropiónico por Subgrupos: comparaciones por parejas basal día

Tabla 4.67 Ácido Indolpropiónico: concentración basal noche por Subgrupos.

Tabla 4.68 Ácido Indolpropiónico día, postratamiento

Tabla 4.69 Ácido Indolpropiónico: Concentraciones por Subgrupos, postratamiento noche.

Tabla 4.70 Indol-propiónico noche, post-tratamiento. Datos transformados mediante BC.

Tabla 4.71 Indol-propiónico noche, postratamiento. Parejas de comparación.

Tabla 4.72 Ácido Indolpropiónico: Concentración en suero, Grupos TDAH.

Tabla 4.73 Ácido Indolpropiónico entre Grupos TDAH: comparación por Instante.

Tabla 4.74 Ácido Indolpropiónico: Análisis factorial entre Grupos TDAH: comparación por hora.

Tabla 4.75 Ácido indolpropiónico: Análisis factorial Grupos TDAH, por Síntomas Depresivos.

Tabla 4.76 Concentración de Ácido Indolpropiónico, Subgrupos TDAH.

Tabla 4.77 Ácido indolpropiónico en Subgrupos TDAH: comparación por instante.

Tabla 4.78 Ácido indolpropiónico: Análisis factorial entre Subgrupos TDAH: por Hora.

Tabla 4.79 Ácido Indolpropionico: Análisis factorial, Grupos TDAH: por Subgrupos.

Tabla 4.80 Ácido Indolpropiónico: Análisis factorial entre Subgrupos TDAH: comparación por síntomas depresivos. Comparación por síntomas depresivos.

Tabla 4.81 S100B: Concentración sérica, entre Grupos.

Tabla 4.82 S100B: Análisis factorial en suero, entre Grupos.

Tabla 4.83 S100B: Concentración basal en suero, Subgrupos.

Tabla 4.84 S100B: Análisis factorial en suero, Subgrupos.

Tabla 4.85 S100B: Concentración en suero, por Grupos TDAH

Tabla 4.86 S100B: Análisis factorial en suero, Grupos TDAH.

Tabla 4.87 S100B: Concentración sérica, Subgrupos TDAH.

Tabla 4.88 S100B: Análisis factorial en suero, Subgrupos TDAH.

Tabla 4.89 S100B: Concentración en suero, Subgrupos TDAH, por Síntomas Depresivos

Tabla 4.90 S100B: Análisis factorial de Subgrupos TDAH, por Síntomas Depresivos

Tabla 4.91 S100B: transformación logarítmica, Subgrupos TDAH, por Síntomas Depresivos.

Tabla 4.92 S100B: Análisis factorial, transformación logarítmica, Subgrupos TDAH por síntomas depresivos.

Figuras

Figura 1.1 Susceptibilidad genética en trastornos del comportamiento.

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

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

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

Figura 1.5 Comorbilidades.

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

Figura 1.7 Algoritmo de decisiones terapéuticas en el TDAH.

Figura 1.8 Mecanismo de acción de los fármacos estimulantes.

Figura 1.9 Mecanismo primario de acción de los distintos fármacos para el TDAH sobre los neurotransmisores catecolaminérgicos.

Figura 1.10 Suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con TDAH.

Figura 1.11 La vía metabólica de la quinurenina.

Figura 1.12 Resumen de las vías endógenas de síntesis de los ligandos del AHR.

Figura 1.13 Múltiples funciones en el sistema inmune atribuidas al AHR.

Figura 1.14 Enzima IDO y su regulación por el sistema inmune.

Figura 1.15 Segregación de las dos ramas de vía de la quinurenina en el cerebro.

Figura 1.16 Diferentes vías de degradación del triptófano, con sus distintos metabolitos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Figura 4.11 Concentración de Triptamina en suero entre Grupos.

Figura 4.12 Concentración basal matutina de Triptamina por Subgrupos.

Figura 4.13 Concentración basal nocturna de Triptamina por Subgrupos

Figura 4.14 Concentración matutina de Triptamina, postratamiento, por Subgrupos.

Figura 4.15 Concentración nocturna de Triptamina, postratamiento, por Subgrupos

Figura 4.16 Comparación de la concentración de Triptamina por parejas de datos de los grupos TDAH.

Figura 4.17 Comparación de la concentración de Triptamina por parejas de datos de los Subgrupos TDAH.

Figura 4.18 Excreción urinaria nocturna de Triptamina por Grupos.

Figura 4.19 Excreción urinaria nocturna de Triptamina por Subgrupos.

Figura 4.20 Excreción nocturna de Triptamina entre Grupos TDAH

Figura 4.21 Excreción urinaria nocturna de Triptamina por Subgrupos.

Figura 4.22 Concentración de Ácido Indoleacético en suero, por Instante, Grupos TDAH.

Figura 4.23 Concentración de Ácido Indoleacético en suero, por Hora del día, Grupos TDAH.

Figura 4.24 Concentración de Ácido Indoleacético en suero, Grupos TDAH, por Síntomas Depresivos.

Figura 4.25 Concentración de Ácido Indoleacético en suero por Subgrupos TDAH.

Figura 4.26 Concentración de Ácido Indoleacético en suero en el subgrupo PHI/TC, por instante.

Figura 4.27 Concentración de Ácido Indoleacético en suero en Subgrupos TDAH, por hora del día.

Figura 4.28 Concentración de Ácido Indoleacético en suero en el subgrupo PHI/TC, por síntomas depresivos. .

Figura 4.29 Excreción urinaria nocturna de Ácido Indoleacético, Subgrupos TDAH: comparaciones por parejas de datos.

Figura 4.30 Ácido Indolpropiónico: Comparación entre Grupos

Figura 4.31 Comparaciones de Ácido Indolpropiónico en suero, basal día.

Figura 4.32 Comparaciones de Indolpropiónico en suero, basal noche.

Figura 4.33 Comparaciones de Indolpropiónico en suero, postratamiento día..

Figura 4.34 Comparación de Indolpropiónico en suero, postratamiento noche.

Figura 4.35 Ácido Indolpropiónico en suero: comparación por Instantes.

Figura 4.36 Ácido Indolpropiónico en suero: comparación por Hora del día.

Figura 4.37 Ácido Indolpropiónico en suero, Grupos TDAH por Síntomas Depresivos

Figura 4.38 Ácido Indolpropiónico, Subgrupo PDA: Comparación por Instantes, en ausencia de síntomas depresivos.

Figura 4.39 Ácido Indolpropiónico, Subgrupo PHI/TC: Comparación por Instantes, en Ausencia de Síntomas Depresivos.

Figura 4.40 Ácido Indolpropiónico, en suero: Comparación Subgrupo PDA por Hora.

Figura 4.41 Ácido Indolpropiónico, en suero: Comparación Subgrupo PHI/TC por Hora.

Figura 4.42 Ácido Indolpropiónico, en suero: Comparación Subgrupo PHI/TC por SD.

Figura 4.43 Proteína S100B: Concentración sérica, por Grupos.

Figura 4.44 Proteína S100B: Concentración sérica basal, por Subgrupos

Figura 4.45 S100B: Comparaciones por pares de datos, Grupos TDAH.

Figura 4.46 S100B: Comparaciones por pares de datos, Subgrupos TDAH.

Figura 5.1 Diagrama de la corteza lateral izquierda con designación numérica de las distintas áreas citoarquitectónicas según el mapa de Brodmann

Figura 5.2 Tráfico postsináptico de los receptores AMPA que contribuye a la expresión de LTP.

Figura 5.3 Mapeo de la maduración del cerebro mediante resonancia magnética funcional.

Figura 5.4 Estructuras cerebrales implicadas en el TDAH.

Figura 5.5 Representación esquemática de los circuitos funcionales implicados en la fisiopatología del TDAH.

Figura 5.6 Transportadores solubles de monoaminas (SLC).

Figura 5.7 Redes cerebrales susceptibles a estimulantes y drogas de abuso.

Figura 5.8 Sitios de acción del metilfenidato y de atomoxetina.

Figura 5.9 Mecanismos cerebrales en el TDAH.

Figura 5.10 Biosíntesis de triptamina.

Figura 5.11 Estructura de las aminas biógenas en los mamíferos.

Figura 5.12 Formación enzimática y degradación de las indoleaminas.

Figura 5.13 Síntesis microbiana de ligandos AHR y metabolismo de los indoles en el huésped.

Figura 5.14 Biosíntesis bacteriana de indol y de algunos de sus derivados a partir del triptófano.

Figura 5.15 Desarrollo de la microbiota intestinal en humanos adultos

Figura 5.16 Oxidación del Ácido Indolpropiónico mediada por el radical hidroxilo.

Abreviaturas

A: rango

AACAP: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

AA-NAT: arilalkilamina N-acetiltransferasa

AAD: decarboxilasa aminoácido aromático

AAP: American Academy of Pediatrics

AAT: adipoaminotransferasa alfa

A β : Amiloide beta

ACh: Acetilcolina

ACTH: hormona adrenocorticotropa

ADD1/SREBP1: factor de diferenciación de los adipocitos

AFMK: N1-Acetil-N2-Formil-5-metoxikinuramina

AgRP: agouti-related peptide

AHA: American Heart Association

AHV: ácido homovalínico

AHR: Receptor Aril Hidrocarbonado.

AIA: ácido indol-3-acético / ácido indoleacético.

AlPyr: ácido indol-3-pirúvico / ácido indolpirúvico

AK: ácido kinurénico.

AKT: protein kinasa B

ALLOP: allopregnanolona o tetrahydroprogesterona

ALS: esclerosis lateral amiotrófica / ELA

AMK: N1-acetil-5-metoxi-kinuramina.

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

APC: células presentadoras de antígenos

APUD: amine and precursor uptake and decarboxilation

AQ: ácido quinolínico.

ATP: Trifosfato de adenosina.

ATV: Área tegmental ventral, cerebral
AUC_{inf}: área bajo la curva
B: basal
BG: Ganglios basales
BHE: barrera hematoencefálica
bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico
BMD: densidad mineral ósea
BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro
BZDs: benzodiazepinas
C: errores por comisión en d2
Ca²⁺: ion calcio
c₃ – c₁: cuartiles 3º y 1º
cACC: Corteza cingulada anterior caudal
CBCL: Child Behavior Checklist
CCA: corteza cingulada anterior
CDI: cuestionario de depresión infantil
cGMP: guanósín 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⁻: ión cloruro
C_{max}: concentración plasmática máxima
CMD: Cardiometabolic Diseases
CNS / SNC: Sistema nervioso central
Cols.: colaboradores
CON: puntuación de concentración en d2
CORT: cortisol
CPFVL: cortezaprefrontal ventrolateral
CPK: creatínfosfokinasa
CPT: Test de atención continua
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
CYP1A1: Citocromo P450 1A1.
CYP1B1: Citocromo P450 1B1.
DA: dopamina
DA: déficit de atención
daMCC: corteza cingulada medial antero-dorsal
DAMP: Déficit de Atención, del control Motor y de la Percepción
DAT: proteína transportadora de dopamina
DC: Células dendríticas
DDC: Dopamina descarboxilasa
DE: desviación estándar
DHA: ácido docosahexaenoico
DHEA: dehidroepiandrosterona
DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato
DIM,3: 3-di-indolil-metano
DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral
DNA / ADN: 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)
DSM5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5ª edición (en inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSPS: síndrome de fase retardada del sueño, del inglés Delayed Sleep Phase Syndrome
d2: test de Atención d2
E: errores totales en d2
EA: enfermedad de Alzheimer
ECG: electrocardiograma
EDAH: escala para la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TEA ed.)
EEG: electroencefalograma
EGF: factor de crecimiento epidérmico
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
EPSP: Potencial excitador postsináptico
F: mujeres, del inglés female
FAE: fármacos antiepilépticos
FC: frecuencia cardíaca
FDA: Food and Drug Administration
FECYT: Fundación Española para la Ciencia y Tecnología
FICZ: 6 formilindol carbazol
 f_{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
GF: libres de gérmenes
GH: hormona de crecimiento
GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento
GNRH o GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas
GOT: glutamicoxalacética
GPCR: Receptores acoplados a proteína G
GPT: glutamicopirúvica
GGT: gamma-glutamil-transpeptidasa
h: hora
H: hiperactividad
H: concentración en SDQ
H + DA: hiperactividad con déficit de atención
HANA: ácido 3-hidroxi-antranílico.
HHA: eje hipotálamo-hipofisario
HHG: hipotálamo-hipofisario-gonadal
HHT: hipotálamo-hipofisario-tiroideo
HIOMT: hidroxilindol-3-o-metiltransferasa

HPA: eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
HRP: peroxidasa de rábano
HT-HF: hipotálamo- hipofisario
H1: protones
HPA: eje hipotálamo hipofisario
H₀: hipótesis nula
H₁: hipótesis alternativa
HK: 3-Hidroxi-quinurénico
HTR1B: receptor subtipo 1B de serotonina
HTR2A: receptor subtipo 2A de serotonina
I3C: Indol-3-Carbinol.
ICMJE: Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, del inglés International Committee of Medical Journal Eds
i.c.v.: intracerebroventricular
i.e.:por ejemplo
IEL:linfocitos intraepiteliales.
IFN-4: interferón gamma.
Ig: inmunoglobulina
IGF: factor de crecimiento semejante a la insulina
IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1
IGFBP: proteína transportadora de IGF
ILC: célula linfoide innata
iNOs: óxido nítrico sintasa inducible
KMO: kinurenina-3-monooxigenasa
ICZ: indol 3,2-Carbazol
IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa
iGluRs: receptores ionotrópicos de glutamato
IL2: interleucina 2
IL6: interleucina 6
IL22: interleucina 22.
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
KIN: quinurenina
KMO: quinurenina 3 monooxigenasa
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
LPS: Lipopolisacáridos
LTP: Long Term Potentiation / Potenciación mantenida en el tiempo
M: hombres, del inglés male
M: mediana
m: número de observaciones del primer grupo
MA-5: ácido 5-mitocónico
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
mGluRs: receptores metabotrópicos de glutamato
MPTBR: receptor periférico de benzodiazepinas
mRNA: ARN mensajero
N: número total de datos
n: número de observaciones del segundo grupo
NA: noradrenalina
Na⁺: sodio
NAD: nicotinamida adenina dinucleótido.
NAMPT: nicotinamida fosforiboril transferasa.

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
NRF2: factor 2 relacionado con el factor eritroide nuclear.
NS: no significativo
 n_1 y n_2 : dos muestras de tamaño
O: errores por omisión en d2
OFC: corteza órbita-frontal
3OHK: 3-hidroxi-quinurenina
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
PCO₂: presión arterial de dióxido de carbono
PDA: predominantemente inatento
PedsQL™: Inventario de la Calidad de Vida Pediátrica™
PET: tomografía por emisión de positrones
PFC: corteza prefrontal
PHI: predominantemente hiperactivo/impulsivo
PIC: ácido picolínico.
PKC- β : protein-kinasa-C β
PR: receptores de progesterona (del inglés: progesterone receptor)
PRL: prolactina
PRMPH: metilfenidato de liberación prolongada
PTGS2: prostaglandina G/H sintasa 2.
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
- rACC: Corteza cingulada anterior rostral
- RAGE: receptor para productos de glicación avanzada
- Rct: cálculo de la suma de rangos de cada grupo
- ROS: radicales libres oxigenados
- RT: Tiempo de Respuesta
- R_i: rangos
- R_i; R'_i: parejas de rangos obtenidos
- r_s: coeficiente de correlación usual
- s: desviación típica
- s²: varianza
- SAPK3 (proteína quinasa-3 activada por el estrés)
- SC_x: 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_{xy}: suma de productos cruzados
- SPM: Plasticity Sinaptic-Memory / Memoria por plasticidad sináptica
- SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía
- StAR: proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis
- σ-1: sigma 1
- T: testosterona
- T+: rangos positivos
- T-: rangos negativos
- t_½: vida media
- TA: total de aciertos en d2
- TAA: triptófano aminotransferasa, de Arabidopsis.
-

TAD: tensión arterial diastólica
TANV: trastorno de aprendizaje no verbal
TAARs: receptores de aminas traza
TAS: tensión arterial sistólica
TC: trastorno de conducta
TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TDC: trastorno del desarrollo de la coordinación
TDO: triptófano 2,3-dioxigenasa
TDPM: trastorno disfórico premenstrual
TEA: trastorno del espectro autista
TGF- β : factor de crecimiento transformante beta
THDOC: Allotetrahydrodeoxicorticosterona
Th1: células T ayudantes de tipo 1
Th2: células T ayudantes de tipo 2
TLRS: Toll-like receptors / receptores similares a receptores Toll
 T_{\max} : tiempo máximo
TNF α : factor de necrosis tumoral alfa
THDOC: allo-tetrahydrodeoxicorticosterona
TOD: trastorno oposicionista desafiante
TOT: puntuación total en d2
TPH: triptófano hidroxilasa.
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 infante juvenil
UV: luz ultravioleta
VAR: variabilidad en test d2
VCM: volumen corpuscular medio
VEGFA: Factor A de crecimiento del endotelio vascular.
i.e.: 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 / Test autocumplimentado para adolescentes

y_i : corresponde a una variable

11 β -HSD: 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

21-OH: 21- hidroxilasa

3 α -HSOR: 3 α -hidroxiesteroide oxidoreductasa

3 β -HSD: 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

5 α -DHP: 5 α -dihidroprogesterona

5HIAA: ácido 5-hidroxiindoleacético

5 α -HSD: 5 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa

5HT: 5-hidroxitriptamina, serotonina

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

Resumen

Resumen

Introducción.

El TDAH es la tercera patología crónica infantil más prevalente en la sociedad actual tras la obesidad y el asma. Se conoce desde hace décadas, a día de hoy es de gran interés científico debido a los descubrimientos realizados en: etiología, fisiopatología y tratamiento, aunque aún queda mucho por descubrir.

El eje cerebro-entérico incluye al Sistema Nervioso Central, Sistema Nervioso Entérico, las ramas simpáticas y parasimpáticas del Sistema Nervioso Autónomo, las vías neuroendocrinas, y neuroinmunes, y la microbiota intestinal. La señalización cerebral ejercida por esta última puede implicar una serie de mecanismos, entre ellos la modulación de la biodisponibilidad del triptófano con repercusión sobre su metabolismo por la vía quinurenina tanto en la periferia como en el SNC.

El metabolismo del Triptófano por la vía de la Kinurenina se ha visto implicado en patologías del SNC. Son escasos los estudios existentes sobre la participación de las Kinurerinas en la fisiopatología del TDAH y menos aun los que relacionan sus cambios en respuesta al tratamiento.

Objetivos.

Analizar en el grupo de pacientes TDAH mediante dos determinaciones en suero (9:00 y 20:00h) la posible oscilación diaria en la concentración de los metabolitos del Triptófano por la vía de la Kinurenina, tanto antes como después de un periodo de tratamiento con MFLS y su comparación con el grupo control.

Analizar las diferencias observadas sobre las kinureninas entre niños control y los dos subtipos fundamentales de TDAH: predominantemente inatento o predominantemente Hiperactivo/Impulsivo con Trastorno de Conducta.

Valorar si las oscilaciones diarias de las kinureninas son diferente en función de la presencia o ausencia de síntomas depresivos, clasificando a los

pacientes según la puntuación obtenida con el Cuestionario de Depresión Infantil (CDI)

Material y Métodos.

La muestra inicial es de 226 niños/as, siendo un total de 178 niños/as los que son remitidos a consulta de Neuropediatría con sospecha de TDAH, solamente 136 pacientes inician tratamiento con MFLS, 42 sujetos forman el grupo control, con la peculiaridad de ser hermanos/as de los pacientes incluidos en el grupo problema, previo consentimiento informado de los padres y orientando el estudio como una comparación con el hermano con TDAH y como examen de salud del propio niño. Fueron 6 los que abandonaron el estudio (5 revocaron el Consentimiento informado previo y 1 niño debido a los efectos secundarios intolerables por los padres). El Grupo TDAH (106 varones y 30 mujeres) cumple con los criterios de inclusión, la edad media de los pacientes es de 9.45 ± 2.52 y con una capacidad cognitiva escrinin (KBIT) normal. Se realizan dos determinaciones (20:00 y a las 9:00) de sangre (hemograma y bioquímica) y de orina, sin ingesta de Metilfenidato y al cabo de 4.61 ± 2.3 meses de tratamiento se realiza una idéntica valoración clínica, psicométrica y bioquímica. Para la determinación del triptófano y de sus metabolitos por la vía de la Kinurenina, en muestras de suero y de orina, se usó UPLC-MS/MS, en concreto Acquity UPLC class de la marca Waters y un detector de masas-masas XEVO TQS de Waters. Para llevar a cabo el Análisis estadístico se utiliza el paquete estadístico STATA 12.0. Se obtuvo consentimiento informado por escrito. Este trabajo fue financiado con el Proyecto FIS del Ministerio de Sanidad, número PI07-0603.

Resultados.

Tras el 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. En el grupo TDAH, tenía síntomas depresivos el 18% de los varones y el 29% de las mujeres que después del tratamiento con MFLS los porcentajes pasan a ser del 22.8 y 25% respectivamente.

Se observa un aumento conforme avanza el día de la Triptamina sérica, no se modifica por el Metilfenidato ni por la presencia de síntomas depresivos. Sí que existe una mayor concentración en el grupo control en comparación con el grupo TDAH.

El Ácido Indoleacético, en el grupo TDAH la concentración basal matutina es muy superior si existen síntomas depresivos. Obteniéndose un descenso de un 50% tras la el tratamiento con Metilfenidato, no se modifica la concentración nocturna. Si se encuentran diferencias aunque no significativas en función del subgrupo (PHI/TC y PDA)

El Ácido Indolpropiónico, en el grupo TDAH hay un predominio matutino con tendencia a la significación estadística con respecto al grupo control. Tras tomar metilfenidato los niveles se vuelven similares al grupo control, el descenso es mayor en pacientes con síntomas depresivos.

La Proteína S100B, marcador de daño de la función glial, existe un predominio significativo de los niveles matutinos tanto en el GC como el TDAH, antes y después del tratamiento

Conclusiones.

Con este trabajo por primera vez se investiga la variabilidad día/noche en la concentración sérica de los distintos Indoles y de la proteína S100B como marcador de posible daño glial inherente al TDAH o inducido por tratamiento. Los indoles analizados se modifican de modo diferencial en el grupo TDAH sin o con síntomas depresivos y por ende pueden participar en los mecanismos subyacentes a la eficacia del Metilfenidato.

Palabras claves: TDAH; subtipos TDAH; síntomas depresivos; comorbilidades; metilfenidato; Triptófano; Serotonina, Kinurenina, vía Kinurenina, Indoles; Proteína S100B.

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 TDAH.

El concepto de TDAH "Trastorno por Déficit Atención e Hiperactividad" se ha ido variando y modificando a lo largo de la historia, es más a día de hoy se define de manera diferente en las distintas partes del mundo.

El libro titulado "Una investigación sobre la naturaleza y el origen de la enajenación mental", de Sir Alexander Crichton, del año 1798 se considera el primer registro escrito. En este libro se describían las características del hoy denominado TDAH con presentación predominantemente inatenta, llamándolo "Mental Restlessness" (Agitación o Inquietud Mental), se hace referencia a un estado inquieto y a la incapacidad para mantener la atención.

Fue en 1845 cuando Heinrich Hoffmann, médico psiquiatra, escritor e ilustrador de cuentos, escribió la obra titulada "Der Struwwelpeter" (Pedro el Melenas), se trataba de un total de 10 cuentos sobre problemas psiquiátricos de la infancia y la adolescencia.

George Still (1902), pediatra inglés, en su artículo publicado en "The Lancet", describió a un grupo de 20 niños con síntomas de TDAH con presentación combinada: desafiantes, apasionados, malévolos y sin volición inhibitoria. Debido a la incapacidad para controlarse, Still se refirió a este conjunto de síntomas como un "Defecto de Control Moral" y falta de inhibición volitiva, la atención era destinada a aquellos estímulos que le ofrecían una respuesta inmediata. De manera que, por aquel entonces, Still supuso que estas personas presentaban una enfermedad neurológica que no se debía a una mala crianza, sino que era consecuencia de una herencia biológica o de una lesión en el momento del nacimiento.

Tredgold (1914) realizó un trabajo en el que describía a niños con problemas de conducta, como deficientes mentales, dicho trastorno era originado por una anoxia durante el nacimiento. Produciéndose daños en el área

del cerebro encargada del sentido moral, dando lugar a síntomas como hiperactividad, epilepsia e histeria, además se creía que este daño era hereditario

Hasta aproximadamente los años 50, el TDAH era considerado producto de un daño cerebral, tras observar lo sucedido con los niños sobrevivientes de la epidemia de encefalitis letárgica en América durante los años 1917 y 1918, estos niños presentaban secuelas conductuales y cognitivas similares a las encontradas en la población infantil con hiperactividad. La evolución histórica del TDAH se puede ampliar en : http://www.ite.educacion.es/formacion/materiales/186/cd/m1/evolucin_historica_del_concepto_tdah.html

Según Barkley, el período comprendido entre los años 1950 y 1970 es la edad de oro de la hiperactividad. En 1960 la hiperactividad se presenta como un trastorno del comportamiento, se separa la idea de que los síntomas de la hiperactividad son debidos a una lesión cerebral y se inicia a defender el “síndrome del niño hiperactivo”.

El TDAH aparece por primera vez en el DSM II [Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (segunda edición) de la Academia Americana de Psiquiatría], con el nombre de “Reacción Hiperkinética de la infancia”.

En la década de los años 70, los aspectos cognitivos, es decir el déficit de atención y el no control de impulsos empiezan a adquirir importancia frente a la hiperactividad. En 1972 debido a las investigaciones de Virginia Douglas se cambia la denominación del TDAH en el DSM III, (1980) Trastorno de Déficit de Atención con o sin hiperactividad (TDA+H y TDA-H). A partir de este momento comienzan a multiplicarse los estudios, investigaciones, el concepto se populariza y se difunde a nivel social, medios de comunicación y en el ámbito escolar, y se crean las primeras asociaciones

En el año 1992 se publica la décima versión de la Clasificación internacional de enfermedades, (CIE-10), en ella se reconoce el TDAH como

entidad clínica dentro del grupo de trastornos del comportamiento y de las emociones, de comienzo en la infancia y la adolescencia.

En el DSM IV-TR (APA, 1994/2000), el trastorno se denomina TDAH, tienen en cuenta los tres subtipos (predominantemente inatento, predominantemente hiperactivo-impulsivo y combinado) y se incluye en los trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia.

En la actualidad el TDAH, se describe algo diferente en la 5ª edición del Manual DSM-5 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).

El DSM-5 publicado en el año 2013, define el TDAH como:

A- Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad se caracteriza por (1) y/o (2):

1. Inatención

Seis (o más) de los siguientes síntomas, durante al menos 6 meses, afectando a la vida social, actividades académicas y laborales:

- a. Con frecuencia no presta atención a los detalles cometiendo así errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (por ejemplo, el trabajo no se realiza con suficiente precisión)
- b. Con frecuencia es incapaz de mantener la atención en tareas o actividades recreativas (por ejemplo, no puede mantener la atención en clase o en una conversación)
- c. Con frecuencia parece que no escucha cuando se le habla directamente (por ejemplo parece cuando le hablas que está pensando en otro tema)
- d. Con frecuencia no es capaz de seguir las instrucciones dadas y no termina las tareas escolares o las actividades laborales (por ejemplo es incapaz de terminar los deberes puestos en clase)

- e. Con frecuencia presenta dificultad para organizar tareas y actividades (por ejemplo es incapaz de ordenar los materiales para iniciar una actividad, existe descuido y desorden en sus tareas, no gestiona bien el tiempo)
- f. Con frecuencia evita, o muestra poco interés en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (por ejemplo leer y entender los artículos largos)
- g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (por ejemplo: llaves, gafas, lápices..).
- h. Con frecuencia presenta un umbral de distraibilidad bajo (por ejemplo pensamientos no relacionados con el tema que se está tratando).
- i. Con frecuencia se olvida de las actividades cotidianas (por ejemplo, contestar a llamadas, pagar las facturas...)

2. Hiperactividad e Impulsividad

Seis (o más) de los siguientes síntomas, durante al menos 6 meses, afectando a la vida social, actividades académicas y laborales

- a. Con frecuencia juguetea o mueve las manos o los pies golpeándose o se retuerce en el asiento (por ejemplo, movimiento excesivo de manos durante la clase).
- b. Con frecuencia se levanta en situaciones inapropiadas (por ejemplo se levanta en mitad de la clase)
- c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no se espera (por ejemplo en adolescentes puede limitarse a personas inquietas)
- d. Con frecuencia es incapaz de jugar de manera tranquila.
- e. Con frecuencia no puede permanecer quieto durante un tiempo prolongado actuando como si “lo impulsara un motor” (por ejemplo es incapaz de permanecer sentado durante una reunión).
- f. Con frecuencia habla de manera excesiva.
- g. Con frecuencia responde antes de tiempo.
- h. Con frecuencia se siente incapaz de esperar su turno
- i. Con frecuencia interrumpe otras conversaciones o actividades.

B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.

C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (por ejemplo, en casa, en el colegio o el trabajo; con los amigos o familiares; en otras actividades).

D. Los síntomas interfieren en la vida diaria afectando al funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.

E. Los síntomas no se explican mejor por otro trastorno mental

A diferencia del DSM-IV, el TDAH se incluye dentro del capítulo de "Trastornos del neurodesarrollo", dejando de ser un trastorno de conducta. En el DSM-5 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 (mayores de 17 años) 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. Los subtipos de TDAH han sido reemplazados por "Presentaciones clínicas" que se corresponden con esos subtipos anteriores. 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.

Como se ha visto el TDAH 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). Según la OMS los índices de prevalencia son de un 8% de la población infantil y un 5% de la población adulta y los ratios en función del género de 3 a 1 (varón/mujer)

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 (Garcia Garcia 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 (Garcia Garcia et al., 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 et al., 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).

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).

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.

1.1.1 Diagnóstico.

Actualmente no se dispone de ninguna prueba específica de laboratorio que consiga dar un diagnóstico definitivo del TDAH, ni de un apoyo completo a ninguna de las teorías actuales, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la clínica.

Existen tres características que se consideran básicas en el TDAH: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad; éstas son comunes en los sistemas de clasificación (CIE y DSM), además de otras particularidades, como: persistencia de los síntomas en el tiempo y que la afectación se lleve a cabo en al menos dos contextos diferentes (escuela, domicilio, grupo de amigos, etc.) (Hidalgo Vicario, 2007).

El cuadro clínico del TDAH, 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. Trastornos del Aprendizaje.
3. Trastorno de las habilidades motoras.
4. Trastornos de la Comunicación.
5. Trastornos Generalizados del desarrollo.
6. Trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador.
7. Trastornos de la ingestión y de la conducta alimentaria de la infancia o la niñez
8. Trastornos de Tics.
9. Trastornos de la eliminación
10. Otros trastornos de la infancia, la niñez o la adolescencia.

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.

Como he citado en las diferencias entre el DSM-IV y DSM-5, en este último 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

El TDAH se separa de los Trastornos de Conducta y éstos últimos 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.

Los pacientes del presente estudio fueron diagnosticados según DSM-IV, debido a que la selección de muestra se hizo entre los años 2007-2010.

Tal y como se ha nombrado anteriormente, 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 Association, 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.

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.

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 importantes, que persisten en distintos ambientes y que causan un deterioro funcional en la vida del niño o adolescente.

Por otro lado, y aunque el diagnóstico es exclusivamente clínico, para llegar a un diagnóstico preciso se deben descartar otras enfermedades, como hipoacusia, Discapacidad intelectual, Trastorno del Espectro Autista (TEA,

aunque en el DSM-5 se acepta el diagnóstico de comorbilidad del TDAH con el TEA), ansiedad o depresión.

Es preciso realizar una anamnesis completa, siguiendo un orden estructurado de recogida de información:

- 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. Esta información resulta importante debido a que se han asociado complicaciones como el consumo de alcohol, tabaco o drogas durante el embarazo con el TDAH.

- Antecedentes familiares en los padres/cuidadores: enfermedades físicas y mentales, síntomas relacionados con el TDAH y comorbilidades.

- Búsqueda activa de comorbilidad psicológica y/o psiquiátrica en la familia.

- Aspectos sociofamiliares y educativos: funcionalismo familiar, rendimiento escolar. Se ha visto que la permisividad educativa puede dar lugar a que conductas agresivas, desafiantes, etc. puedan ser confundidas con un TDAH, lo que hace necesario realizar un buen diagnóstico diferencial (Carrasco et al., 2013).

- 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. Durante la entrevista se puede observar si existe acuerdo sobre los síntomas entre ambos padres, cómo es la comunicación entre el niño y los padres, ...

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 observación del niño (actitud del menor, expresión corporal y verbal, modo de intervenir, como responde al entorno etc.) y entrevista clínica con padres/familiares/cónyuge (características y comportamiento que presenta el menor y de su frecuencia, conocer los problemas familiares, si pertenece a una familia estructurada, modo de educación, si existe una adecuada comunicación entre los diferentes miembros, etc.) e informes de otros observadores, como profesores, etc. (nivel académico, social y emocional relacionado con el ambiente escolar).

Existen además distintas escalas o tests de cribado, como la SNAP-IV (es un heteroinforme para ser cumplimentado por los padres y profesores, y se aplica entre los 3 y 17 años. Valora la presencia e intensidad de conductas indicativas de TDAH), o la escala de hiperactividad de Conners 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, DSM-5 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.

La correcta identificación del TDAH se puede ver dificultada debido a que son numerosos los trastornos (TDAH “secundario”) que pueden manifestarse con los síntomas nucleares del TDAH. 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 las comorbilidades 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], durante los últimos 6 meses.

- 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, durante los últimos 6 meses.

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

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 et al., 2010).

Según el DSM-5 los subtipos del TDAH los denomina presentaciones, clasificándose:

- Presentación predominantemente con falta de atención: precisa cumplir los criterios de inatención (al menos 6/9), durante los últimos 6 meses.
- Presentación predominantemente hiperactiva/impulsiva: precisa cumplir criterios de hiperactividad-impulsividad (al menos 6/9), durante los últimos 6 meses.
- Presentación combinada, si cumple criterios de inatención (al menos 6/9) y criterios de hiperactividad-impulsividad (al menos 6/9), durante los últimos 6 meses.

La CIE-10 clasifica los subtipos del TDAH en:

- Alteración de la actividad y la atención: trastorno hiperkinético sin trastorno de conducta.
- Trastorno hiperkinético de la conducta: trastorno hiperkinético con trastorno de conducta.
- Trastorno hiperkinético no especificado: cuando no es posible discernir si hay o no trastorno de conducta.

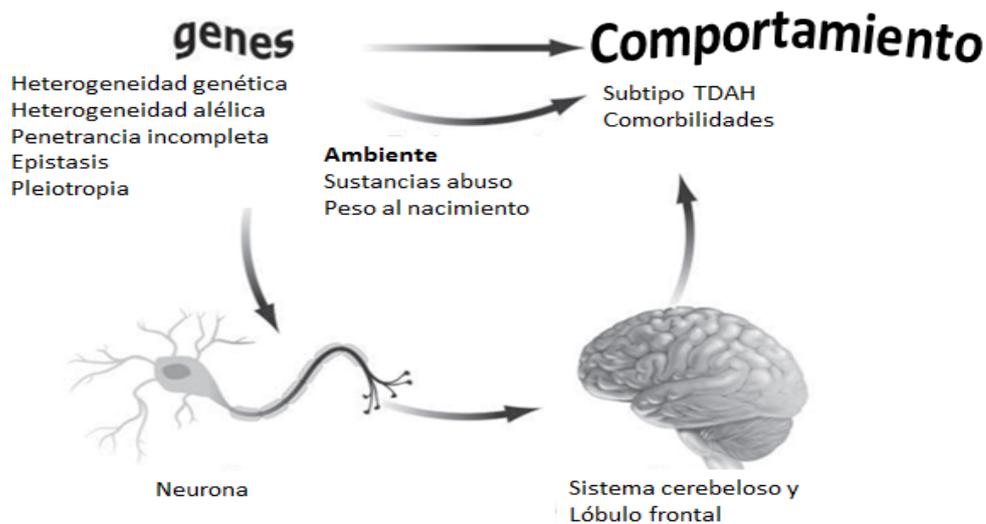
1.1.3 Etiología.

En la actualidad son múltiples los estudios existentes sobre los factores causales, sin embargo la etiología del TDAH sigue siendo desconocida, se considera que es una patología multifactorial. Se acepta de forma general que el TDAH tiene una base biológica, e incluso genética principalmente. 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 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 et al., 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 (Domínguez-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.

La genética molecular, permite a partir de una secuencia de ADN/ARN, el estudio de la estructura y la función de los genes. 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. Parece ser que un porcentaje importante de los TDAH se debe a la mutación de varios genes (trastorno poligénico). 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 (5HT), ácido gamma-amino-butírico (GABA) y otros neurotransmisores.



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).

En la última década, se ha evidenciado que los procesos epigenéticos desempeñan un papel crucial en la modulación del desarrollo neurológico. Los patrones de metilación del ADN pueden ser modificados por factores como la calidad de la atención materna en los primeros años de vida y por la exposición al maltrato en la infancia, dando lugar a marcadores epigenéticos que duran para toda la vida (McGowan and Szyf, 2010). Los eventos adversos tempranos inducen una reorganización estructural que es diferente según el sexo (Hamza et al., 2017) y que puede ser modificada en etapas precoces del desarrollo por la suplementación dietética de donantes de metilos, que son capaces de alterar

las funciones cognitivas dependientes de la corteza prefrontal (McKee et al., 2017).

1.1.4 Bases bioquímicas.

Múltiples estudios sobre el TDAH y su posible etiología han tratado de investigar las hipótesis bioquímicas de este trastorno. Parece ser que 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 5HT juegan un papel esencial en el pensamiento y en la atención (Figura 1.3). Estos 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.

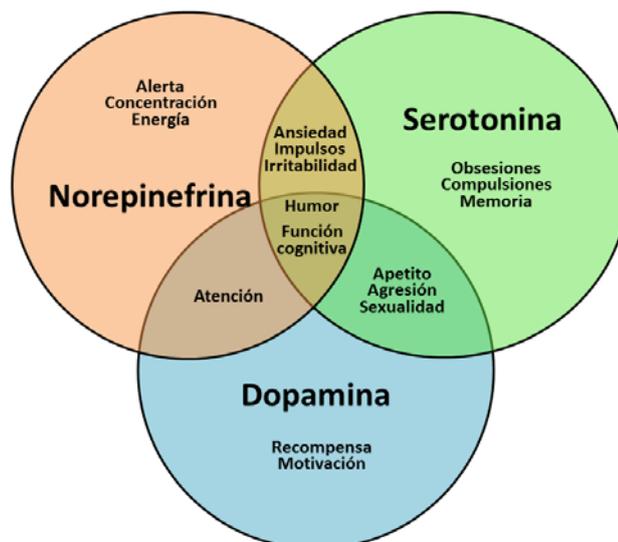


Figura 1.3 Funciones primordiales de la dopamina, serotonina y norepinefrina.

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 que actúa 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. El sistema de la NE ejerce una influencia crítica sobre las funciones cognitivas en el córtex prefrontal.

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. 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 alteración de las vías reguladas por NA se postularía como responsable de los síntomas cognitivos y afectivos principalmente.

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

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 vaivén" 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 (Robbins, 2010) 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.

La compleja relación entre rendimiento y fármacos psicoestimulantes ha sido modelada con arreglo a una hipotética función en forma de U invertida, según la cual la concentración óptima de catecolaminas determina un rendimiento óptimo y a lo largo de la curva en ambos lados del rendimiento óptimo la concentración de catecolaminas se asocia con una reducción del rendimiento (Levy, 2009). En consecuencia, los efectos cognitivos y conductuales de los fármacos estimulantes podrían predecirse mejor por los niveles basales de catecolaminas, actúan los fármacos como potenciadores cognitivos sólo en aquellos sujetos con un estado hipocatecolaminérgico. Independientemente de los mecanismos subyacentes, una probable implicación para el TDAH es que el tratamiento estimulante corrige la condición

hipodopaminérgica subyacente al Trastorno, remediando los déficits cognitivos y conductuales (Del Campo et al., 2011).

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.

Las catecolaminas, especialmente la dopamina, parecen modular el equilibrio entre la estabilidad y la flexibilidad de las representaciones de la memoria de trabajo. Mediante un protocolo de fMRI farmacológico, se ha demostrado que los fármacos que aumentan la transmisión de catecolaminas, como el metilfenidato, muestran efectos paradójicos; mientras que mejoran la capacidad para resistir la distracción (estabilidad cognitiva), deterioran la flexibilidad para actualizar los elementos activos en la memoria de trabajo (flexibilidad cognitiva) (Fallon et al., 2017).

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 α_{2A} -adrenoreceptores postsinápticos y de DA en los receptores D1, es esencial para la función de la corteza prefrontal. El bloqueo de los adrenoreceptores α_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 adrenoreceptores α_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 GABA y Glutamato.

Gamma (γ)-ácido aminobutírico. El GABA es un aminoácido biológicamente activo que se encuentra en el cerebro y otros tejidos animales, así como en plantas. Es uno de los principales aminoácido neurotransmisores inhibitorios en el sistema nervioso central. El GABA actúa como un agonista en dos receptores, el receptor GABA-A, que es un receptor ionotrópico aniónico (sobre todo) selectivo y el receptor GABA-B, que es un receptor ligado de la proteína G. Aunque hay GABA en algunas neuronas de proyección, se encuentra principalmente en interneuronas inhibitorias del neuroeje (Gebhart and Schmidt, 2013a).

Los fármacos benzodiazepínicos (BZs), los tratamientos basados en hormonas gonadales y los neuroesteroides modifican las respuestas fisiológicas del ácido gamma - aminobutírico (GABA). Tras la unión directa con el complejo del receptor GABA. Las fluctuaciones de los esteroides gonadales pueden tener propiedades anticonvulsivas o proconvulsivantes, ansiolíticos o anestésicos, lo que sugiere que poseen un perfil farmacológico comparable a la de las BZs (Wilson, 1996).

Glutamato. Es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central, omnipresente a lo largo de la corteza y en regiones subcorticales del cerebro de los mamíferos. El glutamato liberado por los terminales axónicos presinápticos generan una excitación eléctrica y potenciales de acción en las neuronas postsinápticas. El glutamato es una molécula clave en el aprendizaje, la memoria y el metabolismo celular. Diferentes sistemas de receptores de glutamato juegan un papel diferencial en la transferencia de información, plasticidad neuronal y el mantenimiento de la actividad sináptica. Hay cuatro tipos de receptores de glutamato: NMDA, AMPA, kainato (todos ellos receptores de canales iónicos) y un receptor metabotrópico. El receptor NMDA, en concreto, se ha relacionado con la potenciación a largo plazo de la actividad neuronal, actividad que puede ser una base para la plasticidad sináptica y el aprendizaje (Stolerman and Price, 2015).

Los receptores de glutamato se dividen en dos grupos en base al mecanismo por el cual su activación da lugar a una corriente postsináptica. Los receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs) forman los poros de canal de iones que se activan cuando el glutamato se une a ellos, mientras que los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) indirectamente activan canales iónicos en la membrana plasmática a través de una cascada de señalización que involucra a las proteínas G. Los receptores ionotrópicos tienden a ser más rápidos en la transmisión de la información mientras que los receptores metabotrópicos están asociados con un estímulo más prolongado. Esto se debe al empleo de diferentes transportadores de la señal, pero cuando hay una cascada, la activación de una proteína G puede conllevar muchas acciones. El glutamato no es únicamente el ligando específico de los receptores de glutamato, puesto que en ocasiones se requiere otro agonista; i.e.: Los NMDAR pertenecientes a los iGluRs, son dependientes tanto de la unión de un ligando como dependientes de voltaje y requiere la co-activación por dos ligandos: glutamato y d-serina o glicina (Papouin et al., 2012). El receptor NMDA está compuesto por dos subunidades: NR1 y NR2.

El NMDAR juega un papel importante en la memoria y el aprendizaje (Yamada and Nabeshima, 2004), siendo fundamental el flujo de calcio a través de los NMDARs para la plasticidad sináptica, un mecanismo celular implicado en el aprendizaje y la memoria. La actividad NMDAR es importante en los diferentes estadios de funcionamiento cerebral, y es mayor durante las fases de desarrollo que en el cerebro adulto. A nivel sináptico, los cambios de composición de la subunidad NMDAR y la actividad sináptica mediada por NMDAR contribuyen a la maduración de las sinapsis glutamatérgica. La formación de sinapsis y posterior maduración dentro una neurona aislada, son procesos que ocurren durante la vida y contribuyen a la plasticidad sináptica durante el desarrollo y el aprendizaje. La actividad NMDAR es crucial en el refinamiento estructural de la arborización axonal y dendrítica de una neurona en vías de desarrollo (Phillips and Constantine-Paton, 2009). La forma final de la neurona define habitualmente su papel funcional dentro del circuito neuronal e implica cómo los NMDARs modelan el desarrollo del cerebro.

Glutamato y TDAH.

La Atención, que es un componente importante de la cognición, es esencial para el aprendizaje y la memoria, y vital para el procesamiento de la información de los estímulos externos y su relación con el individuo (Amso and Scerif, 2015). La Atención es un cálculo, una ecuación aplicada a la información ambiental que compete para lograr la selección de una opción y evitar la distracción por estímulos alternativos. Hay dos tipos de atención: la atención selectiva, con el cual el individuo selecciona atender a un estímulo en vez de a otros; y la atención sostenida, por la cual el comportamiento del individuo es controlado continuamente por el mismo estímulo. Los dos tipos de atención no son independientes uno del otro.

La Atención sostenida óptima requiere de la adecuada modulación de la actividad corticopetal colinérgica, mientras que tanto los déficit atencionales asociados con el envejecimiento o con la neurodegeneración pueden reflejar una pérdida del equilibrio en la inervación colinérgica de la corteza. El sistema colinérgico del cerebro está constituido básicamente por tres poblaciones de neuronas fenotípicamente similares formando una serie de núcleos del prosencéfalo basal, el núcleo pontino medio y una gran población de interneuronas del estriado. En la enfermedad de Alzheimer existe una extensa pérdida de neuronas colinérgicas del cerebro anterior acompañada de una reducción de la red de fibra colinérgica del manto cortical y del hipocampo. La vía colinérgica se modifica por las activaciones de la vía glutamatérgica. La activación glutamatérgica estimula la liberación de acetilcolina (ACh) del prosencéfalo basal (en respuesta al comportamiento), y la actividad NMDA del prosencéfalo basal aumenta a su vez la actividad colinérgica cortical en el cerebro anterior (Poorthuis and Mansvelder, 2013).

Distintos mecanismos de atención visual, dissociables entre sí, participan en la codificación de la memoria visual a corto plazo, mantenimiento de la memoria de trabajo y de la memoria de reconocimiento a largo plazo. La repercusión obtenida por prestar atención sobre distintos procesos de memoria puede ser individualizada en diferentes momentos del desarrollo. El TDAH,

síndrome del X frágil y el TEA son algunos de los muchos trastornos del neurodesarrollo asociados con alteraciones en atención visual.

El cuerpo estriado y la corteza prefrontal, dos regiones implicadas en el TDAH, interactúan mediante el intercambio de proyecciones de dopamina y glutamato para gestionar la modulación de la atención que requiere la realización de cada tarea (Russell, 2003). En la corteza prefrontal el incremento de la señalización por Glutamato se traduce en mayor capacidad de respuesta conductual a eventos externos. Responder de manera oportuna al cambio en los estímulos es fundamental, aunque una sensibilidad excesiva puede conducir a constantes cambios de atención. El estriado es el área que comprueba el mecanismo de ajuste de la atención. Como la dopamina estriatal liberada en la corteza prefrontal inhibe la liberación de glutamato por las neuronas, ocasiona una disminución de la respuesta conductual a los estímulos externos. Como resultado, la neurotransmisión inadecuada por dopamina procedente del cuerpo estriado provoca liberación incontrolada de glutamato, y el exceso de señalización por glutamato induce un exceso de respuesta conductual a estímulos externos, i.e.: aumenta la distracción (Russell, 2003).

La Impulsividad, como 3ª característica común del TDAH puede ser maladaptiva en muchas situaciones. La Impulsividad es una respuesta compleja e incluye un espectro de comportamientos que generalmente se refieren a actuar sin pensar, o simplemente ignorar, las posibles consecuencias negativas del comportamiento. Se reconoce más de una forma de impulsividad y a menudo se divide en dos tipos principales: pobre toma de decisiones, que conlleva elegir pequeñas recompensas inmediatas en vez de optar recompensas más grandes pero retrasadas en el tiempo (opción impulsiva) y pobre control inhibitorio de las respuestas motoras (acción impulsiva) (Winstanley et al., 2006). La acción impulsiva es la incapacidad para retener una respuesta hasta el momento adecuado o antes de recibir toda la información necesaria.

La PFC es importante para el control de los impulsos; su lesión o inactivación provoca un aumento de respuestas prematuras. Los antagonistas NMDAR provocan un peor procesamiento de la respuesta causa, con resultado de un repetitivo exceso de respuesta, que además no se relaciona con la atención o con la recompensa. Los antagonistas NMDAR deterioran no sólo la

memoria de trabajo, también la inhibición de respuesta y la respuesta prematura. En general, la activación NMDAR desempeña un papel clave en el control de inhibición de la respuesta y la inactivación NMDAR o su déficit puede conllevar una mayor impulsividad y de respuestas reiterativas.

1.1.4.4 Serotonina

La serotonina es un neurotransmisor monoamínico sintetizado en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central y en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal. En el sistema nervioso central, la serotonina participa en la regulación del estado de ánimo, sueño, vómito, en la sexualidad y apetito. Es importante en la bioquímica de la depresión, migraña, trastorno bipolar y ansiedad. La serotonina se encuentra en las neuronas (médula y cerebro medio) de la médula oblongata con proyecciones descendentes hacia la médula espinal o ascendentes hacia el cerebro anterior. Las proyecciones de las neuronas de la zona de espinotalámica y espinomesencefálica se creen que tienen influencias inhibitoras o facilitadoras sobre estas neuronas de proyección. La serotonina también es liberada por las plaquetas y mastocitos durante la respuesta inflamatoria (Gebhart and Schmidt, 2013b).

Además, el triptófano es el precursor bioquímico del neurotransmisor serotonina, que es sintetizada por la triptófano-hidroxilasa. La serotonina, a su vez, se puede convertir en melatonina, a través de la N-acetiltransferasa y la 5-hydroxyindole-O-metiltransferasa. Además de la producción de proteína, en los seres humanos las vías de los derivados indólicos del triptófano cubren la síntesis del neurotransmisor / hormona serotonina (5HT), la melatonina de la glándula pineal (aMT) y la triptamina, una de las aminas traza

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 (5HTT/SLC6A4), los receptores de serotonina 1B y 2A (HTR1B) y (HTR2A), la dopamina decarboxilasa (DDC) y la triptófano hidroxilasa (TPH2).

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

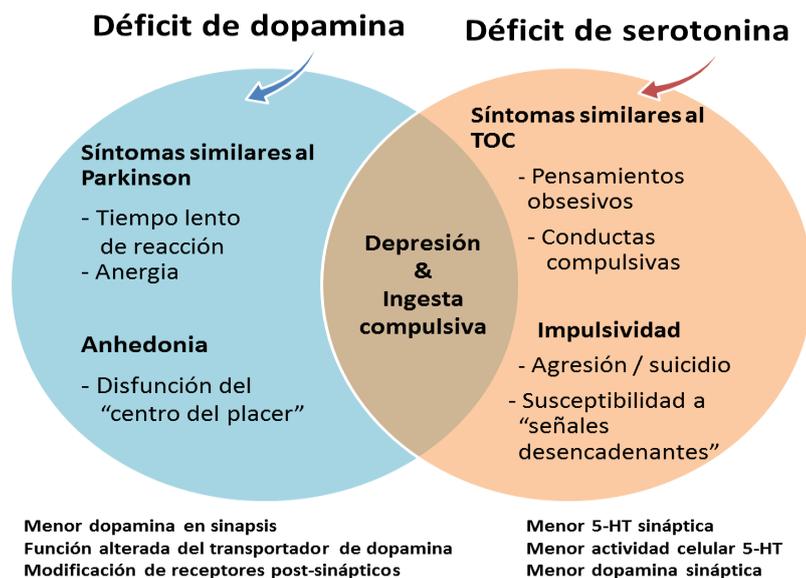


Figura 1.4 Sintomatología clínica asociada a los déficits de dopamina y/o serotonina.

1.1.4.5 Melatonina.

N1-Acetil-N2-Formil-5-metoxikinuramina (AFMK) y N1-acetil-5-metoxikinuramina (AMK) son los principales metabolitos cerebrales de la melatonina, y pueden ser producidos enzimáticamente, pseudoenzimáticamente, tanto por distintos procesos mediados por radicales libres, como a través de procesos fotoquímicos. AFMK y AMK neutralizan especie reactivas de oxígeno y de nitrógeno, formando varios compuestos recientemente descritos como la 3-indolinona, cinnolinona y quinazolina, para la protección tisular de la toxicidad por productos reactivos intermediarios, en modelos animales. AMK es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa, neutraliza NO al formar un producto estable de nitrosación, disminuye o inhibe la ONsintasa inducible NO y modula el metabolismo mitocondrial. AMK con productos aromáticos forma aductos con residuos Tiroxil y tryptofanil y puede modificar proteínas (Hardeland et al., 2009).

1.1.5 Patologías asociadas.

El TDAH es un trastorno en el cual los casos puros, es decir, el TDAH como trastorno único, son minoría, la presencia de un trastorno simultáneo al TDAH es más la regla que la excepción, puesto que hasta un 65% de pacientes padecen al menos una condición comórbida. En un estudio realizado en Suecia por Kadesjo y Gillberg se evidencia que el 87% de niños que cumplían todos los criterios de TDAH tenían por lo menos un diagnóstico comórbido y que el 67% se le podía adjudicar dos trastornos comórbidos (Kadesjo and Gillberg, 2001), 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 et al., 2010). Por tanto, cuando se atiende a un niño con TDAH, si el diagnóstico queda limitado al TDAH, existen altas probabilidades de que se estén pasando por alto otros problemas, en ocasiones con importante repercusión.

Los trastornos que muestran comorbilidad con el TDAH son:

- Síndrome de Tourette/trastorno obsesivo-compulsivo.
- Trastornos generalizados del desarrollo.
- Trastornos de comunicación.
- Trastornos del aprendizaje (dislexia, discalculia, disgrafía).
- Trastorno del desarrollo de la coordinación.
- Trastornos de conducta.
- Trastornos de ansiedad.
- Depresión y otros trastornos afectivos.
- Discapacidad intelectual.

En definitiva estas 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;
- b) Tics crónicos y/o trastorno obsesivo compulsivo (Síndrome de Gilles de la Tourette) (Fernández-Alvarez, 2002).

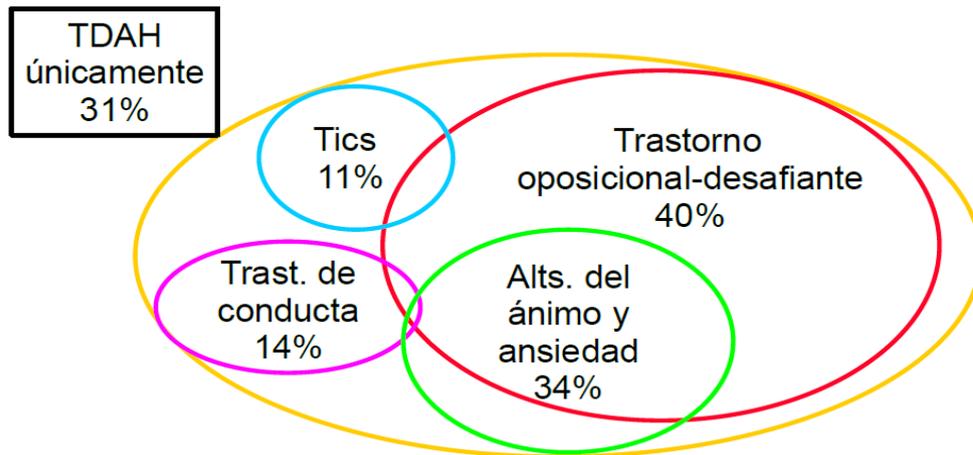


Figura 1.5 Comorbilidades.

Modificada de MTA Cooperative Group (MTA, 1999)

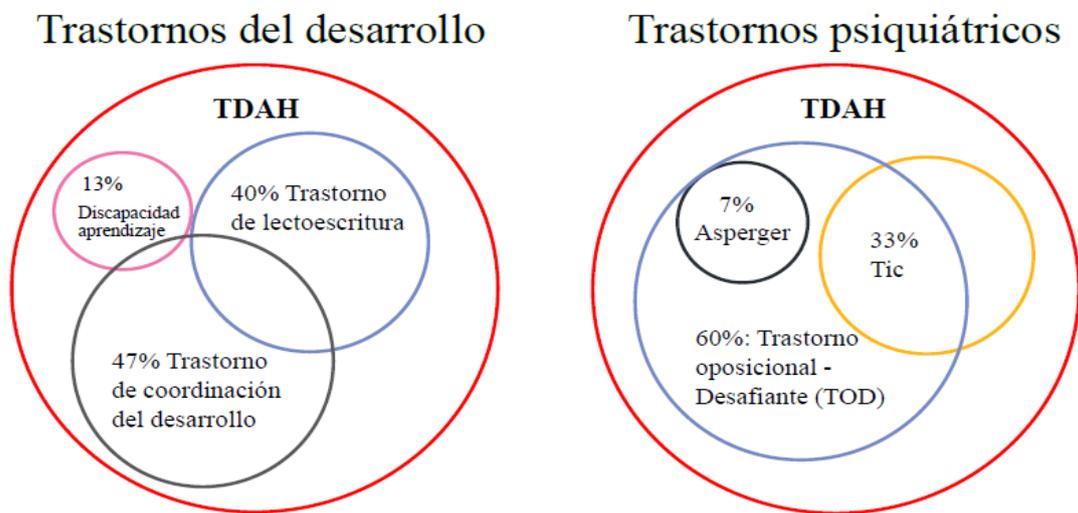


Figura 1.6 Comorbilidad del TDAH en escolares suecos. No se incluyen los trastornos del humor y ansiedad.

Modificada de J Child Psychol Psychiatry 2001 (Kadesjo and Gillberg, 2001).

Es importante hacer un adecuado diagnóstico diferencial y tener en cuenta la posibilidad de tener una inteligencia baja puesto que la sintomatología suele ser más grave y la trayectoria vital en la edad adulta es más desfavorable (Xenitidis et al., 2010).

Los individuos con TDAH a lo largo de sus vidas pueden verse afectados por los trastornos comórbidos. 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 los Trastornos del Espectro Autista (TEA) se reconocen cada vez más como una patología comórbida (Montiel-Nava and Pena, 2011), hasta el punto de que actualmente bajo los criterios del DSM5 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 un 30% (Michanie et al., 2007) y según algunos estudios hasta un 90% de casos. Un estudio en universitarios venezolanos indica una incidencia de TDAH del 4.8%, con un 35% de comorbilidades (Montiel-Nava et al., 2012). No obstante, las comorbilidades 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.

Los niños que presentan TDAH asociado con otros diagnósticos presentan 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., 1996b; Biederman et al., 1996a).

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

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

El Trastorno de aprendizaje no verbal (TANV) o también llamado Trastorno del aprendizaje procedimental (TAP) es otro tipo específico dentro de las patologías del aprendizaje, su característica esencial es que los niños hablan mucho pero no lo hacen de manera apropiada, o bien pueden omitir información importante, crear malos entendidos, tampoco son capaces de detectar señales relevantes... debido a esto presentan dificultades para hacer amistades y conservarlas. El TANV tiene una base neurobiológica subyacente distinta del TDAH (Allen et al., 2007), en cuanto se defiende una disfunción del hemisferio derecho (no dominante) (Gillberg, 2003) vinculada a una mala conectividad interhemisférica o a una alteración de la sustancia blanca. Esta base anatómica concuerda con su expresividad clínica.

El Aprendizaje "no verbal" o procedimental, es el sistema de memoria implícita que permite la adquisición y uso de rutinas y habilidades motoras, cognitivas e interactivas, facilitando el trabajo consciente y la atención, además de la fluidez de la conducta (Crespo-Eguilaz and Narbona, 2009). Johnson y Myklebust (Myklebust, 1967; Johnson and Myklebust, 1967) describieron en 1967 por primera vez esta patología, proponiéndose posteriormente otras denominaciones, por Gillberg, que lo denomina DAMP (Déficit de atención, control motor y percepción)(Gillberg, 2003) o como TAP (Trastorno de aprendizaje procedimental) (Crespo-Eguilaz and Narbona, 2009).

Los pacientes con TANV, tal y como se ha descrito anteriormente presentan dificultades para descifrar 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. Presentan dificultad para adaptarse a los cambios y 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 et al., 2004).

A pesar de tener una capacidad cognitiva normal (Acosta, 2000), 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).

El TANV / TAP, es un trastorno neuropsicológico del desarrollo, como resultado de un daño o déficit funcional en las conexiones de la sustancia blanca del hemisferio derecho, el cual se encarga de procesar la información sensorial y dar una respuesta integrada. Por tanto, se engloba dentro de los déficit primarios en la percepción táctil y visioespacial, en las habilidades de coordinación psicomotora y el procesamiento de la información no verbal (táctil, visual y perceptiva) (Rigau-Ratera et al., 2004). Esto ocasiona que el diagnóstico diferencial del TANV con el TDAH sea muy difícil de establecer ya que comparten muchas características comunes (bajo rendimiento, problemas cognitivos, respuestas conductuales desadaptativas, dificultades procedimentales). El TANV es un trastorno que afecta principalmente a la coordinación motora (tanto fina como gruesa), a la integración visioespacial, a las habilidades psicosociales y de aprendizaje. Mientras que en el TDAH la atención está alterada y constituye uno de los criterios cardinales del trastorno, en el TANV no es un síntoma diana, aunque los niños con TANV parezcan despistados y tengan dificultades de atención.

En resumen, las manifestaciones neurocognitivas del TANV serían (Crespo-Eguilaz and Narbona, 2009):

- Dificultades para enfrentarse a situaciones nuevas.
- Adquisición dificultosa de habilidades motrices y de percepción rápida global.

- Dificultades en la coordinación psicomotora.
- Buen desarrollo formal del lenguaje y del pensamiento basado en el lenguaje verbal.
- Dificultades visio perceptivas y de orientación espacial.
- Disfunciones sociocognitivas.
- Dificultades académicas.
- Problemas comunicación no verbal.
- Uso inadecuado de la pragmática verbal.
- Dificultad de comprender las claves no verbales de la relación social (gestos, miradas, intencionalidad, doble sentido, ironía...).
- Déficits en la cognición social.
- Dificultades en lectura y escritura (lentitud de los procesos de descodificación y codificación).

El TANV o TAP es un tipo específico de trastorno del aprendizaje a pesar de que no están definidos los criterios diagnósticos, ya que el TANV no aparece en las categorías diagnósticas CIE-10 o DSM-IV o DSM-5, aunque "casi todos los casos de trastorno de aprendizaje no verbal podrían ubicarse dentro de otro trastorno reconocido en el DSM" (Rigau-Ratera et al., 2004). En el DSM-5 podría encuadrarse dentro de los Trastornos de la Comunicación, en concreto de la Comunicación social (Pragmático). La tendencia actual es asignar al TANV una categoría específica, por su carácter diferente al resto de trastornos, puesto que 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-5 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).

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 et al., 2009).

Tempo cognitivo lento.

El "Tempo cognitivo lento" (TCL; Sluggish cognitive tempo) (Tirapu-Ustarroz et al., 2015) se define actualmente como una entidad diferente al TDAH de presentación con Déficit de Atención "puro"; con síntomas como somnolencia, "soñar despierto", letargia, confusión mental, tener la mirada perdida, ser lento/perezoso (lentitud en la ideación/ejecución de las tareas) o estar desmotivado, apático. Aunque a la vez es un trastorno frecuentemente asociado a comorbilidades como son la depresión, ansiedad y alteraciones del funcionamiento social (Becker et al., 2016). En el DSM-IV, el TCL se recogía bajo el epígrafe de TDAH no especificado, para diagnosticar individuos que no cumplían criterios de TDAH pero tenían déficits de atención y "un patrón de comportamiento caracterizado por lentitud, ensoñación e hipoactividad". En el DSM-5, ya no se mencionan los síntomas del TCL, puesto ya no se debe incluir bajo el paraguas del TDAH, sino considerarse una entidad separada, a definir y caracterizar por completo (Becker et al., 2014). En el TCL no hay un trastorno de la función ejecutiva (FE) tan grave y generalizada como en el TDAH, si es que hay alguna afectación de la FE. El TDAH, por ejemplo, se asocia frecuentemente con una puntuación baja en test de inhibición y de memoria de trabajo, especialmente en la memoria de trabajo no verbal (Saxbe and Barkley, 2014). El grupo de pacientes con TCL puede suponer un 30-50% de los actualmente diagnosticados como TDAH inatento.

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. A pesar de décadas de esfuerzo, uno de los mayores misterios de la biología es por qué el sueño es restaurador y, por el contrario, por qué la falta de sueño deteriora la función cerebral. La privación de sueño disminuye el aprendizaje, deteriora el desempeño en test cognitivos, prolonga el tiempo de reacción y es una causa habitual de convulsiones. Distintas

observaciones muestran que el sueño y el metabolismo parecen estar relacionados, postulándose que la restauración del metabolismo energético cerebral puede ser una de las funciones del sueño. El aclaramiento de lactato por parte del sistema glinfático (Albrecht and Ripperger, 2018) mantiene una buena correlación con la fase del sueño, y esta “limpieza” podría regirse por los astrocitos cerebrales regulados por el ritmo circadiano.

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. Entre el sueño y el TDAH existe una relación compleja, multifactorial y multidireccional (Efron et al., 2014). Los niños con TDAH presentan problemas para la conciliación de sueño y para despertarse, además se caracterizan por presentar una mayor actividad durante el sueño, patrones inestables de sueño, durante el día no son capaces de mantener un nivel de vigilia adecuado

Por tanto es de relevada importancia diferenciar si estamos ante un trastorno del sueño, TDAH o con la asociación de ambos, porque 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....son síntomas similares a los que presentan los pacientes con TDAH. 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).

Cuando se está valorando a los pacientes con TDAH es vital evaluar adecuadamente las características del sueño y en caso de tener asociado algún trastorno 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).

Además, la coexistencia de trastornos del sueño en un paciente con TDAH puede empeorar el curso de éste y la medicación empleada para el tratamiento del TDAH puede tener como efectos colaterales alteraciones en el sueño (Tomas Vila et al., 2008).

Los problemas de sueño dependen de las comorbilidades asociadas al TDAH (Pin Arboledas et al., 2014):

1. TDAH asociado a trastorno negativista desafiante, presentan dificultades para ir a dormir y para levantarse.
2. TDAH con trastorno de ansiedad, asocian un aumento de movimientos durante el sueño
3. TDAH y depresión, tienen mayores quejas relacionadas con el sueño, habitualmente adolescentes.

Son diversos los autores que han revisado (Walters et al., 2008; Konofal et al., 2010; Tsai and Huang, 2010) 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).

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. De manera que 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 PCO₂ y de la presión aérea nasal suele ser patológico (Galland et al., 2010a).

Un mecanismo potencialmente importante que puede estar implicado en problemas de sueño en el TDAH es el reloj circadiano, un conocido regulador clave del ciclo sueño-vigilia. Los pacientes con TDAH presentan un retraso de la fase circadiana de sueño y preferencia por un cronotipo vespertino (Baird et al., 2011). Y el tratamiento farmacológico, con estimulantes o no-estimulantes impacta sobre el proceso circadiano (Coogan and McGowan, 2017).

Además, alteraciones en la exposición y respuesta a la exposición lumínica pueden subyacer a los problemas de fase circadiana en el TDAH. La terapia con luz brillante se ha demostrado eficaz en la resincronización de la fisiología circadiana hacia lograr un cronotipo más matutino, reduciendo los trastornos del sueño y con una mejora general en los síntomas del TDAH. La susceptibilidad del sistema circadiano al desplazamiento de fase por la exposición a luz brillante puede ser una estrategia eficaz y rentable en el tratamiento del TDAH (Korman et al., 2018).

La propensión al sueño está programada por el sistema circadiano. Muchos estudios han demostrado que el rendimiento en el aprendizaje y la memoria están afectada por la fase circadiana. Y, está bien establecido que los procesos críticos de la consolidación de la memoria ocurren durante y dependen de sueño. El sueño y los ritmos circadianos no sólo tienen sendas influencias en el aprendizaje y la memoria que coinciden por el momento circadiano del sueño, sino aún más, el sueño y los sistemas circadianos tienen una interacción funcional crítica en los procesos de consolidación de la memoria. El sistema circadiano modula la neuroplasticidad (Heller and Ruby, 2018).

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. La afección se debe al estrechamiento o al bloqueo de las vías respiratorias durante el sueño (Marcus et al., 2012).

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 medro	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 otras Patologías.

1.1.6.1 Enuresis.

La enuresis es un motivo de consulta común en la consulta en pediatría. Se ha sugerido que en niños afectos 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 (Elia et al., 2009).

Tomás Vila et al en 2008 tras un estudio realizado en la población escolar de Gandía comprobó que los niños afectos de TDAH tienen 4 veces más probabilidades de presentar enuresis que los niños sin TDAH (Tomas Vila et al., 2008). En niños con enuresis la tasa de TDAH en un hospital pediátrico fue del 28,3% comparada con el 10,3% en una muestra no selectiva (Baeyens et al., 2006). En un estudio se observó que la enuresis persistía durante más tiempo en niños con TDAH, 2 años más tarde el 65% son aún enuréticos comparados con el 37% de los controles (Baeyens et al., 2005).

1.1.6.2 Lesiones físicas.

Los niños con TDAH son 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 (Garcia Garcia et al., 2008).

1.1.6.3 Las sustancias de abuso.

Los niños con TDAH tienen mayor probabilidad de consumir drogas, fumar, beber y de experimentar a edades más tempranas que los que no sufren TDAH (Groenman et al., 2017). Además tienen más riesgo de padecer un trastorno por uso de sustancias. Son varias las teorías que relacionan el TDAH con el consumo de sustancias de abuso: impulsividad, falta de control, y autoconsumo de psicofármacos.

Son múltiples los estudios que revelan que existe unas mayores tasas de abuso y dependencia de sustancias si se comparan las personas con TDAH con la población general (Wilens et al., 1994; Levin et al., 1998; Biederman et al., 1997; Kolla et al., 2016; Capusan et al., 2016; Quinn et al., 2015; Estevez et al., 2015). 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 (Chan et al., 2008; Armstrong and Costello, 2002). 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 (Wilens TE, 2000; Ramos-Quiroga JA, 2007)

Es clave conocer la relación existente entre TDAH y consumo de sustancias de abuso para realizar una prevención primaria (no consumir) y secundaria (si se sospecha buscar ayuda profesional).

1.1.6.4 Las alteraciones alimentarias.

Las personas con TDAH suelen ser candidatas a presentar alteraciones alimentarias, debido a la desorganización y despiste que presentan. También depende de la sintomatología predominante, así aquellos con impulsividad son comunes los atracones, si lo que predomina es la inatención tienen más tendencia a presentar bulimia y cuando es la hiperactividad es más común la anorexia nerviosa.

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 (Leventakou et al., 2015; Citrome, 2015; Voon, 2015).

1.1.6.5 Estilos de vida

Aunque el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo, su evaluación y tratamiento también están vinculados a factores ambientales, conductuales y sociales, y a las interacciones entre ellos (Weissenberger et al., 2017). Los factores ambientales incluyen el estrés en general (Samiei et al., 2015) así como la exposición a las toxinas (i.e.: folatos, bisfenol A). Los factores sociales se ponen de manifiesto por los efectos de la privación social y la apatía por estilos de vida no saludables.

El ambiente familiar incluye el efecto protector de los estilos de crianza de los hijos (principalmente autoritario y autocrático). Los factores sociales incluyen temas principalmente económicos y políticos: la desigualdad de ingresos y la pobreza (el nivel socioeconómico bajo es un factor de riesgo de TDAH) y el creciente dilema moral entre el esfuerzo humano para difundir a nivel mundial el conocimiento del TDAH y la medicalización y comercialización del Trastorno (Conrad and Bergey, 2014). Se han publicado distintas revisiones acerca del TDAH en relación con los distintos estilos de vida y las comorbilidades resultantes (i.e.: adicción alimentaria y obesidad, abuso de drogas, la dependencia de medios electrónicos y trastornos de la conducta y de la personalidad) (Ptacek et al., 2014).

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 et al., 2008). Los padres de estos niños se sienten preocupados, desconcertados, perdidos y angustiados, es

frecuente que tengan muchas dudas sobre la etiología, el diagnóstico, el tratamiento, forma de enfrentarse a la situación...

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.

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. Las áreas que más se suelen afectar son las matemáticas debido a su impulsividad y la lecto-escritura, son incapaces de captar las principales ideas de un texto.

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 et al., 2008).

1.1.9 Tratamiento del TDAH.

Es de relevada importancia que la familia tenga información suficiente sobre: la etiología del TDAH, su tratamiento, los resultados a largo plazo, y los efectos en la vida diaria, puesto que la comprensión del problema por parte de la familia es esencial antes de discutir opciones de tratamiento y efectos secundarios (Herrerías et al., 2001).

El tratamiento del TDAH debería de ser multimodal, como el pionero estudio MTA (Group, 1999) e individualizado teniendo en cuenta las características del paciente y de su familia. Son varios los profesionales que

deben de intervenir: pediatras con formación en este trastorno, psiquiatras infantiles, neuropediatras, psicólogos, pedagogos y maestros.

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 tanto nucleares del TDAH como comórbidos 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 (Herrerias et al., 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 este motivo, 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 (Faraone et al., 2015). 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., 2007b).

El manejo ambiental implica educar a las personas claves incluidos los padres, el niño y la escuela. Para los padres, el abordaje debe contener 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 clara y apropiada 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 la escuela no se debe 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 Farmacológico.

1.1.10.1 Introducción.

Los fármacos empleados para el tratamiento del TDAH son efectivos para reducir los síntomas en la mayoría de los casos pero en ocasiones pueden aparecer efectos secundarios, no deseados, no obstante, es imprescindible su empleo cuando las consecuencias de no tratar una determinada patología superan a los riesgos. Esto ocurre tanto para los medicamentos estimulantes como para los no estimulantes.

Tabla 1.3 Factores modificadores del efecto farmacológico

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

Hay que tener en cuenta que al administrar alguna medicación la respuesta a la misma puede variar en función de ciertos factores capaces de modificar el efecto farmacológico, Tabla 1.3.

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 (García García et al., 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 tal y como se ha comentado anteriormente debe ser individualizado, controlado y seguido por un médico con experiencia para identificar la dosis mínima eficaz y asegurar su adecuada tolerancia. Se debe de mantener mientras que exista efectividad clínica, en el caso de ausencia de eficacia se debe reevaluar el diagnóstico del TDAH y sus comorbilidades.

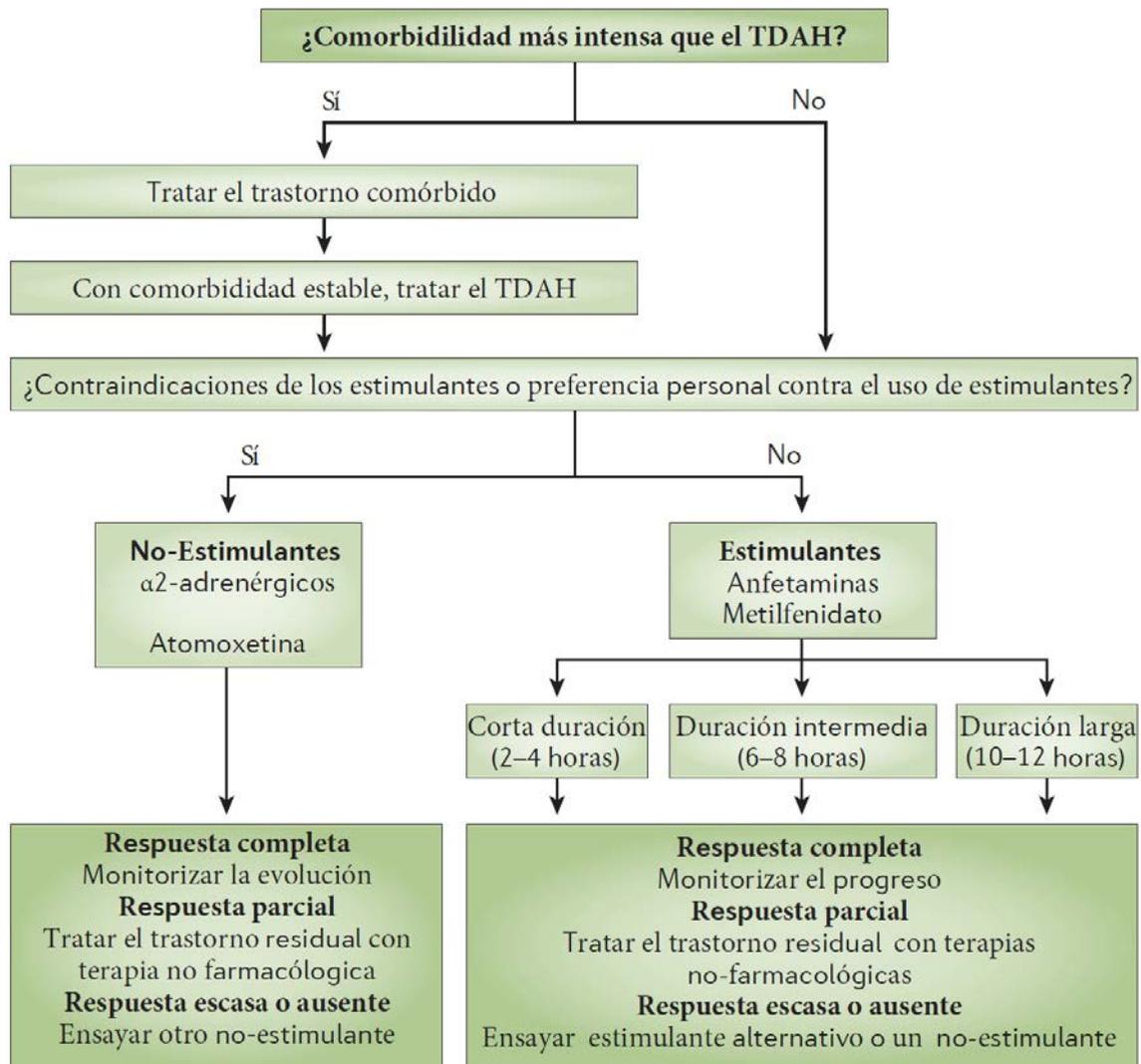


Figura 1.7 Algoritmo de decisiones terapéuticas en el TDAH (Faraone et al., 2015).

1.1.10.2 Fármacos psicoestimulantes.

Fue en 1937 Bradley quien publicó el beneficio que obtuvo al administrar a los niños sulfato de anfetamina, un estimulante, observó como el nivel de actividad y distractibilidad de estos niños se redujo. De hecho, actualmente constituyen la piedra angular del tratamiento del TDAH.

Los fármacos estimulantes, como el metilfenidato y las anfetaminas, actúan modificando la neurotransmisión en la unión sináptica. El metilfenidato bloquea la recaptación de catecolaminas a nivel presináptico. Las anfetaminas: 1) bloquean la entrada en la vesícula localizada en la terminal presináptica, 2) difunden dentro de la vesícula forzando la liberación de catecolaminas y 3) bloquean la recaptación de catecolaminas.

Entre sus efectos secundarios se encuentran las alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, tics.

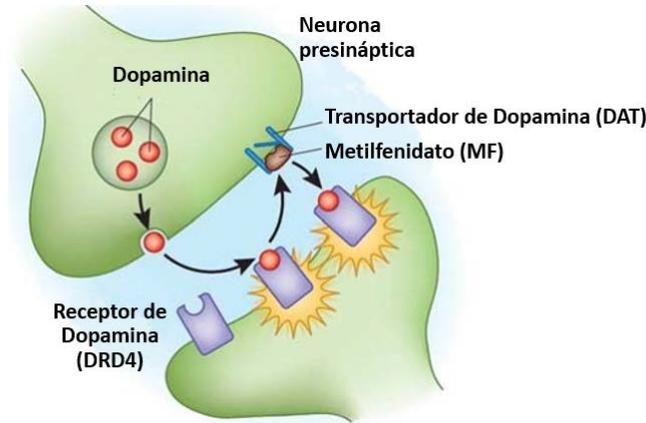


Figura 1.8 Mecanismo de acción de los fármacos estimulantes.

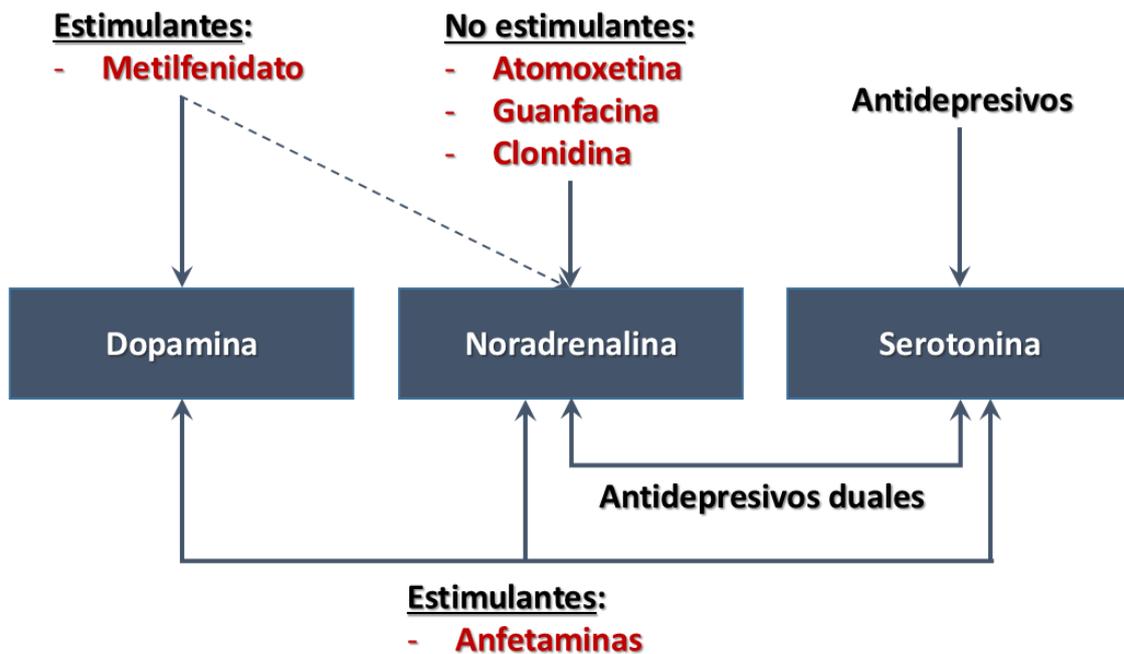


Figura1.9 Mecanismo primario de acción de los distintos fármacos para el TDAH sobre los neurotransmisores catecolaminérgicos.

1.1.10.2.1 Metilfenidato.

Generalidades.

El MF es un derivado de la piperidina, relacionado estructuralmente con la anfetamina, su nombre químico es éster metílico del ácido 2-fenil-2- (2piperidil)

acético. Es un estimulante del Sistema Nervioso Central, su mecanismo de acción es bloquear 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 et al., 2007b).

La eficacia del MF está 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. 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).

Clásicamente se han utilizado preparados de acción corta, que eran eficaces durante 4-5 horas, lo que significaba que los niños en edad escolar debían solicitar a sus profesores que le administraran la medicación 1-2 veces durante la jornada escolar, con el inconveniente 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.

La mejor dosis es la que proporciona efectos óptimos con efectos secundarios mínimos (Herrerías et al., 2001). 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 et al., 2007b). Se recomienda que el inicio del tratamiento sea con MF de liberación rápida, para un mejor control de los síntomas.

En la actualidad hay varios preparados comerciales de acción prolongada, siendo el Concerta® el primero comercializado, es eficaz durante 12 horas. En España hay disponibles 4 presentaciones de 18, 27, 36 y 54 mg. Al tratarse de un preparado retard no se puede partir el comprimido, se debe tragar 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 (Rubifen®, Medicebrán®), sobre todo si tienen actividad intensa vespertina (García Campayo et al., 2007b). 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.

En cuanto a la dosis a administrar se recomienda iniciar por dosis bajas (0,3-0,5mg/kg/día) e ir subiendo de forma progresiva, dependiendo de su efectividad y de la aparición de posibles efectos secundarios. Las dosis suelen fluctuar entre 0,8-1,2mg/kg/día, aunque algunos niños suelen precisar dosis superiores.

El principal efecto a corto plazo, sería el insomnio o retraso en el inicio del sueño, la disminución del apetito, el dolor abdominal, la cefalea, el aislamiento social, disforia y agitación (sobre todo cuando disminuye la acción del MF). Otros efectos adversos son extraordinariamente infrecuentes. 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 (i.e.: anemia o retraso

de crecimiento) y que se puede compensar en la merienda y la cena, también se pueden usar suplementos energéticos (batidos o barritas). Otras estrategias como la de 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.

Una preocupación frecuente en los padres es 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. Sin embargo el MF tiene un efecto protector frente las adicciones 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).

Otras de las quejas comunes por los padres es el retraso en el crecimiento, aunque se ha visto en un seguimiento prospectivo hasta la vida adulta que no hay una 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 (Herrerias et al., 2001; 2011; Gurbuz et al., 2016).

Los efectos de la medicación en los tics, contracciones musculares breves, involuntarias, súbitas, no rítmicas, que se manifiestan como movimientos estereotipados y sin propósito, 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 (Millichap, 2015; Cohen et al., 2015; Pringsheim and Steeves, 2011). Es importante saber que los tics son más frecuentes en niños con TDAH que en los controles sanos, y la edad de inicio del TDAH es anterior a la de los tics, que suelen remitir antes que el TDAH. Si aparecen tics relacionados con el tratamiento, debemos: Investigar si

los tics están realmente relacionados con el estimulante, disminuir la dosis de estimulante y, si no ceden, interrumpir el tratamiento, valorar cambiar el estimulante por atomoxetina.

En raras ocasiones, con dosis altas e incluso normales, el MF puede producir entre sus efectos colaterales psicosis, usándose los términos de alucinosis o toxicosis como sinónimos para la psicosis inducida por estimulante, también se ha relacionado con 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.

Son múltiples las explicaciones dadas a la coexistencia de TDAH y epilepsia: el déficit de atención sería consecuencia del tratamiento anticonvulsivo, algunos casos de epilepsia y de TDAH compartirían una base etiopatogénica común...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 (Radziuk et al., 2015; Socanski et al., 2015; Reinhardt, 2013; Fosi et al., 2013; Shalev, 2013). Es importante 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 et al., 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 (Kwong et al., 2016; Hermann et al., 2007; Duran et al., 2014).

Uno de los motivos más frecuentes de rechazo al tratamiento con MF visto en nuestra experiencia, 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.

Existe 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 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, con el fin de prevenir la MCR. 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 (Perrin et al., 2008; Awudu and Besag, 2014).

En la actualidad, se recomienda una meticulosa valoración de todos y cada uno de los niños, previamente al comenzar con la medicación y posteriormente en las revisiones realizadas, mediante una historia clínica detallada (antecedentes de cardiopatía previa, palpitaciones, síncope, mareos, taquicardia, dificultad para respirar en reposo o cuando hace ejercicio 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 (Berg et al., 2014; Bange et al., 2014; Winterstein, 2013; Martínez-Raga et al., 2015; Martínez-Raga et al., 2013).

Ante la aparición de síntomas cardíacos tras iniciar el tratamiento en reposo o durante el ejercicio del niño, si que se debería de consultar con un cardiólogo pediátrico, para realizar una ecografía cardíaca (ecocardiograma) y una ecocardiografía de stress (en ejercicio), puesto que un ECG normal no descarta el problema. Cuando se realiza ejercicio intenso aumenta el riesgo de sufrir problemas cardíacos, por lo que aquellos niños que hagan deporte intenso, especialmente si es de competición, deben ser vigilados más cuidadosamente, tomen o no medicación (Soutullo Esperón and Álvarez Gómez, 2014).

De manera que la monitorización del ECG sólo debe realizarse cuando existan antecedentes personales o familiares de anomalías cardíacas o hallazgos clínicos sugerentes de problemas cardíacos (Perrin et al., 2008), puesto que 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..

1.1.10.2.2 Anfetaminas.

Son otro grupo de fármacos estimulantes utilizados en el tratamiento del TDAH, son un potente activador de los sistemas catecolaminérgicos, aumentan la liberación de DA además de bloquear su recaptación (Wilens and Spencer, 1998; McDonagh et al., 2011). Mejorando la capacidad para concentrarse, controlar el comportamiento, planificar, organizar y resolver problemas.

En este grupo encontramos anfetaminas de acción corta y prolongada. Las anfetaminas de acción corta (Dexedrine®) o las sales mixtas de anfetamina (Aderall®) no están 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. Su modo de administración es por vía oral. Su acción terapéutica suele comenzar

en torno a los 30 ó 60 minutos después de su administración. Tiene una vida media de alrededor de 6 a 8 horas, eliminándose a través de la orina.

Las anfetaminas de acción prolongada, tanto la dextroanfetamina (Dexedrine spansules®) como de sales mixtas de anfetaminas (Aderall XR®), tampoco están disponibles en España. La única anfetamina disponible en nuestro país desde la primavera de 2014 es la lis-dextro-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.

1.1.10.3 Otros fármacos psicoestimulantes.

Se utilizan poco en niños y adolescentes, a pesar de existir ensayos controlados en adultos:

Modafilino: es un agente simpaticomimético de acción central que actúa como promotor de la vigilia. Su mecanismo de acción es desconocido, aunque se sugiere que tiene una actividad inhibitoria de los transportadores neuronales de dopamina y noradrenalina. La indicación principal es para el tratamiento en adultos de la somnolencia excesiva asociada a narcolepsia con o sin cataplejía (E: off-label). Aun no han sido establecidas la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años de edad, otras indicaciones pero no incluidas en la ficha técnica son para el tratamiento de los síntomas de inatención, inquietud motoras

e impulsividad en los niños con TDAH (En España: off-label). Se han publicado ensayos clínicos con placebo y con anfetaminas, que demuestran que este fármaco mejora la atención y el control de impulsos (Turner et al., 2004; Taylor and Russo, 2000).

Pemolina: es un estimulante del sistema nervioso central, sus acciones farmacológicas son similares a las de las anfetaminas y metilfenidato; pero sus efectos simpaticomiméticos son mínimos. Su vida media es larga, pudiéndose administrar una vez al día. Está indicado para el TDAH, aunque debido a su hepatotoxicidad y menor eficacia en relación a otros fármacos, es un tratamiento poco usado (Safer et al., 2001).

1.1.11 Fármacos No estimulantes.

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, y recientemente se ha comercializado la guanfacina como un fármaco no estimulante (Alamo et al., 2016).

Atomoxetina (Strattera®). Se trata de un inhibidor selectivo presináptico del transportador de noradrenalina. Como resultado incrementan los niveles de noradrenalina y dopamina, especialmente en el córtex prefrontal. Una característica de la atomoxetina es la ausencia de acción sobre el núcleo accumbens, lo cual explica la ausencia de efecto adictivo. Se absorbe en el tubo digestivo y se metaboliza a través de la vía del citocromo CYP2D6. Tiene una vida media plasmática de cuatro horas en los metabolizadores rápidos y de 19 horas en los metabolizadores lentos. Mientras que tanto la atomoxetina como el metilfenidato incrementan las concentraciones intrasinápticas de dopamina y noradrenalina en el córtex, la atomoxetina difiere por el menor efecto en las regiones subcorticales asociadas con la motivación y la recompensa. El metabolito activo (4-hidroxiatomoxetina) se glucoroniza y se elimina por la orina.

Es utilizado de primera línea junto con el MF y las anfetaminas por la ANPIA, en niños y adolescentes. También fue el primer fármaco aceptado por la FDA con esta indicación en adultos.

La atomoxetina se administra en una o dos dosis diarias. 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 a la atomoxetina. Dichos efectos suelen ser transitorios y generalmente no requieren la retirada del fármaco. 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.

Agonistas α 2-adrenérgicos de acción central:

Guanfacina (Intuniv®) y Clonidina

La guanfacina es un derivado de la fenilacetil guanidina, que se comporta como un agonista selectivo de receptores alfa-2-adrenérgicos centrales, estimula selectivamente los receptores α 2-postsinápticos, por lo que inhibe la producción de AMPc y cierra los canales HCN potenciando la eficacia de la señal de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal, 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. 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 (Alamo et al., 2016).

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. Es un agonista alfa-

2, pero poco selectivo, ya que se une a todo el espectro de receptores adrenérgicos, alfa-1, alfa-2 y beta, así como a receptores histaminérgicos e imidazolínicos, además se fija sobre receptores alfa-2A presinápticos unas 10 veces más que la guanfacina. 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.

1.1.12 Antidepresivos.

Bupropión (Zyntabac®, Quonem®): es un antidepresivo (anfebutamona), inhibidor selectivo de la recaptación de catecolaminas: noradrenalina y dopamina, que ha demostrado eficacia tanto en niños como en adultos. No existe consenso sobre las dosis a emplear:

- Presentaciones de liberación inmediata: Dosis habituales de 3 mg/Kg/día– 150 mg/día repartidos en 2-3 dosis/día. Máximo: 6 mg/Kg/día o 300mg/día (nunca tomas > 150 mg)
- Presentaciones de liberación sostenida: La misma dosificación que la de liberación inmediata, pero administrada en una única administración al día.

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, existe un ensayo clínico con la desipramina en el que se muestra una buena respuesta terapéutica (Wilens et al., 1996).

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.

1.1.13 Tratamiento no farmacológico.

Las opciones no farmacológicas para el tratamiento del TDAH son diversas:

- Psicológicas: centradas en la familia y en el colegio, intervenciones basadas en los compañeros (entrenamiento en habilidades sociales, programas de verano), terapia cognitiva, terapia conductual, terapia cognitivo-conductual, psicoterapia individual, terapia de juego, terapia multimodal.
- Otros tratamientos, terapias alternativas: eliminación de aditivos, eliminación de azúcares y colorantes, vitaminas, minerales y suplementos.

1.1.13.1 Tratamiento psicológico.

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

La Psicoeducación consiste en enseñar al afectado y a su familia en que consiste el trastorno, qué características tiene y la manera de afrontarlo.

Tanto la psicoterapia como la psicoeducación, deben de realizarse tanto en el paciente como en padres y colegio, debido a que no sirve de nada enseñar diferentes técnicas para el autocontrol y mejora de atención al niño, si en el resto de espacios como la casa o la escuela, no se aplican las técnicas de modificación de conducta, cuyo objetivo principal es normalizar el comportamiento del niño.

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 tratamiento multimodales son los más efectivos.

La intervención psicoeducativa para el TDAH se divide fundamentalmente en tres líneas de trabajo: 1) la terapia conductual, 2) la terapia cognitiva, y 3) la terapia cognitiva-conductual.

1.1.13.1.1. Tratamiento conductual.

La eficacia de este tratamiento está probada. Los niños con TDAH necesitan refuerzos y premios, estos se van reduciendo progresivamente y pasan a ser reconocimientos y refuerzos sociales (Gross et al., 2019). Es una cadena puesto que cuando se modifican comportamientos, estos pueden cambiar otros haciendo que aumenten los refuerzos, fortaleciendo así su autoestima, autocontrol y visión positiva de su entorno (Young, 2002).

Lo primero que hay que realizar es 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 (Scholle et al., 2018).

Esta terapia 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 et al., 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 et al., 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 (Herrerías et al., 2001).

1.1.13.1.2 Terapia cognitiva.

Esta intervención tiene como principal objetivo enseñar a los niños con TDAH aquellas técnicas que resultan adecuadas para manejar el autocontrol y la resolución de problemas.

Dentro del tratamiento cognitivo del TDAH infantil se encuentran estrategias tales como: 1) técnicas basadas en autoinstrucciones, 2) métodos de resolución de problemas y, 3) administración de recompensas.

El entrenamiento en autoinstrucciones desarrollado por Meichenbaum (Meichenbaum, 1974) se basa en modificar aquellas verbalizaciones internas que el niño presenta cuando realiza una acción por otras más adecuadas. Al comienzo de este entrenamiento esta técnica puede centrarse en tareas escolares, pero una vez que el niño haya interiorizado la idea, progresivamente podrá utilizarla en distintos espacios (Martín-Izard, 2001).

1.1.13.1.3 Terapia cognitiva-conductual

Este tipo de intervención combina los objetivos de las dos terapias anteriormente presentadas, la cognitiva y la conductual (Calderón, 2001). Los objetivos principales de esta intervención son: favorecer las actividades para minimizar los déficits de atención, tratar el exceso de actividad e impulsividad, disminuir los trastornos de aprendizaje ligados a la hiperactividad. (Moreno, 2001). Se trabaja sobretodo con la memoria, las habilidades sociales y con estrategias para resolver problemas (Elías and Estañol, 2006).

Este tipo de procedimiento se debe llevar a cabo en un medio conocido para el niño, para ello es necesario la implicación de padres y docentes, lo aprendido se utiliza como modelo de conducta, generalizándose a otros espacios y situaciones. (Moreno, 2001).

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.

1.1.13.1.4 Tratamientos multimodales.

Los tratamientos multimodales son específicos para cada niño y cada familia.

Los principales componentes de este tipo de tratamiento son: tratamiento farmacológico, educación familiar, psicoterapia conductual, psicoterapia cognitivo-conductual y/o de apoyo, terapia conyugal-familiar y adaptación a la escuela o al lugar de trabajo (García Campayo et al., 2007a).

Por tanto 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 (Herrerías et al., 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 (Herrerías et al., 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 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 propio niño (Herrerías et al., 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 et al., 2001). También es clave más investigación sobre la etiología del TDAH y sobre la posible prevención del mismo (Herrerias et al., 2001).

1.1.13.2 Otros tratamientos

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

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3, son uno de los componentes principales del cerebro, intervienen en el buen funcionamiento del Sistema Nervioso. Se recomienda la suplementación en la dieta de micronutrientes como el zinc y omega 3 (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 gran 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 un punto 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 5HT y a la neurotransmisión dopaminérgica especialmente en el cortex frontal (Chalon, 2006). En consecuencia, se ha planteado el suplemento con ácidos grasos omega-3 en pacientes con problemas psiquiátricos que incluyen la psicosis, depresión, demencia y TDAH (Peet and Stokes, 2005; Freeman et al., 2006).

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).

Los ácidos grasos omega 3 tienen especial importancia por tanto en la nutrición cerebral por ser componentes importantes de las membranas celulares y en la vaina de mielina: contribuye a una mejora en el desarrollo cerebral y en las funciones cognitivas. Se puede encontrar principalmente en los peces de aguas frías y dulces (salmón, caballa, atún) y en la soja, nueces o aceite de lino.

Son múltiples los estudios, incluyendo aportaciones de nuestro grupo (Checa-Ros et al., 2018), que han demostrado que el consumo de ácidos grasos omega-3 puede ser eficaz en la mejora de síntomas en niños diagnosticados de TDAH (Salehi et al., 2016; Busch, 2007; Belanger et al., 2009; Antalis et al., 2006; Schmidt et al., 2012), así como la mejora de los problemas emocionales y de comportamiento (Salehi et al., 2016; Busch, 2007; Huss et al., 2010; 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 (Stevens et al., 1995; Antalis et al., 2006; Chen et al., 2004; Colter et al., 2008; Laasonen et al., 2009; Stevens et al., 2003; Young et al., 2004).

No existe suficiente evidencia para recomendar los ácidos omega-3 como alternativa a los tratamientos farmacológicos y conductuales pero sin embargo su efecto fiable (figura 1.7) y sus leves efectos secundarios sí que se puede sugerir como un complemento a otras terapias de apoyo empírico (Sonuga-Barke et al., 2013; Bloch and Qawasmi, 2011), así como para las familias que rechazan todas las demás opciones psicofarmacológicas (Bloch and Qawasmi, 2011).

Son diversas las patologías en las que se ha propuesto falta de ácido graso omega-3 también tales como el trastorno cognitivo, la depresión, los trastornos neuróticos, el asma, y enfermedades inflamatorias (Salehi et al., 2016; Belanger et al., 2009; Sicinska et al., 2015).

El zinc parece estar relacionado con la actividad de los neurotransmisores, es fácil hallarlos en las ostras, los crustáceos, la carne de cordero, leguminosas (garbanzos, lentejas...).

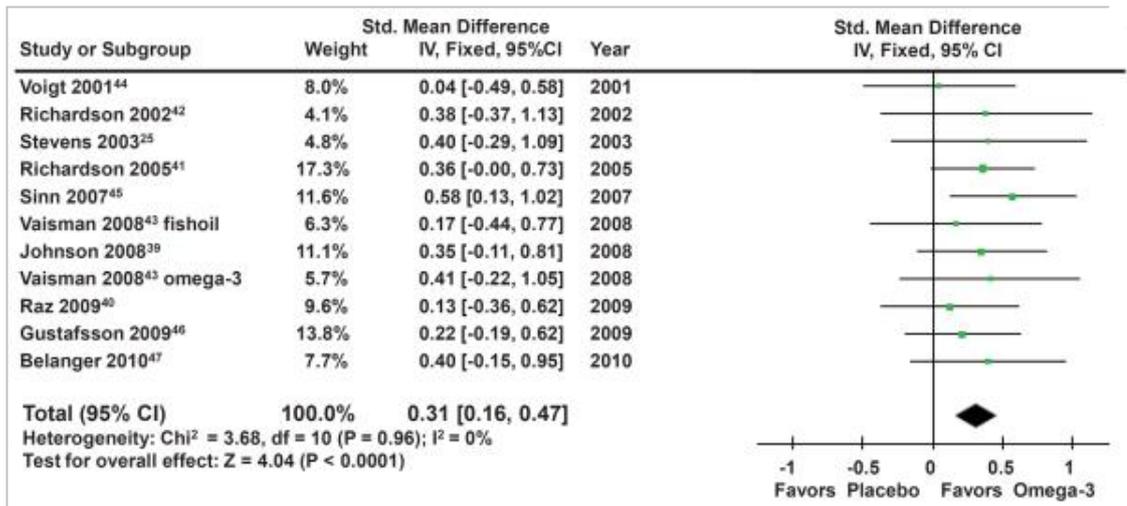


Figura 1.10 Suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con TDAH.

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).

Son diversos los estudios que han mostrado que la administración de suplementos de zinc es eficaz en la mejora de los síntomas de los niños afectados de TDAH (Salehi et al., 2016; Yorbik et al., 2008; Oner et al., 2010) y en la mejora del procesamiento de la información de los niños con TDAH (Yorbik et al., 2008). Otros estudios manifiestan 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.

1.1.14 Futuro.

Uno de los principales retos de la investigación es la búsqueda y desarrollo de nuevos tratamientos con mayor duración o incluso curativos, esto se debe a que en la actualidad los tratamientos que existen son dos

(medicamentos estimulantes y terapia conductual) tratan de reducir los síntomas y sus consecuencias funcionales del TDAH.

Otro de los retos es estudiar el resultado a largo plazo de los niños con TDAH con o sin enfermedades concomitantes. Asimismo, hay un déficit de información sobre el papel de la medicación estimulante y / o terapia de conducta en la historia natural de la enfermedad. 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 et al., 2001).

1.1.15 Calidad de vida.

Cada vez es más importante medir la calidad de vida de los pacientes (población general y en particular a la pediátrica) afectados por patologías crónicas (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 (Sawyer et al., 2002; Matza et al., 2004), 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 et al., 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 et al., 2001; Varni and Burwinkle, 2006b), 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 Triptófano

El triptófano es uno de los 9 aminoácidos esenciales que el cuerpo humano es incapaz de sintetizar y por lo tanto debe formar parte de su dieta, se encuentra sobretodo en alimentos ricos en proteínas. Tras su absorción en el tubo digestivo, el triptófano se liga a la albumina(90%).

Los aminoácidos, incluyendo el triptófano, actúan como bloques de construcción en la biosíntesis de las proteínas a través de la acción de la triptofanil tRNA sintetasa.

Es un aminoácido hidrófobo sólo atraviesa la barrera hematoencefálica en forma libre, mediante el transportador de aminoácidos de tipo L competitivo e inespecífico. Una vez en el sistema nervioso central (SNC), el triptófano actúa como precursor de diversas vías metabólicas. Esta versatilidad se traduce en productos finales tan diferentes (Stockinger et al., 2014), como son las proteínas, la serotonina y las Kinureninas. La falta de triptofano puede contribuir negativamente a cuadros de ansiedad, insomnio y estrés.

Se estima que sólo el 1% del triptófano contenido en la dieta es convertido en serotonina y melatonina. Para un adecuado metabolismo del triptófano, se requieren niveles adecuados de vitamina B6 y de magnesio. Al parecer, aunque cada vía metabólica desempeña un papel crítico en mantener la homeostasis sana, el volumen de las dos vías del metabolismo del triptófano es extremadamente desigual. La relación entre las vías de la quinurenina y de la serotonina se pone de manifiesto porque un producto final de la vía de la serotonina, la melatonina, incrementa la vía de la quinurenina, pero inhibe la vía de la serotonina (Li et al. 2017).

Tanto en los sistemas centrales y periféricos, la vía de la quinurenina representa una ruta importante para el metabolismo del triptófano. En los mamíferos, la VK representa ~ 95% de la degradación del TRP de la dieta, con la producción de varios metabolitos, colectivamente conocidos como "kinureninas". El 90% de la degradación de triptófano se atribuye a la VK hepática.

El L-triptófano es el único aminoácido (AA) que contiene un anillo indol: su biotransformación en los organismos vivos conlleva tanto mantener este grupo químico en las células y los tejidos, como a romperlo, generando en ambos casos una gran variedad de moléculas bioactivas. Los conocimientos acerca de la biología del triptófano destacan por los efectos pleiotrópicos de sus pequeños derivados en los procesos de homeostasis.

El procesamiento bioquímico de L-triptófano se sitúa en el corazón de la convergencia de las vías nutricionales, neuroendocrinas e inmunes, por intermediación de una variedad de efectores moleculares, cada uno de los cuales probablemente contribuye en la fisiopatología de síndromes y enfermedades importantes, por su frecuencia, complejidad y gravedad. En definitiva la vía de la quinurenina (VK) es un conjunto de reacciones enzimáticas implicadas en el catabolismo del triptófano que llevan a la formación final de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺). En su transcurso, se generan metabolitos que se han asociado con la etiología de enfermedades neurológicas, neurodegenerativas, inflamatorias e inmunológicas (Clarke et al., 2017).

La vida tal cual como la conocemos no puede existir sin el nucleótido de nicotinamida adenina dinucleótido o nicotin adenin dinucleotido (abreviado NAD⁺ en su forma oxidada y NADH en su forma reducida). Desde los organismos más simples, como las bacterias, a los organismos multicelulares más complejos, la NAD es un componente esencial de la célula. La NAD⁺ es un coenzima que está compuesta por un dinucleótido, es decir, por dos nucleótidos, unidos a través de grupos fosfatos: uno de ellos es una base de adenina y otro, una de nicotinamida. Su función principal es el intercambio de electrones y protones durante las reacciones de oxidación-reducción. Además, la NAD también es clave en la señalización, regulación de vías de flujo de calcio intracelular y en el estado epigenético de la cromatina. Así, la NAD es fundamental en el acoplamiento entre señalización y metabolismo, y es una molécula clave en las vías de señalización metabólica celular. Recientemente se ha demostrado que la concentración celular de NAD disminuye en el curso del envejecimiento fisiológico (Chini et al., 2017). Esta disminución parece ser crucial en el desarrollo de la disfunción metabólica y en las enfermedades asociadas al envejecimiento.

La NAD⁺ sirve como cofactor redox en una gran variedad de vías metabólicas, incluyendo la glucólisis, y como co-sustrato para las polimerasas (ADP-ribosa), hidrolasas de ADP-ribosa cíclica (como la CD38) y las deacetilasas clase III NAD-dependientes. Hasta el 70% del contenido celular total de NAD⁺ encuentra en la mitocondria, donde se llevan a cabo los procesos metabólicos que reducen NAD a NADH (como ocurre en el ciclo del ácido tricarbóxico o en la β -oxidación). La NADH es necesaria en la mitocondria como

donante de electrones para la fosforilación oxidativa, que se traduce finalmente en la producción de ATP. Existen varios precursores de NAD⁺, como son la vitamina B3 (ácido nicotínico, nicotinamida ribósido y el ácido nicotínico ribósido) y el aminoácido triptófano, que es el punto de partida para la biosíntesis de novo de NAD⁺ a partir de la quinurenina (Garten et al., 2015). Los conocimientos acerca de la repercusión del déficit de NAD⁺ en patologías humanas son escasos, aunque distintas aportaciones sugieren que diversas enfermedades podrían relacionarse con el metabolismo de la NAD; i.e.: la nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT), que es la enzima clave en la biosíntesis de NAD⁺ en mamíferos, está alterada en las células y en el plasma en trastornos metabólicos como la Obesidad, Diabetes mellitus tipo 2 y Esteatosis hepática no alcohólica (Garten et al., 2015).

Además, la vía de la quinurenina controla directa e indirectamente varios neurotransmisores. En conjunto, las Quinureninas se han implicado en la etiología de trastornos neurológicos y psiquiátricos, y se investigan nuevos agentes farmacológicos específicamente dirigidos a la vía de la quinurenina que pueden estar relacionadas con distintas patologías (Schwarcz and Stone, 2017).

1.3 Vía de las Quinureninas

En la Human Metabolome DataBase (HMDB) <http://www.hmdb.ca/metabolites/> se recogen distintos estudios que incluyen la cuantificación de los metabolitos del triptófano por la vía Quinurenina (Kinureninas, en plural), tanto en situación de salud como en distintas patologías. Las alteraciones en el metabolismo del triptófano se han relacionado con patologías del sistema nervioso central (SNC). La vía de la quinurenina se considera la principal ruta metabólica de la degradación del triptófano; sus metabolitos son responsables de múltiples efectos entre ellos se destaca: la regulación endógena de la excitabilidad neuronal y la tolerancia del sistema inmune.

Mediante la vía de la quinurenina (Fig.1.8), el triptófano es oxidado por el clivaje del anillo indol, que es iniciado por la triptófano 2, 3-dioxigenasa (TDO), indolamina 2, 3-dioxigenasa 1 (IDO-1) o IDO-2. La TDO está presente

fundamentalmente en el hígado y es inducida por el incremento de la concentración de triptófano o por los corticosteroides.

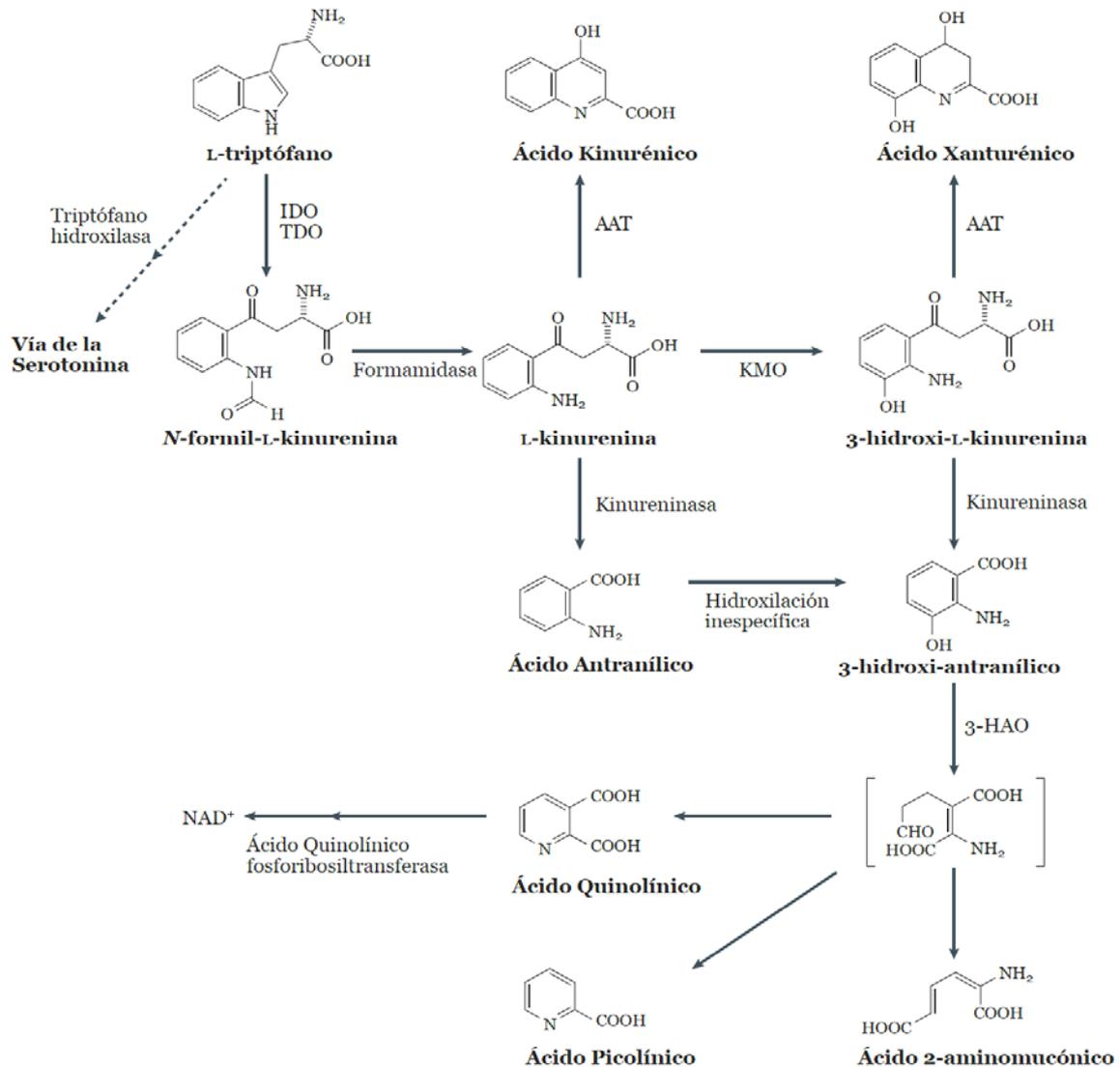


Figura 1.11 La vía metabólica de la quinurenina.

El metabolito central de la vía de la quinurenina del metabolismo del triptófano es la quinurenina. El catabolismo de los L-triptófano por indolamina 2,3-dioxygenase (IDO) y triptófano 2,3-dioxygenase las enzimas (TDO) es el paso limitante de la síntesis de L-quinurenina. La expresión de la IDO es fácilmente inducible por varios estímulos inflamatorios dentro del SNC, mientras que la TDO se expresa preferentemente en el hígado (aunque la expresión neuronal constitutiva ha sido relacionada con transformación neuronal maligna). Una vez sintetizada, la L-quinurenina puede ser metabolizada a través de tres vías distintas para formar el ácido quinurénico, 3 hidroxi-L-quinurenina (3HK) y ácido antranílico. Aunque la mayoría de los metabolitos son neuroactivos, el ácido quinolínico, 3 hidroxi-L-quinurenina y el ácido quinurénico son los más importantes en el SNC. El ácido quinolínico media la neurotoxicidad como agonista del receptor NMDA y la producción de radicales libres. La 3-hidroxi-quinurenina y el ácido quinurénico ejercen efectos neuroprotectores, actuando como un antagonista del glutamato y en la detoxificación de radicales libres. El Ácido quinurénico se sintetiza en los astrocitos y neuronas directamente desde la L-quinurenina mediante transaminación irreversible por la α-amino adipato aminotransferasa (AAT,

anteriormente conocido como KATs). El Ácido quinolínico y otros metabolitos tóxicos son sintetizados predominantemente por los macrófagos infiltrantes y por la microglia, y se asocian con los efectos neurodegenerativos de la activación de vía quinurenina en caso de neuroinflamación. 3 HAO, 3hidroxiantranilato oxidasa; KMO, quinurenina-3-monooxigenasa.

Aunque durante la homeostasis el metabolismo de la KIN (Kynurenina) conlleva la producción de cantidades aproximadamente iguales de 3HK (3-Hydroxykynurenine) y AK (Ácido Kinurenico) (Guidetti et al., 1995), bajo condiciones de inflamación predomina la producción de AQ (Ácido Quinolínico) sobre la de AK, posiblemente por la sobrerregulación de KMO (Kynurenine 3-monooxygenase, quinurenina-3-monooxigenasa)(Wichers et al., 2005).

La enzima TDO degrada el triptófano en primer lugar hacia la quinurenina (KIN), y posteriormente la enzima quinurenina-3-monooxigenasa (KMO) degrada la quinurenina hacia 3-hidroxi-quinurenina (3OHK). La 3OHK sufre una metabolización hacia 3HA por la acción de la kinureninasa. Después de 3HA, el metabolismo hepático deriva bien en la vía de oxidación completa hasta formar trifosfato de adenosina (ATP), o hacia ácido quinolínico (AQ) que finalmente se degrada hacia nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). En la vía completa de oxidación, se forma también una pequeña cantidad de ácido picolínico (PIC). En condiciones fisiológicas, la vía de la quinurenina tiene como principal función la formación de ATP, y se forma sólo pequeña cantidad de NAD.

En una segunda rama metabólica, la KIN también puede ser convertida en ácido quinurénico (AK) por la α -amino adipato transaminasa (AAT). Aparte de la influencia de edad y sexo, en condiciones fisiológicas, el metabolismo de triptófano en el hígado es estable (Leklem, 1971), especialmente respecto de la formación de metabolitos en la cascada metabólica por la vía de la KIN. El ácido nicotínico y sus derivados por degradación del triptófano juega un papel importante para el sistema nervioso; más aún, teniendo en cuenta que la formación de ATP en la célula es dependiente de NAD y que la depleción de NAD es fatal para las células, especialmente si la célula está bajo condiciones de estrés. Por lo tanto, en condiciones fisiológicas, para obtener la cantidad necesaria de NAD, la síntesis de AQ se produce sólo transitoriamente en el hígado y la cantidad sobrante de AQ es directamente excretada por el riñón sin llegar a acumularse en los hepatocitos (Myint and Kim, 2014; Bogan and Brenner, 2008).

La concentración de Triptófano libre en plasma regula la disponibilidad de triptófano para la vía de la quinurenina. El flujo de TRP por la VK es más eficaz que la inducción enzimática por las TDO/IDO. En condiciones basales, la concentración plasmática de Triptófano está controlada por TDO hepática; y pasa a ser dependiente de la IDO en situaciones de activación inmune. En el embarazo, parto y tras ejercicio, y tras ingesta de proteína y grasa, se incrementa la disponibilidad de triptófano (Badawy, 2017b). Aún hoy, se conoce muy poco acerca de la síntesis local y/o de la entrada de kinureninas circulantes en el cerebro inmaduro, sobre la transferencia de estos metabolitos de la madre al feto y del papel de la placenta durante la gestación.

Durante la activación inmune, la VK extrahepática que en condiciones normales tiene un volumen pequeño, juega un papel más activo. El paso limitante de la VK es su primera enzima, la TRP 2, 3-dioxigenasa (TDO) en el hígado, y la indolamina 2, 3-dioxigenasa (IDO) en otras localizaciones.

La TDO se regula mediante inducción por glucocorticoide y el aumento del sustrato y estabilización por TRP, activación del cofactor por el heme y mediante la inhibición por el producto final que es la nicotinamida adenina dinucleótido (fosfato) reducida.

La IDO es regulada por el IFN- γ y por otras citoquinas, así como por el óxido nítrico. La VK maneja el exceso de TRP, controla la síntesis hepática de heme y la disponibilidad de TRP para la síntesis cerebral de serotonina, así como produce metabolitos neuroactivos e inmunoreguladores, la "vitamina" B3 (ácido nicotínico), y la nicotinamida adenina dinucleótido oxidado (Badawy, 2017a).

La IDO-1, es la enzima extrahepática predominante y se encuentra en numerosas células, como macrófagos, microglía, astrocitos y neuronas. La IDO se considera como una molécula muy importante, puesto que está implicada en la tolerancia inmunológica, en la inhibición de la proliferación celular, incluyendo la de las células T activadas, permite el embarazo, los trasplantes, media en la autoinmunidad e interviene en las neoplasias. La IDO-1 es estimulada por algunas citoquinas y moléculas inflamatorias como los lipopolisacáridos (LPS), pero su más potente activador es el interferón gamma (IFN- γ). El IFN- γ es capaz de inducir la expresión génica y la actividad enzimática de la IDO-1. Puesto que

el triptófano fluye a lo largo de la vía de la quinurenina hasta sintetizar el producto final nicotinamida adenosina dinucleótido (NAD), la quinurenina es el primer metabolito intermedio estable.

En definitiva en la vía de la quinurenina se generan varios productos intermedios neuroactivos, ácido 3HA (generador de radicales libres), ácido quinolínico (excitotoxina y agonista del receptor NMDA), ácido quinurénico (antagonista NMDA), y el ácido picolínico (neuroprotector).

La vía de la quinurenina (VK) se ha visto implicada en muchas enfermedades y trastornos, y son muchas las entidades patológicas en las que se han encontrado desequilibrios entre el triptófano y la quinurenina. Se ha asociado con enfermedades neurológicas puesto que como se ha citado anteriormente varios metabolitos de la VK son neuroactivos (Fujigaki et al., 2017).

Algunas de las patologías neuropsiquiátricas que aparecen en la vejez parecen que se deben a una inflamación crónica de bajo grado (Sforzini et al., 2019), ocasionada por alteraciones enzimáticas del metabolismo del triptófano (mediadas por la IDO)(Muller, 2018; Muller and Schwarz, 2008). Se han relacionado los niveles séricos de interleuquina-6 y proteína C reactiva, con la disminución de concentración de triptófano y con un aumento del nivel de quinurenina en sangre (Halaris, 2017; Capuron et al., 2011). Las vías melatoninérgicas al depender de los niveles de disponibilidad de serotonina, la disminución de la melatonina está vinculada a la depresión y los trastornos asociados a la depresión (Anderson et al., 2017).

Es de relevante importancia el papel de las kinureninas en el sistema inmune, como consecuencia del efecto inmunosupresor de IDO. La IDO es el enlace de conexión entre el sistema inmunológico y la vía de la quinurenina. Los estímulos pro inflamatorios activan la vía metabólica del triptófano y la IDO, actúa con efecto inmunosupresor: inhibe las funciones de células T, la activación de las células T reguladoras y la inhibición de linfocitos NK (Mandi and Vecsei, 2012) La microbiota intestinal puede regular el metabolismo de vía quinurenina a través de numerosos mecanismos, y esta regulación crítica de una gama de funciones del SNC y GI puede regularse a través de manipulaciones de la

microbiota intestinal (Kennedy et al., 2017). La lactancia materna aporta beneficios debido a sus efectos en el intestino infantil.

Para distintas enfermedades crónicas relacionadas con el metabolismo del Triptófano se precisa de estudios que relacionen distintos biomarcadores con el estado nutricional en vitaminas del complejo B (Theofylaktopoulou et al., 2014).

1.3.1 Receptor Aril Hidrocarbonado.

El receptor Aril Hidrocarbonado es una proteína que en humanos está codificada por el gen AHR, un factor de transcripción, activado por ligandos presentes en las células de vertebrados, está implicado en la regulación de respuestas biológicas a hidrocarburos aromáticos planos (arilo). Los ligandos de AHR se originan en su mayoría del ambiente, incluyen dioxinas y compuestos químicos naturales, como los derivados del triptófano, metabolitos bacterianos y fitoquímicos (i.e.: los polifenoles y glucosinolatos).

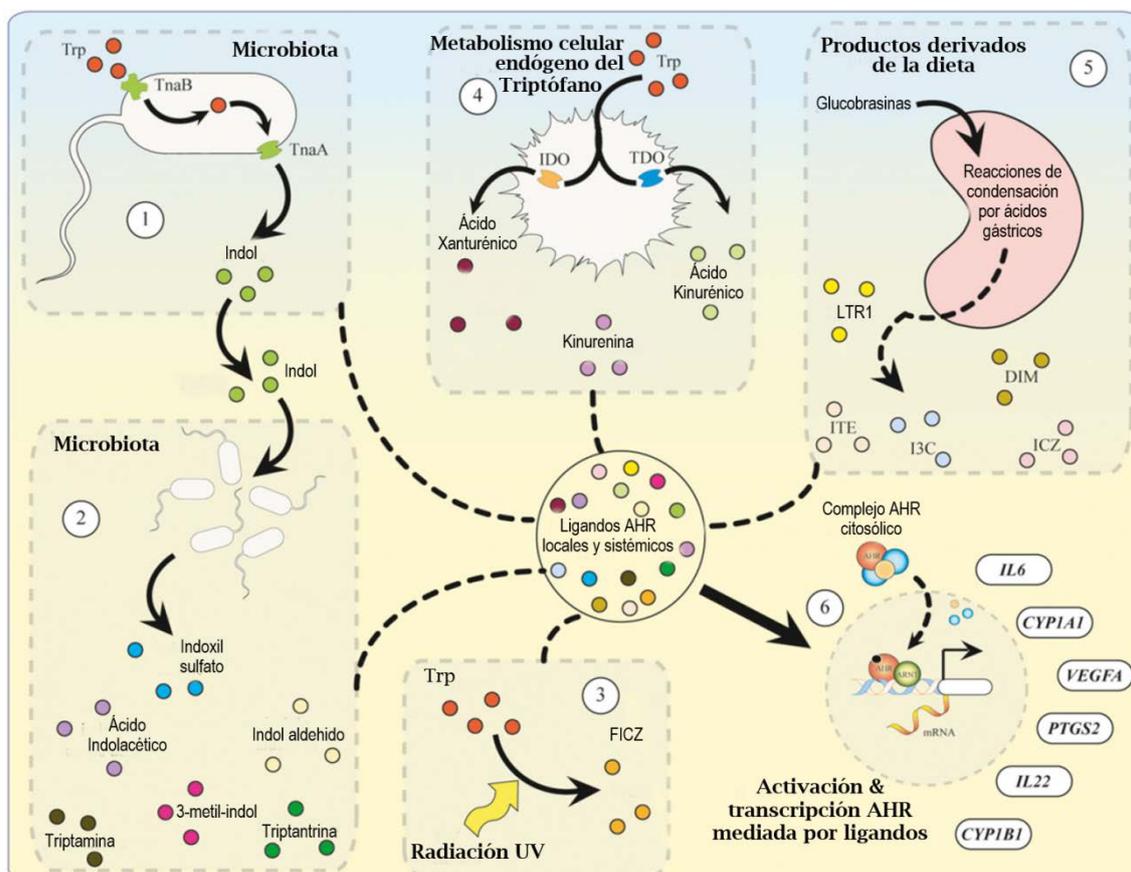


Figura 1.12 Resumen de las vías endógenas de síntesis de los ligandos del AHR.

(1) Producción microbiana de Indol. (2) Metabolismo del indol en huésped/microbios para la generación de ligandos AHR, (3) Foto-oxidación ultravioleta del triptófano para formar 6-formil-indolo[3,2-b]carbazol (FICZ), (4) Metabolismo endógeno del triptófano por la vía de la quinurenina, y (5) Ligandos derivados de la dieta; que son todas las vías de síntesis de ligandos AHR que intermedian la activación y transcripción (6) de genes de interleucina-6 (IL6), citocromo P450 1A1 (CYP1A1), factor A de crecimiento del endotelio vascular (VEGFA), prostaglandina G/H sintasa 2 (PTGS2), interleucina-22 (IL22), y citocromo P450 1B1 (CYP1B1). Modificado de: <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.115.064246>.

El AHR actúa sobre una serie de enzimas cruciales en el metabolismo, incluyendo las enzimas de fase I y II, como el citocromo P450 (CYP)-1A1, CYP1A2 y CYP1B1 y posee la capacidad de detectar y responder a una amplia gama de toxinas y xenobióticos. El AHR apareció precozmente en la evolución y está presente en una amplia variedad de especies.

La quinurenina (un compuesto considerado como prácticamente carente de actividad biológica) puede acoplarse al receptor AHR (aryl hydrocarbon receptor) (Stone et al., 2013), un factor de transcripción (codificado por el gen AHR) que es el sitio primario de unión para la dioxina, una potente toxina celular, además se considera que es el principal ligando endógeno natural del AHR. Este receptor forma parte del mecanismo de respuesta a xenobióticos, que es importante en la detección de sustancias extrañas. La unión de la quinurenina con el AHR promueven la protección del organismo, y reducen la enfermedad causada por productos químicos (Nguyen et al., 2010), e incluso pudiera prolongar la supervivencia (Opitz et al., 2011).

Los efectos fisiológicos de activación AHR se han ampliado para incluir múltiples factores en la regulación inmune, la homeostasis intestinal y la carcinogénesis.

El AHR actúa tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa a través de diversos mecanismos; incluyendo la represión de genes de respuesta de fase aguda, la diferenciación de linfocitos de células T reguladoras (Treg) y diferenciación de células B (Wheeler et al., 2017). Su actividad como ligando determina los fenotipos celulares antiinflamatorios y tolerogénicos. Los macrófagos que portan un receptor AHR intacto producen menos mediadores pro-inflamatorios tras la estimulación con LPS (Lipopolisacáridos) que los que carecen del mismo (Wu et al., 2011). Las células dendríticas (DCs) que

presentan el antígeno a las células T vírgenes (naive) son un vínculo crucial entre la inmunidad innata y la adaptativa. El fenotipo predominantemente inmunoestimulador o inmunosupresor que exhiben las DCs determina la respuesta de las células T.

El receptor AHR regula la inmunidad periférica; pero su papel en la neuroinflamación mediada por la microglía en el cerebro está por esclarecer. El AHR intermedia los efectos antiinflamatorios y pro-inflamatorias en la microglía activada por LPS. Del mismo modo, la expresión del factor de necrosis tumoral α (TNF α) inducida por LPS y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) es menor en la corteza cerebral de ratones con déficit AHR. Curiosamente, la sobrerregulación por LPS y la activación de AhR en ausencia de ligandos AhR, a través de la vía MEK1/2 induce una inhibición transitoria del citocromo P450 1A1 (CYP1A1). El AhR en microglia, que puede ser activado por LPS, ejerce efectos bidireccionales en la regulación de la neuroinflamación por LPS, dependiendo de la disponibilidad de ligandos externos de AhR (Lee et al., 2015).

El AHR también promueve la homeostasis intestinal a través de la regulación y desarrollo de los linfocitos intraepiteliales y linfocitos innatos. Estos tipos celulares mantienen una línea crítica de defensa contra los microbios patógenos de la infiltración y facilitan la homeostasis intestinal en la superficie basolateral del epitelio intestinal (Stockinger et al., 2014).

La participación de AHR en la progresión inflamatoria de señalización y ciclo celular sugiere que puede desempeñar un papel en las distintas etapas de la tumorigénesis. La medición de la actividad del AHR en el microambiente tumoral se ha investigado como un posible indicador de diagnóstico de agresividad del cáncer (Murray et al. 2014), con una correlación positiva o negativa entre la actividad AHR y un mal pronóstico, que depende del tipo de cáncer. Estos hallazgos sugieren la existencia de ligandos endógenos que modulan la actividad del receptor inducible (Hubbard et al. 2015).

El AHR también está implicado durante el desarrollo fetal, puesto que puede regular una variedad de procesos biológicos, entre los que incluyen la división y diferenciación celular (Puga et al., 2009). A pesar de carecer de un ligando endógeno claro, AHR parece desempeñar un papel en la diferenciación

de muchas vías de desarrollo incluyendo el desarrollo embrionario precoz, especialmente en la sangre (hematopoyesis), sistemas linfoides, células T, neuronas y hepatocitos. En los vertebrados, el papel del AHR en el desarrollo incluye la maduración celular en los sistemas nervioso e inmunológico.

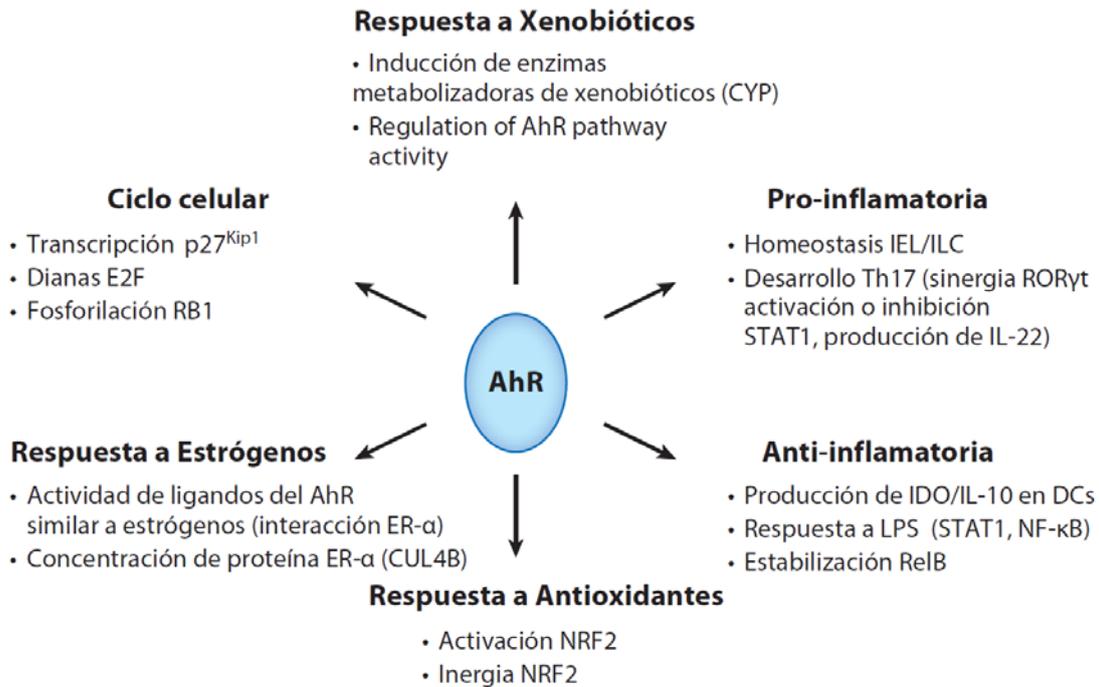


Figura1.73 Múltiples funciones en el sistema inmune atribuidas al AHR.

Los ligandos AHR modifican distintas vías y respuestas de modo diferente en función del tipo de célula. Los mecanismos moleculares exactos a través del cual se alcanzan muchas de estas funciones siguen sin ser conocidos, pero se han descrito varios componentes que señalan la sinergia o antagonismo en la interacción entre proteína-proteína o a nivel de la cromatina. (Abreviaturas: DC, células dendríticas; IDO, indoleamina-2,3-dioxigenasa; IEL, linfocitos intraepiteliales; ILC, célula linfocitoide innata; LPS, lipopolisacáridos; NRF2, factor 2 relacionado con el factor 2 eritroide nuclear.). *Annu Rev Immunol* 2014; 32:403–32

La quinurenina induce sobre las células dendríticas una potente acción antiinflamatoria con promoción de la autotolerancia y con menor desarrollo de desórdenes autoinmunes. Se ha visto que la IDO juega un papel fundamental sobre las células neoplásicas. Song et al demostraron el efecto inductor de la apoptosis de la quinurenina sobre las células neoplásicas humanas (Song et al., 2011).

Además las kinureninas tienen efectos importantes y singulares en el SNC, las evidencias sugieren un papel importante en el desarrollo cerebral. En el metabolismo de L-quinurenina por las IDO1 y 2, por la TDO, ambas enzimas producen N-formylkynurenine, un metabolito intermediario inestable que rápidamente se convierte en quinurenina, que da su nombre a la vía: VK, entra y penetra en el cerebro procedente de la circulación periférica, siendo captada fácilmente por los astrocitos y por la microglia (Dostal et al., 2017). Las moléculas inflamatorias como las citocinas pro-inflamatorias podrían aumentar la actividad del enzima IDO, que como queda dicho repetidas veces, es la primera enzima de la vía de degradación de triptófano por la vía de la quinurenina.

El estrés provoca cambios inmunológicos tanto en la periferia como en el SNC (Frank et al., 2016). El estrés agudo aumenta la concentración cerebral de citocinas como TNF- α (Ohgidani et al., 2016) y IL1b (Nguyen et al., 2000), que sinérgicamente regulan la actividad de la vía de la quinurenina (Sorrells et al., 2009). La inducción de citocinas es necesaria para la sobrerregulación de la IDO1 por estrés (Liu et al., 2015). La quinurenina sí misma no se considera un metabolito neuroactivo (McCusker et al., 2013), aunque cuando se produce incremento de sus niveles tras el estrés aparecen síntomas depresivos (Liu et al., 2015).

La KIN es posteriormente metabolizada por la vía de la quinurenina hacia otros metabolitos neuroactivos, es decir, kynureninas, con una notable especificidad celular en la producción de la kinurenina específica. Los astrocitos están equipados enzimáticamente para producir ácido quinurénico (AK), un antagonista del receptor de glutamato (NMDA) y también del receptor de acetilcolina ($\alpha 7$ -ACh). La enzima AAT para la síntesis de AK sólo está presente en los astrocitos. Por lo tanto, la cantidad de AK depende del buen funcionamiento astrocitario. En contraste, la enzima KMO está presente sólo en la microglia y su activación conduce al incremento en la concentración de metabolitos neurotóxicos incluyendo 3HK, AA, HANA y AQ que son agonistas de los receptores NMDA (Schwarcz et al., 2012).

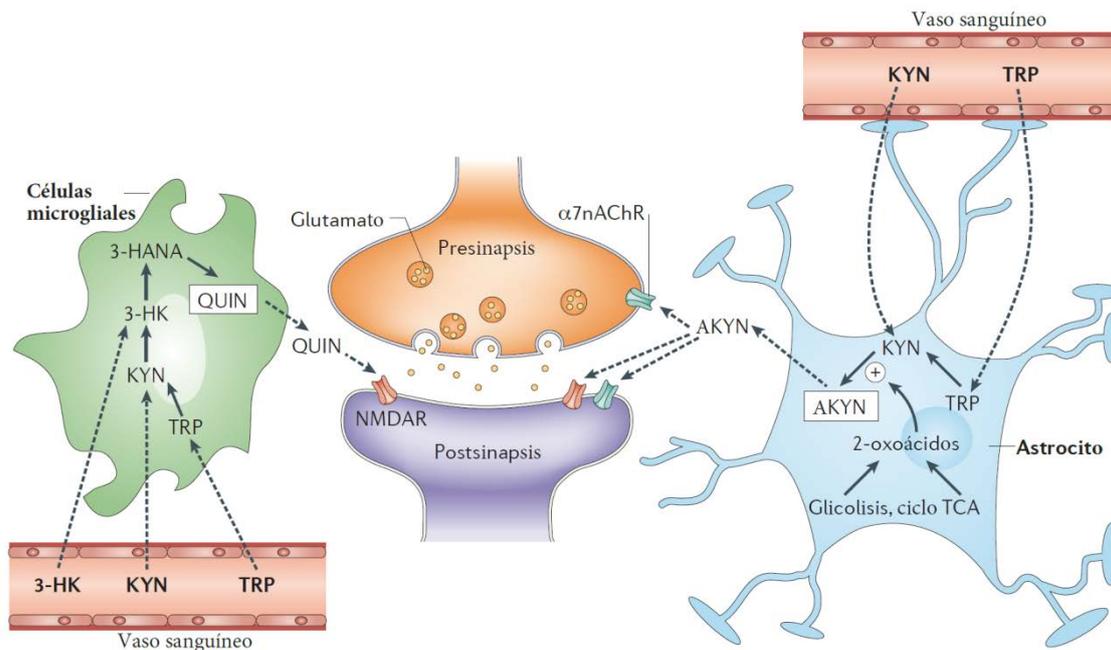


Figura 1.95 Segregación de las dos ramas de vía de la quinurenina en el cerebro.

En condiciones fisiológicas, las enzimas de la vía de la quinurenina en el cerebro de los mamíferos están preferentemente, aunque no exclusivamente, localizadas en células no neuronales. El metabolismo de la vía es conducido por el triptófano (TRP) procedente de la circulación sanguínea, la quinurenina (KIN) o 3 hidroxikinurenina (3HK), o por los metabolitos sintetizados localmente. Con significación funcional, las dos ramas de la vía están segregadas físicamente en el cerebro. Los astrocitos, que poseen la quinurenina aminotransferasas (KATs) pero no contienen quinurenina 3 monooxygenase (KMO) y por tanto no puede sintetizar 3 HK a partir de la KIN, son responsables de la biosíntesis de ácido quinurénico (AK), que está regulada por eventos metabólicos intracelulares. La 3HK y sus principales metabolitos se sintetizan en la microglia y en otras células de origen monocítico. Una vez sintetizados dentro de las células gliales, el ácido quinolínico (AQ) y el AK son liberados inmediatamente en el medio extracelular para modificar la actividad neuronal pre- y postsináptica. 3 HANA, ácido 3 hydroxyanthranílico; $\alpha 7nAChR$, receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$; NMDAR, receptor NMDA; TCA, Ácido tricarboxílico. doi:10.1038 / nrn3257

La niacina y el ácido quinolínico se sintetizan a partir de triptófano vía quinurenina como intermediarios biosintéticos principales. La Quinurenina es el primer metabolito clave de la rama intermedia en la vía catabólica de triptófano a 3 destinos: primero, experimentar una desaminación por una reacción de transaminación estándar hacia ácido quinurénico. En segundo lugar, puede someterse a una serie de reacciones catabólicas produciendo 3-hydroxy-anthranílico y alanina. En esta reacción, la kynureninasa cataboliza la conversión de quinurenina en ácido antranílico mientras que la quinurenina amino-transferasa y transaminasa glutamina K (GTK) cataboliza su conversión en ácido quinurénico y quinurenina 3-hidroxilasa a 3-hydroxykynurenine. La oxidación del

3-hydroxi-antranílico convierte en 2-amino-3-carboximucónico-6-semialdehído, que tiene dos destinos, o bien degradarse a acetoacetato o ciclarse a quinolato.

La mayor parte del 3-hidroxiantranílico es convertido a acetoacetato, razón por la cual el triptófano es también un aminoácido cetogénico. Una reacción lateral importante en hígado consiste en la producción de una cantidad limitada de ácido nicotínico a partir del quinolínico, que finalmente conduce a la producción de una pequeña cantidad de NAD⁺ y de NADP⁺.

Existen diferencias significativas en la regulación de la vía de la quinurenina entre hígado y macrófagos. Una similitud importante es que ambos tipos de células son "porosas", liberando el metabolito intermediario quinurenina. Esta alcanza el torrente sanguíneo y es transportada al cerebro por la proteína transportadora de aminoácidos neutros (que también transporta el triptófano). Una vez en el cerebro, la quinurenina es un sustrato para el α -amino adipato aminotransferasa (AAT, anteriormente conocido como quinurenina amino transferasa), que desaminan el aminoácido y forma AK. Por esta vía, el metabolismo hepático del triptófano puede actuar sobre el receptor NMDA presente en las neuronas. En hígado y macrófagos, la quinurenina también puede ser hidroxilada por la quinurenina-3-monooxigenasa (que es una molécula neurotóxica) convirtiéndose rápidamente en el neurotóxico ácido quinolínico, por ser agonista del receptor de glutamato. La quinurenina plasmática, independientemente de su origen, se transporta al cerebro por el transportador de aminoácidos neutros. En cerebro, la quinurenina extracelular puede ser metabolizada por la AAT glial produciendo ácido quinurénico o por los macrófagos activados, produciendo las neurotoxinas ácido quinolínico y 3-hidroxi-quinurenina.

El AQ se sintetiza en el cerebro por los macrófagos activados y puede dañar las neuronas a través de la activación de los receptores NMDA. La inhibición de la quinurenina hidroxilasa, en los macrófagos del cerebro y en el hígado, podría atenuar la formación de AQ mientras que aumentaría la quinurenina sérica y cerebral que podría formar preferentemente el AK como antagonista NMDA con efecto neuroprotector. Desde la identificación de las crisis convulsivas como resultado de la inyección intracerebral de AQ, nuestra

comprensión de la vía de la quinurenina ha crecido hasta ser una diana para la intervención terapéutica.

1.4 Vía de los Indoles.

Un nutriente particularmente importante es el triptófano, un aminoácido esencial para la síntesis de proteínas sino que también inicia las vías metabólicas de generación de 5-hidroxitriptamina (serotonina), melatonina y de los metabolitos de la Kinurenina que incluyen el ácido Kinurénico, ácido Quinolínico y la Nicotinamida (Stone and Darlington, 2013).

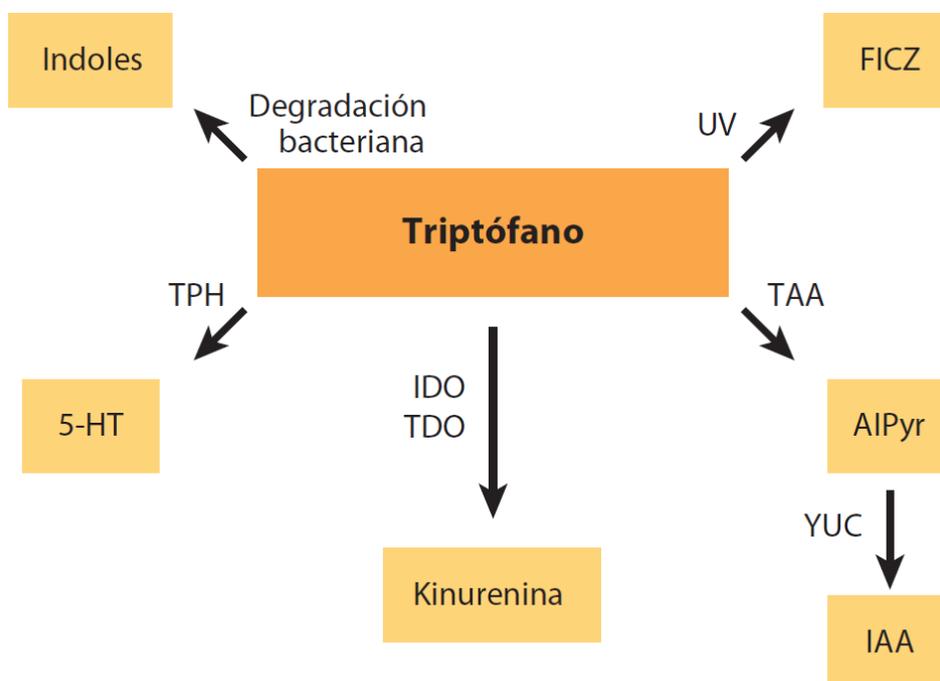


Figura 1.106 Diferentes vías de degradación del triptófano, con sus distintos metabolitos.

Algunos metabolitos son potentes activadores del receptor AhR (FICZ y AIA). (Abreviaturas: 5-HT, 5-hidroxitriptamina; DIM, 3, 3-diindolilmetano; FICZ, 6-formilindol [3, 2-b] Carbazol; I3C, indol-3-carbinol; AIA, ácido indol-3-acético; ICZ, indol-[3, 2-b]-Carbazol; IDO, indolamina 2,3-dioxiygenasa; AIPyr, el ácido indol-3-pirúvico; TAA, triptófano aminotransferasa de Arabidopsis; TDO; triptófano 2,3-dioxigenasa; TPH, triptófano hidroxilasa; Ultravioleta, luz ultravioleta; YUC, YUCA.)2,3-dioxigenasa; TPH, triptófano hidroxilasa; UV, luz ultravioleta; YUC, YUCCA.)

Annu Rev Immunol 2014.32:403–32. 10.1146/annurev-immunol-032713-120245-

La ruptura del anillo indol del TRP define el "shunt" de la quinurenina, que produce respuestas celulares como son la L-quinurenina, y los ácidos

quinurénico y quinolínico; o la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD +) (Palego et al., 2016). El término "vía de la quinurenina" a menudo se utiliza para diferenciar este uso del triptófano, respecto de la formación del neurotransmisor serotonina y de su metabolito, la hormona melatonina.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

El TDAH, tanto primario como asociado a otras patologías, es la patología pediátrica crónica más prevalente tras la obesidad y el asma. Se ha convertido en un tema de gran interés en los últimos años, debido a la disponibilidad de distintos tratamientos farmacológicos altamente eficaces.

Las causas del TDAH son aún desconocidas, de etiología multifactorial con un fuerte componente genético, son múltiples los factores que influyen en la expresividad clínica de las diferentes vías afectadas, descritas anteriormente.

Los síntomas nucleares en los pacientes que padecen TDAH son: déficit en la atención, excesiva inquietud motora e impulsividad.

El diagnóstico del TDAH es exclusivamente clínico y basado en distintas escalas, en niños que cumplen los criterios del DSM-5/CIE10. En nuestro entorno, es muy utilizada la versión española del test de Conner, traducido y validado 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 Cuestionario de Depresión Infantil ofrece una valoración de la presencia de síntomas depresivos, que puede ser divididas en dos subpuntuaciones: Disforia y Autoestima negativa.

El TDAH suele llevar asociados múltiples patologías, clasificadas como comórbidas, entre ellas destacan la depresión y los desórdenes de conducta entre otros. Es importante detectarlos y/o establecer un diagnóstico diferencial, puesto que pueden condicionar la opción terapéutica farmacológica y/o respuesta al tratamiento.

Una parte del tratamiento del TDAH es farmacológico, siendo los psicoestimulantes especialmente el Metilfenidato la primera opción terapéutica en sus distintas formulaciones; en caso de fracaso se debe ensayar como

segunda opción estimulante la Lisdextroanfetamina, y/o la Atomoxetina o Guanfacina, como fármacos no estimulantes.

Los efectos secundarios en los pacientes tratados son muy similares entre las distintas opciones de tratamiento, entre ellos destaco: la anorexia, epigastralgia y el trastorno de inducción del sueño.

Aún no se conocen con precisión las bases neuroendocrinas en las que se sustentan la eficacia del tratamiento, y tampoco se conoce 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 cuanto a 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, los metabolitos del Triptófano por la Vía metabólica de la Kinurenina, "Kinureninas" ejercen en conjunto un amplio abanico de funciones fisiológicas, en ocasiones en sentido contrapuesto, y los acontecimientos adversos que puedan ocurrir en las primeras etapas del desarrollo, pueden dejar una huella indeleble, una marca neuroendocrina, que afecte toda la trayectoria vital del individuo.

Son pocos los estudios acerca de la participación de las Kinureninas en la fisiopatología del TDAH, y menos aun los que relacionan sus cambios en respuesta al tratamiento farmacológico. A nivel central, las Kinureninas se han relacionado con neuroprotección o al contrario con inflamación / estrés oxidativo, y sus modificaciones parecen ser marcadores muy útiles en patologías como la esquizofrenia, depresión, y la enfermedad de Alzheimer, además de otras patologías neurodegenerativas.

Partimos de la hipótesis de que las Kinureninas participan en los mecanismos neuroendocrinos subyacentes a la propia patología y/o a la mejoría clínica observada durante el tratamiento con Metilfenidato. En consecuencia, el objetivo de este trabajo es examinar, las fluctuaciones diurnas en los niveles sanguíneos de distintas Kinureninas en pacientes pediátricos diagnosticados de TDAH antes y después de PRMPH y comparar los hallazgos con un grupo control. De modo no excluyente, las modificaciones de las Kinureninas podrían

participar en el mecanismo fisiopatológico de distintas patologías comórbidas con el TDAH, como pueden ser la depresión y los trastorno de conducta. Para múltiples patologías, las propias Kinureninas o las enzimas encargadas de su síntesis son la diana terapéutica en investigación, y en algunos casos ya con aplicación clínica. Pretendemos contribuir al conocimiento de la implicación de los Kinureninas en el TDAH y ayudar al esclarecimiento de la fisiopatología de este trastorno y del papel de las Kinureninas, que incluso pudieran ser nuevas dianas terapéuticas.

2.2. Objetivos

1. Mediante dos determinaciones en suero (09:00 y 20:00 h) valorar la posible oscilación diaria en la concentración de los metabolitos del Triptófano vía Kinurenina, 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 las kinureninas en los niños tratados en relación con los controles, y entre los dos subtipos (presentaciones) fundamentales de TDAH: Predominantemente Inatento (PDA) o predominantemente Hiperactivo/Impulsivo con Trastorno de Conducta (PHI/TC).
3. Valorar si la repercusión sobre la concentración sérica y la variabilidad diaria de las kinureninas es diferente en función de la presencia o ausencia de síntomas depresivos, clasificando los pacientes según la puntuación total del Cuestionario de Depresión Infantil (CDI).

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Material.

El grupo inicial de estudio lo forman una muestra de 226 niños/as atendidos en la consulta de Neuropediatría, desde septiembre de 2007 hasta diciembre de 2010.

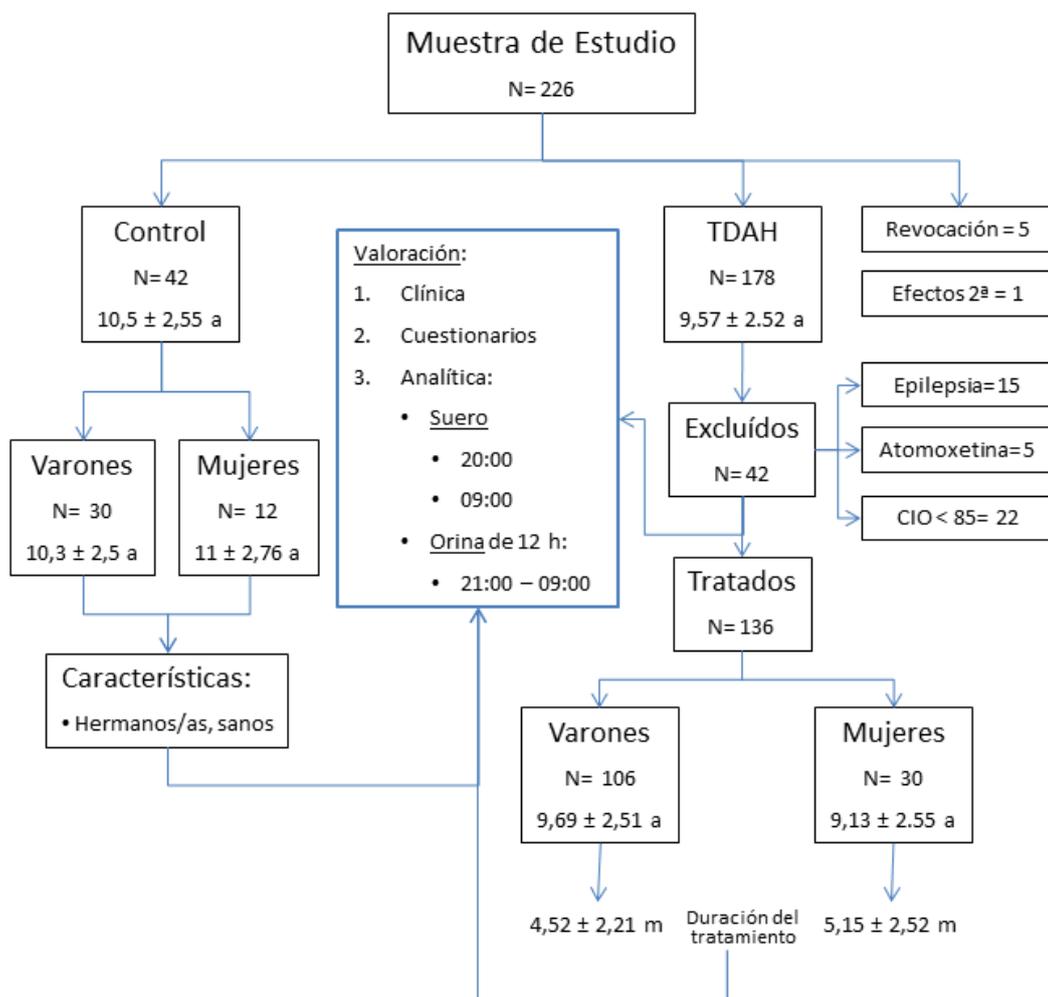
El grupo problema se forma a partir de los pacientes remitidos de la consulta de Neuropediatría, siendo incluidos 178 niños/as en el grupo TDAH, desde septiembre de 2007 hasta marzo-2010,

Un total de 42 sujetos forman el grupo control, 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 la selección de muestra para realizar el estudio se excluyen todos aquellos pacientes con TDAH que estaban siendo tratados con otro fármaco diferente (i.e.: Atomotexina) u otra forma diferente de presentación del MF (formas de liberación rápida o intermedia), así como aquellos tratados con fármacos anticonvulsivantes o con antecedente de tratamiento previo por epilepsia o crisis febriles. También se excluyen (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, sometidos posteriormente a una entrevista clínica y exploración clínica (y exploraciones complementarias, si estaban indicadas) y cuyos síntomas no pueden ser mejor explicados por otro trastorno.

3.1.2.2 Grupo 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 3.1 y 3.2:

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

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
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

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
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
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
8	1	26,5	1,30	15,68	80	50	66
8	2	27,0	1,29	16,22	119	75	86

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
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
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

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAMáx	TAMín	FC
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
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

Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	IMC	TAM _{máx}	TAM _{mín}	FC
13	1	71,0	1,59	28,08	95	60	84
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 generales de exclusión

Los criterios generales de exclusión fueron:

- o No obtención del consentimiento informado.
- o Imposibilidad 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.

3.2 Método.

3.2.1 Método clínico.

Siguiendo el protocolo de estudio cada paciente fue valorado en al menos dos ocasiones. La primera vez en el momento de su selección y la segunda un mínimo de 3 meses después del inicio del tratamiento. Una vez que se finaliza el protocolo de estudio los pacientes fueron seguidos en la consulta de Neuropediatría de nuestro Hospital Clínico 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 su Centro de Salud correspondiente con la indicación 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. En ella se obtiene 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 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 les plantea 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 comparten carga genética, alimentación y pautas de conducta familiar. La respuesta de la mayoría de los padres fue muy positiva, accediendo a la petición 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 les realiza una revisión a 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 3.3).

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 ^a	1	0	1
Total inicial		105	28	133

3.2.2 Tests psicométricos.

Tras cumplir los criterios DSM-IV, obtener la valoración de la Escala EDAH por profesores y padres, y una vez completado el protocolo clínico, sólo los pacientes que cumplieran 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 Escala EDAH está validada primariamente para la valoración por parte de los profesores. Solamente se clasificaron en los distintos subgrupos de pacientes TDAH aquellos que cumplieran los criterios diagnósticos tanto en la valoración de los profesores como en la de los padres.

Debido a que no se dispone de un marcador biológico para el diagnóstico del TDAH, solamente disponemos para su diagnóstico de criterios clínicos, nos basamos en encuestas, entrevistas y en los 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 medio la prueba de screening 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. Debido a estas incongruencias, 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.

Se deben cumplir seis o más de los siguientes síntomas de desatención persisten por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

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:

Se deben cumplir seis o más de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad persisten por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

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.

Algunos de los síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.

Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos ambientes (i.e.: escuela y casa).

Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

Los síntomas no aparecen exclusivamente en el trascurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (i.e.: trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

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). El EDAH tiene el objetivo de medir los principales rasgos de TDAH y de los trastornos de conducta que puedan coexistir con el síndrome. Está destinada a la evaluación de niños de 6 a 12 años. Es de aplicación individual, con una duración de 5 a 10 minutos. La escala consta de 20 ítems, con dos subescalas de 10 ítems cada una. 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 (problemas de conducta), 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 et al., 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.

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

El Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ, de su nombre en inglés, The Strengths and Difficulties Questionnaire), detecta probables casos de trastornos mentales y del comportamiento en niños de 4 a 16 años.

Consta de 25 ítems que se dividen en 5 escalas de 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 (hace referencia a los comportamientos positivos). 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. 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 (Kovacs, 1992) es un cuestionario autoadministrado de depresión, editado en español por TEA Ediciones. Es uno de los instrumentos más utilizados y mejor aceptados por todos los expertos en depresión infantil, ya que ha demostrado un comportamiento muy sólido desde el punto de vista psicométrico y de gran utilidad para los fines clínicos. Se puede aplicar entre los 7 y 15 años, precisando un tiempo comprendido entre 10 y 25 minutos. Consta de 27 ítems, cada uno de los enunciados viene en tres frases que recogen la distinta intensidad o frecuencia de su presencia en el niño o adolescente, por lo que a efectos de duración es como si la prueba tuviese 81 elementos. El contenido de los ítems cubre la mayor parte de los criterios para el diagnóstico de la depresión infantil. Con dos subescalas: disforia (humor depresivo, tristeza, preocupación, etc.) y la autoestima negativa (juicios de ineficacia, fealdad, maldad, etc.). 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 se ha de considerar 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 en 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 escrinin 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.

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

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. El d2 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.

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 baremo pertinente 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 es fácil y breve (entre 15 y 30 minutos aproximadamente), precisa un mínimo entrenamiento previo, por ello, se trata de una excelente herramienta para realizar un "Screening". 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 Bateria 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, i.e.: 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, NeuroPediatria 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.

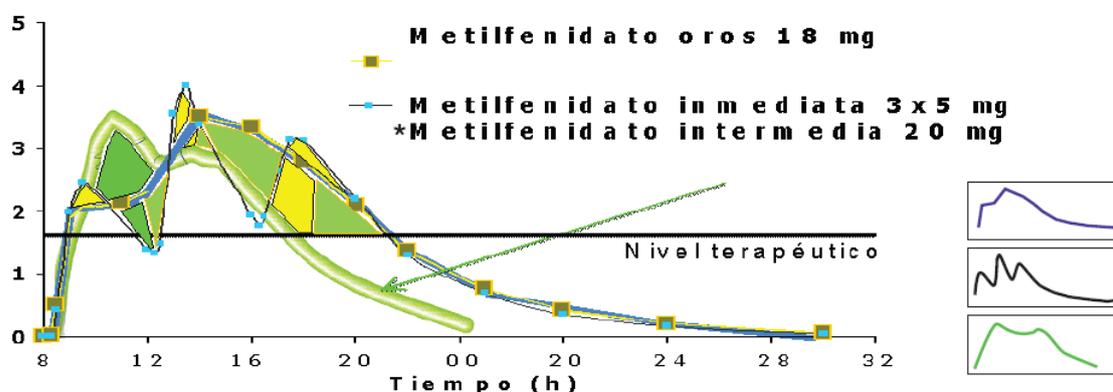
3.2.3 Tratamiento.

El fármaco empleado en nuestro estudio es el metilfenidato de liberación sostenida o prolongada (MFLS), preparación también conocida como “oros”. 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 DE): 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.

Los pacientes y sus padres se citaban sobre las 20:00h del día, procediéndose a la recogida de información faltante o complementaria, así como a la cumplimentación de tests psicométricos, como por i.e.: 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 20:00 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 la Unidad Espectrometría de Masas del Servicio de Análisis y Determinación de

Estructuras (Dr. Juan N. Moliz Medina), del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, a cargo del Dr. Antonio Samuel Cantarero Malagón, y de la Dra Yolanda Madrid Fernández.

Parámetros bioquímicos

Determinación del triptófano, metabolitos vías de la Kinurenina, en muestras de suero, y sus metabolitos en orina.

Previo al análisis, las muestras se filtraron en filtro de nylon de 0,22 micras.

Para la determinación, se usó un Ultra Performance Liquid Chromatography coupled with mass spectrometry-mass spectrometry (UPLC-MS/MS). En concreto, Acquity UPLC class de la marca Waters y un detector de masas-masas XEVO TQS de Waters.

La columna cromatográfica fue una Acquity BEH C18 1,7 μ m. 2.1 X 50 mmm

La condiciones cromatográficas fueron

*Canal A; Agua con un 0.01% de fórmico y 0.05% de amonio.

*Canal B; Acetonitrilo

*Flujo; 0.2 mL/min

*Gradiente; t₀: 95%A y 5%B. t₃: 30%A y 70%B. t₅: 95%A y 5%B. Run time: 9 min

En cuanto a los parámetros analíticos, se usaron dos las rectas de calibrado diferentes. Una desde 1 μ g/L hasta 20 μ g/L, y otra desde 20 μ g/L hasta 500 μ g/L.

3.2.5 Método estadístico.

3.2.5.1 Estadística descriptiva.

3.2.5.1.1 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.

Destaco las utilizadas en nuestro estudio: 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:

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

- **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.

$$M = L_i + \left(\frac{\frac{N}{2} - (\sum f)_1}{f_{mediana}} \right),$$

Donde L_i es el límite inferior real de la clase mediana, N es el número total de datos, $(\sum f)_1$ es la suma de las frecuencias absolutas de todas las clases anteriores a la clase mediana, $f_{mediana}$ es la frecuencia absoluta de la clase mediana.

3.2.5.1.2 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.

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

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

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

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:

$$c_3 - c_1$$

3.2.5.1.3 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. La curtosis mide el grado de agudeza o achatamiento de una distribución con relación a la distribución normal, es decir, mide cuan puntiaguda es una distribución. La curtosis determina el grado de concentración que presentan los valores en la región central de la 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, planicúrtica. Si es positivo se trata de una distribución más apuntada que la normal, leptocúrtica. A las distribuciones con coeficientes de curtosis nulo se les denomina mesocúrticas.

3.2.5.2 Inferencia estadística.

3.2.5.2.1 Test de Wilcoxon.

Para obtener los valores estandarizados de T_+ y 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:

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

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

3.2.5.2.2 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).

3.2.5.2.3 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:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

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

3.2.5.2.4 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 χ^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.

3.2.5.2.5 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 :

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

3.2.5.2.6 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_{sxy} la covarianza, que se obtiene según el cálculo siguiente:

$$s_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y - \bar{y})}{\frac{s_{xy}}{s_2^x} n}$$

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:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_2^x \bar{x}}$$

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 / independencía 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

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

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

De manera que si:

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

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:

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:

- a) Análisis de coordenadas principales.
- b) Análisis de proximidades.
- c) 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.

3.2.5.3 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.

4º) Instante, con dos niveles: antes de empezar el tratamiento, y al cabo de 4.61 ± 2.3 meses de tratamiento, estando este nivel cruzado con el subtipo y el factor Hora.

El Subgrupo, 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.

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.

El ANCOVA (análisis de la covarianza) es una fusión del ANOVA (análisis de la varianza) y la regresión lineal; es múltiple si se tienen muchas covariables, y simple si se tiene una sola. Se trata de un procedimiento estadístico que permite eliminar la heterogeneidad causada en la variable dependiente por la influencia de una o más variables cuantitativas (covariables)

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 fórum 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 en inglés: ADHD, KYNURENINE, KYNURENINE PATHWAY, TRYPTOPHAN, INDOLS, SEROTONIN y en castellano: TDAH; subtipos TDAH; síntomas depresivos; comorbilidades; metilfenidato; Triptófano; Serotonina, Kinurenina, vía Kinurenina, Indoles; Proteína S100B.

- 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 electrónicos 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*spl~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).

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), 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.

3.2.7 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.

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.

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.

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.

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



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

Un primer grupo ($n= 53$) de pacientes con C.I.O (coeficiente de inteligencia orientativo; KBIT) superior a 84 y otro grupo de pacientes ($n= 14$) con C.I.O menor de 85 (todos ellos en rango borderline) 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. En la Figura 4.1 podemos ver la percepción de los padres de respuesta al tratamiento.

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

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

Los datos se muestran como media ± 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.

Después del tratamiento se constató un incremento de la talla media de los pacientes hasta 1.39 ± 0.15 m (t= 4.72, p<0.001), mientras que el peso descendió hasta 36.78 ± 15.78 kg (t= 0.492, p= 0.624), con un descenso significativo del índice de masa corporal (IMC) (19.13 ± 4.63 vs. 18.26 ± 4.13; t= 3.52, p=0.001). 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.

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 de Déficit de Atención con/sin hiperactividad.

Los pacientes fueron clasificados en los distintos subtipos de la escala de Conner modificada (hiperactividad, déficit de atención, 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. 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 subtipo "global" pasa de 63.5 a 29.9% del total de la muestra, y 22 casos pasan a puntuar en rango del grupo control (31.4% del total). 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	--
DA	--	27,2
H	18,3	18,4
TC	2,4	1,1
DA + H	3,2	9,2
Global	10,3	13,8
	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.

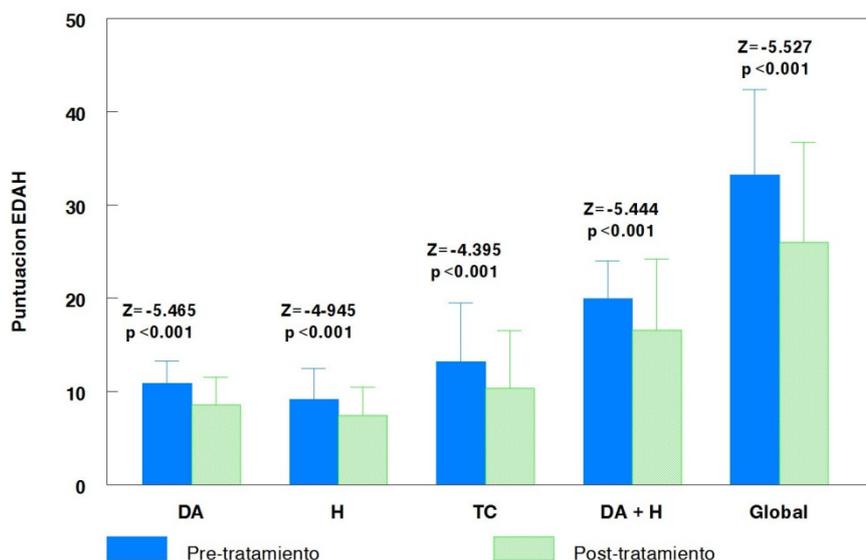


Figura 4.2. Cambio en la puntuación de la escala EDAS para los distintos subtipos TDAH entre la primera y la segunda valoración.

4.1.2.2 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				Estadística*	
			Basal		Post-MFLS			
	$\bar{x} \pm DE$	Rango	$\bar{x} \pm DE$	Rango	$\bar{x} \pm DE$	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.

4.1.2.3 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	Variabilidad
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.

4.1.2.4 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, aun persistiendo diferencias significativas respecto del grupo control.

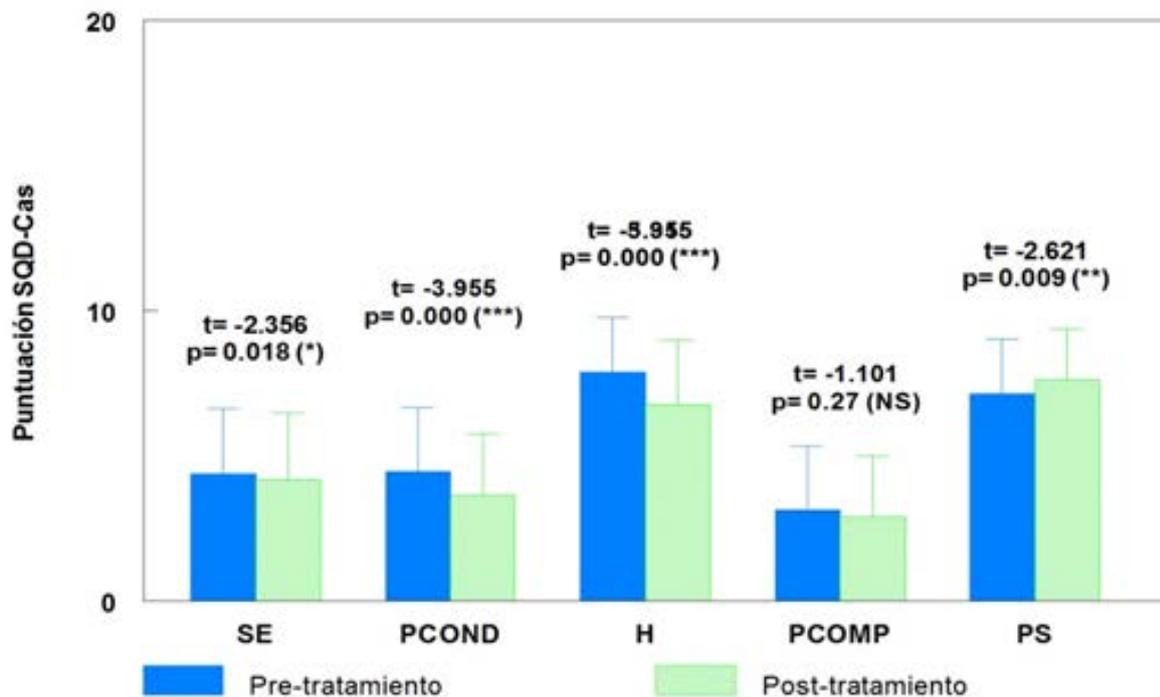


Figura 4.3. Percepción por los padres de mejoría en los ítems valorados por el cuestionario tras tratamiento con MFLS

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 Depresivos, al igual que refieren otras aportaciones (Gurkan et al., 2010).

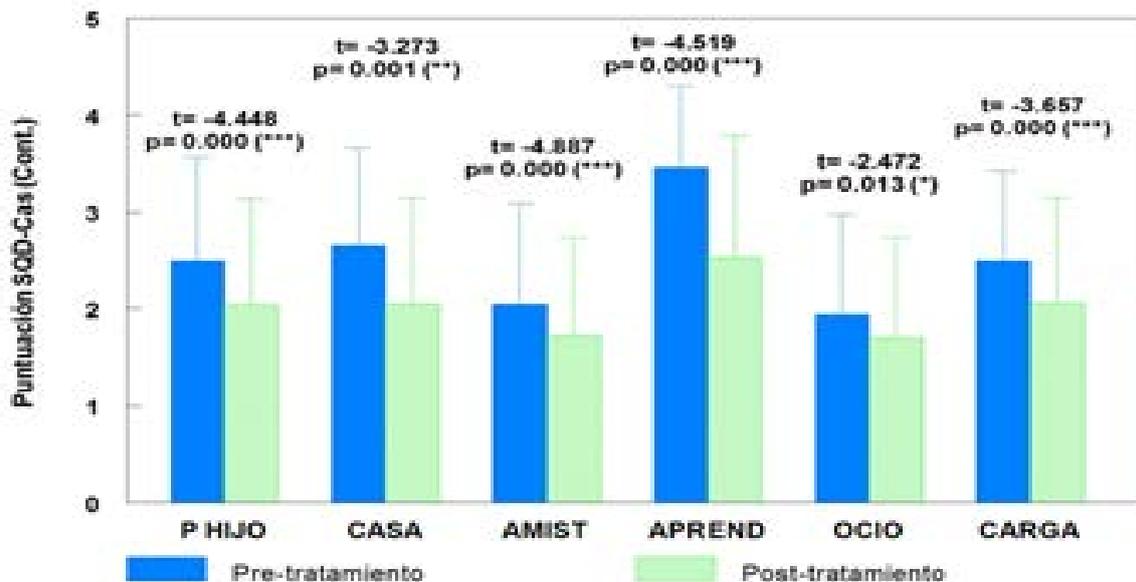


Figura 11.4 Percepción por los padres de mejoría en las valoraciones adicionales acerca del impacto de dificultades tras tratamiento con MFLS.

También mejora la percepción de los progenitores en las seis 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 de la escala EDAH, antes y después del tratamiento, clasificadas por el test de escrinin 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

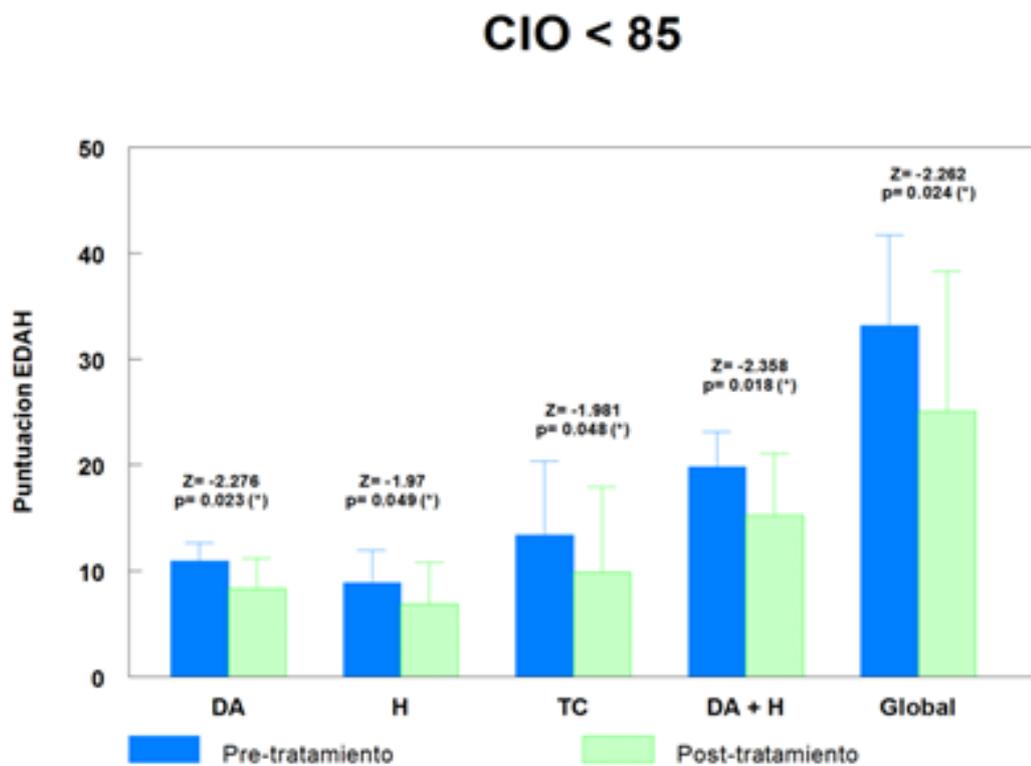


Figura 12 Distribución de los subtipos de TDAH en pacientes con CIO <85

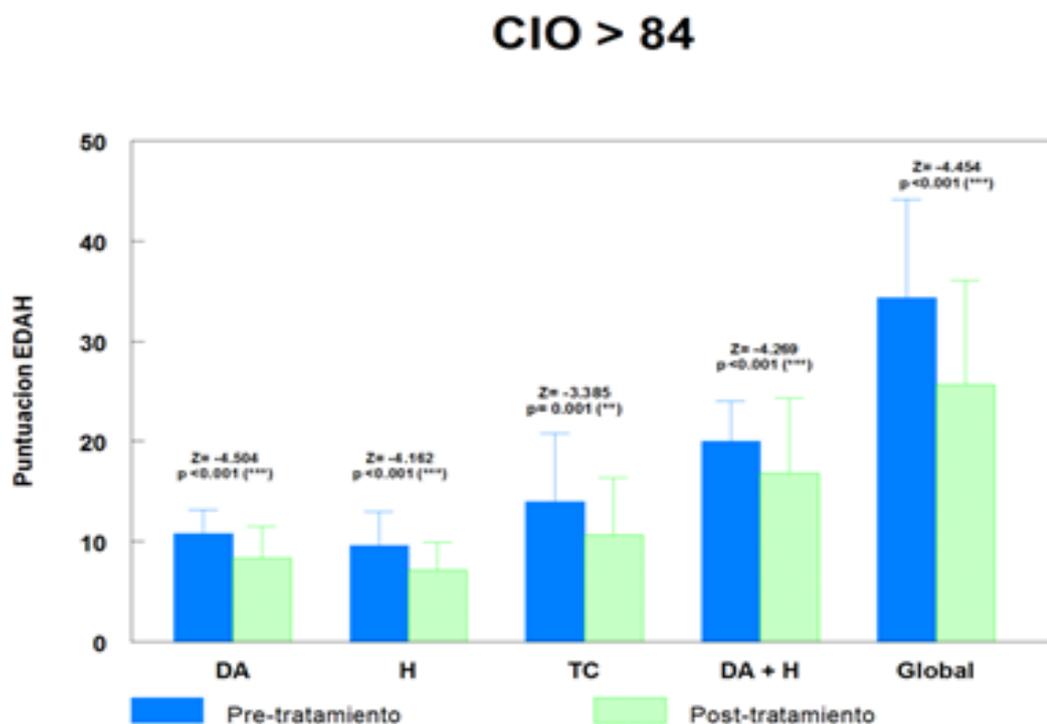


Figura 13 Distribución de los subtipos de TDAH en pacientes con CIO >84

Tabla 4.9 Comparación de ítems d2 antes y después del tratamiento, en función del valor obtenido en el test de escrinin 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 de intentos	-5.058	0.005	-0.460	0.645
Nº Mfn de 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).

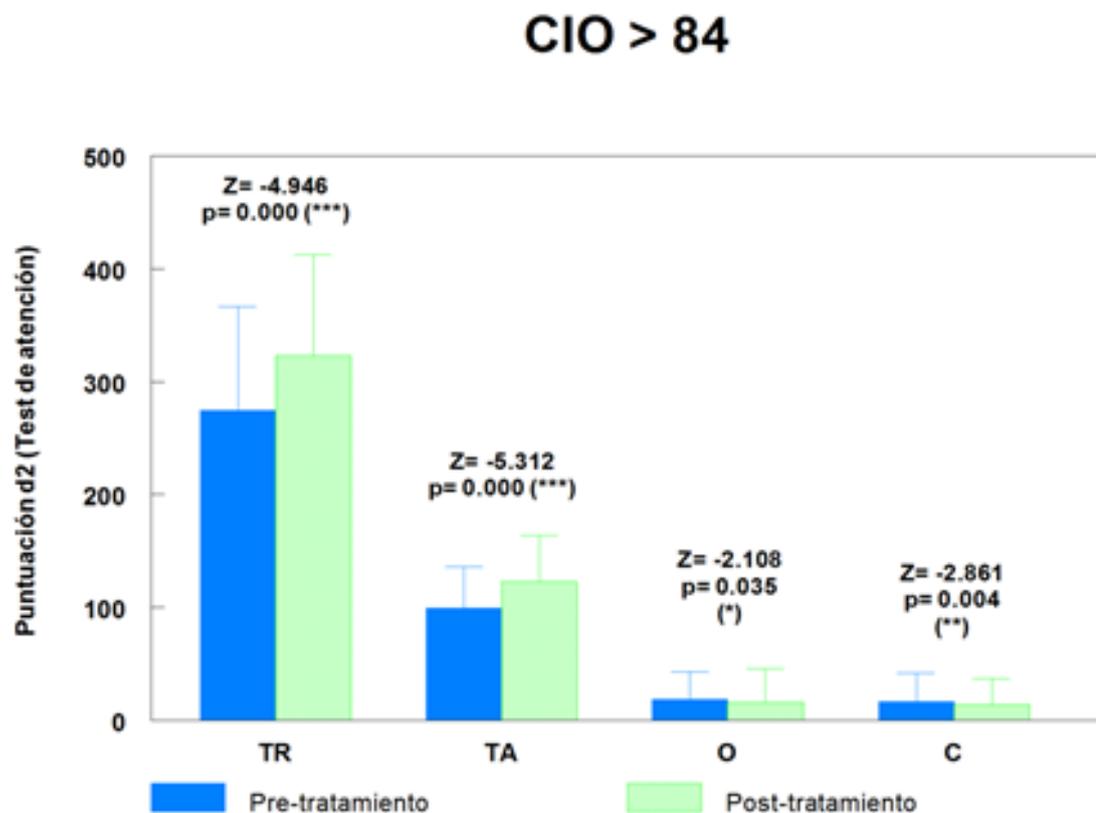


Figura 14. Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO >84

CIO < 85

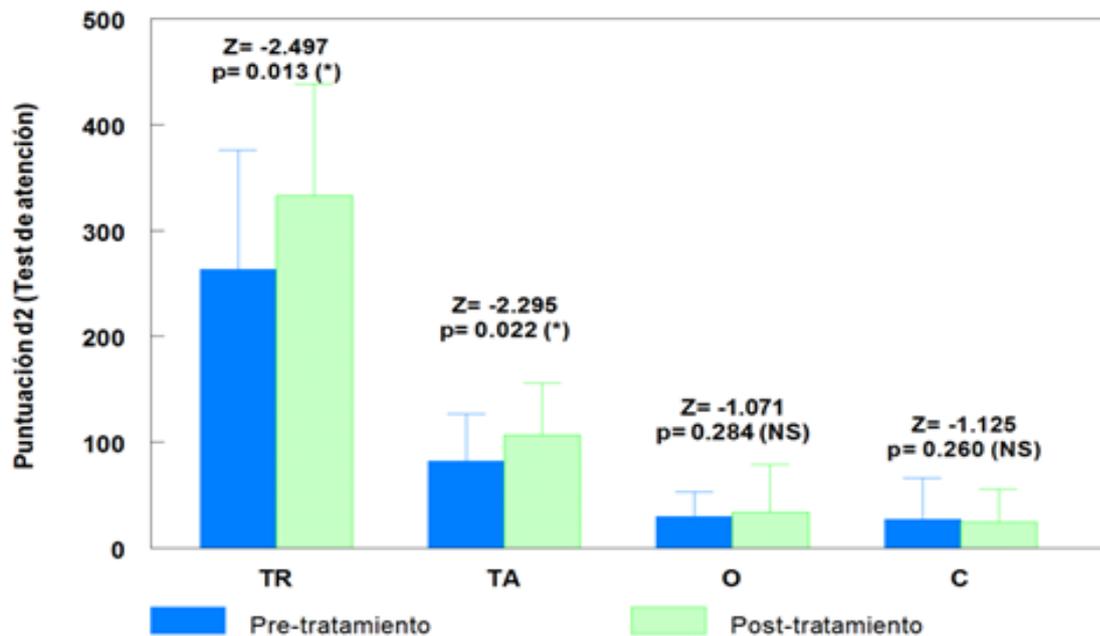


Figura 15 Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO < 85

CIO > 84

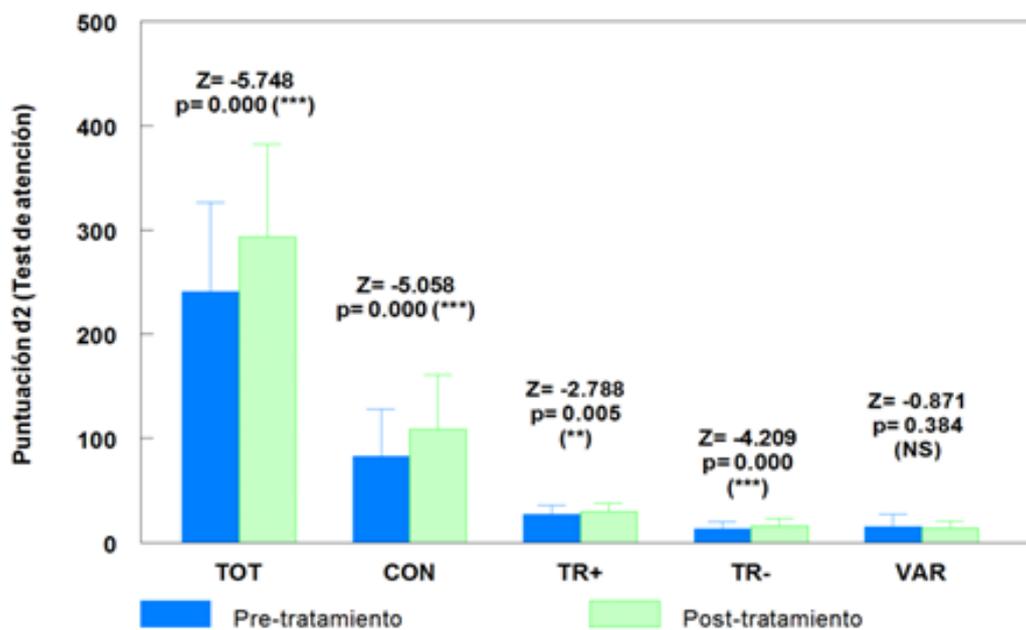


Figura 16 Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO > 84

CIO < 85

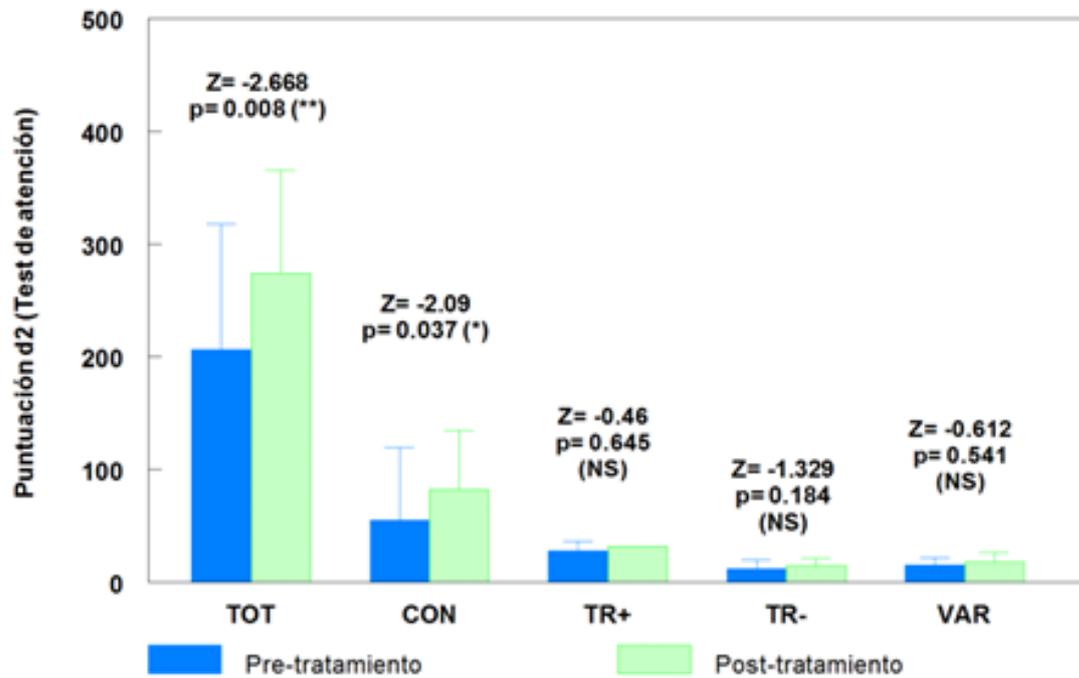


Figura 4.17 Comparación de los distintos ítems del d2 antes y después del tratamiento en pacientes con CIO < 85.

4.1.3 Variables Bioquímicas.

Incluimos una serie de Tablas que muestran la composición de la muestra de nuestro trabajo:

Tabla 4.10 Composición de los grupos control y de casos de TDAH

Grupo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Control	49	27.37	27.37
Casos	130	72.63	72,63
Total	179	100.00	100.00

Tabla 4.11 Distribución relativa de los grupos control y subgrupos TDAH

Subgrupo clínico agrupado	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Control	49	27.37	27.37
PDA	33	18.44	45.81
PHI/TC	97	54.19	100.00
Total	179	100.00	100.00

Tabla 4.12 Distribución por sexos de la muestra de estudio

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Varón	136	75.42	75.42
Mujer	42	24.58	24.58
Total	178	100.00	100.00

Tabla 4.13 Distribución por sexos dentro de cada grupo de estudio

Grupo	Sexo		Total	Sexo (%)		Total
	Varón	Mujer		Varón	Mujer	
Control	30	12	42	67.35	32.65	100.00
TDAH	106	30	136	78.46	21.54	100.00
Total	136	42	178	75.42	24.58	100.00

Test exacto de Fisher= 0.172

Test exacto de Fisher de 1 cola= 0.091

Por tanto, la distribución por sexos entre los grupos control y TDAH no es estadísticamente diferente.

Tabla 4.14 Distribución por sexos dentro de los subgrupos clínicos

Subgrupo clínico agrupado	Sexo		Total	Sexo (%)		Total
	Varón	Mujer		Varón	Mujer	
GC	33	16	49	67.35	32.65	100.00
PDA	28	5	33	84.85	15.15	100.00
PHI/TC	74	23	97	76.29	23.71	100.00
Total	135	44	179	75.42	24.58	100.00

Test exacto de Fisher= 0.206

Tampoco hay una diferencia significativa en la distribución por sexos entre los grupos y subgrupos de estudio.

Tabla 4.15 Presencia de síntomas depresivos por subgrupos.

Grupo	SD		Total	SD (%)		Total
	No	Sí		Porcentaje	% acumulado	
GC	49	0	49	100	0	100.00
TDAH*	103	24	127	85.80	18.90	100.00
Total	151	25	176	85.80	18.90	100.00

*No todos los pacientes del grupo TDAH cumplimentaron el test CDI

Test exacto de Fisher= 0.003

Test exacto de Fisher de 1 cola= 0.002

La diferencia es lógica puesto que uno de los criterios de exclusión del grupo control fue la existencia de síntomas depresivos, cuantificados por la puntuación total en el CDI.

Tabla 4.16 Presencia de síntomas depresivos por sexos dentro de los subgrupos clínicos

Sexo	SD			Porcentaje		
	No	Sí	Total	No	Sí	Total
Varón	117	18	133	86.47	13.53	100.00
Mujer	36	7	43	83.72	16.28	100.00
Total	153	25	178	85.80	14.20	100.00

SD: síntomas depresivos.

Test exacto de Fisher= 0.624

Test exacto de Fisher de 1 cola= 0.410

La incidencia de síntomas depresivos no fue diferente entre los dos sexos.

Tabla 4.17 Edad por subgrupos: test t para dos muestras de varianzas desiguales

Grupo	N	Edad (Media)	E.E.	D.E.	IC al 95%	
GC	49	10.34694	.3636912	2.545838	9.615689	11.07819
TDAH	129	9.465116	.222043	2.521924	9.025766	9.904466
Total	178	9.707865	.1912855	2.552067	9.330371	10.08536
Diferencia		.8818225	.4261155		.0347292	1.728916

EE: Error estándar; D.E.: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza.

Diferencia= Media (Control) – Media (Caso) $t = 2.0694$

Ho: diff= 0 Satterthwaite's degrees of freedom= 85.9729

Ha: diff < 0 Ha: diff != 0 Ha: diff > 0

$\Pr(T < t) = 0.9792$ $\Pr(|T| > |t|) = 0.0415$ $\Pr(T > t) = 0.0208$

Tabla 4.18 Anova de 1 vía para la edad, por subgrupo

Subgrupo	Edad (Media)	D.E.	Frecuencia
GC	10.346939	2.5458383	49
PDA	9.5151515	2.7513771	33
PHI/TC	9.4479167	2.4532247	96
Total	9.7078652	2.5520668	178

La edad no fue significativamente diferente entre los grupos y subgrupos de estudio.

Tabla 4.19 Análisis de la varianza, edad por subgrupo.

Fuente	SS	df	MS	F	Prob>F
Entre	27.7249404	2	13.8624702	2.16	0.1188
Dentro	1125.08405	175	6.42905171		
Total	1152.80899	177	6.51304513		

Bartlett's test for equal variances: $\chi^2(2) = 0.6493$ Prob> $\chi^2 = 0.723$

Tabla 4.20 Comparación de la edad (años) entre subgrupos TDAH (Bonferroni)

Media de fila – media de columna	GC	PDA
PDA	-0.831787	
	0.441	
PHI/TC	-0.899022	-0.067235
	0.135	1.000

Tabla 4.21 Edad por síntomas depresivos: Test T de dos muestras con varianzas desiguales

Grupo	N	Edad, (Media)	EE.	D.E.	IC al 95%	
SD - No	150	9.686667	.2117651	2.593582	9.268216	10.10512
SD - Sí	25	9.76	.4770744	2.385372	8.775367	10.74463
Total	175	9.697143	.1934009	2.558453	9.315429	10.07886
Diferencia		-0.0733333	.5219621		-1.133887	0.9872206

Diferencia= media (No) – media (Sí); $t = -0.1405$

H_0 : diff= 0 Grados de libertad (Satterthwaite)= 34.1755

H_a : diff < 0 H_a : diff != 0 H_a : diff > 0

$\Pr(T < t) = 0.4445$ $\Pr(|T| > |t|) = 0.8891$ $\Pr(T > t) = 0.5555$

La media de edad en los pacientes con o sin síntomas depresivos no fue diferente.

4.2 Triptamina.

4.2.1 Comparaciones entre Grupos.

Tabla 4.22 Triptamina: Concentración en suero, por Grupos.

		Concentración de Triptamina (ng/ml) en suero					
Grupo	Instante	09:00 h			20:00 h		
		Media	D.E.	N	Media	D.E.	N
GC	Basal	28.566667	11.064662	27	34.901217	9.2741728	23
TDAH	Basal	26.614909	8.4567143	66	32.649281	11.376599	89
	Post	25.8456	10.32116	45	30.992078	11.048898	51
	Total	27.067317	9.8731133	138	32.751817	10.817733	163

Comparaciones día.

$W_0 = 2.2918404$ $df(3, 160)$ $Pr > F = 0.08020838$

$W_{50} = 1.1967693$ $df(3, 160)$ $Pr > F = 0.31285203$

$W_{10} = 1.9020040$ $df(3, 160)$ $Pr > F = 0.13140466$

El test de Levene no es significativo

No hay diferencias entre grupos, $p = 0.53048408$; ajuste $p = 0.76436108$

Comparaciones Noche.

$W_0 = 0.27157797$ $df(3, 182)$ $Pr > F = 0.84584168$

$W_{50} = 0.27268347$ $df(3, 182)$ $Pr > F = 0.84504822$

$W_{10} = 0.23555239$ $df(3, 182)$ $Pr > F = 0.8715041$

El test de Levene no es significativo

No hay diferencias entre grupos, $p = 0.36792603$; tras ajuste $p = 0.55846196$

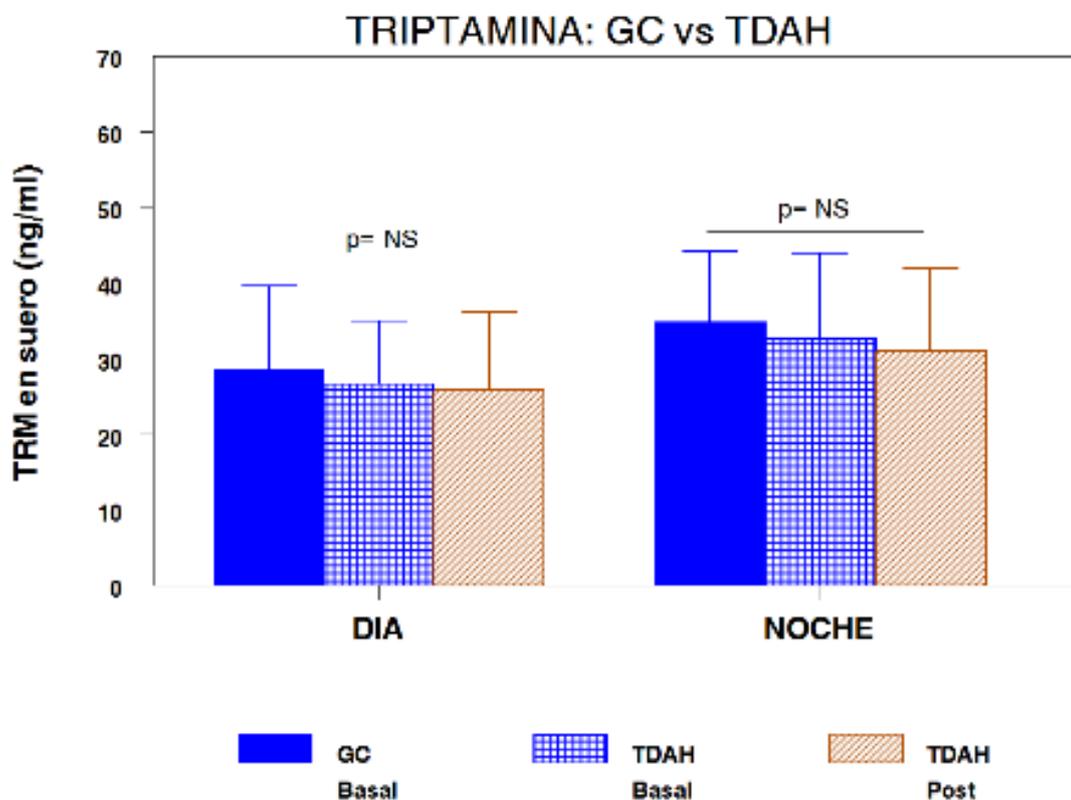


Figura 4.11. Concentración de Triptamina en suero entre Grupos.

Aunque con un predominio de la concentración nocturna de Triptamina, no hay diferencias significativas entre el Grupo Control 28.57 ± 11.06 vs 34.90 ± 9.27 ng/ml, día vs noche; y los Grupos de TDAH en la medición basal 26.61 ± 8.46 vs 32.65 ± 11.38 ng/ml, día vs noche, ni pos-tratamiento 25.85 ± 10.32 vs 30.995 ± 11.05 ng/ml, día vs noche.

4.2.2 Comparaciones entre Subgrupos.

4.2.2.1 Comparación basal día.

Tabla 4.23 Triptamina: Concentración en suero, por Subgrupos.

Grupo	SD	N	Triptamina basal día (ng/ml)	
			Media	D.E.
GC	No	26	28.818923	11.20433
PDA	No	13	25.922769	9.003141
	Sí	3	27.684	6.986731
PHI/TC	No	40	26.6862	8.293498
	Sí	8	28.6125	10.41576
Total		90	27.396533	9.339868

Test de Levene:

W0= 1.50715162 df(4, 85) Pr > F= 0.20734863

W50= 0.89600701 df(4, 85) Pr > F= 0.47009929

W10= 1.31168406 df(4, 85) Pr > F= 0.27220835

No es significativo

No hay diferencias entre subgrupos, $p= 0.86780345$ con datos crudos; y $p= 0.96668941$ con datos ajustados.

4.2.2.2 Comparación basal noche.

Tabla 4.24 Triptamina: Concentración en suero, por Subgrupos, Basal noche.

GRUPO	SD	N	Triptamina basal noche (ng/ml)	
			Media	D.E.
GC	No	1	34.901217	9.274173
PDA	No	10	28.671944	8.83422
	Sí	1	34.835667	14.56059
PHI/TC	No	14	33.245882	10.57905
	Sí	6	35.724	15.64494
Total		32	33.224818	11.00657

W0= 1.16874494 df(4, 105) Pr > F= 0.32888814

W50= 0.79845786 df(4, 105) Pr > F= 0.52882121

W10= 0.95969476 df(4, 105) Pr > F= 0.43291099

Tampoco hay diferencias en la concentración basal nocturna de triptamina entre el grupo control y los subgrupos TDAH, $p= 0.35222346$ en el análisis con datos crudos y $p= 0.39809513$ con datos ajustados

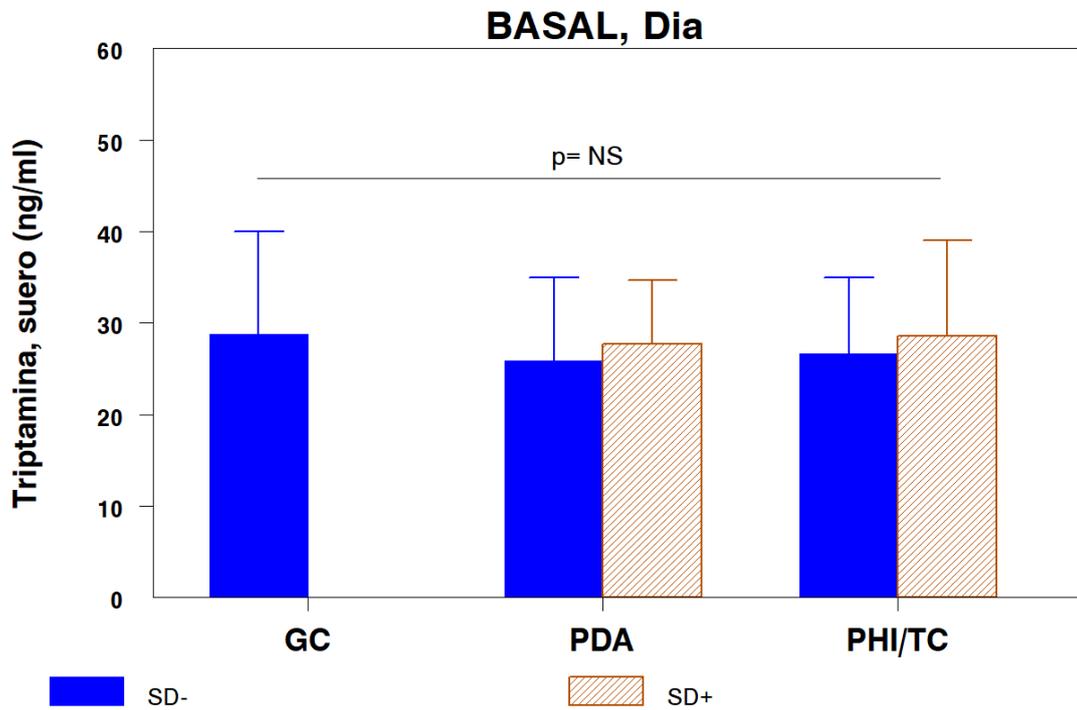


Figura 4.12. Concentración basal matutina de Triptamina por Subgrupos.

La concentración basal matutina de Triptamina es muy similar en los tres Subgrupos de estudio, y no es diferente en función del factor Síntomas Depresivos.

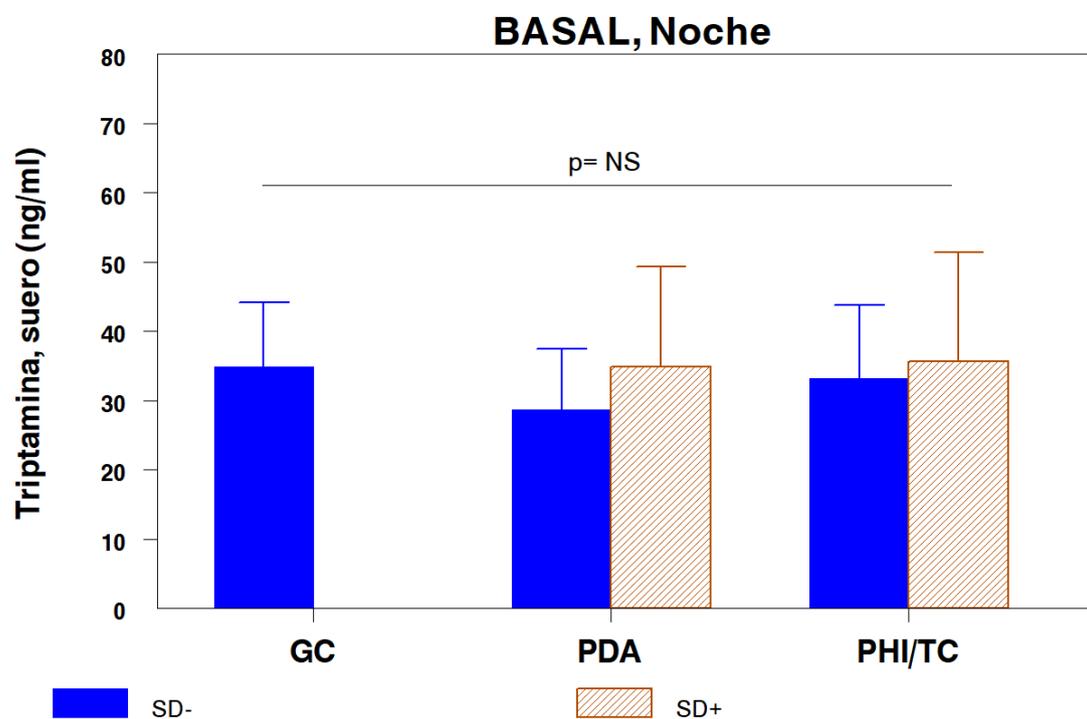


Figura18 Concentración basal nocturna de Triptamina por Subgrupos

La concentración basal nocturna de Triptamina, al igual que la matutina, es muy similar en los tres Subgrupos de estudio.

4.2.2.3 Comparación postratamiento, día

Tabla 4.25 Triptamina: Concentración en suero, por Subgrupos, postratamiento día.

GRUPO	Triptamina día, post-tratamiento			
	SD	N	Media	D.E.
GC	No	26	28.818923	11.20433
PDA	No	11	24.092727	10.55011
	Sí	1	26.172	0
PHI/TC	No	25	26.71872	11.60693
	Sí	7	24.972	6.732898
Total		70	26.903657	10.74511

W0= 0.75472852 df(4, 65) Pr > F= 0.55853047

W50= 0.49288036 df(4, 65) Pr > F= 0.74094713

W10= 0.64586213 df(4, 65) Pr > F= 0.63179406

Tampoco para la triptamina el metilfenidato induce un comportamiento diferencial respecto del grupo control: no hay diferencias entre grupos, $p= 0.77958459$, $p= 0.66092718$. Destacar que las concentraciones medias son muy homogéneas en los tres grupos.

4.2.2.4 Comparación postratamiento noche.

Tabla 4.26 Triptamina: Concentración en suero, por Subgrupos, postratamiento noche.

GRUPO	Triptamina noche, post-tratamiento			
	SD	N	Media	D.E.
GC	No	23	34.901217	9.2741728
PDA	No	11	34.002909	12.095234
	Sí	1	39.408	-
PHI/TC	No	29	29.325103	10.160725
	Sí	10	31.6728	12.886117
Total		74	32.207081	10.62329

W0= 1.36458483 df(4, 69) Pr > F= 0.25523919

W50= 0.63891212 df(4, 69) Pr > F= 0.63651511

W10= 1.08246180 df(4, 69) Pr > F= 0.37201875

El metilfenidato no induce una modificación diferenciada en los subgrupos TDAH, respecto de la concentración nocturna de triptamina. No hay diferencias entre grupos, $p= 0.35899359$ con datos crudos; y $p= 0.51262528$ con datos ajustados.

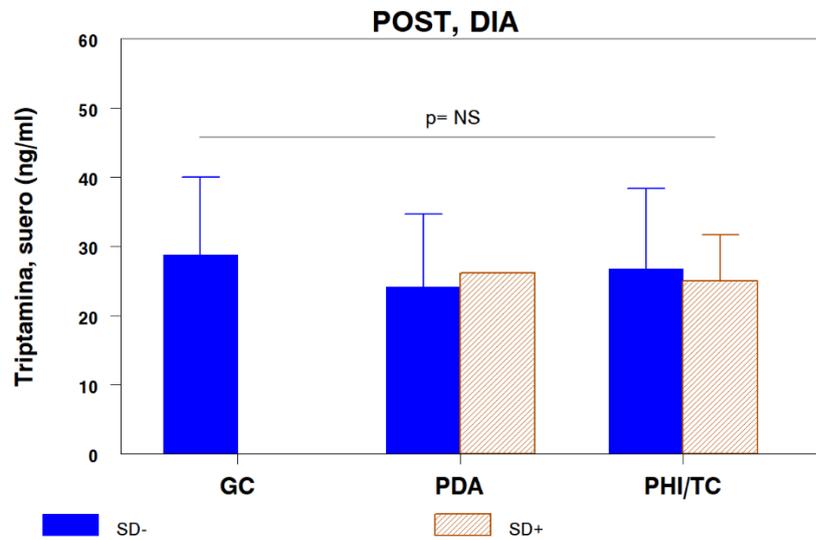


Figura 19 Concentración matutina de Triptamina, postratamiento, por Subgrupos.

El tratamiento con metilfenidato no modifica la concentración basal matutina de Triptamina, que permanece muy similar en los tres Subgrupos de estudio.

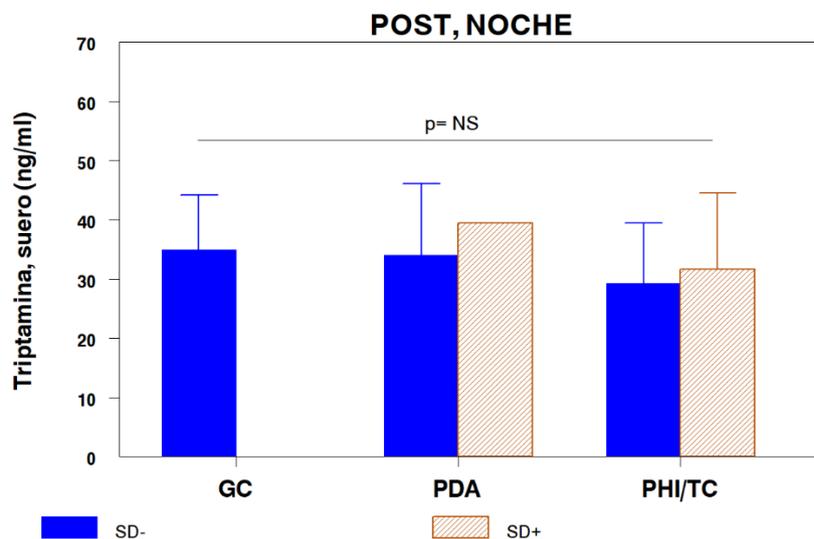


Figura20 Concentración nocturna de Triptamina, postratamiento, por Subgrupos

El tratamiento con metilfenidato no modifica la concentración basal vespertina de Triptamina, que permanece muy similar en los tres Subgrupos de estudio.

4.2.3 Comparaciones entre Grupos TDAH.

Tabla 4.27 Triptamina: Concentración por instantes, hora y síntomas depresivos.

Instante	Concentración de Triptamina (ng/ml) en suero				
	Hora	SD	N	Media	D.E.
Basal	Día	No	53	26.498943	8.3905846
		Sí	11	28.359273	9.2678278
	Noche	No	69	32.052681	10.290552
		Sí	18	35.575944	15.054201
Post-MF	Día	No	36	25.916333	11.210996
		Sí	8	25.122	6.2478742
	Noche	No	40	30.6115	10.775309
		Sí	11	32.376	12.445328
Total			246	29.60552	10.8198312

W0= 2.0372488 df(7, 238) Pr > F= 0.05128543

W50= 1.5078561 df(7, 238) Pr > F= 0.16521309

W10= 1.8077873 df(7, 238) Pr > F= 0.08646496

La interacción instante-hora-síntomas depresivos no es significativa, P= 0.90021873

Puesto que el test de Levene ofrece diferencias significativas procedemos a explorar las distintas formas de transformación de los datos, mostrando a continuación los resultados obtenidos mediante la transformación de raíz cuadrada.

Análisis de "s"-triptamina (datos transformados por el método de la raíz cuadrada).

Tabla 4.28 Triptamina: Datos transformados, por instante, hora y síntomas depresivos.

Instante	Ausencia SD			Presencia SD		
	Día	Noche	Total	Día	Noche	Total
Basal	5.09132± .767136	5.59237± .8885701	5.3747 ± .8711016	5.2621 ± .8584368	5.8502 ± 1.196209	5.6271 ± 1.102856
Post-MF	4.9999 ± .9715506	5.4554 ± .9339129	5.2396 ± .9728569	4.9725 ± .6727785	5.6038 ± 1.034704	5.3380 ± .9345342
Total	5.0543 ± .8515899	5.5421 ± .9035967	5.3228 ± .9114483	5.1402 ± .7790969	5.7567 ± 1.125137	5.5127 ± 1.038984

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar

W0= 1.3489693 df(7, 238) Pr > F= 0.22803566

W50= 1.1024795 df(7, 238) Pr > F= 0.36219774

W10= 1.2419555 df(7, 238) Pr > F= 0.28049295

La interacción Instante-Hora-Síntomas Depresivos no es significativa, P=.96194845.

Tabla 4.29 Triptamina: Análisis factorial, grupos TDAH.

Grupo TDAH		Análisis factorial, Triptamina en suero (ng/ml)									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factor	Par	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
								z	p	z	p
Instante	Basal	5.410283	.0781331	69.24	0.000	5.257145	5.563421	1.19	0.2341	0.98	0.3310
	Post	5.26095	.0982053	53.57	0.000	5.068471	5.453429				
Hora	Día	5.067134	.0858931	58.99	0.000	4.898786	5.235481	4.8	0.0000	4.73	0.0000
	Noche	5.573207	.0761903	73.15	0.000	5.423877	5.722537		1.68e-06		2.214e-06
SD	No	5.320579	.068161	78.06	0.000	5.186986	5.454172	1.03	0.3042	1.68	0.2830
	Sí	5.479742	.1384596	39.58	0.000	5.208366	5.751118				

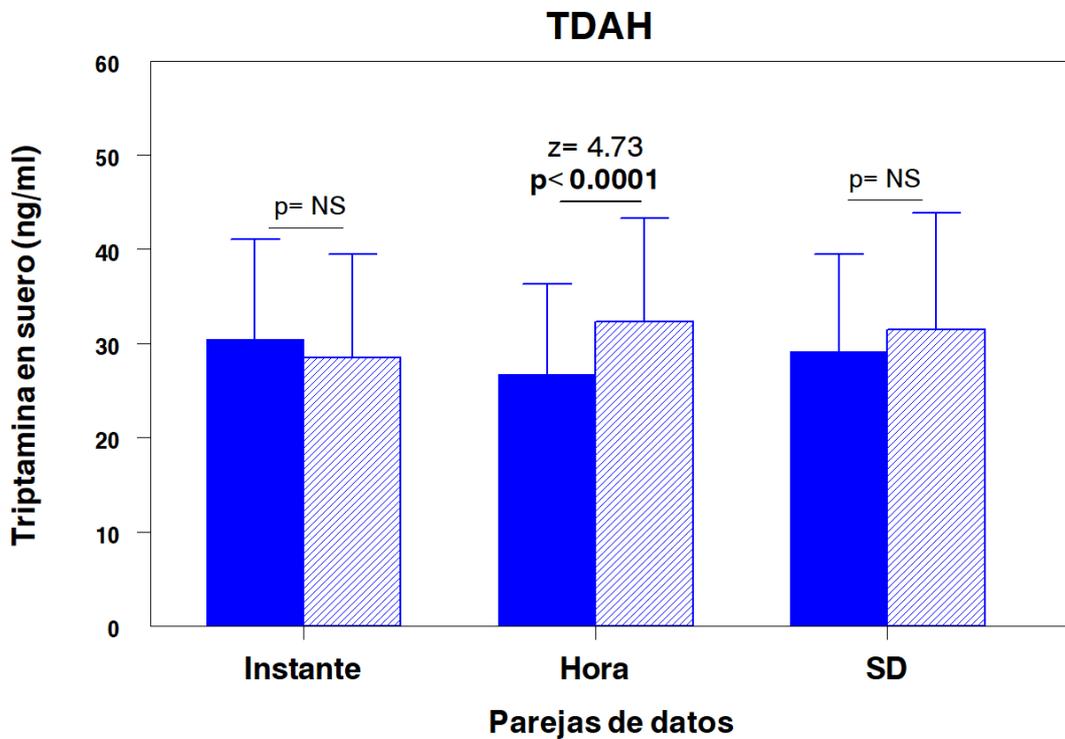


Figura21 Comparación de la concentración de Triptamina por parejas de datos de los grupos TDAH.

Al igual que ocurre para el Triptófano, la concentración nocturna de Triptamina es significativamente mayor en los niños con TDAH que la diurna y no se ve modificada por el metilfenidato ni por la presencia de síntomas depresivos.

Pares de Factores= Subgrupo (PDA vs PHI/TC), Instante (Basal vs Post), Hora (09:00 vs 20:00 h) y SD – síntomas depresivos (Ausencia vs Presencia).

4.2.4 Comparaciones entre Subgrupos TDAH

Tabla 4.30 Triptamina en suero: Concentración media por subgrupo, instante, hora y síntomas depresivos.

	Instante	Hora	SD	N	Media	D.E.
PDA	Basal	Día	No	13	25.922769	9.003141
			Sí	3	27.684	6.986731
		Noche	No	18	28.671944	8.8342204
			Sí	3	34.835667	14.560589
	Post- MF	Día	No	11	24.092727	10.550115
			Sí	1	26.17201	-
		Noche	No	11	34.002909	12.095234
			Sí	1	39.40801	-
PHI	Basal	Día	No	40	26.6862	8.2934983
			Sí	8	28.6125	10.415761
		Noche	No	51	33.245882	10.579049
			Sí	15	35.724	15.644941
	Post- MF	Día	No	25	26.71872	11.606929
			Sí	7	24.972	6.73289837
		Noche	No	29	29.325103	10.16072529
			Sí	10	31.6728	12.88611710
Total				246	29.60552	10.819831246

W0= 1.20873894 df(15, 230) Pr > F= 0.26588392<

W50= 0.82522944 df(15, 230) Pr > F= 0.64899181

W10= 1.04731166 df(15, 230) Pr > F= 0.40768169

La interacción subgrupo-instante-hora-síntomas depresivos no es significativa, P=.87075546.

Tabla 4.31 Triptamina en suero: Análisis factorial por parejas (subgrupo, instante, hora y síntomas depresivos)

Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta											
Comparación	Hora	Coeficiente	EE	Z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
								z	p	z	p
Subgrupo	PDI	29.03978	1.471004	19.74	0.000	26.15666	31.92289	0.45	0.6545	0.37	0.7062
	PHI	29.79044	.8063666	36.94	0.000	28.20999	31.37089				
Instante	Basal	30.10025	.8948001	33.64	0.000	28.34647	31.85403	0.99	0.3302	0.75	0.4540
	Post	28.66807	1.129374	25.38	0.000	26.45454	30.8816				
Hora	Día	26.37071	.9840597	26.80	0.000	24.44199	28.29943	4.65	0.0000 3.255e-06	4.6	0.0000 4.253e-06
	Noche	32.00434	.872075	36.70	0.000	30.29511	33.71358				
SD	No	29.15089	.7805473	37.35	0.000	27.62105	30.68074	1.17	0.2435	1.25	0.2110
	Sí	31.29904	1.668481	18.76	0.000	28.02887	34.5692				

Al incluir el factor subgrupo TDAH, el comportamiento de la concentración de triptamina es el mismo, con muy elevada significación estadística de la mayor concentración nocturna, como podemos observar en la Figura.

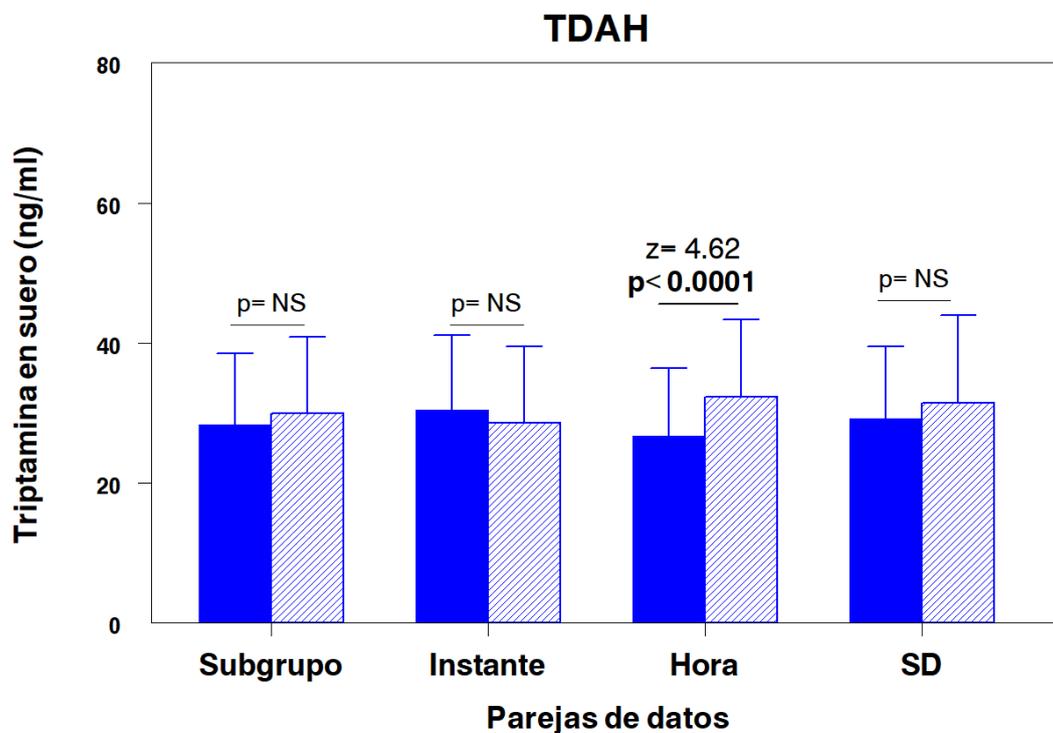


Figura22 Comparación de la concentración de Triptamina por parejas de datos de los Subgrupos TDAH.

Tras incluir el factor Subgrupo TDAH en el análisis la concentración nocturna de Triptamina sigue mostrando diferencias altamente significativas entre el día y la noche ($z= 4.6$, $p<0.0001$), con mayor concentración nocturna, sin encontrarse diferencias en función del resto de factores de clasificación de datos. Subgrupo (PDA vs PHI/TC), Instante (Basal vs Post), Hora (09:00 vs 20:00 h) y SD – síntomas depresivos (Ausencia vs Presencia).

4.2.5 Excreción en orina nocturna

4.2.5.1 Comparaciones entre Grupos.

Grupo	Concentración de Triptamina en orina nocturna (ng/mg creat)			
	Instante	Media	D.E.	N
Control	Basal	.54706418	.59388122	11
TDAH	Basal	.55260637	.32744162	51
	Post	.38070378	.19867763	26
	Total	.5084323	.37649453	99

Tabla 4.32 Concentración de Triptamina en orina nocturna (ng/mg Creat)

W0= 1.73510430 df(3, 95) Pr > F= 0.16503159

W50= 0.99257503 df(3, 95) Pr > F= 0.39981657

W10= 1.03163516 df(3, 95) Pr > F= 0.38224327

No hay diferencias entre grupos, sin ajuste p= 0.25543275, y ajustado, p= 0.30848965

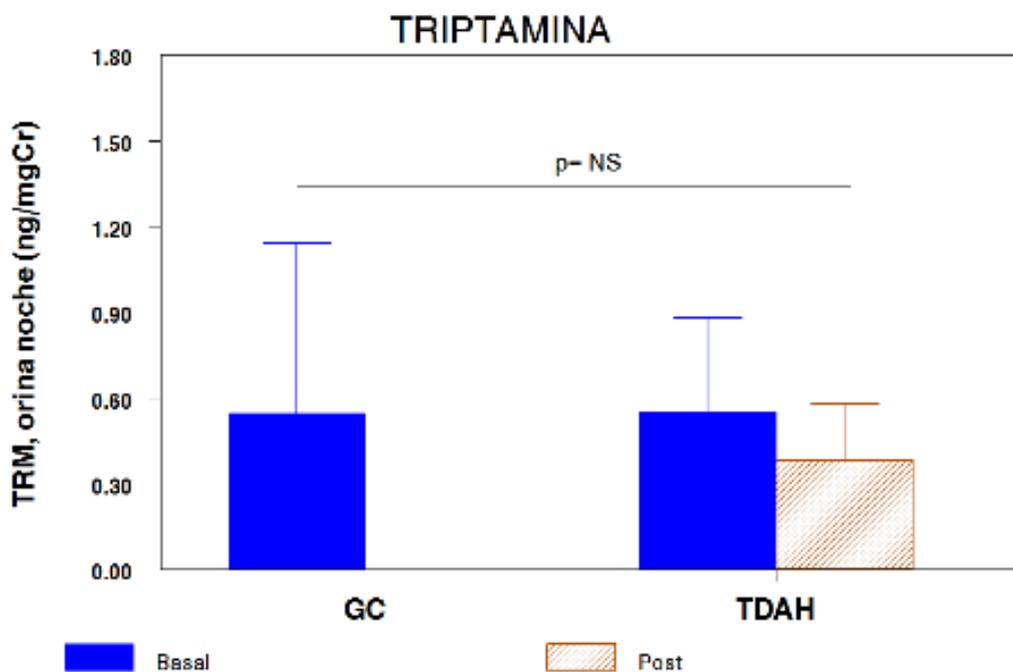


Figura 23 Excreción urinaria nocturna de Triptamina por Grupos.

A pesar de observarse una menor excreción nocturna de Triptamina tras el periodo de tratamiento, la diferencia no alcanza la significación estadística. La excreción basal del Grupo TDAH es muy similar a la observada en el Grupo Control.

4.2.5.2 Comparaciones entre Subgrupos.

Tabla 4.33 Triptamina: Excreción orina noche, por Subgrupos.

Grupo	Excreción de Triptamina en orina nocturna (ng/mg Creat)			
	Instante	Media	D.E.	N
Control	Basal	.54706418	.59388122	11
PDA	Basal	.6068147	.40155032	13
	Post	.34431868	.12260725	5
PHI/TC	Basal	.53406141	.30200766	38
	Post	.3893669	.21430054	21
	Total	.5084323	.37649453	88

W0 = 1.09150819 df(5, 93) Pr > F = 0.37038189

W50 = 0.60216986 df(5, 93) Pr > F = 0.69836552

W10 = 0.64382165 df(5, 93) Pr > F = 0.66684263

No hay diferencias entre Subgrupos, p= .4884297 y ajustado p= .54446864

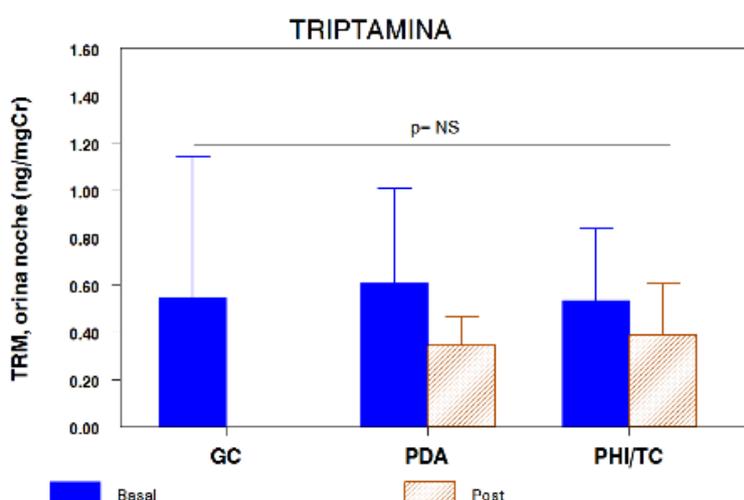


Figura24 Excreción urinaria nocturna de Triptamina por Subgrupos.

La menor excreción nocturna de Triptamina tras el periodo de tratamiento, sin significación estadística, es similar para los dos Subgrupos TDAH, siendo también muy similar la excreción basal del Grupo TDAH a la observada en el Grupo Control.

4.2.5.3 Comparaciones entre Grupos TDAH.

Tabla 4.34 Triptamina: Excreción por instante y síntomas depresivos.

Excreción de Triptamina en orina noche (ng/mg Cr)					
Instante	Presencia de síntomas depresivos				Total (N= 75)
	N	No		Sí	
Basal	39	.58995589±.3427088	11	.44044421±.2560032	.55706332±.3291996
Post	18	.37272045±.1821324	7	.32897896±.1566366	.36047283±.173299
Total	57	.52135522±.3164592	18	.39709661±.22436	.49153316±.3003412

Test de Levene:

W0= 3.7681220 df(3, 71) Pr > F= 0.01434368

W50= 3.8114501 df(3, 71) Pr > F= 0.01361842

W10= 3.8908403 df(3, 71) Pr > F= 0.01238467

La interacción Instante-SD no es significativa, P=.57693143 (análisis con datos crudos), P=.60044142 (análisis ajustado).

A pesar de que el test de Levene es significativo retenemos el análisis inicial puesto que sigue siendo significativo en las transformaciones de datos exploradas, aunque estas no modifican el sentido de los datos.

Tabla 4.35 Triptamina: Análisis factorial de la excreción nocturna por instantes y síntomas depresivos, grupo TDAH.

Análisis factorial de Triptamina en orina noche (ng/mg Cr)											
Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta											
Instante	Factor	Margen	E.E.	z	P> z	IC al 95%		Crudo		Ajuste	
								z	p	z	p
Instante	Basal	.5382748	.0397861	13.53	0.000	.4602954	.6162542	2.7004	0.0069	2.4680	0.0136
	Post	.395629	.0518749	7.63	0.000	.293956	.497302				
SD	No	.5206599	.0412757	12.61	0.000	.4397611	.6015587	1.42	0.16	1.58	0.11
	Sí	.3959363	.0777467	5.09	0.000	.2435555	.5483171				

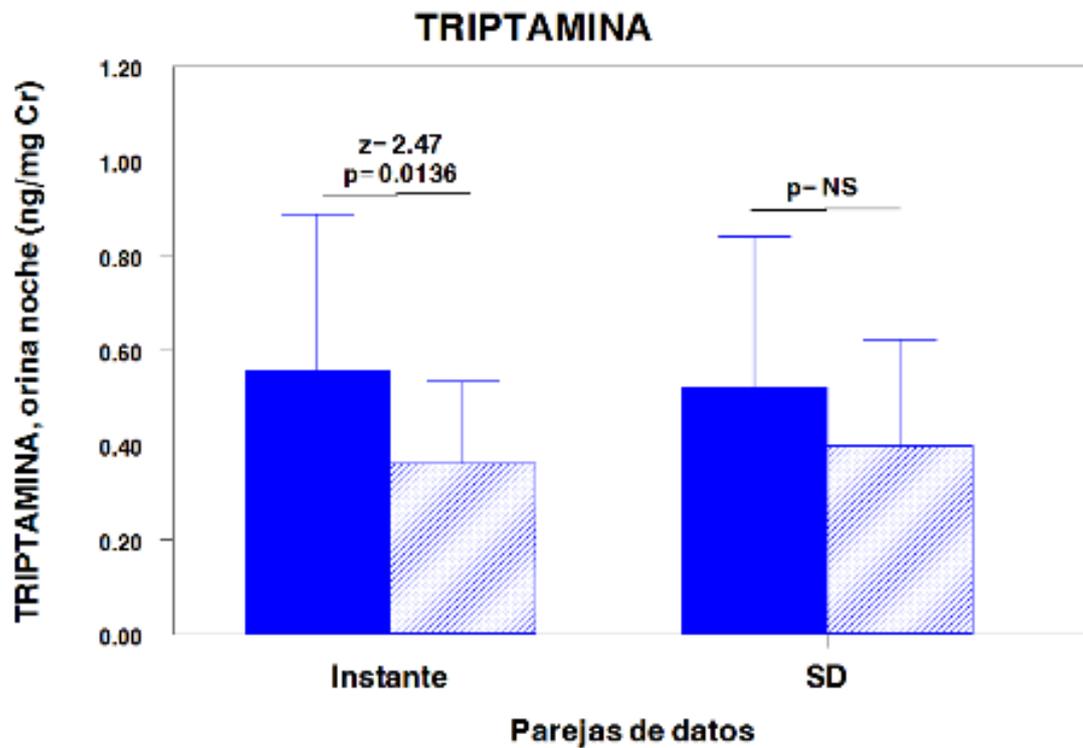


Figura 4.225 Excreción nocturna de Triptamina entre Grupos TDAH

El tratamiento con metilfenidato provoca un descenso en la excreción nocturna de Triptamina, con diferencias significativas entre las determinaciones Basal y Postratamiento ($z=2.47$, $p=0.01$), y con un comportamiento similar en Ausencia o Presencia de Síntomas Depresivos.

4.2.5.4 Comparaciones entre Subgrupos TDAH.

Tabla 4.36 Triptamina: Excreción nocturna por Subgrupos TDAH.

Excreción de Triptamina en orina noche (ng/mg Cr)					
Instante	Subgrupo Clínico				Total (n= 77)
	N	PDA	N	PHI/TC	
Basal	13	.6068147±.4015503	5	.53406141±.3020077	.55260637±.3274416
Post	38	.34431868±.1226072	21	.3893669±.2143005	.38070378±.1986776
Total	51	.53389914±.3633069	26	.48255997±.2808972	.49456134±.3003639

W0= 3.1849175 df(3, 73) Pr > F= 0.02876781

W50= 2.2349558 df(3, 73) Pr > F= 0.09133514

W10= 2.8539832 df(3, 73) Pr > F= 0.04300017

El test de Levene es significativo. La interacción Instante-Subtipo no es significativa.

Datos obtenidos por transformación logarítmica

Tabla 4.37 Excreción de Triptamina en orina noche (ng/mg Cr)

Excreción de Triptamina en orina noche (ng/mg Cr)				
Subtipo	Instante	Media	D.E.	N
PDA	Basal	-.65920971	.56511127	13
	Post	-1.116089	.3506468	5
PHI/TC	Basal	-.8007664	.62163702	38
	Post	-1.0719361	.51233884	21
	Total	-.87129808	.58253787	77

W0= 1.8539060 df(3, 73) Pr > F= 0.14497355

W50= 1.5187767 df(3, 73) Pr > F= 0.21681755

W10= 1.7889030 df(3, 73) Pr > F= 0.15680385

Con datos transformados, el test de Levene no es significativo.

La interacción Instante-Subtipo, de los datos obtenidos por transformación logarítmica, no es significativa, P= 0.78478222 con datos crudos, y P= 0.76915556 con datos ajustados

Tabla 4.38 Triptamina: Análisis factorial de la excreción nocturna por subtipos TDAH.

Subtipo TDAH		Análisis factorial de Triptamina en orina noche						Significación estadística			
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Factor	Par	Margen	E.E.	z	P> z	IC al 95%I		Crudo		Ajuste	
								z	p	z	P
Subtipo	PDA	-.7970097	.138774	-5.74	0.000	-1.069002	-.5250177	0.67	0.50	0.66	0.50
	PHI/TC	-.9035718	.076405	-11.83	0.000	-1.053323	-.7538209				
Instante	Basal	-.7820416	.0781453	-10.01	0.000	-.9352036	-.6288797	2.2707	0.0231	1.9592	0.0501
	Post	-1.068184	.108656	-9.83	0.000	-1.281146	-.8552224				

Tabla 4.39 Triptamina: Excreción nocturna por subtipos, instantes y síntomas depresivos.

Excreción de Triptamina en orina noche (ng/mg Cr)					
Factores			Triptamina (ng/mgCr)		N
Subtipo	Instante	SD	Media	D.E.	
PDA	Basal	No	.69525084	.41923614	10
		Sí	.31202756	.08418292	3
	Post	No	.31212977	.11461186	4
		Sí	.4730743	0	1
PHI/TC	Basal	No	.55364729	.31237244	29
		Sí	.48860045	.28615138	8
	Post	No	.39003207	.19721897	14
		Sí	.30496307	.15683503	6
Total			.49153316	.30034119	75

W0= 2.3903841 df(7, 67) Pr > F= 0.0303404

W50= 2.1618194 df(7, 67) Pr > F= 0.04876139

W10= 2.3622740 df(7, 67) Pr > F= 0.03217265

Con las tres transformaciones de datos exploradas, el test de Levene sigue siendo significativo, por lo que retenemos el análisis inicial.

La interacción Subtipo-Instante-SD no es significativa, P= 0.54678546 con datos crudos y P= 0.60152989 con datos ajustados.

Tabla 4.40 Triptamina: Análisis factorial de la excreción nocturna por subtipos TDAH.

Subtipos TDAH		Análisis factorial de Triptamina en orina noche (ng/mg Cr)									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Significación estadística			
Factor	Par	Margen	E.E.	z	P> z	IC al 95%	Crudo		Ajuste		
							z	p	z	P	
Subtipo	PDA	.5489811	.0737309	7.45	0.000	.4044712	.693491	0.786	0.39	0.85	0.39
	PHI/TC	.476115	.0413186	11.52	0.000	.3951321	.557098				
Instante	Basal	.5390189	.0390694	13.80	0.000	.4624443	.6155934	2.7019	0.0069	2.4784	0.0132
	Post	.402041	.0506007	7.95	0.000	.3028654	.5012166				
SD	No	.5201542	.0406863	12.78	0.000	.4404106	.5998979	1.35	0.18	1.50	0.13
	Sí	.4029188	.0769898	5.23	0.000	.2520215	.553816				

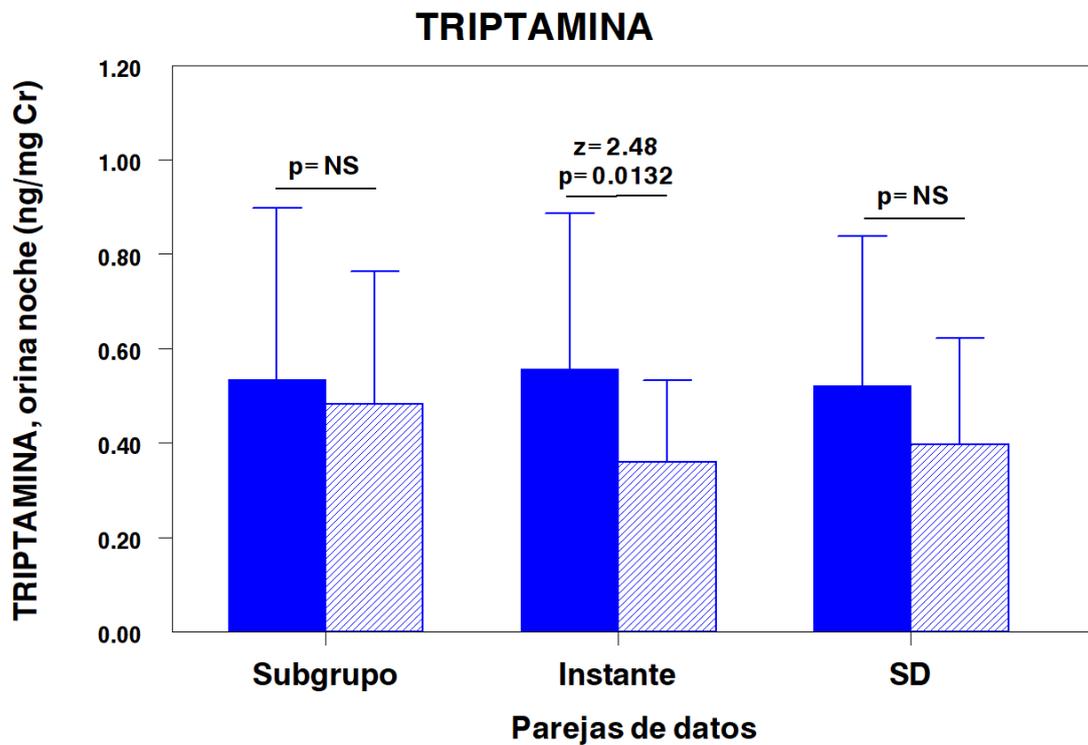


Figura 26 Excreción urinaria nocturna de Triptamina por Subgrupos TDAH.

Al incluir en el análisis factorial los tres factores en estudio, continúa observándose un descenso de la excreción de Triptamina con diferencias estadísticamente significativas entre la excreción basal y post-tratamiento, con similar para ambos subtipos, y menor excreción (no significativa) después del tratamiento en presencia de síntomas depresivos.

4.3 Ácido Indoleacético.

Del ácido Indoleacético no se realizaron determinaciones en el Grupo Control, por tanto pasamos directamente a exponer los datos y el análisis realizado entre los Grupos TDAH.

Tabla 4.41 Ácido Indoleacético: Concentración sérica, Grupo TDAH.

		Concentración de Ácido Indoleacético (ng/ml) en suero				
Grupo	Instante	09:00 h		20:00 h		Total
		Media ± D.E.	N	Media ± D.E.	N	
TDAH	Basal	6.44 ± 7.10	12	5.09 ± 4.62	31	5.47 ± 4.30
	Post	5.17 ± 2.67	18	4.53 ± 1.49	19	4.84 ± 2.14
	Total	5.68 ± 4.87	30	4.53 ± 1.5	50	5.18 ± 3.47

Tabla 4.42 Ácido Indoleacético: Concentración sérica por Grupos TDAH.

Grupo	Ausencia SD			Presencia SD		
	Día	Noche	Total	Día	Noche	Total
Basal	4.19 ± 1.08	4.71 ± 1.61	4.58 ± 1.49	13.37 ± 13.32	6.42 ± 4.67	8.52 ± 8.08
Post-MF	5.11 ± 2.93	4.75 ± 1.54	4.92 ± 2.26	5.39 ± 1.73	3.36 ± .27	4.52 ± 1.64
Total	4.78 ± 2.43	4.72 ± 1.56	4.74 ± 1.89	8.81 ± 8.88	5.50 ± 4.09	6.86 ± 6.47

W0= 14.2947869 df(7, 71) Pr > F= 0.00000000

W50= 3.2155063 df(7, 71) Pr > F= 0.00511935

W10= 12.8923603 df(7, 71) Pr > F= 0.00000000

La interacción instante-hora-síntomas depresivos es significativa, P= 0.00051306. Puesto que el test de Levene aporta diferencias significativas, analizamos los datos transformados. Las tres transformaciones ensayadas alteran el sentido de los datos, por lo que retenemos el análisis original. La interacción instante-hora-síntomas depresivos es significativa, P= 0.05152892.

Tabla 4.43 Ácido Indoleacético en suero: Análisis factorial, Grupos TDAH: comparación por Instantes.

Grupos TDAH			Análisis factorial de Ácido Indoleacético en suero:									
Factores			Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
SD	Hora	Instante	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
									z	p	z	P
No	Día	Basal	3.890258	.900045	4.32	0.000	2.126202	5.654314	1.24	0.2165	1.29	0.1983
		Post	5.299454	.6999197	7.57	0.000	3.927636	6.671271				
	Noche	Basal	4.796601	.5620387	8.53	0.000	3.695025	5.898177	0.00	0.9499	0.1	0.9249
		Post	4.851354	.664821	7.30	0.000	3.548328	6.154379				
Sí	Día	Basal	12.38408	1.43012	8.66	0.000	9.581091	15.18706	3.56	0.0005	3.66	0.0002
		Post	5.38625	1.407591	3.83	0.000	2.627422	8.145078				
	Noche	Basal	5.998193	1.039735	5.77	0.000	3.960349	8.036037	1.37	0.1715	1.08	0.2813
		Post	3.36	1.625346	2.07	0.039	.1743795	6.54562				

En presencia de síntomas depresivos el tratamiento con metilfenidato induce diferencias significativas en la concentración sérica de Indoleacético durante el día, $z = 3.66$, $p = 0.0002$, por descenso de más de un 50% de la concentración.

Tabla 1 Ácido Indoleacético: Análisis factorial en suero, Grupos TDAH: comparación por Hora.

Grupos TDAH			Análisis factorial de Ácido Indoleacético en suero									
Factores			Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Instante	SD	Hora	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
									z	p	z	P
Basal	No	Día	3.890258	.900045	4.32	0.000	2.126202	5.654314	0.97	0.3434	1.06	0.2904
		Noche	4.796601	.5620387	8.53	0.000	3.695025	5.898177				
	Sí	Día	12.38408	1.43012	8.66	0.000	9.581091	15.18706	4.48	0.0000	4.69	0.0000
		Noche	5.998193	1.039735	5.77	0.000	3.960349	8.036037				
Post	No	Día	5.299454	.6999197	7.57	0.000	3.927636	6.671271	0.57	0.5654	0.67	0.5034
		Noche	4.851354	.664821	7.30	0.000	3.548328	6.154379				
	Sí	Día	3.36	1.625346	2.07	0.039	.1743795	6.54562	0.94	0.3460	0.66	0.5059
		Noche	.2674818	.0006295	424.94	0.000	.2662481	.2687155				

La concentración matutina de ácido Indoleacético es claramente superior ($z= 4.69$, $p< 0.0001$) a la concentración nocturna únicamente en presencia de síntomas depresivos y antes del tratamiento.

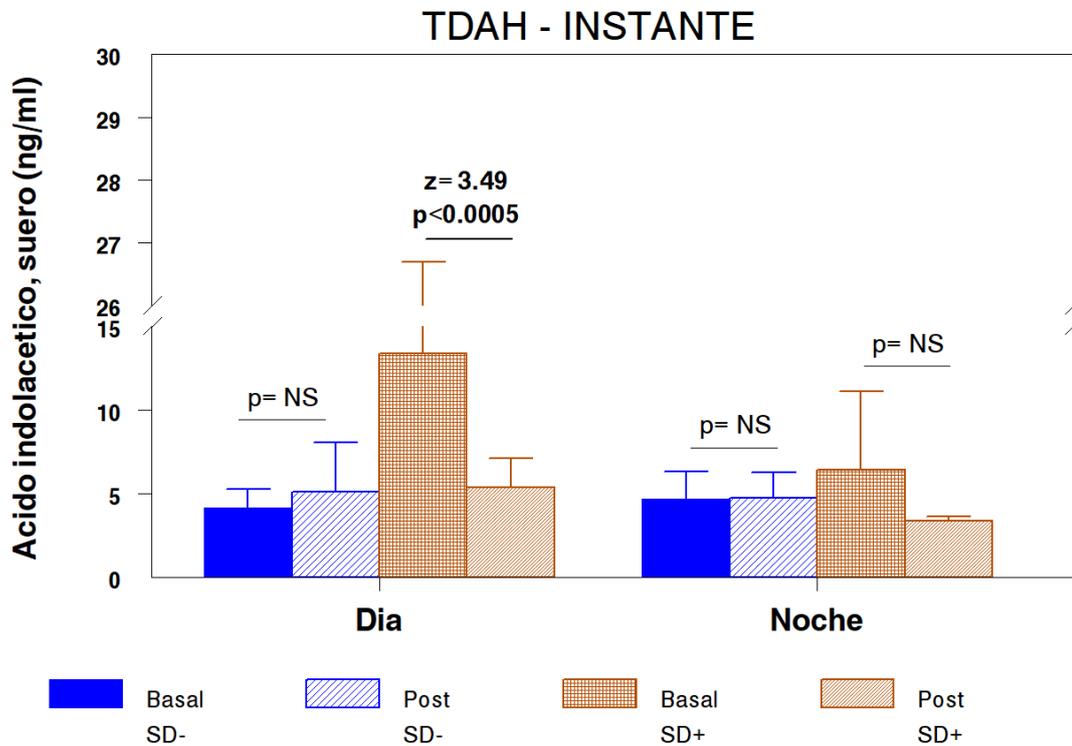


Figura 27 Concentración de Ácido Indoleacético en suero, por Instante, Grupos TDAH.

El tratamiento con metilfenidato hace descender la concentración sérica matutina de Ácido Indoleacético en los pacientes TDAH con síntomas depresivos ($z= 3.49$, $p< 0.0005$ respecto a la medición postratamiento), hasta prácticamente igualarla con el resto de mediciones.

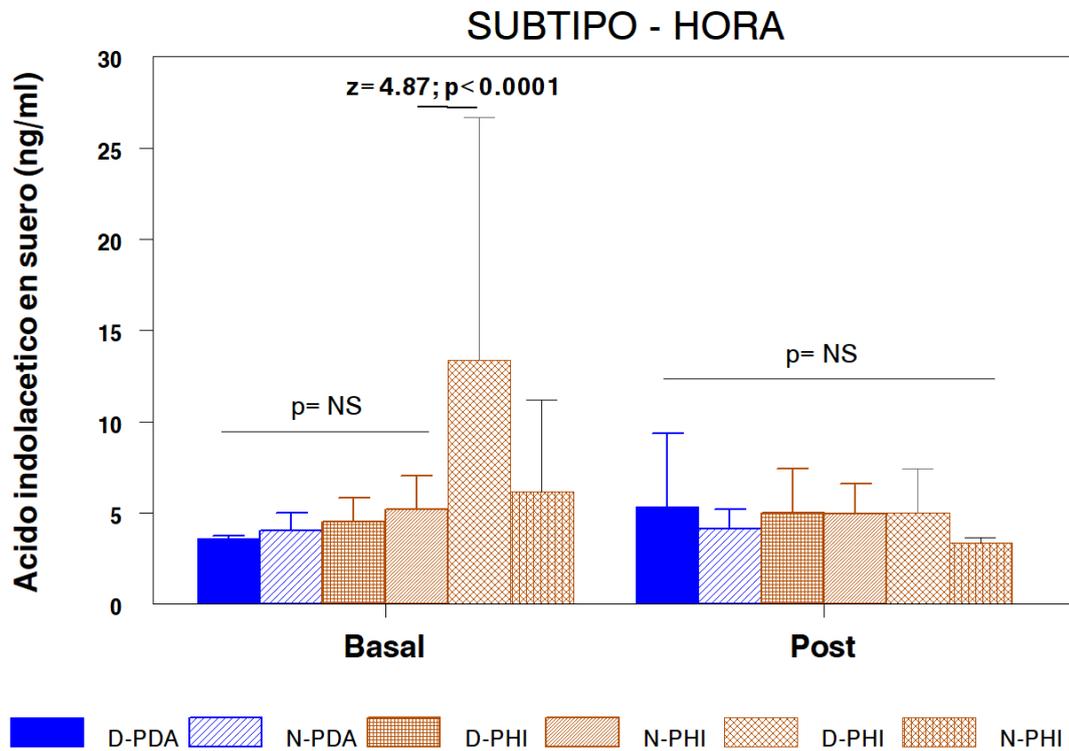


Figura28 Concentración de Ácido Indoleacético en suero, por Hora del día, Grupos TDAH.

En presencia de SD la concentración matutina basal de Ácido Indoleacético es muy superior ($z=4.61$, $p<0.0001$) a la medida durante la noche, no habiendo diferencias con el resto de comparaciones.

Tabla 4.45 Ácido Indoleacético: Análisis factorial, Grupos TDAH: comparación por síntomas depresivos.

Grupos TDAH			Análisis factorial de Ácido Indoleacético en suero									
Factores			Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Instante	Hora	SD	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
									z	p	z	P
Basal	Día	No	3.890258	.900045	4.32	0.000	2.126202	5.654314	5.03	0.0000	5.26	0.0000
		Sí	12.38408	1.43012	8.66	0.000	9.581091	15.18706		4.99e-07		1.43e-07
	Noche	No	4.796601	.5620387	8.53	0.000	3.695025	5.898177	1.01	0.3093	1.01	0.3120
		Sí	5.998193	1.039735	5.77	0.000	3.960349	8.036037		0.3093		0.3120
Post	Día	No	5.299454	.6999197	7.57	0.000	3.927636	6.671271	0.00	0.9560	0.00	0.9610
		Sí	5.38625	1.407591	3.83	0.000	2.627422	8.145078		0.9560		0.9610
	Noche	No	4.851354	.664821	7.30	0.000	3.548328	6.154379	0.85	0.3957	0.47	0.6399
		Sí	3.36	1.625346	2.07	0.039	.1743795	6.54562		0.3957		0.6399

La concentración basal matutina de Ácido Indoleacético es muy superior ($z= 5.03$, $p < 0.0001$) en presencia de síntomas depresivos.

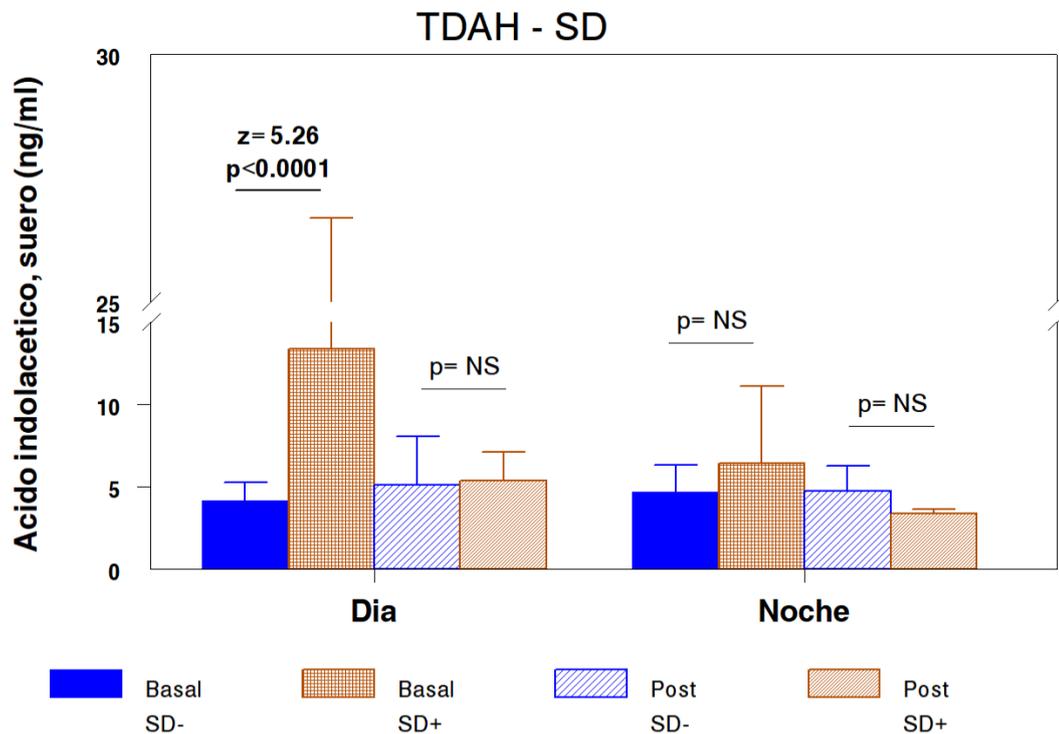


Figura29 Concentración de Ácido Indoleacético en suero, Grupos TDAH, por Síntomas Depresivos.

En el conjunto de pacientes TDAH detectamos una mayor concentración sérica basal matutina de Ácido Indoleacético en presencia de Síntomas Depresivos con una muy elevada significación estadística ($z= 5.26$, $p< 0.0001$) en comparación con los pacientes sin SD, y que se anula por completo tras el tratamiento con metilfenidato. En cambio, no hay diferencias en la concentración nocturna que además no se altera tras el periodo de tratamiento.

4.3.1 Comparaciones por Subgrupos TDAH

Tabla 4.46 Ácido indoleacético: Concentración sérica por Subgrupos TDAH.

Factores				Ácido Indoleacético en suero (ng/ml)		
Subgrupo	Instante	Hora	SD	N	Media	D.E.
PDA	Basal	Día	No	11	3.6216667	.1010363
			Sí	0	-	-
		Noche	No	18	4.046	.94095342
			Sí	1	8.075	0
	Post	Día	No	10	5.334	4.0142783
			Sí	1	3.68	0
		Noche	No	13	4.1275	1.0541387
			Sí	0	-	-
PHI	Basal	Día	No	38	4.531	1.2788393
			Sí	10	13.366667	13.322759
		Noche	No	49	5.1796429	1.8378044
			Sí	15	6.1475	5.0553998
	Post	Día	No	20	4.9922222	2.4174278
			Sí	7	5.955	1.6027788
		Noche	No	27	4.9575	1.6518096
			Sí	10	3.36	.27013885
Total					5.1997468	3.4858461

W0= 8.2451178 df(13, 65) Pr > F= 0.00000000

W50= 1.7743181 df(13, 65) Pr > F= 0.06648835

W10= 8.0540575 df(13, 65) Pr > F= 0.00000000

La interacción subgrupo-instante-hora-síntomas depresivos es significativa, P= 0.00581197. A pesar de observarse diferencias significativas en el test de Levene, mantenemos el análisis original puesto que los tres tipos de transformaciones explorados modifican el sentido de los resultados.

Tabla 4.47 Ácido indoleacético: Análisis factorial, Subgrupos TDAH, por instante.

Subgrupos TDAH				Análisis factorial de Ácido Indoleacético en suero: (ng/ml)									
Factores				Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Subgrupo	SD	Hora	Instante	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
										z	p	z	P
PDA	No	Día	Basal	3.35748	1.380966	2.43	0.015	.650837	6.064124	1.04	0.2996	1.08	0.2792
			Post	4.118572	1.165917	3.53	0.000	1.833417	6.403727				
		Noche	Basal	4.06212	.8622756	4.71	0.000	2.372091	5.752149	0.28	0.7741	0.35	0.7795
			Post	5.303183	.7274359	7.29	0.000	3.877435	6.728931				
	Sí	Día	Basal	No estimable						-	-	-	-
			Post	3.68	2.77129	1.33	0.184	-1.75163	9.111629				
		Noche	Basal	8.075	2.77129	2.91	0.004	2.643371	13.50663	-	-	-	-
			Post	No estimable									
PHI/TC	No	Día	Basal	5.245087	1.185297	4.43	0.000	2.921948	7.568226	0.85	0.3954	0.89	0.3701
			Post	5.344566	.8494428	6.29	0.000	3.679689	7.009443				
		Noche	Basal	4.510873	1.304432	3.46	0.001	1.954233	7.067514	0.32	0.7496	0.53	0.5933
			Post	4.966549	.7638877	6.50	0.000	3.469357	6.463741				
	Sí	Día	Basal	12.21954	1.423803	8.58	0.000	9.428937	15.01014	2.93	0.0034	3.14	0.0017
			Post	5.955	1.600005	3.72	0.000	2.819048	9.090952				
		Noche	Basal	5.671044	1.101548	5.15	0.000	3.512049	7.830038	1.19	0.2342	0.80	0.65
			Post	3.36	1.600005	2.10	0.036	.2240478	6.495952				

Hay descenso matutino postratamiento en la concentración de ácido indoleacético en el subgrupo PHI/TC con SD, con elevada significación estadística ($z = 3.14$, $p = 0.0017$).

Tabla 4.48 Ácido indoleacético: Análisis factorial, Subgrupos TDAH: comparación por Subgrupo.

Subgrupos TDAH				Análisis factorial de Ácido Indoleacético en suero: (ng/ml)									
Factores				Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Instante	SD	Hora	Subgrupo	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
										z	P	z	P
Basal	No	Día	PDA	3.35748	1.380966	2.43	0.015	.650837	6.064124	0.42	0.6737	0.57	0.5745
			PHI	5.245087	1.185297	4.43	0.000	2.921948	7.568226				
		Noche	PDA	4.06212	.8622756	4.71	0.000	2.372091	5.752149	1.06	0.2894	1.21	0.2270
			PHI	4.510873	1.304432	3.46	0.001	1.954233	7.067514				
	Sí	Día	PDA	No estimable						-	-	-	-
			PHI	12.21954	1.423803	8.58	0.000	9.428937	15.01014				
		Noche	PDA	8.075	2.77129	2.91	0.004	2.643371	13.50663	0.66	0.5077	0.81	0.4190
			PHI	5.671044	1.101548	5.15	0.000	3.512049	7.830038				
Post	No	Día	PDA	4.118572	1.165917	3.53	0.000	1.833417	6.403727	0.00	0,9456	0.22	0.8157
			PHI	5.344566	.8494428	6.29	0.000	3.679689	7.009443				
		Noche	PDA	5.303183	.7274359	7.29	0.000	3.877435	6.728931	0.3	0.7631	0.28	0.7829
			PHI	4.966549	.7638877	6.50	0.000	3.469357	6.463741				
	Sí	Día	PDA	3.68	2.77129	1.33	0.184	-1.75163	9.111629	0.71	0.4771	0.61	0.5443
			PHI	5.955	1.600005	3.72	0.000	2.819048	9.090952				
		Noche	PDA	No estimable						-	-	-	-
			PHI	3.36	1.600005	2.10	0.036	.2240478	6.495952				

Con la limitación de datos del grupo PDA, no es posible encontrar diferencias entre los dos subgrupos de pacientes estudiados.

Tabla 4.49 Ácido indoleacético: Análisis factorial, Subgrupos TDAH: comparación por Hora.

Subgrupos TDAH				Análisis factorial de Ácido Indoleacético en suero: (ng/ml)									
Factores				Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Instante	Subgrupo	SD	Hora	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
										z	P	z	P
Basal	PDA	No	Día	3.35748	1.380966	2.43	0.015	.650837	6.064124	0.51	0.6091	0.60	0.5476
			Noche	4.06212	.8622756	4.71	0.000	2.372091	5.752149				
		Sí	Día	No estimable						-	-	-	-
			Noche	8.075	2.77129	2.91	0.004	2.643371	13.50663				
	PHI	No	Día	5.245087	1.185297	4.43	0.000	2.921948	7.568226	0.92	0.3607	1.05	0.2948
			Noche	4.510873	1.304432	3.46	0.001	1.954233	7.067514				
		Sí	Día	12.21954	1.423803	8.58	0.000	9.428937	15.01014	4.62	0.0000 3.9e-06	4.87	0.0000 1.1E-06
			Noche	5.671044	1.101548	5.15	0.000	3.512049	7.830038				
Post	PDA	No	Día	4.118572	1.165917	3.53	0.000	1.833417	6.403727	0.47	0.6380	0.37	0.7081
			Noche	5.303183	.7274359	7.29	0.000	3.877435	6.728931				
		Sí	Día	3.68	2.77129	1.33	0.184	-1.75163	9.111629	-	-	-	-
			Noche	No estimable									
	PHI	No	Día	5.344566	.8494428	6.29	0.000	3.679689	7.009443	0.42	0.6696	0.56	0.5752
			Noche	4.966549	.7638877	6.50	0.000	3.469357	6.463741				
		Sí	Día	5.955	1.600005	3.72	0.000	2.819048	9.090952	1.15	0.2514	0.81	0.4155
			Noche	3.36	1.600005	2.10	0.036	.2240478	6.495952				

En pacientes PHI/TC con SD hay un incremento altamente significativo ($z = 4.87$, $p < 0.0001$) de la concentración matutina de ácido indoleacético, que desaparece después del tratamiento. En grupo PHI/TC antes y después del tratamiento predomina la concentración matutina, igualmente sin alcanzar la significación estadística. En el grupo PDA hay un predominio (no significativo) de la concentración vespertina que se mantiene después del tratamiento.

Tabla 4.2 Ácido Indoleacético en suero: Análisis factorial, Subgrupos TDAH: comparación por Síntomas Depresivos

Subgrupos TDAH				Análisis factorial de Ácido Indoleacético en suero: (ng/ml)									
Factores				Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Subgrupo	Instante	Hora	SD	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
										z	p	z	P
PDA	Basal	Día	No	3.35748	1.380966	2.43	0.015	.650837	6.064124	-	-	-	-
			SÍ	No estimable						-	-	-	-
		Noche	No	4.06212	.8622756	4.71	0.000	2.372091	5.752149	-	-	-	-
			SÍ	8.075	2.77129	2.91	0.004	2.643371	13.50663	-	-	-	-
	Post	Día	No	5.245087	1.185297	4.43	0.000	2.921948	7.568226	-	-	-	-
			SÍ	3.68	2.77129	1.33	0.184	-1.751629	9.111629	-	-	-	-
		Noche	No	4.510873	1.304432	3.46	0.001	1.954233	7.067514	-	-	-	-
			SÍ	No estimable						-	-	-	-
PHI/TC	Basal	Día	No	4.118572	1.165917	3.53	0.000	1.833417	6.403727	4.40	0.0000	4.61	0.0000 4.04e-06
			SÍ	12.21954	1.423803	8.58	0.000	9.428937	15.01014				
		Noche	No	5.303183	.7274359	7.29	0.000	3.877435	6.728931	0.28	0.7885	0.1	0.9197
			SÍ	5.671044	1.101548	5.15	0.000	3.512049	7.830038				
	Post	Día	No	5.344566	.8494428	6.29	0.000	3.679689	7.009443	0.33	0.7361	0.26	0.7976
			SÍ	5.955	1.600005	3.72	0.000	2.819048	9.090952				
		Noche	No	4.966549	.7638877	6.50	0.000	3.469357	6.463741	0.91	0.3649	0.49	0.6237
			SÍ	3.36	1.600005	2.10	0.036	.2240478	6.495952				

La casi nula presencia de datos en el grupo PDA con SD, impide hacer inferencias en este subgrupo. En pacientes del grupo PHI/TC, antes de tratamiento y en presencia de síntomas depresivos hay importantes diferencias en la concentración matutina de ácido indoleacético, diferencias que desaparecen con metilfenidato, por descenso de casi un 50% de la concentración en pacientes con SD y desaparición de la elevada variabilidad.

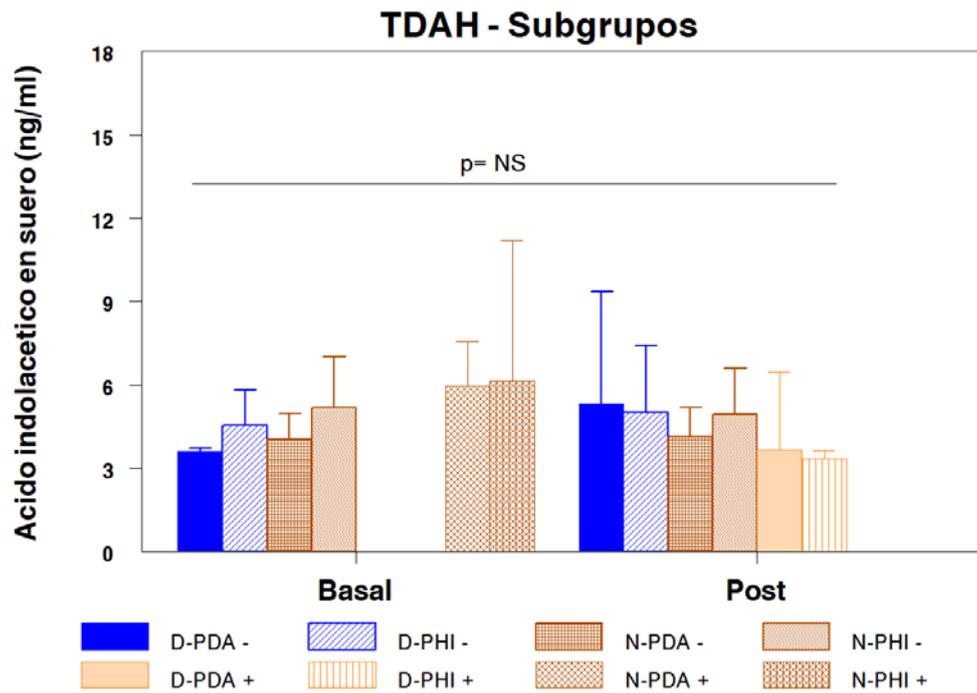


Figura 30 Concentración de Ácido Indoleacético en suero por Subgrupos TDAH.

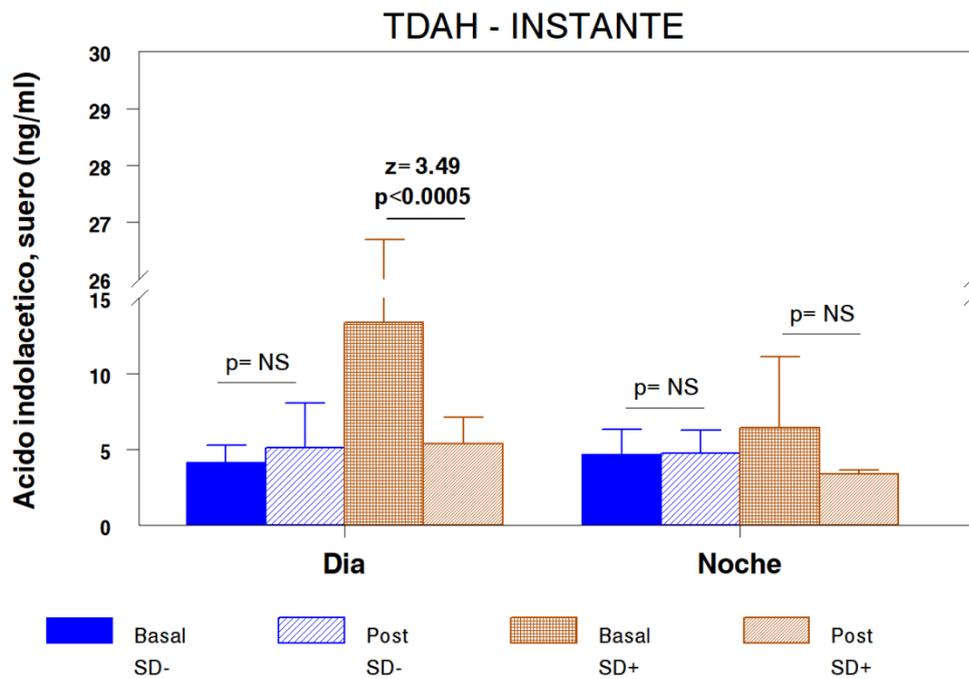


Figura 31 Concentración de Ácido Indoleacético en suero en el subgrupo PHI/TC, por instante.

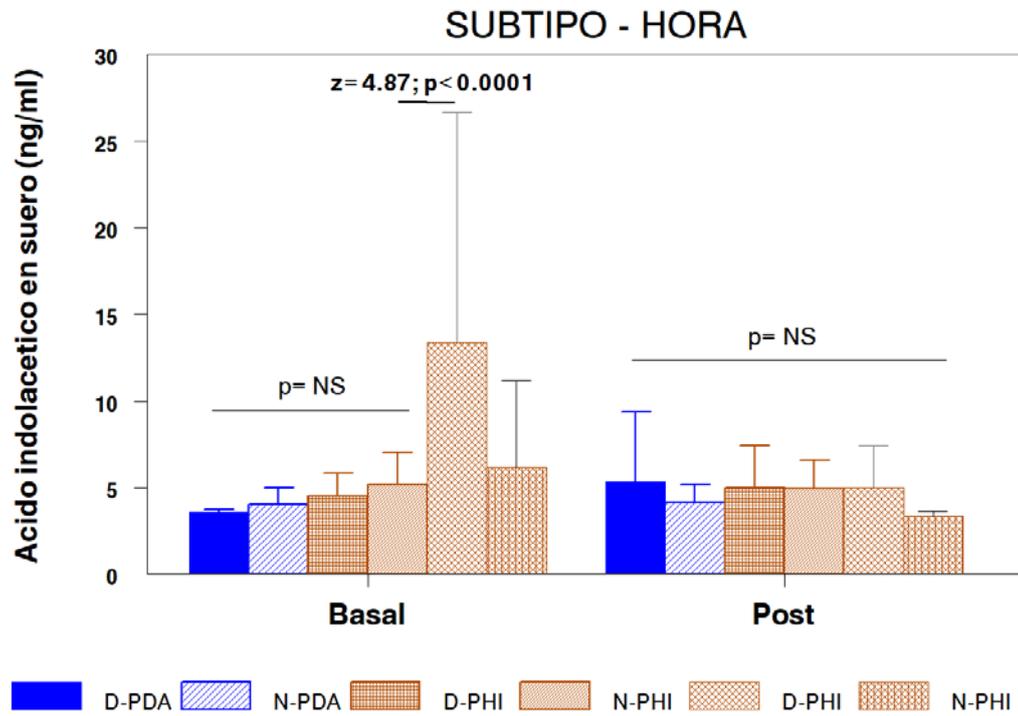


Figura 32 Concentración de Ácido Indoleacético en suero en Subgrupos TDAH, por hora del día.

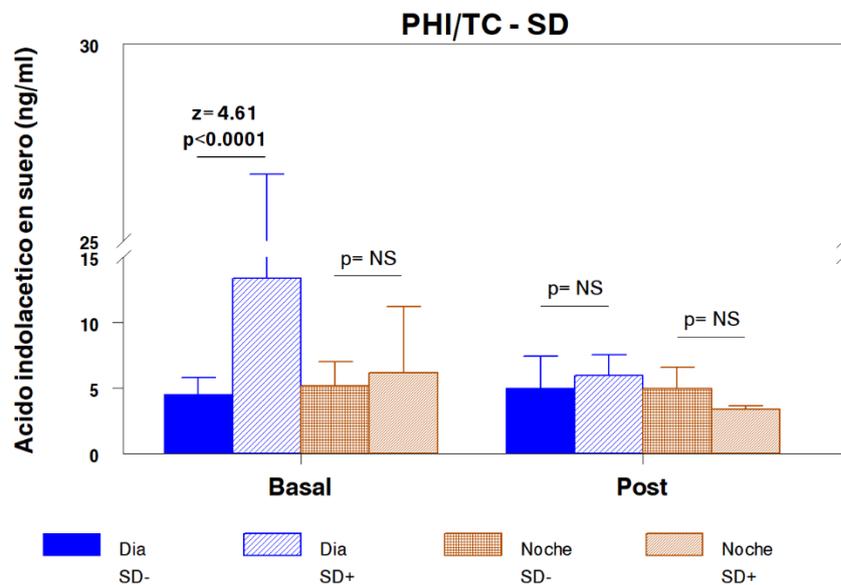


Figura 33 Concentración de Ácido Indoleacético en suero en el subgrupo PHI/TC, por síntomas depresivos.

4.3.2 Excreción en orina nocturna.

4.3.2.1 Comparaciones entre Grupos

Tabla 4.3 Excreción de Ácido Indoleacético en orina nocturna (ng/mg Creat)

Grupo	Excreción de Ácido Indoleacético en orina nocturna (ng/mg Creat)			
	Instante	Media	D.E.	N
GC	Basal	12.080036	5.7407372	28
TDAH	Basal	12.342922	7.2578478	69
	Post	10.671711	5.6944566	51
Total		11.733319	6.3298383	148

W0 = 0.53653042 df(3, 172) Pr > F = 0.6578605

W50 = 0.40236607 df(3, 172) Pr > F = 0.7514773

W10 = 0.45904971 df(3, 172) Pr > F = 0.71125458

En orina, no hay diferencias entre Grupos, p= 0.62435067

4.3.2.2 Comparaciones entre Grupos TDAH.

Tabla 4.4 Ácido Indoleacético: Excreción urinaria, Grupo TDAH.

Instante	Excreción de Indoleacético en orina noche (ng/mg Cr)				Total (N= 117)
	Presencia de síntomas depresivos				
	N	No	N	Sí	
Basal	53	12.675597±7.563021	15	11.269449±6.448356	12.365417±7.309386
Post	36	11.203645±6.123094	13	8.9780286±4.540403	10.613175±5.785979
Total	89	12.080201±7.017059	28	10.205575±5.663686	11.631572±6.742799

W0= 0.62294979 df(3, 113) Pr > F= 0.60159608

W50= 0.50867903 df(3, 113) Pr > F= 0.67708725

W10= 0.56464195 df(3, 113) Pr > F= 0.63943603

El test de Levene no es significativo

La interacción Instante-SD no es significativa, P=.98005351 con datos crudos y P=.85863264 con datos ajustados por edad y sexo.

Tabla 4.5 Indoleacético: Análisis factorial de la excreción nocturna, Grupos TDAH por instantes y síntomas depresivos.

Grupos TDAH		Análisis factorial de Indoleacético en orina noche (ng/mg Cr)									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factor	Par	Margen	E.E.	z	P> z	IC al 95%		Crudo		Ajuste	
								z	p	z	P
Instante	Basal	12.42336	.7963675	15.60	0.000	10.86251	13.98421	1.7072	0.0878	1.60	0.11
	Post	10.53668	.9306539	11.32	0.000	8.712632	12.36073				
SD	No	11.96822	.7504336	15.95	0.000	10.49739	13.43904	0.89	0.37	1.01	0.31
	Sí	10.56837	1.374594	7.69	0.000	7.874213	13.26252				

No hay diferencias en la excreción de Ácido Indoleacético en pacientes TDAH debidas al tratamiento con metilfenidato o en función de la presencia previa de Síntomas Depresivos

Tabla 4.6 Indoleacético: Excreción urinaria, Subgrupos TDAH.

Excreción de Indoleacético en orina noche (ng/mg Cr)					
Instante	Subgrupo Clínico				Total (N= 120)
	N	PDA	N	PHI/TC	
Basal	18	11.609944±6.464481	51	12.60162±7.561067	12.342922±7.257848
Post	13	10.478103±6.876622	38	10.737946±5.33533	10.671711±5.694457
Total	31	11.135301±6.5512	89	11.805894±6.73133	11.632657±6.664365

W0= 0.34272284 df(3, 116) Pr > F= 0.7944695

W50= 0.24889666 df(3, 116) Pr > F= 0.86198049

W10= 0.27193440 df(3, 116) Pr > F= 0.84553152

El test de Levene no es significativo

La interacción instante-subtipo no es significativa, P=.72375613 con datos crudos y P=.67567066 con dato ajustados.

4.3.2.3 Excreción en orina por Subgrupos TDAH

Tabla 4.7 Ácido Indoleacético: Análisis de la excreción urinaria por Subgrupos TDAH.

Subtipo TDAH		Análisis factorial de Ácido Indoleacético en orina noche (ng/mg Cr)									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factores	Par	Margen	E.E.	z	P> z	IC al 95%		Crudo		Ajuste	
								z	p	z	P
Subgrupo	PDA	11.21473	1.264295	8.87	0.000	8.736758	13.6927	0.39	0.69	0.24	0.81
	PHI/TC	11.79915	.7530642	15.67	0.000	10.32318	13.27513				
Instante	Basal	12.43112	.783558	15.86	0.000	10.89538	13.96687	1.7173	0.0986	1.62	0.10
	Post	10.5889	.9033264	11.72	0.000	8.818411	12.35939				

No hay diferencias en la excreción de Ácido Indoleacético en pacientes TDAH debidas al tratamiento con metilfenidato en la comparación por Subgrupos.

Tabla 4.8 Ácido Indoleacético: Excreción urinaria, Subgrupos TDAH por Síntomas Depresivos.

Factores			Excreción de Indoleacético en orina noche (ng/mg Cr)		
Subgrupo	Instante	SD	Media	D.E.	N
PDA	Basal	No	12.282983	6.1413296	15
		Sí	8.2447498	8.4151763	3
	Post	No	10.604524	7.8035017	9
		Sí	10.306733	6.3117773	3
PHI/TC	Basal	No	12.830576	8.1258934	38
		Sí	12.025623	6.0767796	12
	Post	No	11.403352	5.6185316	27
		Sí	8.5794172	4.2271716	10
Total			11.631572	6.7427994	117

W0= 0.52824203 df(7, 109) Pr > F= 0.8115179

W50= 0.43119958 df(7, 109) Pr > F= 0.8808052

W10= 0.48529015 df(7, 109) Pr > F= 0.84350188

La interacción Subtipo-Instante-SD no es significativa, P=.86498366; tampoco la interacción ajustada, P=.88402103

Tabla 4.9 Ácido Indoleacético: Análisis factorial de la excreción nocturna entre Subgrupos TDAH.

Subgrupos TDAH		Análisis factorial de Indoleacético en orina noche						Nivel de significación			
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta									
Factor	Par	Margen	E.E.	z	P> z	IC al 95%		Crudo		Ajuste	
								z	p	z	P
Subtipo	PDA	11.10434	1.303238	8.52	0.000	8.550044	13.65864	0.45	0.65	0.29	0.76
	PHI/TC	11.78953	.7631971	15.45	0.000	10.29369	13.28537				
Instante	Basal	12.4127	.7926076	15.66	0.000	10.85921	13.96618	1.7376	0.0822	1.62	0.10
	Post	10.51507	.9256723	11.36	0.000	8.700786	12.32935				
SD	No	11.9694	.7497403	15.96	0.000	10.49993	13.43886	0.96	0.33	1.07	0.28
	Sí	10.44451	1.382474Lalll	7.55	0.000	7.734913	13.15411				

La introducción en el análisis factorial de los tres factores de estudio (Subgrupo, Instante, SD) no modifica los resultados previamente expuestos, no detectándose una excreción diferencial de ácido Indoleacético en función de estos factores.

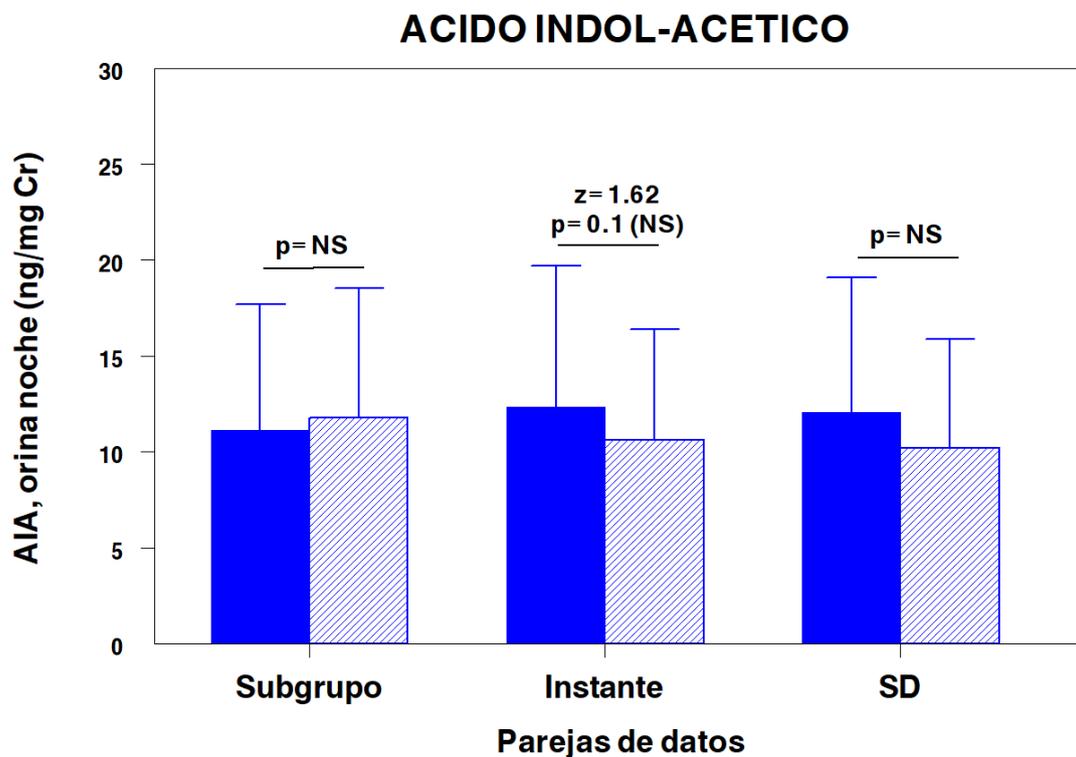


Figura 34 Excreción urinaria nocturna de Ácido Indoleacético, Subgrupos TDAH: comparaciones por parejas de datos.

El análisis factorial incluyendo las tres parejas de datos, no muestra diferencias estadísticamente significativas. Únicamente se aprecia un ligero descenso en la excreción de Ácido Indoleacético tras el periodo de tratamiento, con un perfil equirable para los dos Subgrupos y en Ausencia o Presencia de SD.

4.4 Ácido Indolpropiónico en suero.

4.4.1 Comparaciones entre Grupos.

Tabla 4.10 Concentración de Ácido Indolpropiónico (ng/ml) en suero según GC y TDAH.

Grupo	Factor	Concentración de Ácido Indolpropiónico (ng/ml) en suero					
	Instante	09:00 h			20:00 h		
		Media	D.E.	N	Media	D.E.	N
GC	Basal	1.7644615	1.6688561	26	2.35296	1.0855575	26
TDAH	Basal	2.8403333	2.6300777	66	2.3897183	0.9488617	69
	Post	1.9145116	1.7541676	43	2.8830976	1.1918435	43
Total		2.2552625	2.180239	135	2.5066139	1.0634284	132

Análisis de datos matutinos

W0= 3.7841965 df(3, 156) Pr > F= 0.01176194

W50= 1.9428986 df(3, 156) Pr > F= 0.12493132

W10= 2.6934664 df(3, 156) Pr > F= 0.04805605

El test de Levene es significativo, con datos crudos y con datos ajustados.

Si hay diferencias entre Grupos, $p= 0.04089262$, véanse las comparaciones por parejas. Tras el ajuste no hay diferencias entre grupos, $p= 0.10984477$.

Comparaciones posteriores por parejas.

Tabla 4.11 Análisis de Indolpropiónico en suero día. Comparaciones posteriores por parejas.

Grupos de comparación	Análisis de Indolpropiónico en suero día			
	Grupo	Media	Diferencia	Tukey HSD
				Sin ajuste
1 vs 2	1.7645	2.8403	1.0759	2.9361
1 vs 3	1.7645	1.9145	0.1501	0.4095
2 vs 3	2.8403	1.9145	0.9258	2.5266

1 Grupo control basal, 2 Grupo TDAH basal, 3 Grupo TDAHpost

Comparaciones por parejas mediante el test de Tukey HSD por las variables Grupos studentizadas con rango de valores críticos sin ajuste $(.05, 4, 156) = 3.6728125$, empleando un valor medio armónico de tamaño de muestra, con valor = 34.226.

Como el test de Levene es significativo procedemos además al análisis con datos transformados

Tabla 4.12 Indolpropiónico en suero 09:00 h. Datos transformados por BC.

Grupo	Indolpropiónico en suero 09:00 h Datos transformados por BC			
	Instante	Media	D.E.	N
GC	Basal	.17000669	.58147475	26
TDAH	Basal	.50533528	.57505767	66
	Post	.28290791	.52685645	43
	Total	.34219797	.57716551	135

Análisis en suero día:

W0= 0.19057996 df(3, 156) Pr > F= 0.9026938

W50= 0.15478327 df(3, 156) Pr > F= 0.92648007

W10= 0.18260457 df(3, 156) Pr > F= 0.90809121

La transformación de datos hace que el test de Levene pase a ser no significativo

Si hay diferencias entre grupos, $p = 0.01967829$, véanse las comparaciones por parejas. Tras proceder al análisis ajustando por edad y sexo desaparecen las diferencias previamente observadas, $p = 0.07512388$.

Comparaciones posteriores por parejas.

Tabla 4.13 Análisis de Ácido Indolpropiónico en suero día. Datos transformados por BC. Comparaciones posteriores por parejas.

Grupos comparación	Análisis de Ácido Indolpropiónico en suero día Datos transformados por BC			
	Grupo	Media	Diferencia	Tukey HSD Sin ajuste
1 vs 2	0.1700	0.5053	0.3353	3.4747
1 vs 3	0.1700	0.2829	0.1129	1.1699
2 vs 3	0.5053	0.2829	0.2224	2.3048

Se muestran las comparaciones por parejas mediante el test de Tukey HSD por las variables Grupo e Instante studentizadas con rango de valores críticos sin ajuste $(.05, 4, 156) = 3.6728125$, empleando un valor medio armónico de tamaño de muestra, con valor = 34.226.

Análisis en suero noche.

W0 = 4.3200510 df(3, 178) Pr > F = 0.00573163

W50 = 2.8212093 df(3, 178) Pr > F = 0.04035342

W10 = 4.1318913 df(3, 178) Pr > F = 0.00732684

El test de Levene es significativo, con datos brutos y con datos ajustados.

Si hay diferencias entre grupos, $p = 0.02517626$, y $p = 0.00926982$ tras el ajuste, véanse las comparaciones por parejas.

Comparaciones posteriores por parejas:

Tabla 4.14 Comparaciones por parejas. Análisis de Ácido Indolpropiónico en suero noche

Grupos comparación	Análisis de Ácido Indolpropiónico en suero noche			Tukey HSD	
	Grupo	Media	Diferencia	Nivel de significación	
				Sin ajuste	Ajustado
1 vs 2	3.3078	2.7932	0.5146	1.4034	1.4018
1 vs 3	3.3078	1.9956	1.3122	3.5784	3.5741
2 vs 3	2.7932	1.9956	0.7975	2.1749	2.1723

Comparaciones por parejas mediante el test de Tukey HSD por las variables Grupo e Instante studentizadas con rango de valores críticos sin ajuste $(.05, 4, 178) = 3.6679037$ y ajustados $(.05, 4, 165) = 3.670645$, empleando un valor medioarmónico de tamaño de muestra, con valor = 33.872.

Transformación de datos por BC:

Tabla 4.15 Ácido Indolpropiónico en suero noche. Datos transformados por BC.

Grupo	Ácido Indolpropiónico en suero noche			
	Datos transformados por BC			
	Instante	Media	D.E.	N
GC	1. Basal	.66258146	.51331688	26
TDAH	2. Basal	.66258146	.51331688	69
	3. Post	.58348628	.44585493	43
	Total	.34930935	.46746931	132

W0= 1.2148398 df(3, 178) Pr > F= 0.30580168

W50= 1.1876963 df(3, 178) Pr > F= 0.31589689

W10= 1.2468062 df(3, 178) Pr > F= 0.2942873

El test de Levene tras la transformación de datos no es significativo

Si hay diferencias entre grupos, $p = 0.00723618$, y $p = 0.00372742$ con datos ajustados, véanse las comparaciones por parejas

Comparaciones posteriores por parejas.

Tabla 4.16 Ácido Indolpropiónico suero noche, por Subgrupos: datos transformados por BC.

Grupos comparación	Análisis de Indolpropiónico en suero noche			Tukey HSD	
	Datos transformados por BC			Nivel de significación	
	Grupo	Media	Diferencia	Sin ajuste	Ajustado
1 vs 2	0.6626	0.5835	0.0791	0.9805	0.9986
1 vs 3	0.6626	0.3493	0.3133	3.8833*	3.9551*
2 vs 3	0.5835	0.3493	0.2342	2.9028	2.9565

Comparaciones por parejas mediante el test de Tukey HSD por las variables Grupo e Instante studentizadas con rango de valores críticos sin ajuste (.05, 4, 178)= 3.6679037 y ajustados (.05, 4, 165)= 3.670645, empleando un valor medio armónico de tamaño de muestra, con valor= 33.872.

Con datos transformados, la comparación durante la noche entre el Grupo Control y la extracción postratamiento en el Grupo TDAH, alcanza la significación estadística, con un valor de 3.96 que supera el valor crítico de 3.67.

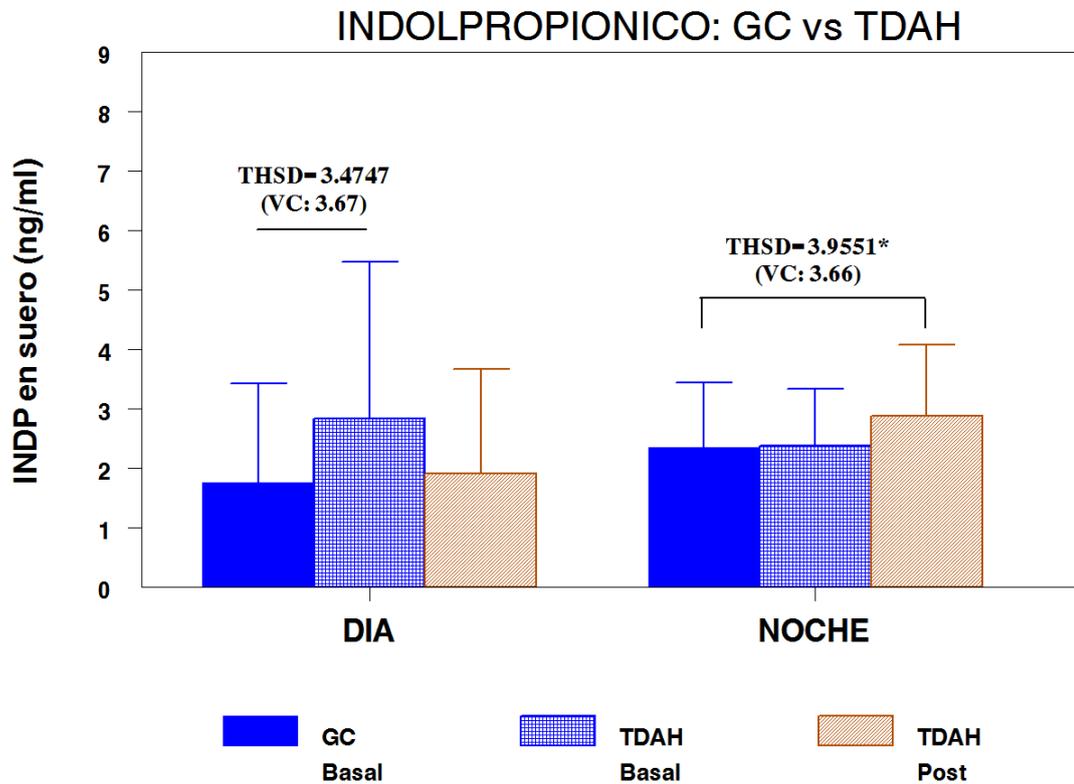


Figura 4.30 Ácido Indolpropiónico: Comparación entre Grupos

Durante el día hay una mayor concentración basal de Ácido Indolpropiónico en el Grupo TDAH vs Grupo Control aunque únicamente con una tendencia a la significación estadística, mientras que en la concentración nocturna postratamiento sí se alcanza la significación estadística (Tukey HSD= 3.95) con el Grupo Control.

4.4.2 Comparaciones entre Subgrupos.

4.4.2.1 Comparaciones basal día

Tabla 4.17 Ácido Indolpropiónico: concentración por Subgrupos, basal día

Grupo	SD	N	Ácido indolpropiónico (ng/ml), basal día	
			Media	D.E.
GC	No	26	1.7644615	1.668856
PDA	No	13	2.3875385	2.214791
	Sí	2	7.338	2.588011
PHI/TC	No	38	2.4588205	2.226954
	Sí	10	3.2043	1.938508
Total		90	2.4391889	2.18061

W0= 0.51937139 df(4, 85) Pr > F= 0.72169785

W50= 0.39157191 df(4, 85) Pr > F= 0.81414559

W10= 0.43473605 df(4, 85) Pr > F= 0.78316691

Para el ácido indolpropiónico sí hay diferencias entre los dos Subgrupos TDAH y el Grupo Control, $p = .00582155$, pasamos a explorar las comparaciones por parejas mediante el test de Tukey HSD por la variable síntomas depresivos studentizada con valores críticos en rango $(0.05, 5, 85) = 3.9417695$, empleando un valor medio armónico de tamaño de muestra, con valor= 6.747.

Con datos ajustados persisten las diferencias entre grupos, $p = 0.0418846$. Comparaciones por parejas mediante el test de Tukey HSD por la variable síntomas depresivos studentizada con rango de valores críticos $(0.05, 5, 74) = 3.9544698$, empleando un valor medio armónico de tamaño de muestra, con valor= 6.747.

Tabla 4.18 Ácido Indolpropiónico por Subgrupos: comparaciones por parejas basal día

Parejas de comparación	Ácido Indolpropiónico, basal día			Tukey HSD Nivel de significación	
	Grupo	Medias	Diferencia	Cruda	Ajustada
GC vs PDA (-)	1.7645	2.3875	0.6231	0.7892	0.7565
GC vs PDA (+)	1.7645	7.3380	5.5735	7.0598*	6.7669*
GC vs PHI/TC (-)	1.7645	2.4588	0.6944	0.8795	0.8430
GC vs PHI/TC (+)	1.7645	3.2043	1.4398	1.8238	1.7481
PDA (-) vs PDA (+)	2.3875	7.3380	4.9505	6.2706*	6.0104*
PDA (-) vs PHI/TC (-)	2.3875	2.4588	0.0713	0.0903	0.0865
PDA (-) vs PHI/TC (+)	2.3875	3.2043	0.8168	1.0346	0.9916
PDA (+) vs PHI/TC (-)	7.3380	2.4588	4.8792	6.1803*	5.9239*
PDA (+) vs PHI/TC (+)	7.3380	3.2043	4.1337	5.2360*	5.0188*
PHI/TC (-) vs PHI/TC (+)	2.4588	3.2043	0.7455	0.9443	0.9051

Tukey HSD= Tukey's HSD (honest significant difference) test.

Las cuatro comparaciones por parejas que dan significación estadística, elevada, incluyen al subgrupo PDA con Síntomas Depresivos, cuya muy escasa "n" limita la valoración de las diferencias obtenidas. La concentración media basal diurna de Ácido indolpropiónico parece ser más alta en el subgrupo PDA con síntomas depresivos que en el grupo control y que en el subgrupo PHI/TC.

Como resumen de este apartado de resultados podemos concluir que no se detectan diferencias en la concentración basal matutina de los metabolitos estudiados, aunque que precisaríamos aumentar el número de pacientes inatentos con Síntomas Depresivos para confirmar y valorar en su caso el aumento de Ácido Indolapropiónico en ese subgrupo.

4.4.2.2 Comparaciones basal noche.

Tabla 4.19 Ácido Indolpropiónico: concentración basal noche por Subgrupos.

Subgrupo	SD	N	Ácido indol-propiónico (ng/ml), basal noche	
			Media	D.E.
GC	No	23	3.3078261	2.349582
PDA	No	16	3.34825	2.78084
	Sí	3	3.7253333	1.184272
PHI/TC	No	49	2.7186531	2.193909
	Sí	14	2.3583571	1.957507
Total		105	2.9243714	2.269874

W0= 2.1830768 df(4, 100) Pr > F= 0.07627544

W50= 1.0159226 df(4, 100) Pr > F= 0.40292944

W10= 2.0571128 df(4, 100) Pr > F= 0.09210818

A diferencia de lo observado en la concentración basal matutina de Ácido Indolpropiónico, en la concentración basal nocturna, no se observan indicios de diferencias entre grupos, $p= 0.58888948$ en el análisis con datos crudos y $p= 0.29117259$ con datos ajustados.

La valoración conjunta de estos dos primeros apartados de resultados muestra la ausencia de diferencias en la concentración basal, tanto diurna como nocturna, en la comparación entre los grupos control y subgrupos TDAH para cada uno de los tres metabolitos estudiados. La escasa muestra en alguno de los subgrupos puede impedir la detección de diferencias estadísticas.

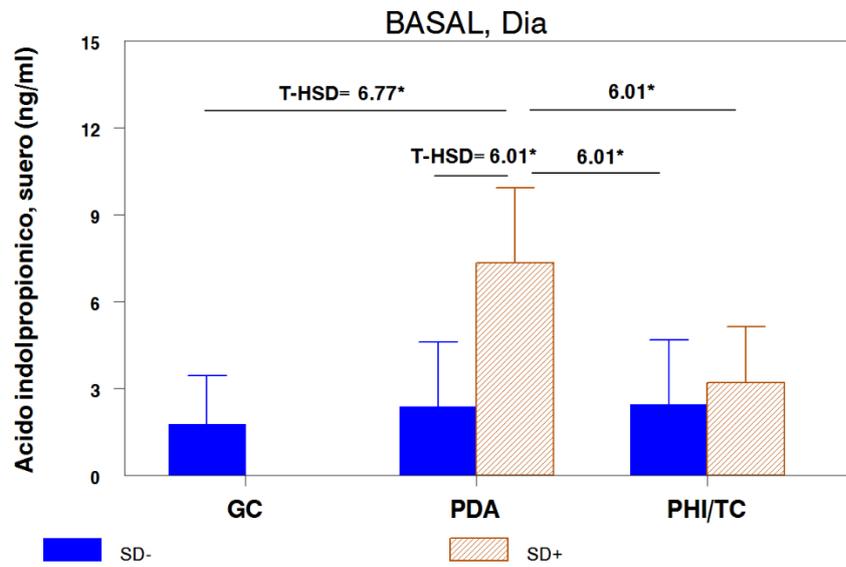


Figura 35 Comparaciones de Ácido Indolpropiónico en suero, basal día.

En todas las comparaciones que incluyen el Subgrupo PDA con Síntomas Depresivos (n= 3) hay diferencias altamente significativas con el resto de los Subgrupos de estudio.

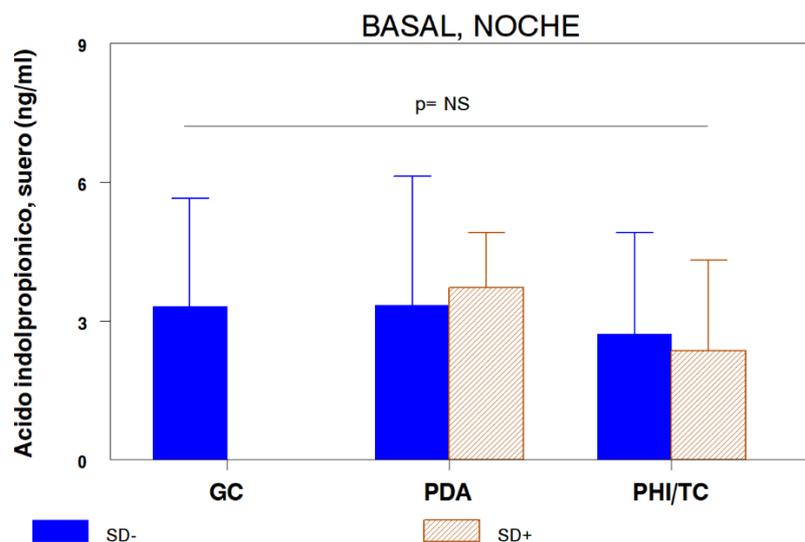


Figura 36 Comparaciones de Indolpropiónico en suero, basal noche.

En la determinación nocturna, a diferencia de la matutina, no se detecta ninguna diferencia en la concentración de Indolpropiónico en las comparaciones entre los distintos subgrupos de estudio.

4.4.2.3 Comparación postratamiento, día

Tabla 4.20 Ácido Indolpropiónico día, postratamiento

Subgrupo	Ácido Indolpropiónico día, postratamiento			
	SD	N	Media	D.E.
GC	No	26	1.7644615	1.6688561
PDA	No	10	1.3591	.63358617
	Sí	1	2.767	-
PHI/TC	No	24	2.3484167	2.1799578
	Sí	7	1.2571429	.78911584
Total		68	1.8734706	1.7195236

W0= 1.83278591 df(4, 63) Pr > F= 0.13362026

W50= 0.92653484 df(4, 63) Pr > F= 0.45431304

W10= 1.24872763 df(4, 63) Pr > F= 0.2996208

Tampoco hay diferencias matutinas para el Ácido Indolpropiónico entre grupos el grupo control y los dos subgrupos post-tratamiento, $p = .41439027$, con datos crudos; y $p = .44951516$ con datos ajustados.

4.4.2.4 Comparaciones postratamiento noche

Tabla 4.21 Ácido Indolpropiónico: Concentraciones por Subgrupos, postratamiento noche.

Subgrupo	Ácido Indolpropiónico en suero (ng/ml), postratamiento noche			
	SD	N	Media	D.E.
GC	No	23	3.3078261	2.3495821
PDA	No	12	1.4955833	.60827273
	Sí	1	10.692	-
PHI/TC	No	29	2.0811379	1.5199804
	Si	10	1.4781	.75607002
Total		75	2.39804	2.0279519

W0= 10.4496508 df(4, 70) Pr > F= 0.00000108

W50= 4.3275708 df(4, 70) Pr > F= 0.0034747

W10= 8.9832920 df(4, 70) Pr > F= 0.00000649

Si hay diferencias entre grupos, $p= 2.473e-06$, véanse las comparaciones por parejas

Tabla 4.22 Indol-propiónico noche, post-tratamiento. Datos transformados mediante BC.

Subgrupo	Indol-propiónico noche, post-tratamiento Datos transformados mediante BC			
	SD	N	Media	D.E.
GC	No	23	.62954315	.48295731
PDA	No	12	.26004697	.35952596
	Sí	1	1.3208095	-
PHI/TC	No	29	.36209784	.49101593
	Sí	10	.24215663	.33558977
Total		75	.42457692	.47729385

W0= 2.0299636 df(4, 70) Pr > F= 0.09956487

W50= 1.9366566 df(4, 70) Pr > F= 0.11391207

W10= 2.0683128 df(4, 70) Pr > F= 0.09419014

Si hay diferencias entre grupos, $p = .02064816$, véanse las comparaciones por parejas

Comparaciones por parejas (Tukey HSD) para la variable studentizada con rango de valores críticos $(.05, 5, 70) = 3.9600934$, usando 3.964 como tamaño armónico medio de muestra, en el análisis crudo; y $(.05, 5, 58) = 3.98117141$, usando 3.964 como tamaño armónico medio de muestra en el análisis ajustado.

Tabla 4.23 Indol-propiónico noche, postratamiento. Parejas de comparación.

Parejas de comparación	Indol-propiónico noche, postratamiento			Tukey HSD	
	Grupo	Media	Diferencia	Nivel de significación	
				Cruda	Ajustada
GC vs PDA (-)	0.6295	0.2600	0.3695	1.6267	1.6262
GC vs PDA (+)	0.6295	1.3208	0.6913	3.0432	3.0424
GC vs PHI/TC (-)	0.6295	0.3621	0.2674	1.1774	1.1771
GC vs PHI/TC (+)	0.6295	0.2422	0.3874	1.7054	1.7050
PDA (-) vs PDA (+)	0.2600	1.3208	1.0608	4.6699*	4.6686*
PDA (-) vs PHI/TC (-)	0.2600	0.3621	0.1021	0.4493	0.4491
PDA (-) vs PHI/TC (+)	0.2600	0.2422	0.0179	0.0788	0.0787
PDA (+) vs PHI/TC (-)	1.3208	0.3621	0.9587	4.2206*	4.2195*
PDA (+) vs PHI/TC (+)	1.3208	0.2422	1.0787	4.7487*	4.7473*
PHI/TC (-) vs PHI/TC (+)	0.3621	0.2422	0.1199	0.5280	0.279

La muy escasa muestra en el subgrupo PDA con SD impide tener en cuenta las significaciones estadísticas encontradas, puesto que este subgrupo está presente en cada uno de los pares de datos con significación estadística.

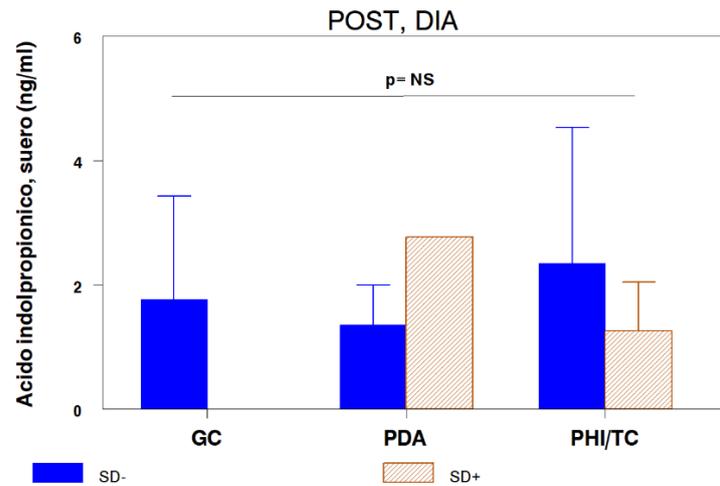


Figura 37 Comparaciones de Indolpropiónico en suero, postratamiento día.

Con un perfil similar de concentraciones, en las comparaciones postratamiento desaparecen las diferencias entre los subgrupos detectadas en la medición basal.

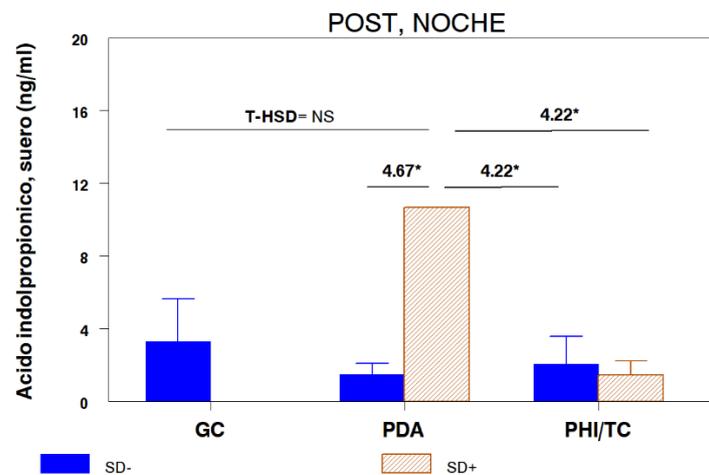


Figura 38 Comparación de Indolpropiónico en suero, postratamiento noche.

Aunque la aplicación estadística muestra una significación estadística elevada en las comparaciones entre casos que incluyen el Subgrupo PDA, la muestra de este Subgrupo incluye una única determinación, lo que nos impide extraer conclusiones con base clínica

4.4.3 Comparaciones entre Grupos TDAH.

Tabla 4.24 Ácido Indolpropiónico: Concentración en suero, Grupos TDAH.

Factores			Ácido Indolpropiónico en suero (ng/ml)		
Instante	Hora	SD	N	Media	D.E.
Basal	Día	No	52	2.441	2.2023496
		Sí	12	3.89325	2.5044911
	Noche	No	65	2.8736308	2.3445834
		Sí	17	2.5995882	1.8913524
Post	Día	No	34	2.0574412	1.9055156
		Sí	8	1.445875	.90482302
	Noche	No	41	1.9097561	1.3385601
		Sí	11	2.3157273	2.869197
	Total		240	2.4580125	2.1133757

W0= 2.0645919 df(7, 232) Pr > F= 0.04824411

W50= 1.0956249 df(7, 232) Pr > F= 0.3667091

W10= 1.4598731 df(7, 232) Pr > F= 0.18256427

La interacción instante-hora-síntomas depresivos es significativa, P= 0.07734532

Tabla 4.25 Ácido Indolpropiónico entre Grupos TDAH: comparación por Instante.

Grupos TDAH			Análisis factorial de Indolpropiónico en suero									
Factores			Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Hora	SD	Instante	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
									z	p	z	P
Día	No	Basal	2.488537	.2799829	8.89	0.000	1.939781	3.037293	0.85	0.3954	0.88	0.3789
		Post	2.11778	.3466094	6.11	0.000	1.438438	2.797122				
	Sí	Basal	4.01182	.5816955	6.90	0.000	2.871718	5.151922	3.00	0.0027	3.04	0.0024
		Post	1.32837	.7103875	1.87	0.061	-.0639642	2.720703				
Noche	No	Basal	2.901551	.2535588	11.44	0.000	2.404585	3.398518	2.25	0.0242	2.28	0.0229
		Post	2.007477	.3190035	6.29	0.000	1.382241	2.632712				
	Sí	Basal	2.590691	.4989788	5.19	0.000	1.61271	3.568671	0.3	0.7675	0.41	0.6794
		Post	2.362314	.6162969	3.83	0.000	1.154394	3.570233				

El metilfenidato induce un descenso de la concentración de Ácido Indolpropiónico en todos los pares de datos. Este descenso llega a alcanzar una significación estadística elevada en la medición matutina del Subgrupo con SD, hasta equipararse postratamiento con el resto de los valores. Durante la noche, también desciende la concentración de Ácido Indolpropiónico con significación estadística en el grupo sin SD.

Tabla 4.26 Ácido Indolpropiónico: Análisis factorial entre Grupos TDAH: comparación por hora.

Grupos TDAH			Análisis factorial de Indolpropiónico en suero									
Factores			Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Instante	SD	Hora	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
									z	p	z	P
Basal	No	Día	2.488537	.2799829	8.89	0.000	1.939781	3.037293	1.30	0.1929	1.33	0.1845
		Noche	2.901551	.2535588	11.44	0.000	2.404585	3.398518				
	Sí	Día	4.01182	.5816955	6.90	0.000	2.871718	5.151922	2.24	0.0252	2.24	0.0251
		Noche	2.590691	.4989788	5.19	0.000	1.61271	3.568671				
Post	No	Día	2.11778	.3466094	6.11	0.000	1.438438	2.797122	0.28	0.7790	0.26	0.7850
		Noche	2.007477	.3190035	6.29	0.000	1.382241	2.632712				
	Sí	Día	1.32837	.7103875	1.87	0.061	-.0639642	2.720703	1.30	0.1943	1.26	0.2074
		Noche	2.362314	.6162969	3.83	0.000	1.154394	3.570233				

En pacientes TDAH con SD se detecta un mayor concentración matutina de Ácido Indolpropiónico, con diferencias significativas ($z= 2.24$; $p< 0.03$) respecto de la nocturna que desaparecen tras el tratamiento, alcanzándose un predominio de la concentración nocturna.

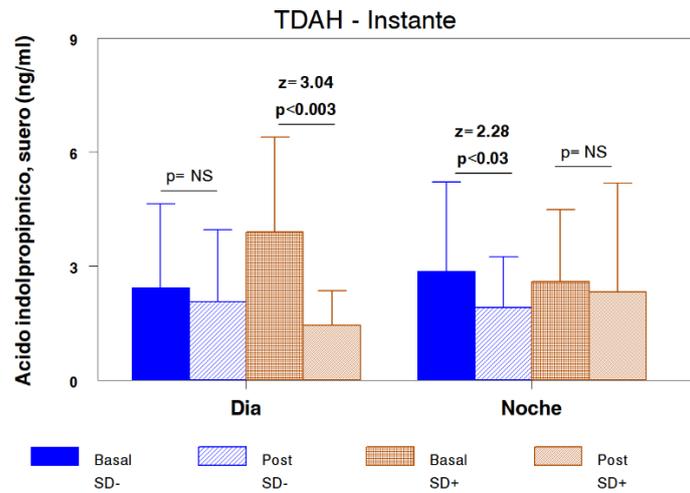


Figura 39 Ácido Indolpropiónico en suero: comparación por Instantes.

El tratamiento con metilfenidato induce un descenso significativo en la concentración matutina de Ácido Indolpropiónico en presencia de Síntomas Depresivos, y en la nocturna en ausencia de ellos.

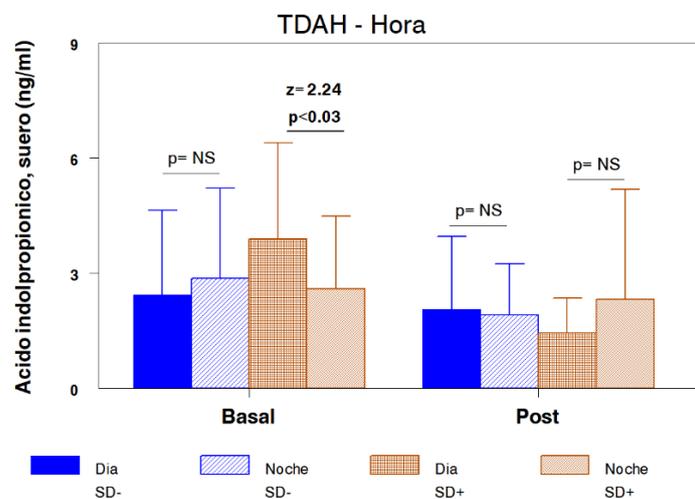


Figura 40 Ácido Indolpropiónico en suero: comparación por Hora del día.

Hay una mayor concentración de Ácido Indolpropiónico, en la determinación basal diurna en presencia de síntomas Depresivos ($z = 2.24$, $p < 0.03$) vs la concentración nocturna.

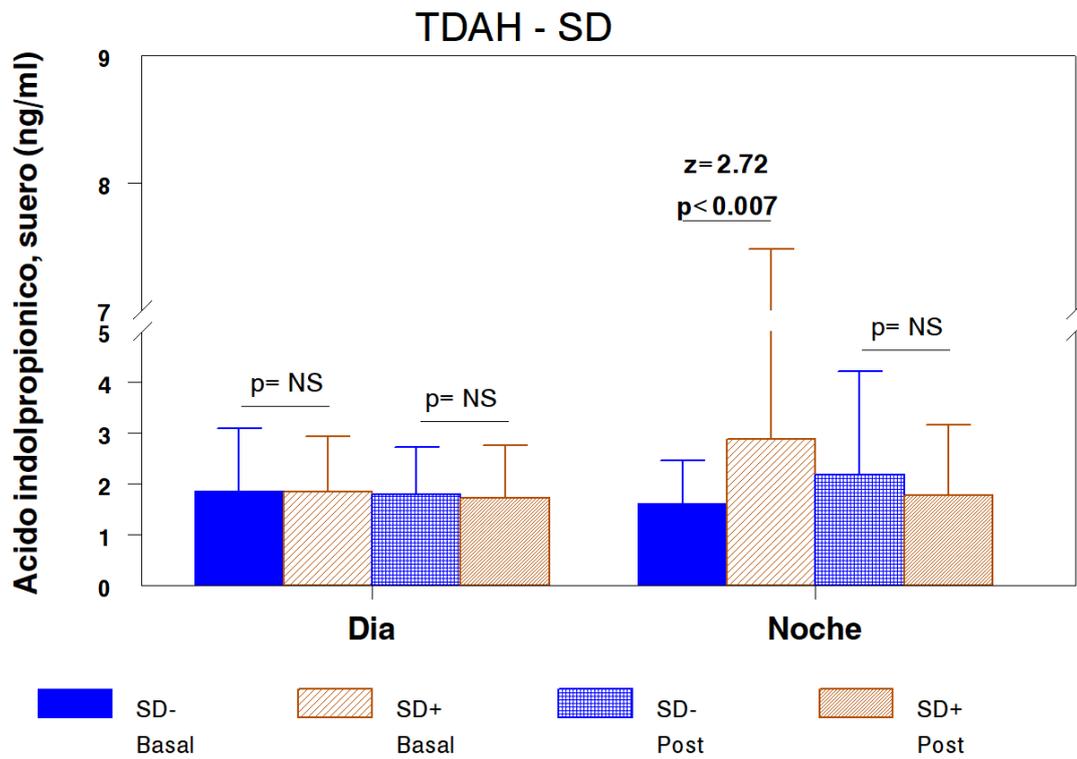


Figura41 Ácido Indolpropiónico en suero, Grupos TDAH por Síntomas Depresivos

Hay una mayor concentración de Ácido Indolpropiónico, en la determinación basal nocturna en presencia ($z = 2.72$, $p = 0.007$) vs ausencia de Síntomas Depresivos.

Tabla 4.27 Ácido indolpropiónico: Análisis factorial Grupos TDAH, por Síntomas Depresivos.

Grupos TDAH			Análisis factorial de Ácido Indolpropiónico en suero									
Factores			Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Instante	Hora	SD	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustado		Ajustado	
									z	p	z	P
Basal	Día	No	2.488537	.2799829	8.89	0.000	1.939781	3.037293	2.36	0.0183	2.38	0.0173
		Sí	4.01182	.5816955	6.90	0.000	2.871718	5.151922				
	Noche	No	2.901551	.2535588	11.44	0.000	2.404585	3.398518	0.56	0.5786	0.54	0.5809
		Sí	2.590691	.4989788	5.19	0.000	1.61271	3.568671				
Post	Día	No	2.11778	.3466094	6.11	0.000	1.438438	2.797122	1.00	0.3179	1.04	0.2979
		Sí	1.32837	.7103875	1.87	0.061	-.0639642	2.720703				
	Noche	No	2.007477	.3190035	6.29	0.000	1.382241	2.632712	0.51	0.6091	0.41	0.6771
		Sí	2.362314	.6162969	3.83	0.000	1.154394	3.570233				

Los pacientes TDAH con SD presentan una mayor concentración matutina de Ácido Indolpropiónico, con significación estadística ($z= 2.38, p<0.02$) que desciende tras tratamiento hasta hacer desaparecer dicha significación.

4.4.4 Comparaciones por Subgrupos TDAH.

Tabla 4.28 Concentración de Ácido Indolpropiónico, Subgrupos TDAH.

Factores				Ácido Indolpropiónico en suero (ng/ml)		
Subgrupo	Instante	Hora	SD	N	Media	D.E.
PDA	Basal	Día	No	13	2.3875385	2.2147911
			Sí	2	7.338	2.5880108
		Noche	No	16	3.34825	2.7808399
			Sí	3	3.7253333	1.1842725
	Post	Día	No	10	1.3591	.63358617
			Sí	1	2.767	-
		Noche	No	12	1.4955833	.60827273
			Sí	1	10.692	-
PHI	Basal	Día	No	39	2.4588205	2.2269544
			Sí	10	3.2043	1.9385076
		Noche	No	49	2.7186531	2.1939093
			Sí	14	2.3583571	1.9575066
	Post	Día	No	24	2.3484167	2.1799578
			Sí	7	1.2571429	.78911584
		Noche	No	29	2.0811379	1.5199804
			Sí	10	1.4781	.75607002
		Total		240	2.4580125	2.1133757

W0= 2.3078712 df(15, 224) Pr > F= 0.00453595

W50= 1.0503545 df(15, 224) Pr > F= 0.40482822

W10= 1.6723979 df(15, 224) Pr > F= 0.05771749.

La interacción subgrupo-instante-hora-síntomas depresivos es significativa,
P= 0.00010502

Tabla 4.29 Ácido indolpropiónico en Subgrupos TDAH: comparación por instante.

Subgrupos TDAH				Análisis factorial de Indolpropiónico en suero									
Factores				Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Subgrupo	Hora	SD	Instante	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
										z	p	z	P
PDA	Día	No	Basal	2.626781	.5252423	5.00	0.000	1.597325	3.656237	1.55	0.1205	1.55	0.1209
			Post	1.385446	.6027391	2.30	0.022	.2040991	2.566793				
		Sí	Basal	7.332791	1.333217	5.50	0.000	4.719734	9.945848	1.95	0.0513	-	-
			Post	2.767	1.926384	1.44	0.151	-1.008643	6.542643				
	Noche	No	Basal	3.300137	.4783531	6.90	0.000	2.362582	4.237692	2.46	0.0139	2.43	0.0152
			Post	1.495583	.5560992	2.69	0.007	.405649	2.585518				
		Sí	Basal	3.725333	1.112198	3.35	0.001	1.545465	5.905202	3.13	0.0017	-	-
			Post	10.692	1.926384	5.55	0.000	6.916357	14.46764				
PHI/TC	Día	No	Basal	2.438071	.3032059	8.04	0.000	1.843799	3.032344	0.17	0.8677	0.14	0.8921
			Post	2.356208	.3867121	6.09	0.000	1.598266	3.11415				
		Sí	Basal	3.353767	.5980989	5.61	0.000	2.181515	4.526019	2.28	0.0224	2.31	0.0207
			Post	1.229593	.7120705	1.73	0.084	-.166039	2.625226				
	Noche	No	Basal	2.770104	.2736417	10.12	0.000	2.233776	3.306431	1.39	0.1655	1.39	0.1637
			Post	2.148386	.3551008	6.05	0.000	1.452401	2.84437				
		Sí	Basal	2.358357	.5148478	4.58	0.000	1.349274	3.36744	1.24	0.2655	1.40	0.2370
			Post	1.473	.6058502	2.43	0.015	.2855558	2.660445				

Hemos suprimido los pares de comparaciones que incluyen al subgrupo PDA con SD por escasez de “n” como queda previamente expresado. En el grupo PDA sin SD ocurre un descenso de la concentración de Ácido Indolpropiónico tras tratamiento, que alcanza significación estadística en la medición nocturna ($z= 2.43$; $p< 0.02$). Este descenso no tiene lugar en el subgrupo PHI/TC, salvo en la medición matutina en pacientes con SD ($z= 2.31$; $p< 0.02$).

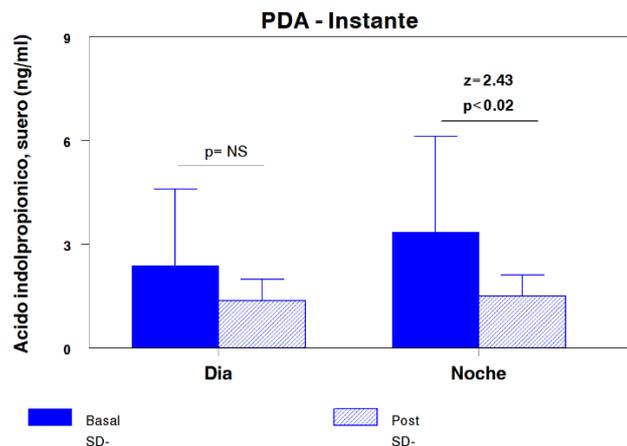


Figura 42 Ácido Indolpropiónico, Subgrupo PDA: Comparación por Instantes, en Ausencia de síntomas depresivos.

En el Subgrupo PDA la concentración de Ácido indolpropiónico desciende tras el tratamiento con metilfenidato tanto en la mañana como en la noche, alcanzando este descenso la significación estadística únicamente en la medición nocturna. ($z = 2.43$, $p = 0.02$).

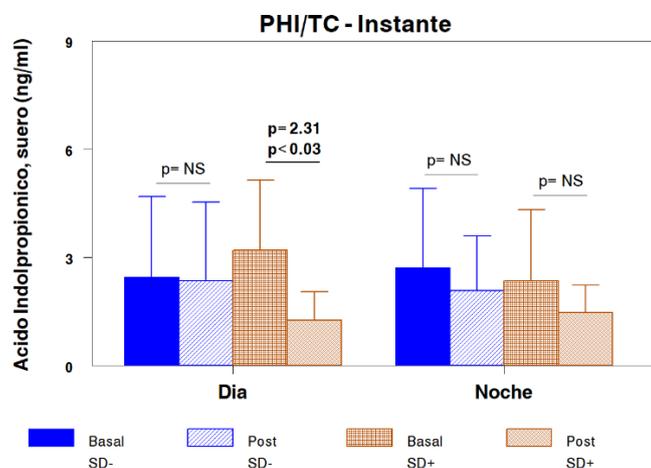


Figura 43 Ácido Indolpropiónico, Subgrupo PHI/TC: Comparación por Instantes, en Ausencia de Síntomas Depresivos.

La concentración de Ácido Indolpropiónico tras el tratamiento con metilfenidato tiende al descenso en todos los pares de datos del Subgrupo PHI/TC, aunque este descenso únicamente alcanza la significación estadística en la comparación matutina en Presencia de SD ($z = 2.31$, $p < 0.03$), y es de similar intensidad a la observada en el Subgrupo PDA.

Tabla 4.30 Ácido indolpropiónico: Análisis factorial entre Subgrupos TDAH: por Hora.

Subgrupos TDAH				Análisis factorial de Indolpropiónico en suero									
Factores				Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Subgrupo	Instante	SD	Hora	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
										z	p	z	P
PDA	Basal	No	Día	2.626781	.5252423	5.00	0.000	1.597325	3.656237	1.11	0.2647	1.08	0.2811
			Noche	3.300137	.4783531	6.90	0.000	2.362582	4.237692				
		Sí	Día	7.332791	1.333217	5.50	0.000	4.719734	9.945848	2.47	0.0135	-	-
			Noche	3.725333	1.112198	3.35	0.001	1.545465	5.905202				
	Post	No	Día	1.385446	.6027391	2.30	0.022	.2040991	2.566793	0.17	0.8700	0.17	0.8703
			Noche	1.495583	.5560992	2.69	0.007	.405649	2.585518				
		Sí	Día	2.767	1.926384	1.44	0.151	-1.00864	6.542643	3.62	0.0003	-	-
			Noche	10.692	1.926384	5.55	0.000	6.916357	14.46764				
PHI/TC	Basal	No	Día	2.438071	.3032059	8.04	0.000	1.843799	3.032344	0.96	0.3372	1.02	0.3069
			Noche	2.770104	.2736417	10.12	0.000	2.233776	3.306431				
		Sí	Día	3.353767	.5980989	5.61	0.000	2.181515	4.526019	1.51	0.1310	1.5	0.1333
			Noche	2.358357	.5148478	4.58	0.000	1.349274	3.36744				
	Post	No	Día	2.356208	.3867121	6.09	0.000	1.598266	3.11415	0.47	0.6416	0.46	0.6433
			Noche	2.148386	.3551008	6.05	0.000	1.452401	2.84437				
		Sí	Día	1.229593	.7120705	1.73	0.084	-.166039	2.625226	0.30	0.7621	0.26	0.7862
			Noche	1.473	.6058502	2.43	0.015	.2855558	2.660445				

Incluyendo el el factor Subgrupo TDAH en el análisis no hay diferencias significativas en las comparaciones entre el día y la noche en la concentración de ácido indolpropiónico.

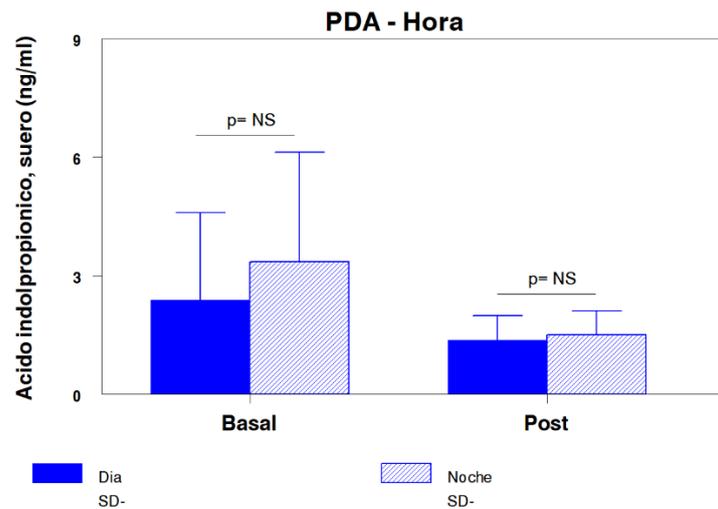


Figura 44 Ácido Indolpropiónico, en suero: Comparación Subgrupo PDA por Hora.

En la comparación en el Subgrupo PDA de cada pareja de datos del Factor Hora, en Ausencia de SD, no encontramos diferencias significativas, tanto en las comparaciones Basal o Postratamiento.

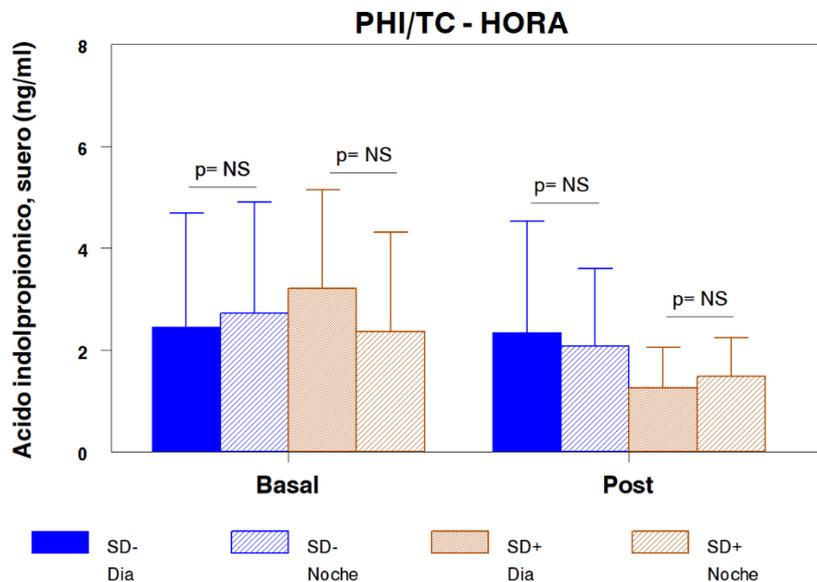


Figura 45 Ácido Indolpropiónico, en suero: Comparación Subgrupo PHI/TC por Hora.

En la comparación en el Subgrupo PHI/TC de cada pareja de datos del Factor Hora, no encontramos diferencias significativas, tanto en las comparaciones Basal, Postratamiento o por SD.

Tabla 4.31 Ácido Indolpropionico: Análisis factorial, Grupos TDAH: por Subgrupos.

Subgrupo TDAH				Análisis factorial de Indolpropiónico en suero									
Factores				Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Instante	Hora	SD	Subgrupo	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
										z	p	z	P
Basal	Día	No	PDA	2.626781	.5252423	5.00	0.000	1.597325	3.656237	0.32	0.7557	0.33	0.7354
			PHI/TC	2.438071	.3032059	8.04	0.000	1.843799	3.032344				
		Sí	PDA	7.332791	1.333217	5.50	0.000	4.719734	9.945848	-	-	-	-
			PHI/TC	3.353767	.5980989	5.61	0.000	2.181515	4.526019	-	-	-	-
	Noche	No	PDA	3.300137	.4783531	6.90	0.000	2.362582	4.237692	1.53	0.1249	1.50	0.1348
			PHI/TC	2.770104	.2736417	10.12	0.000	2.233776	3.306431				
		Sí	PDA	3.725333	1.112198	3.35	0.001	1.545465	5.905202	-	-	-	-
			PHI/TC	3.353767	.5980989	5.61	0.000	2.181515	4.526019	-	-	-	-
Post	Día	No	PDA	7.332791	1.333217	5.50	0.000	4.719734	9.945848	1.36	0.1752	1.33	0.1827
			PHI/TC	2.356208	.3867121	6.09	0.000	1.598266	3.11415				
		Sí	PDA	2.767	1.926384	1.44	0.151	-1.00864	6.542643	-	-	-	-
			PHI/TC	1.229593	.7120705	1.73	0.084	-.166039	2.625226	-	-	-	-
	Noche	No	PDA	1.495583	.5560992	2.69	0.007	.405649	2.585518	0.99	0.3225	0.96	0.3356
			PHI/TC	2.148386	.3551008	6.05	0.000	1.452401	2.84437				
		Sí	PDA	10.692	1.926384	5.55	0.000	6.916357	14.46764	-	-	-	-
			PHI/TC	1.473	.6058502	2.43	0.015	.2855558	2.660445	-	-	-	-

Recogemos únicamente las comparaciones entre subgrupos sin SD pudiendo observarse la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la concentración de ácido indolpropiónico.

Tabla 4.32 Ácido Indolpropiónico: Análisis factorial entre Subgrupos TDAH: comparación por síntomas depresivos.

Subgrupos TDAH				Análisis factorial de Indolpropiónico en suero									
Factores				Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de Significación			
Subgrupo	Instante	Hora	SD	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
										z	p	z ²	P
PDA	Basal	Día	No	2.626781	.5252423	5.00	0.000	1.597325	3.656237	-	-	-	-
			SÍ	7.332791	1.333217	5.50	0.000	4.719734	9.945848	-	-	-	-
		Noche	No	3.300137	.4783531	6.90	0.000	2.362582	4.237692	-	-	-	-
			SÍ	3.725333	1.112198	3.35	0.001	1.545465	5.905202	-	-	-	-
	Post	Día	No	1.385446	.6027391	2.30	0.022	.2040991	2.566793	-	-	-	-
			SÍ	2.767	1.926384	1.44	0.151	-1.008643	6.542643	-	-	-	-
		Noche	No	1.495583	.5560992	2.69	0.007	.405649	2.585518	-	-	-	-
			SÍ	10.692	1.926384	5.55	0.000	6.916357	14.46764	-	-	-	-
PHI/TC	Basal	Día	No	2.438071	.3032059	8.04	0.000	1.843799	3.032344	1.36	0.1721	1.40	0.1604
			SÍ	3.353767	.5980989	5.61	0.000	2.181515	4.526019				
		Noche	No	2.770104	.2736417	10.12	0.000	2.233776	3.306431	0.70	0.4801	0.68	0.4958
			SÍ	2.358357	.5148478	4.58	0.000	1.349274	3.36744				
	Post	Día	No	2.356208	.3867121	6.09	0.000	1.598266	3.11415	1.38	0.1644	1.40	0.1611
			SÍ	1.229593	.7120705	1.73	0.084	-.1660392	2.625226				
		Noche	No	2.148386	.3551008	6.05	0.000	1.452401	2.84437	0.92	0.3362	1.01	0.3162
			SÍ	1.473	.6058502	2.43	0.015	.2855558	2.660445				

En el grupo PHI/TC no observamos diferencias significativas en la concentración de Ácido Indolpropiónico en la comparación por parejas de la variable síntomas depresivos.

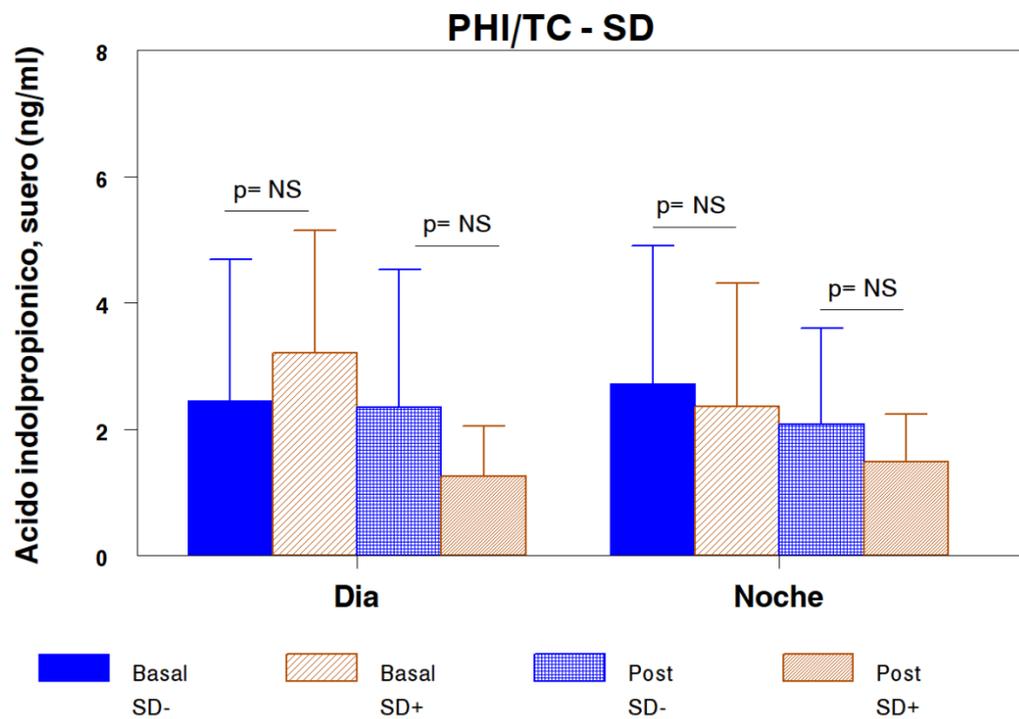


Figura46 Ácido Indolpropiónico, en suero: Comparación Subgrupo PHI/TC por SD.

En la comparación de cada pareja de datos del Factor SD en el Subgrupo PHI/TC, no encontramos diferencias significativas, tanto en las comparaciones Basal, Postratamiento o por Hora de extracción de la muestra.

El Ácido Indolpropiónico no fue determinado en orina.

4.5 Proteína sérica S100B.

4.5.1 Comparaciones entre Grupos.

Tabla 4.33 S100B: Concentración sérica, entre Grupos.

Grupo	Concentración sérica de S100B (ng/ml)			
	N	Día (Media ± DE)	Noche (Media ± DE)	Total (Media ± DE)
GC	41	47.434375±24.30303	42.396429±12.46716	45.083333±19.69487
TDAH	115	50.204211±15.6419	44.169048±11.76182	47.372067±14.24208
Total	156	49.506299±18.14673	43.725893±11.90989	46.79749±15.7749

W0 = 2.1008937 df(5, 233) Pr > F = 0.06614756

W50 = 1.2749622 df(5, 233) Pr > F = 0.27546787

W10 = 1.2910514 df(5, 233) Pr > F = 0.26849548

La interacción Grupo-Hora no es significativa, P= 0.89508888

Tabla 4.34 S100B: Análisis factorial en suero, entre Grupos.

Grupo		Análisis de S100B en suero									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factor	Par	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
								z	p	z	P
Grupo	GC	44.89412	2.112207	21.25	0.000	40.75428	49.03397	0.99	0.32	0.99	0.32
	TDAH	47.30366	1.233204	38.36	0.000	44.88663	49.7207				
Hora	Día	49.47012	1.368861	36.14	0.000	46.7872	52.15304	3.19	0.001	3.19	0.001
	noche	43.55623	1.455507	29.93	0.000	40.70349	46.40897				

En el conjunto de sujetos incluidos en la muestra, hay un predominio estadísticamente significativo ($z = 3.19$, $p = 0.001$) de las concentraciones matutinas de la PrtoteínaS100B, sin que se aprecien diferencias entre el Grupo Control y el Grupo Problema (TDAH). La interacción, ajustando por edad y sexo, Grupo-Hora no es significativa, $P = 0.50239425$

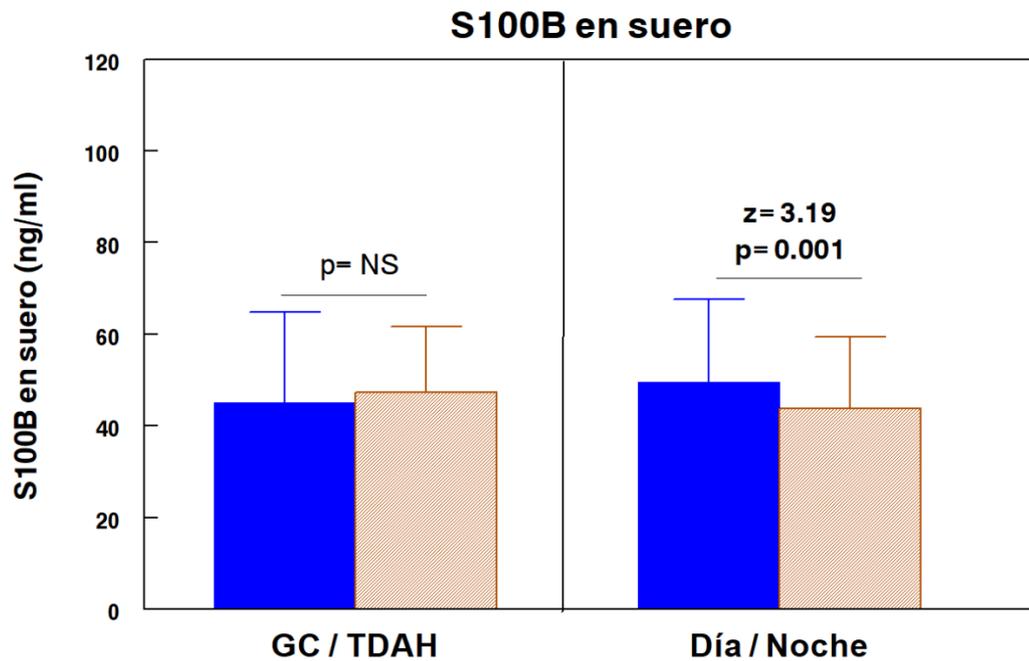


Figura 47 Proteína S100B: Concentración sérica, por Grupos.

No se observan diferencias significativas en la concentración sérica de S100B entre el Grupo Control y el conjunto de mediciones en el Grupo TDAH. Por el contrario, en ambos grupos se observa una diferencia similar y altamente significativa ($z = 3.19$, $p = 0.001$) en las concentraciones entre el día y la noche, con predominio de las concentraciones matutinas.

4.5.2 Comparaciones por Subgrupos.

Tabla 4.35 S100B: Concentración basal en suero, Subgrupos.

Subgrupos	Concentración sérica basal de S100B (ng/ml)			
	Hora	Media	D.E.	N
GC	Día	47.434375	24.303028	32
	Noche	42.396429	12.467156	28
PDA	Día	48.68	13.391571	25
	Noche	43.279167	10.228476	24
PHI/TC	Día	50.748571	16.425526	70
	Noche	44.525	12.384622	60
Total		46.79749	15.774903	239

W0 = 2.1008937 df(5, 233) Pr > F = 0.06614756

W50 = 1.2749622 df(5, 233) Pr > F = 0.27546787

W10 = 1.2910514 df(5, 233) Pr > F = 0.26849548

La interacción Subgrupo-Hora no es significativa, P= 0.95073666.

Tabla 4.36 S100B: Análisis factorial en suero, Subgrupos.

Subgrupo		Análisis de S100B en suero									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factor	Par	Coeficiente	EE	Z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
								z	p	z	P
Subgrupo	GC	44.89504	2.109854	21.28	0.000	40.7598	49.03028	0.41	0.68	0.41	0.68
	PDA	46.20772	2.360649	19.57	0.000	41.58093	50.83451				
	GC	44.89504	2.109854	21.28	0.000	40.7598	49.03028	1.1	0.27	1.1	0.27
	PHI/FC	47.70273	1.444542	33.02	0.000	44.87148	50.53398				
	PDA	46.20772	2.360649	19.57	0.000	41.58093	50.83451	0.54	0.59	0.54	0.59
	PHI/FC	47.70273	1.444542	33.02	0.000	44.87148	50.53398				
Hora	Día	49.45359	1.368019	36.15	0.000	46.77233	52.13486	3.18	0.0015	3.18	0.0015
	Noche	43.55918	1.4547	29.94	0.000	40.70802	46.41034				

La comparación del Grupo Control con cada uno de los dos Subgrupos TDAH no modifica los resultados previos, manteniéndose en consecuencia la ausencia de diferencias con el Grupo Control. Y el amplio predominio de las concentraciones matutinas.

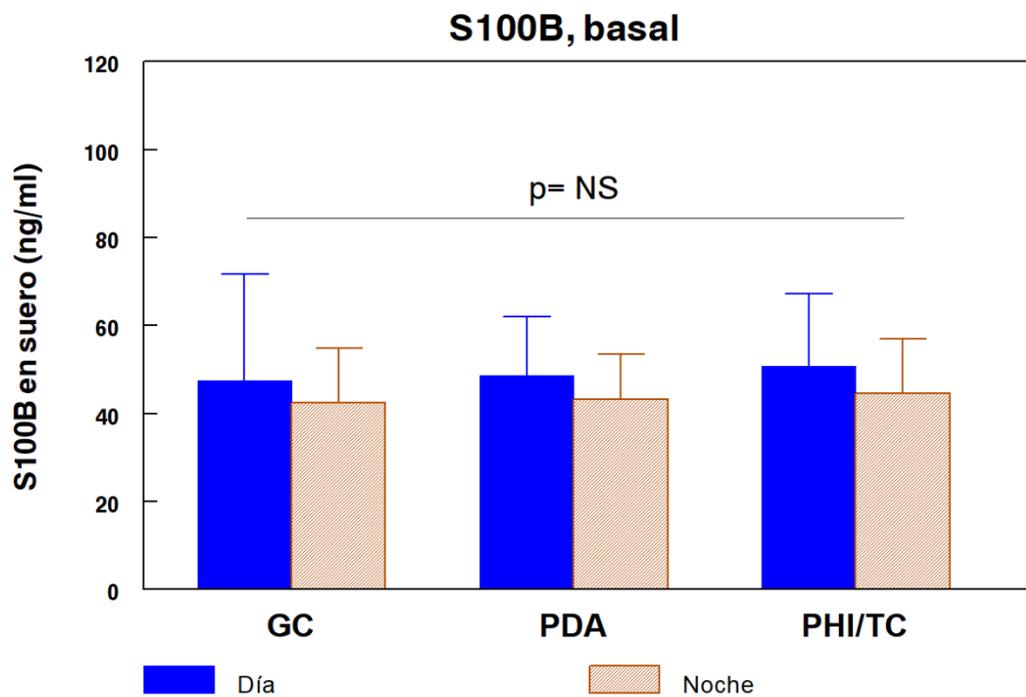


Figura 48 Proteína S100B: Concentración sérica basal, por Subgrupos

No se observan diferencias en la comparación entre el GC y la medición basal en los Subgrupos TDAH, ni entre estos dos últimos, con valores que se recogen en la Tabla anterior. Lógicamente se mantiene la mayor concentración matutina, altamente significativa, con respecto a la vespertina, de similar magnitud en los tres subgrupos.

4.5.3 Comparaciones entre Grupos TDAH

Tabla 4.37 S100B: Concentración en suero, por Grupos TDAH

Grupo TDAH	Concentración sérica de S100B (ng/ml)				
	Hora	SD	Media	D.E.	N
Basal	Día	No	48.407463	14.427817	67
		Sí	52.029412	15.188061	17
	Noche	No	44.756897	12.339896	58
		Sí	42.118750	8.927278	16
Post	Día	No	51.151111	13.603787	45
		Sí	64.968421	59.605155	19
	Noche	No	44.334043	10.016427	47
		Sí	63.625000	71.442608	20
	Total		49.446367	27.212331	289

$W_0 = 5.1429933$ $df(7, 281)$ $Pr > F = 0.00001599$

$W_{50} = 2.3007822$ $df(7, 281)$ $Pr > F = 0.02701596$

$W_{10} = 2.4908666$ $df(7, 281)$ $Pr > F = 0.01697649$

La interacción Instante (grupo TDAH) – Hora – SD no es significativa, $P = 0.2777748$

A pesar de que el Test de Levene es significativo retenemos en análisis originales porque o bien persiste significativo con las transformaciones de datos analizadas o bien modifican el sentido de los datos.

Tabla 4.38 S100B: Análisis factorial en suero, Grupos TDAH.

Grupos TDAH		Análisis de S100B en suero									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factor	Par	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
								z	p	z	P
Instante	Basal	48.99906	3.024451	16.20	0.000	43.07125	54.92688	0.84	0.40	0.85	0.40
	Post	50.33664	3.089995	16.29	0.000	44.28036	56.39292				
Hora	Día	52.22736	3.031745	17.23	0.000	46.28525	58.16947	3.51	0.0004	3.51	0.0005
	Noche	47.08847	3.042375	15.48	0.000	41.12552	53.05142				
SD	No	46.29918	3.384161	13.68	0.000	39.66635	52.93202	1.93	0.0532	1.80	0.0725
	Sí	59.63464	6.010122	9.92	0.000	47.85502	71.41426				

En el conjunto de pacientes TDAH, el análisis factorial por Instantes, Hora y SD, muestra que el metilfenidato no modifica significativamente la concentración de Proteína S100B que muestra un ligero aumento de su concentración. Hay una mayor concentración presencia de SD, con sólo una tendencia a la significación ($z= 1.8$, $p= 0.07$). Persiste el claro predominio de las concentraciones matutinas.

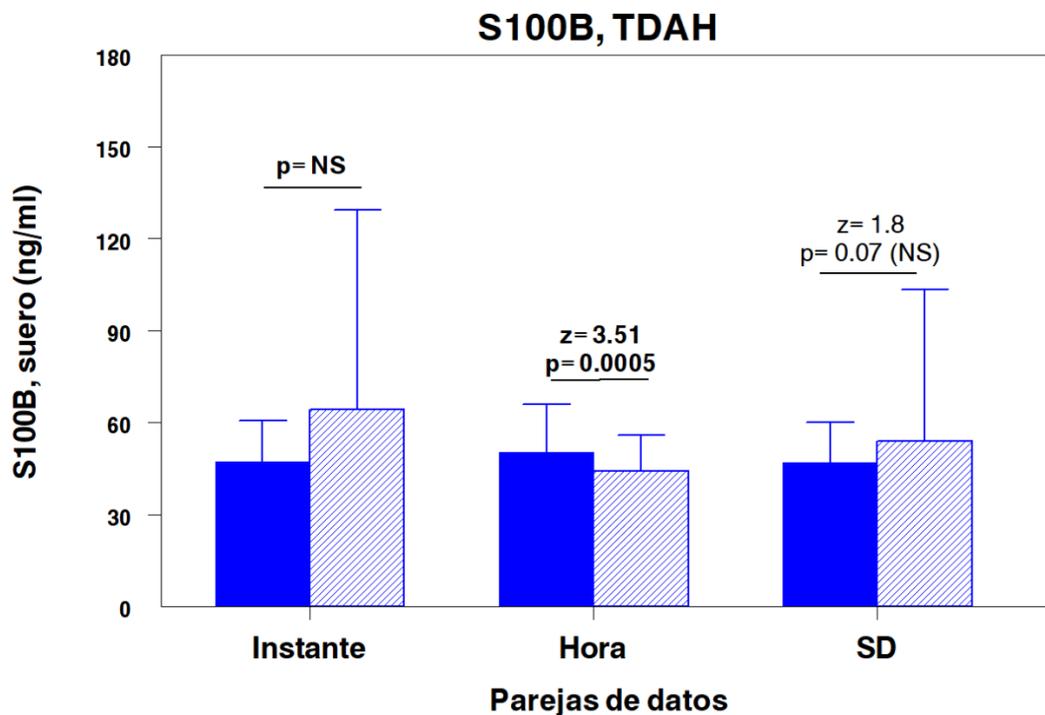


Figura 49 S100B: Comparaciones por pares de datos, Grupos TDAH.

Visualmente se aprecia un incremento de la concentración postratamiento de S100B aunque la mayor dispersión de los datos (elevada desviación estándar) provoca que las diferencias observadas no sean estadísticamente significativas. Persiste el predominio de la concentración matutina en la comparación por Hora del día, y detectamos una tendencia a la significación estadística en la comparación por Síntomas Depresivos, con mayor concentración en presencia de éstos ($z=1.8$, $p=0.07$). Instante: Basal vs Post; Hora: 09:00 vs 20:00 h; SD: Ausencia vs Presencia.

4.5.4 Comparaciones entre Subgrupos TDAH.

Tabla 4.39 S100B: Concentración sérica, Subgrupos TDAH.

Subgrupo TDAH	Concentración sérica de S100B (ng/ml)				
	Instante	Hora	Media	D.E.	N
PDA	Basal	Día	48.68	13.391571	25
		Noche	43.279167	10.228476	24
	Post	Día	50.663158	15.79744	19
		Noche	45.483333	10.170502	18
PHI/TC	Basal	Día	50.748571	16.425526	70
		Noche	44.525	12.384622	60
	Post	Día	55.3	37.024036	53
		Noche	50.431579	43.528916	57
	Total		49.283436	26.176128	326

W0 = 0.90868031 df(7, 318) Pr > F = 0.49983206

W50 = 0.53410819 df(7, 318) Pr > F = 0.80851603

W10 = 0.55584738 df(7, 318) Pr > F = 0.79149107

La interacción Subgrupo-Instante-Hora no es significativa,
P= 0.66789274

Tabla 4.40 S100B: Análisis factorial en suero, Subgrupos TDAH.

Subgrupos TDAH		Análisis de S100B en suero									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factor	Par	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
								z	p	Z	P
Subgrupo	PDA	47.45173	5.15796	9.20	0.000	37.34231	57.56114	0.42	0.67	0.72	0.60
	PHI/TC	49.99662	3.02727	16.52	0.000	44.06328	55.92996				
Instante	Basal	48.80419	2.695531	18.11	0.000	43.52105	54.08734	0.70	0.49	1.08	0.24
	Post	49.9093	2.764086	18.06	0.000	44.49179	55.32681				
Hora	Día	51.93326	2.698348	19.25	0.000	46.64459	57.22192	3.86	0.0001	3.53	0.0004
	Noche	46.50089	2.711168	17.15	0.000	41.1871	51.81468				

El análisis incluyendo los factores Subgrupo, Instante y Hora, muestra un comportamiento similar de la concentración de Proteína S100B en ambos Subgrupos con ausencia de cambios inducidos por metilfenidato.

4.5.5 Comparaciones entre Subgrupos TDAH, por Síntomas Depresivos

Tabla 4.41 S100B: Concentración en suero, Subgrupos TDAH, por Síntomas Depresivos

Subgrupo TDAH	Concentración sérica de S100B (ng/ml)					
	Instante	Hora	SD	N	Media	D.E.
PDA	Basal	Día	No	23	45.542105	9.690449
			Sí	6	55.88	20.05959
		Noche	No	23	44.126316	11.03292
			Sí	6	40.06	6.119477
	Post	Día	No	23	51.614286	15.53972
			Sí	6	49.5	20.49114
		Noche	No	23	46.346154	10.4279
			Sí	6	43.95	11.67119
PHI/TC	Basal	Día	No	59	49.541667	15.86556
			Sí	19	50.425	13.40374
		Noche	No	59	45.064103	13.05582
			Sí	19	43.054545	10.07386
	Post	Día	No	59	50.941935	12.90883
			Sí	19	69.093333	66.26676
		Noche	No	59	43.564706	9.904816
			Sí	19	68.54375	79.42825
		Total	428	49.446367	27.21233	

W0 = 3.1641242 df(15, 273) Pr > F = 0.00008287

W50 = 1.3467062 df(15, 273) Pr > F = 0.17397334

W10 = 1.4509755 df(15, 273) Pr > F = 0.12354293

La interacción Subgrupo-Instante-Hora-SD no es significativa,
P= 0.33926453

Tabla 4.42 S100B: Análisis factorial de Subgrupos TDAH, por Síntomas Depresivos

Subgrupos TDAH, SD		Análisis de S100B en suero									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factor	Par	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
								z	p	Z	P
Subgrupo	PDA	46.92912	5.599383	8.38	0.000	35.95454	57.90371	0.53	0.60	0.42	0.67
	PHI/TC	50.40682	3.457763	14.58	0.000	43.62973	57.18391				
Instante	Basal	48.81711	3.008682	16.23	0.000	42.92021	54.71402	0.89	0.37	0.90	0.37
	Post	50.21717	3.073283	16.34	0.000	44.19364	56.24069				
Hora	Día	52.02993	3.015369	17.25	0.000	46.11991	57.93994	3.48	0.0005	3.47	0.0005
	Noche	47.01574	3.025994	15.54	0.000	41.0849	52.94658				
SD	No	46.2564	3.366581	13.74	0.000	39.65802	52.85477	1.76	0.0778	1.65	0.0994
	Sí	58.47953	6.057778	9.65	0.000	46.6065	70.35256				

El análisis conjunto con los 4 pares de datos no cambia los resultados previos. Se mantiene una tendencia estadística acerca de la mayor concentración de Proteína S100B en presencia de SD.

Datos por transformación logarítmica.

Tabla 4.43 S100B: transformación logarítmica, Subgrupos TDAH, por Síntomas Depresivos.

Subgrupos TDAH, SD	Transformación Lg de S100B					
	Instante	Hora	SD	N	Media	D.E.
PDA	Basal	Día	No	19	3.7946286	.23382538
			Sí	5	3.9694907	.37208924
		Noche	No	19	3.7585152	.2446403
			Sí	5	3.6802866	.16195873
	Post	Día	No	14	3.9029021	.29605699
			Sí	4	3.847984	.36191469
		Noche	No	13	3.8125413	.22838276
			Sí	4	3.7578388	.256326
PHI/TC	Basal	Día	No	48	3.857324	.30257675
			Sí	12	3.8898288	.25546946
		Noche	No	39	3.771471	.26789182
			Sí	11	3.7384066	.22960426
	Post	Día	No	31	3.9012337	.24559962
			Sí	15	4.02787	.56714729
		Noche	No	34	3.7492415	.2285166
			Sí	16	3.9833631	.57169279
	Total			289	3.837333	.31375711

W0 = 1.4495760 df(15, 273) Pr > F = 0.12412865

W50 = 1.0447328 df(15, 273) Pr > F = 0.40932918

W10 = 1.1488265 df(15, 273) Pr > F = 0.3126737

La interacción Subgrupo-Instante-Hora-SD no es significativa, P= 0.54536653

Tabla 4.44 S100B: Análisis factorial, transformación logarítmica, Subgrupos TDAH por síntomas depresivos.

Subgrupos TDAH, SD		Análisis de S100B, transformación logarítmica, en suero									
		Márgenes predictores; predicción lineal, partes fijas, método delta						Nivel de significación			
Factor	Par	Coeficiente	EE	z	P> z	IC al 95%		No ajustadas		Ajustadas	
								z	p	Z	p
Subgrupo	PDA	3.817165	.0504872	75.61	0.000	3.718212	3.916118	0.28	0.78	0.17	0.85
	PHI/TC	3.833914	.0312237	122.79	0.000	3.772716	3.895111				
Instante	Basal	3.810475	.0293559	129.80	0.000	3.752938	3.868011	1.39	0.17	1.37	0.17
	Post	3.850895	.0313576	122.81	0.000	3.789436	3.912355				
Hora	Día	3.881393	.0292779	132.57	0.000	3.824009	3.938776	4.02	0.0001	4.00	0.0001
	Noche	3.778	.0296125	127.58	0.000	3.71996	3.836039				
SD	No	3.805235	.0304866	124.82	0.000	3.745482	3.864988	1.43	0.15	1.41	0.16
	Sí	3.894478	.0543904	71.60	0.000	3.787875	4.001082				

El análisis conjunto con los 4 pares de datos, con datos con transformación logarítmica, hace desaparecer la tendencia estadística acerca de la mayor concentración de Proteína S100B en presencia de SD.

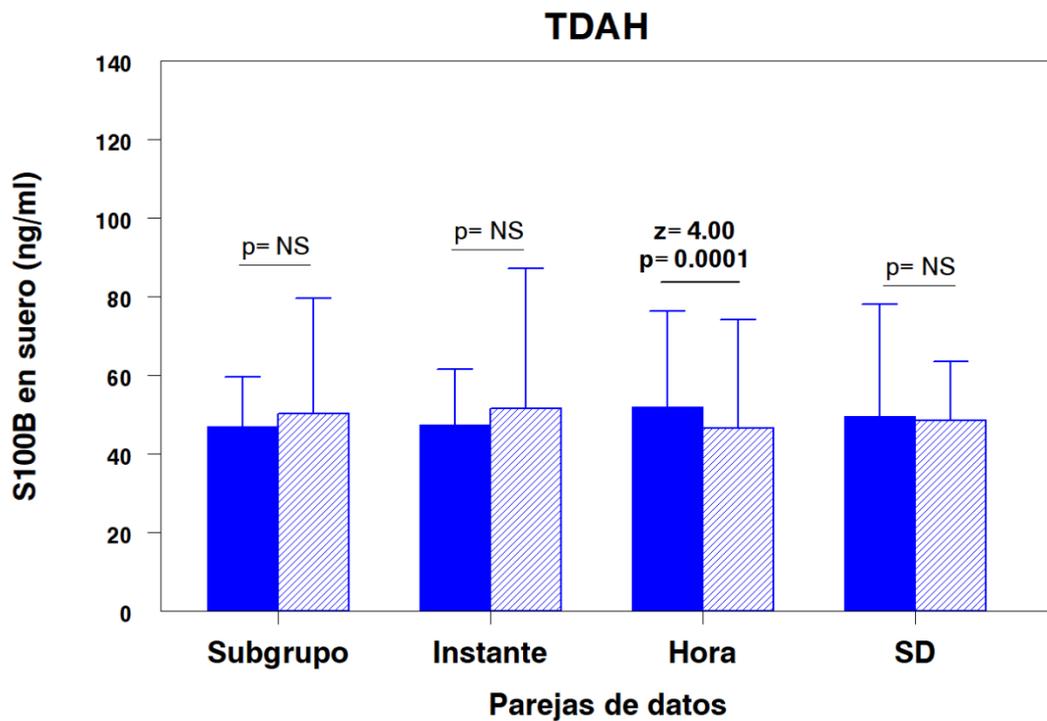


Figura 50 S100B: Comparaciones por pares de datos, Subgrupos TDAH.

Al introducir en el análisis el Factor Subgrupo, sólo persiste una diferencia altamente significativa en el predominio de la concentración matutina de S100B sobre la vespertina. La tendencia a la significación en función de la ausencia o presencia de síntomas depresivos desaparece.

Pares de datos= Subgrupo: PDA vs PHI/TC; Instante Basal vs Post; Hora: 09:00 vs 20:00 h; SD: Ausencia vs Presencia.

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 los metabolitos del triptófano por la vía de la Kinurenina, 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.

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 desempeñar una función de cribado en el entorno educativo, del TDAH en niños de 6 a 12 años (Zambrano-Sánchez et al., 2011).

En la actualidad, 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) 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.

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 Subgrupos 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, tal y como se ha explicado anteriormente en el apartado de Material y Método: (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.

En nuestro estudio, a los niños que reunían criterios de TDAH, se procedió a tratamiento farmacológico con MFLS durante aproximadamente 3 meses y valoramos el efecto de esta medicación en distintas variables como la sintomatología hiperactiva, los problemas comportamentales y la sintomatología depresiva.

Dentro de los efectos secundarios del MFLS, en nuestro estudio se observó que, 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)

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 (Greenhill et al., 2002; Storebo et al., 2015; Shang et al., 2015; Durand-Rivera 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 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).

En cuanto al CDI-Síntomas depresivos, tras poco más de tres meses de tratamiento con MFLS, la depresión, ansiedad y los síntomas compulsivos (TOC) se redujeron, junto con los de la falta de atención, hiperactividad, de impulsividad, y la calidad de vida parecía mejorar (Gurkan et al., 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).

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 et al., 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. 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 visoespacial y a las competencias sociales. La respuesta terapéutica a los psicofármacos es muy similar a la del TDAH (Vaquerizo-Madrid et al., 2009).

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 neurobiológica 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 la terapia combinada de metilfenidato y terapia multimodal (van der Oord et al., 2008).

5.2 Memoria cortical: El “cógnito”.

La investigación reciente en humanos y en primates ha conducido a abandonar los modelos tradicionales, ‘modulares’ o ‘geográficos’, de la memoria cortical. En su lugar, se ha impuesto un concepto radicalmente diferente, el paradigma reticular, el cual tiene importantes implicaciones con respecto al desarrollo cognitivo del individuo, la clínica de las lesiones corticales y la rehabilitación del enfermo con tales lesiones (Fuster 2010).

El concepto esencial del paradigma reticular es el ‘cógnito’ o red cognitiva. Un cógnito es una unidad de conocimiento o memoria en la corteza cerebral, que contiene asociados entre sí todos los elementos de percepción o acción relacionados con la experiencia; i.e.: un hecho, un objeto, un acontecimiento vivido o una expresión lingüística. Por tanto, el cógnito es una red de neuronas corticales que se ha formado con la experiencia ambiental y educativa del individuo (Fuster, 2010).

Los cógnitos están organizados jerárquicamente en términos de complejidad y abstracción semántica. Los cógnitos complejos enlazan neuronas en áreas corticales no contiguas de las cortezas de asociación prefrontal y posterior. Los cógnitos se superponen e interconectan profusamente, incluso a través de niveles jerárquicos (heterojerarquía), por lo cual una neurona puede ser parte de muchas redes de la memoria y formar parte de muchos recuerdos u objetos de conocimiento (Fuster, 2009). El anterior concepto prevalente de modelos modulares defendía la existencia de dominios corticales concretos dedicados más o menos exclusivamente a las funciones cognitivas tales como discriminación visual, lenguaje, atención espacial, reconocimiento de la cara, programación motriz, recuperación de memoria y memoria de trabajo. En su lugar, los modelos de redes surgieron como alternativas más lógicas y productivas. Los modelos de red se basan en el principio básico de que las representaciones cognitivas consisten en redes ampliamente distribuidas de neuronas corticales. Las funciones cognitivas, a saber: percepción, atención, memoria, lenguaje e inteligencia, consisten en transacciones neurales dentro y entre estas redes.

El modelo actual postula que memoria y conocimiento están representados por redes neuronales, distribuidas, interactivas y superpuestas en la corteza de asociación. Tales redes, denominadas cógnitos, constituyen las unidades básicas de la memoria o del conocimiento. La corteza de asociación posterior a las regiones post-rolándicas contiene cógnitos perceptuales: redes cognitivas de neuronas asociadas por la información adquirida a través de los sentidos. Por el contrario, la corteza de asociación frontal contiene cógnitos ejecutivos, de neuronas asociadas por la información relacionada con la acción. En la corteza frontal y posterior, los cógnitos están organizados jerárquicamente. En la parte inferior de la organización es decir, en corteza premotora y parasensorial, los cógnitos son pequeños y relativamente simples, y representan percepciones simples o actos motores. En la parte superior de la organización, en la corteza temporo-parietal y prefrontal, los cógnitos son más grandes y representan información compleja y abstracta de carácter perceptivo o ejecutivo. Estas conexiones apoyan la dinámica del ciclo de percepción-acción en la secuencia de razonamiento, discurso y comportamiento (Fuster, 2006).

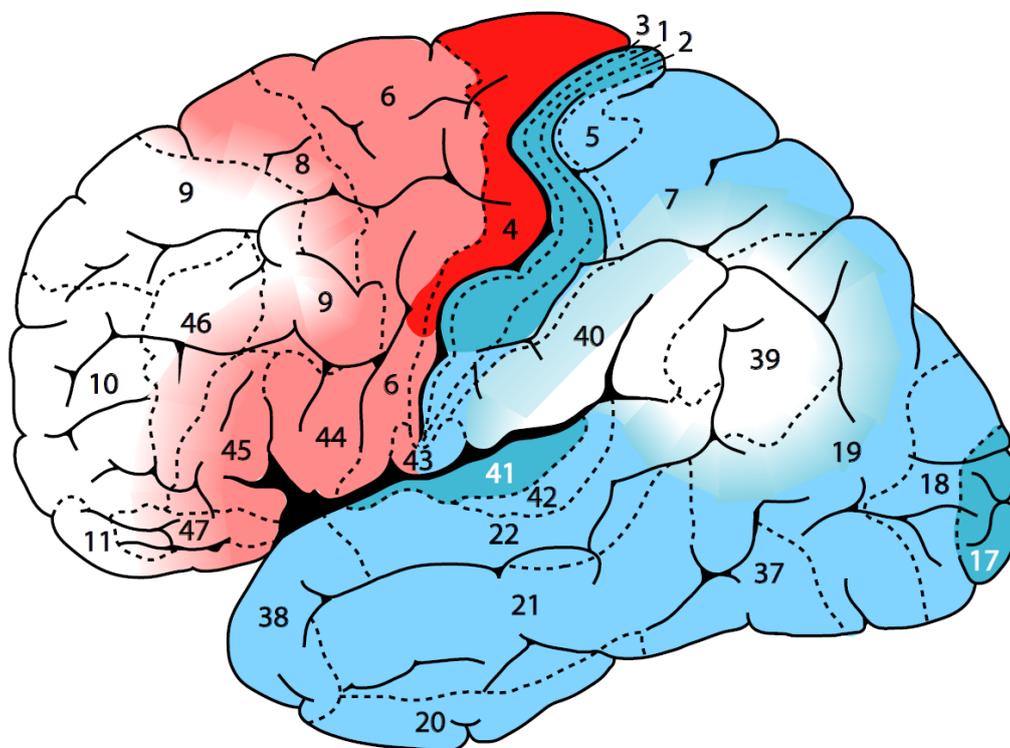
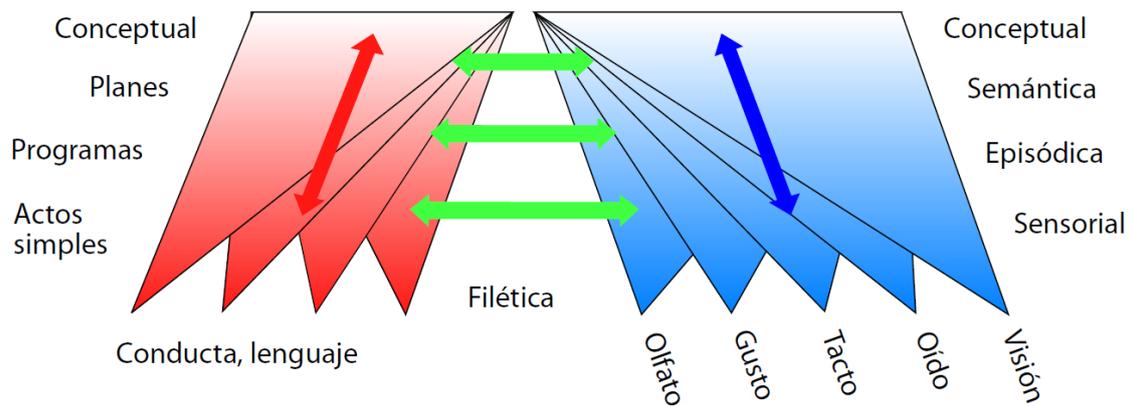


Figura 51 Diagrama de la corteza lateral izquierda con designación numérica de las distintas áreas citoarquitectónicas según el mapa de Brodmann

Las áreas primarias sensoriales y motoras están coloreadas en azul y rojo, respectivamente. El color palidece a medida que las jerarquías de memoria se expanden hacia arriba y entran en las áreas asociativas, las cuales contienen los cognitos más complejos y abstractos. El esquema superior, con el mismo código cromático, muestra la distribución jerárquica de los distintos tipos de memoria, así sea perceptual, en la corteza posterior, como ejecutiva, en la corteza frontal. Rev Neurol 2010; 50 (Supl 3): S3-10.

La Memoria de Trabajo es fundamental para la integración de la información a través del tiempo en el lenguaje, el razonamiento y el

comportamiento enfocado a lograr un objetivo. Fuster y Bressler han propuesto un mecanismo por el cual el cerebro puede conservar la memoria de trabajo para el uso prospectivo, a modo de un puente entre el tiempo del ciclo de percepción y el de acción. La esencia del mecanismo es la activación de cógnito, que como ya hemos indicado, consiste en redes corticales distribuidas, superpuestas e interactivas que en conjunto codifican la memoria a largo plazo. La Memoria de Trabajo depende del reingreso excitatorio entre cógnitos preceptuales y ejecutivos de las cortezas posteriores y frontales, respectivamente. Dado el papel dominante de la Memoria de Trabajo en la estructuración de secuencias cognitivas útiles, su mecanismo es el tejido esencial para la formación del razonamiento, lenguaje y comportamiento (Fuster and Bressler, 2012). La actividad neural persistente en ausencia de un estímulo se ha identificado como el correlato de la Memoria de Trabajo (Lim and Goldman, 2013).

5.2.1 LTP, aprendizaje y memoria

La LTP (Long Term Potentiation, Potenciación a Largo Plazo) definida como un aumento duradero en la comunicación sináptica entre dos neuronas como consecuencia de una estimulación eléctrica de alta frecuencia, como ajuste en la eficacia sináptica, es el proceso fisiológico que sustenta el aprendizaje y la memoria. Disponemos de múltiples aportaciones acerca de que la LTP está en el corazón de la memoria, una preciosa facultad de la mente. Los denominados genes iniciales de respuesta rápida (la mayoría de las veces son factores de transcripción) se activan durante la inducción de la LTP.

La Hipótesis acerca de la "Plasticidad Sináptica-Memoria" (SPM) establece:

"La plasticidad sináptica dependiente de la actividad es inducida en las sinapsis hipocampales durante la formación de la memoria dependiente del hipocampo y es tanto necesaria como suficiente para el almacenamiento de información subyacente a la memoria dependiente del hipocampo" (Leff et al., 2004).

Algunas predicciones que derivan de la versión hipocampal de la hipótesis SPM son (Bliss, 2016):

1. Bloqueando la inducción de LTP en el hipocampo se bloqueará la adquisición de aprendizaje dependiente del hipocampo.

2. El aprendizaje estará acompañado por LTP en algunas sinapsis.
3. Revertir la LTP después del aprendizaje conllevará el olvidarse del comportamiento aprendido.
4. Debería ser posible instalar memorias mediante la manipulación de la eficacia de las sinapsis individuales en una red adecuada.

Mientras que la 4^a predicción entra en el reino de la ciencia ficción, ya disponemos de muchas evidencias acerca de las otras tres predicciones, que en general han sido confirmadas.

En muchas sinapsis glutamatérgica cerebrales, breves episodios de actividad sináptica intensa pueden conducir a una mejora persistente de la fuerza sináptica [potencial postsináptico excitador (EPSP)]; esta es una característica conocida como potenciación a largo plazo (LTP). Receptores del subtipo NMDA controlan la inducción de LTP en muchas sinapsis, y en su mantenimiento intervienen cambios tanto presinápticos como postsinápticos. Muchas sinapsis en el SNC de los mamíferos pueden mostrar alguna forma de plasticidad sináptica dependiente de actividad. La LTP proporciona un mecanismo neural para el almacenamiento de la memoria. La LTP, que es como decir una potenciación desde un inicio gradual hasta alcanzar una meseta que se mantiene indefinidamente, puede persistir en ausencia de inhibidores de la síntesis de proteínas y puede ser inducida en algunas sinapsis por el factor de crecimiento BDNF. La LTP se desarrolla cuando una sinapsis está activa en el momento en que la neurona postsináptica está suficientemente despolarizada (Bliss, 2016). La LTP tardía requiere de una comunicación bidireccional con el núcleo neuronal. La actividad sináptica intensa recluta la translocación al soma de las quinasas dependientes de calcio que conduce a la transcripción de genes iniciales de respuesta rápida y a la síntesis de mRNA relacionado con la plasticidad y de proteínas que son transportadas en las dendritas a través del sistema de transporte microtubular.

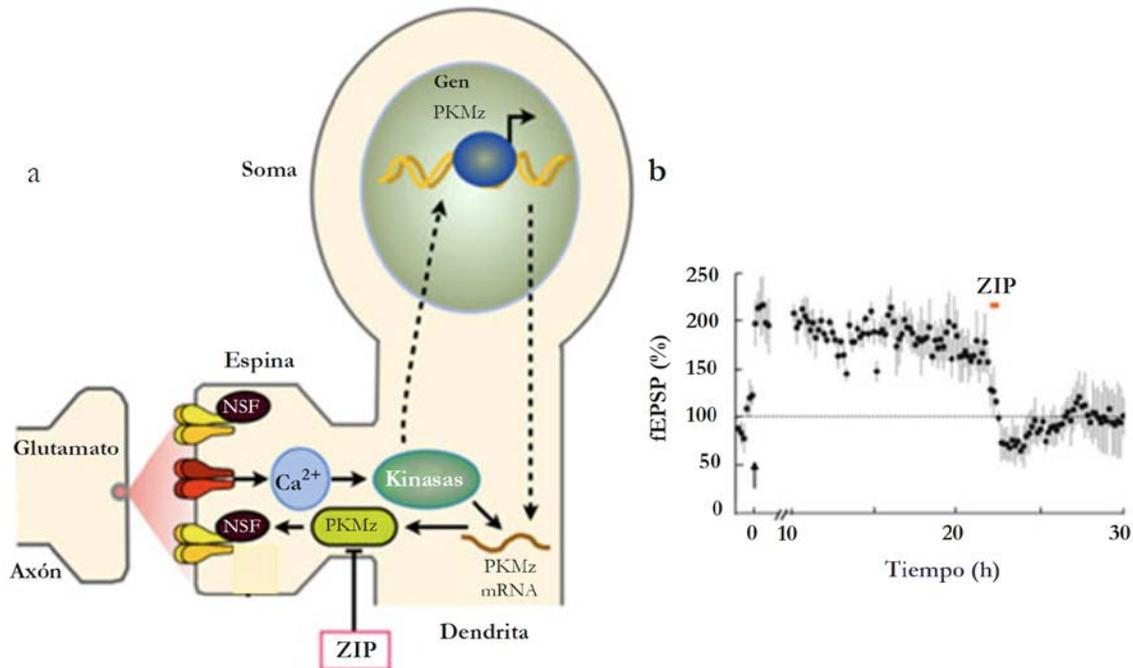


Figura 52 Tráfico postsináptico de los receptores AMPA que contribuye a la expresión de LTP.

(a) la activación del receptor NMDA conduce a la estabilización de los receptores que contienen GluA2 a través de la Ca^{2+} -mediada por estimulación de la síntesis local y nuclear (para la L-LTP) de PKM ζ . PKM ζ es necesaria para la estabilización de GluA2 en la membrana mediante una proteína accesoria NSF. El péptido inhibitorio ZIP bloquea de la unión de la PKM ζ a NSF, conduciendo a internalización de los receptores que contengan GluA2. (b) el ZIPinyectado in vivo en el giro dentado es capaz de revertir la LTP muchas horas después de su inducción. ZIP: Péptido inhibitorio Zeta (Bliss, 2016).

Es importante tener en cuenta que hay varias otras formas de plasticidad sináptica dependiente de actividad cerebral, en especial la Depresión a Largo Plazo (LTD). Otra forma de plasticidad sináptica, pulsos de plasticidad tiempo dependiente (STDP). Desde su descubrimiento, la LTP ha sido considerada como un modelo sináptico del aprendizaje y de la memoria. Es difícil concebir un mecanismo para almacenar información cerebral que no implique mecanismos similares a la LTP. La dificultad para demostrar que la LTP es el mecanismo por el cual se produce el aprendizaje y por el que se almacenan los recuerdos surge del hecho de que LTP es un fenómeno fisiológico, mientras que el aprendizaje es un fenómeno en red, requiriendo una coordinación de un gran número de células y todavía más de sinapsis.

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 et al., 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 tienen que estar presentes antes de los siete años de vida, y predomina el subtipo 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 gravedad del trastorno dependen del entorno en el que viva el sujeto. El DSM-5 (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.

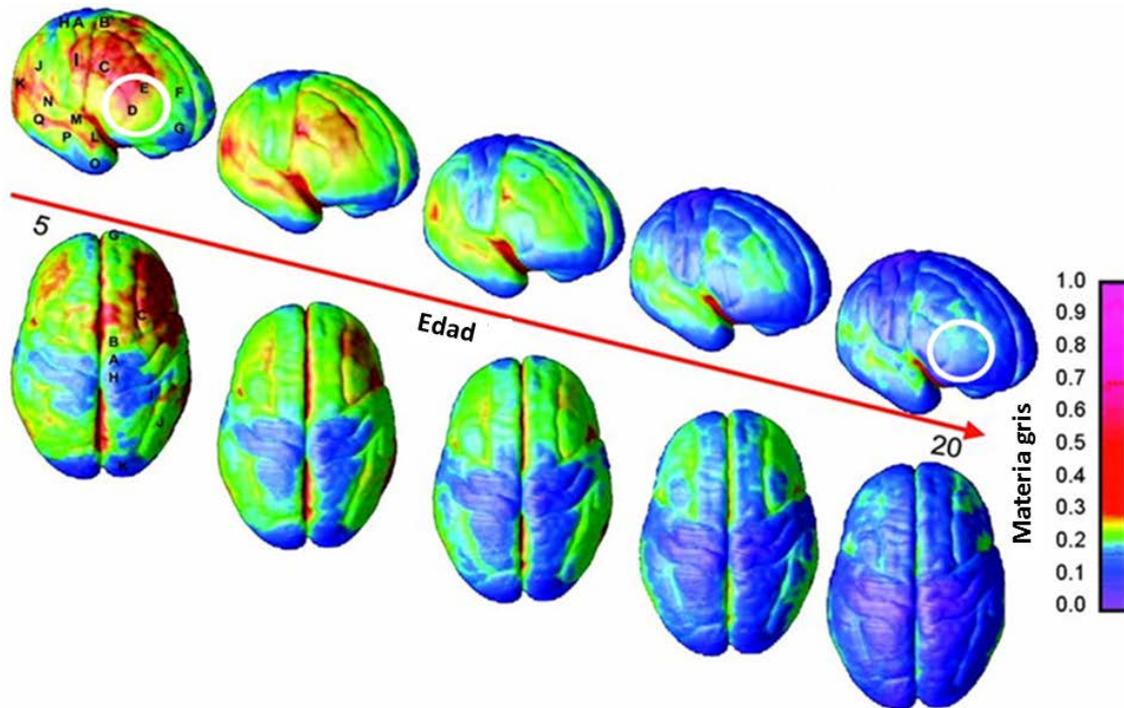


Figura 53 Mapeo de la maduración del cerebro mediante resonancia magnética funcional. Se ilustra el desarrollo del cerebro desde el periodo pre-escolar hasta la etapa de adulto joven. El color azul indica el estado de maduración completa. La corteza prefrontal (círculo blanco), que regula el razonamiento 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 identificadas como posibles nodos de las redes de la atención y la función cognitiva (Figura 5.2, Figura 5.3 y Figura 5.7).

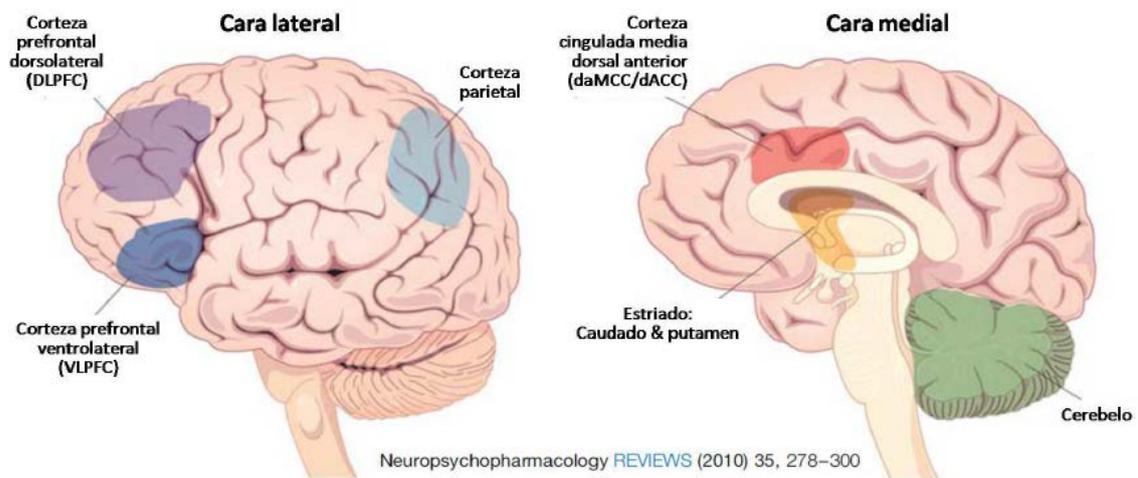


Figura 54 Estructuras cerebrales implicadas en el TDAH.

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.

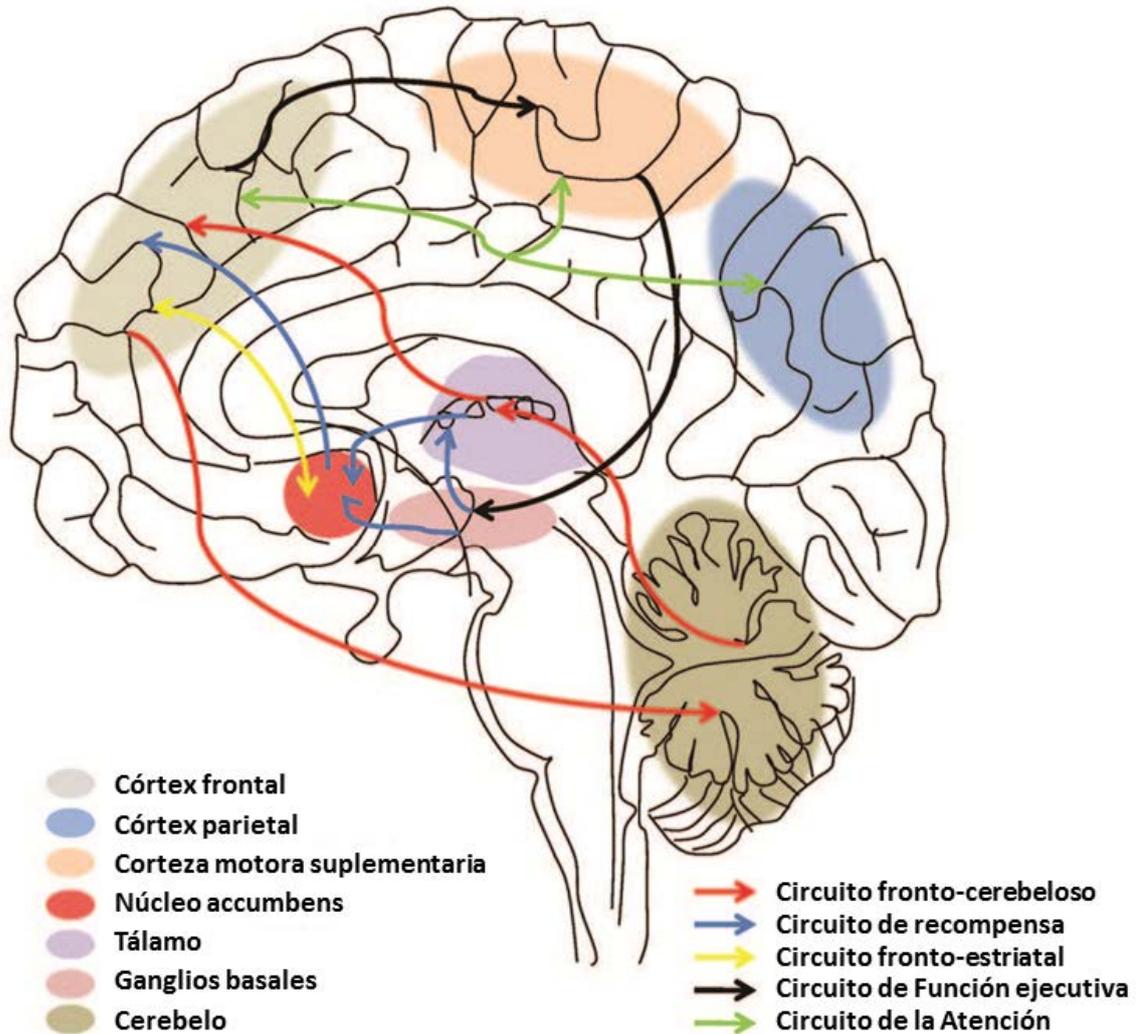


Figura 55 Representación esquemática de los circuitos funcionales implicados en la fisiopatología del TDAH.

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). Figura modificada de: (Purper-Ouakil et al., 2011).

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 disminuidos 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 MCC, la corteza prefrontal superior, y la corteza premotora (Zametkin et al., 1990).

La corteza prefrontal (pFC) permite las capacidades humanas esenciales para predecir acontecimientos futuros y preadaptarse a ellos. Estas capacidades descansan tanto sobre la estructura como sobre la dinámica de la pFC humana. Estructuralmente, la pFC, junto con la corteza de asociación posterior, es el nivel jerárquico superior de organización cortical, mapeando las redes neuronales que representan las acciones intencionadas complejas. Dinámicamente, el pFC es el nivel superior del ciclo de percepción-acción, el bucle circular de procesamiento a través de la corteza que, en la búsqueda de objetivos, hace de interfaz entre el organismo con su medio ambiente. En sus funciones de predicción y preadaptación, la pFC apoya funciones cognitivas que son críticas para la organización temporal del comportamiento futuro, incluyendo la planificación, el sistema atencional, la memoria de trabajo, toma de decisiones y control de errores. Estas funciones tienen una perspectiva futura común y se entrelazan dinámicamente en la acción dirigida a alcanzar un objetivo. Todas las funciones utilizan la misma infraestructura neural: una amplia gama de redes corticales ampliamente distribuidas, superpuestas e interactivas de memoria personal y conocimiento semántico, llamados cógnitos, que se forman por el refuerzo sináptico en la adquisición del aprendizaje y la memoria. De este depósito de memoria y conocimiento, que ocupa toda la corteza la pFC genera acciones intencionadas, dirigidas a un logro, que están preadaptadas a los acontecimientos futuros que se preveen (Fuster and Bressler, 2015).

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).

Cuando hemos decidido, con el objetivo de elegir el "mejor" resultado posible, Kurnianingsih y Mullette-Gillman localizan el locus neuronal de la transformación de valor a utilidad en la corteza cingulada media dorsoanterior (daMCC). La daMCC codifica la información específica necesaria para convertir el valor objetivo (cuenta) en valor subjetivo (valor o utilidad). Específicamente, la relación de activación cerebral en valor depende de las preferencias individuales, con pendientes positivas y negativas entre la población dependiendo de si la preferencia de cada individuo da lugar a aumento o disminución de la valoración. Para un determinado valor, la mayor activación de la daMCC se corresponde con una disminución de la valoración subjetiva, la desactivación con una mayor valoración subjetiva, y la no modulación de la activación con una valoración subjetiva no modulada. Es más, el análisis de la conectividad funcional identifican regiones del cerebro (conexión positiva con la convolución del cerebro frontal inferior) y conectividad negativa con el Núcleo accumbens a través de

información contextual que puede integrarse en la daMCC y permite salidas modular señales de valoración (Kurnianingsih and Mullette-Gillman, 2016).

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 negra, 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 giro 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 órbita-frontal (implicado en la elección de efectores salientes) (Tomasi and Volkow, 2012).

Entre las regiones también implicadas en el TDAH se incluyen el cerebelo (Tomasi and Volkow, 2012; Bledsoe et al., 2011), el surco temporal superior (Sasayama et al., 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 (Seeley et al., 2007; Menon and Uddin, 2010). 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 (López-Larson et al., 2012).

5.3.6 Modelo del TDAH.

Desde hace mucho tiempo se asumió que tanto el déficit de atención como la impulsividad en el TDAH subyace a un deficiente control jerárquico arriba abajo de las funciones ejecutivas. Sin embargo, la disfunción cognitiva de arriba abajo explica una proporción modesta del fenotipo TDAH mientras que cada vez más se observa la relevancia de la disregulación emocional. En conjunto, estos dos tipos de disfunción tienen el potencial de explicar la varianza fenotípica en pacientes diagnosticados de TDAH. La disregulación de arriba a abajo constituye un gradiente que se extiende sobre todo desde los procesos de control de arriba hacia abajo no emocional (es decir, las funciones ejecutivas frías, "cool") hasta los procesos de regulación principalmente con una base emocional (incluyen las funciones ejecutivas "calientes"). Por tanto las funciones ejecutivas "frías" regulan los procesos no emocionales y las funciones ejecutivas "calientes" regulan los procesos emocionales. La atención se centra en la posible distinción entre los procesos emocionales y los procesos no emocionales. Claramente, ambos procesos se influyen mutuamente. De manera, que cualquier tarea de regulación emocional contendrá procesos no emocionales, como mantener las instrucciones en línea en la memoria de trabajo y los procesos atencionales asociados. Clásicamente el TDAH se ha relacionado sobre todo con los procesos no emocionales, los trastornos que implican inestabilidad emocional como el trastorno de personalidad límite y antisocial están más cercanos de la segunda disfunción. En este modelo, los subtipos emocionales de TDAH se sitúan en niveles intermedios de este gradiente. Con base neuroanatómica, las gradaciones en el proceso "en frío" parecen estar relacionados con disfunción prefrontal, concretamente en la corteza prefrontal dorsolateral (dIPFC) y con la corteza cingulada anterior caudal (cACC); mientras que el procesamiento en "caliente" implica a la corteza orbitofrontal y a la corteza cingulada anterior rostral (rACC). Una distinción parecida entre los sistemas

relacionados con el procesamiento no emocional y procesamiento emocional es aplicable para los ganglios basales (BG) y los efectos neuromoduladores del sistema de dopamina. Petrovic y Castellanos sugirieron que estos dos sistemas pueden dividirse según si se procesa la información no-emocional relacionada con el medio ambiente exteroceptivo (asociado con circuitos regulatorios "fríos") o información emocional relacionada con el ambiente interoceptivo (asociado con circuitos regulatorios "calientes"). Este marco puede integrar al TDAH, los rasgos emocionales en el TDAH y al trastorno de personalidad límite y antisocial en un grupo de condiciones mentales relacionadas entre sí (Petrovic and Castellanos, 2016).

5.3.7 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.

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 i.e.: 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 α_{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 α_{2A} fortalece la conectividad funcional de las redes de la corteza prefrontal, mientras que el bloqueo de los receptores α_{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 en 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 et al., 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, 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 se centra 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 los niveles de monoaminas en el espacio sináptico, bloqueando los transportadores presinápticos de DA, 5HT 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).

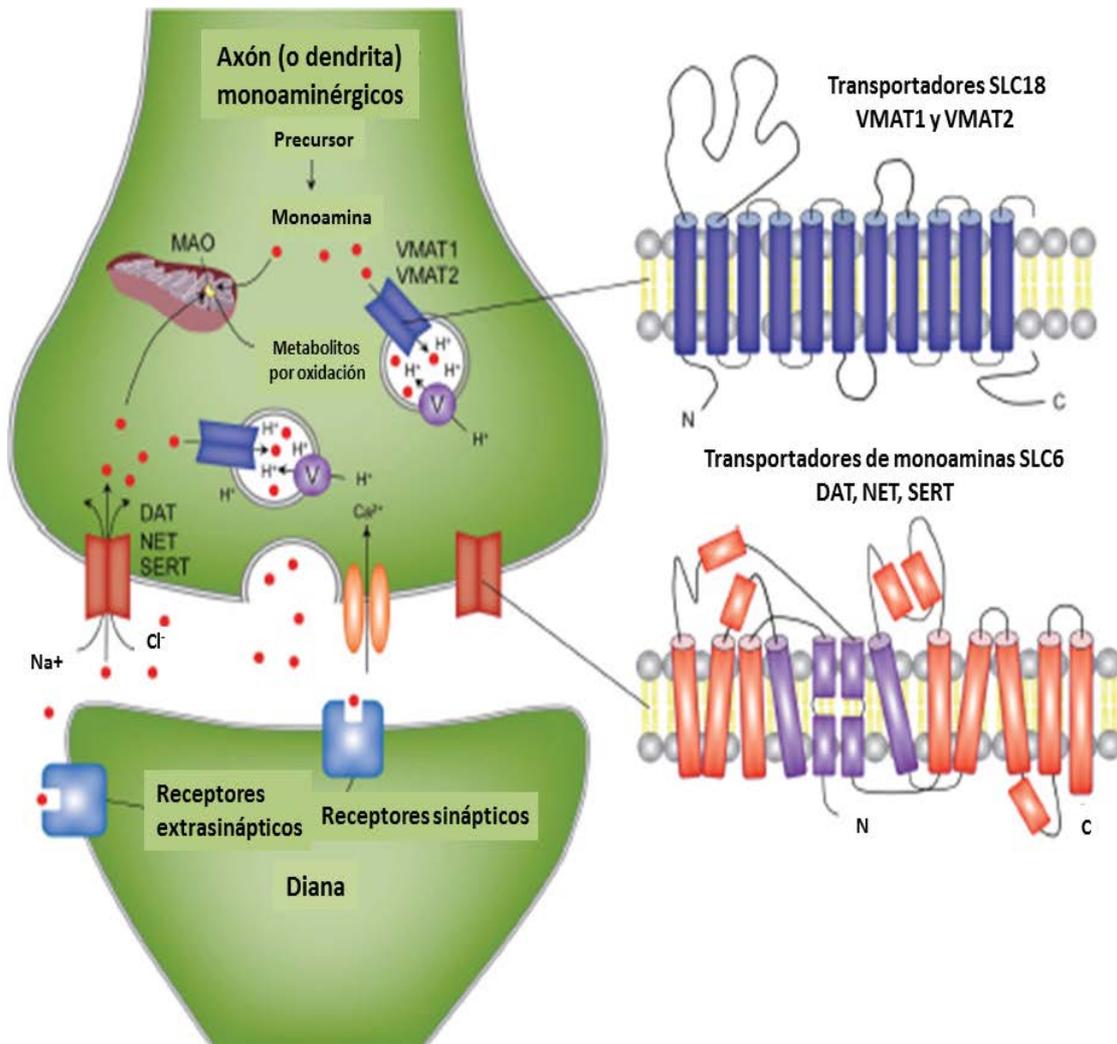


Figura 56 Transportadores solubles de monoaminas (SLC).

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 (5HT), 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 5HT (SERT); que se expresan en las dendritas y axones de sus respectivas neuronas monoaminérgicas utilizando el gradiente de sodio (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 (H^+) vesiculares de la adenosina trifosfatasa como fuente de energía para englobar DA, NE, o 5HT citoplasmática dentro de una vesícula sináptica. Estos dos grupos de transportadores tienen una estructura similar, pero diferenciada, con una topología de membrana con dominios α -helicoidales transmembrana, y con los dos dominios terminales, amino (dominio N) - y carboximetilcelulosa (dominio C) localizados intracelularmente. MAO: monoamino-oxidasa. 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 (Área Tegmental Ventral) al núcleo accumbens (Figura 5.7). 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).

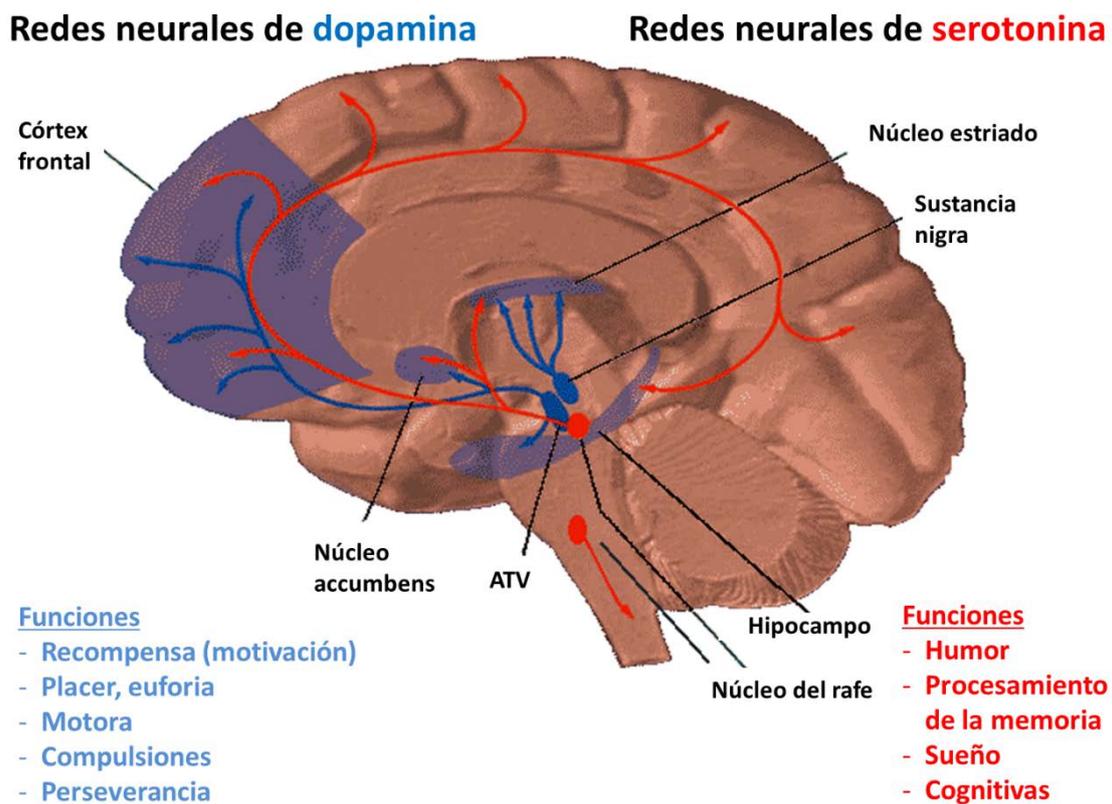


Figura 57 Redes cerebrales susceptibles a estimulantes y drogas de abuso. Las vías neurales de DA y 5HT son dos sistemas cerebrales susceptibles a las drogas de abuso. Modificado de NIDA (National Institute on Drug Abuse). ATV: área tegmental ventral.

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 5HT, 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 5HT. 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 influenciado 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 coeruleus 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 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).

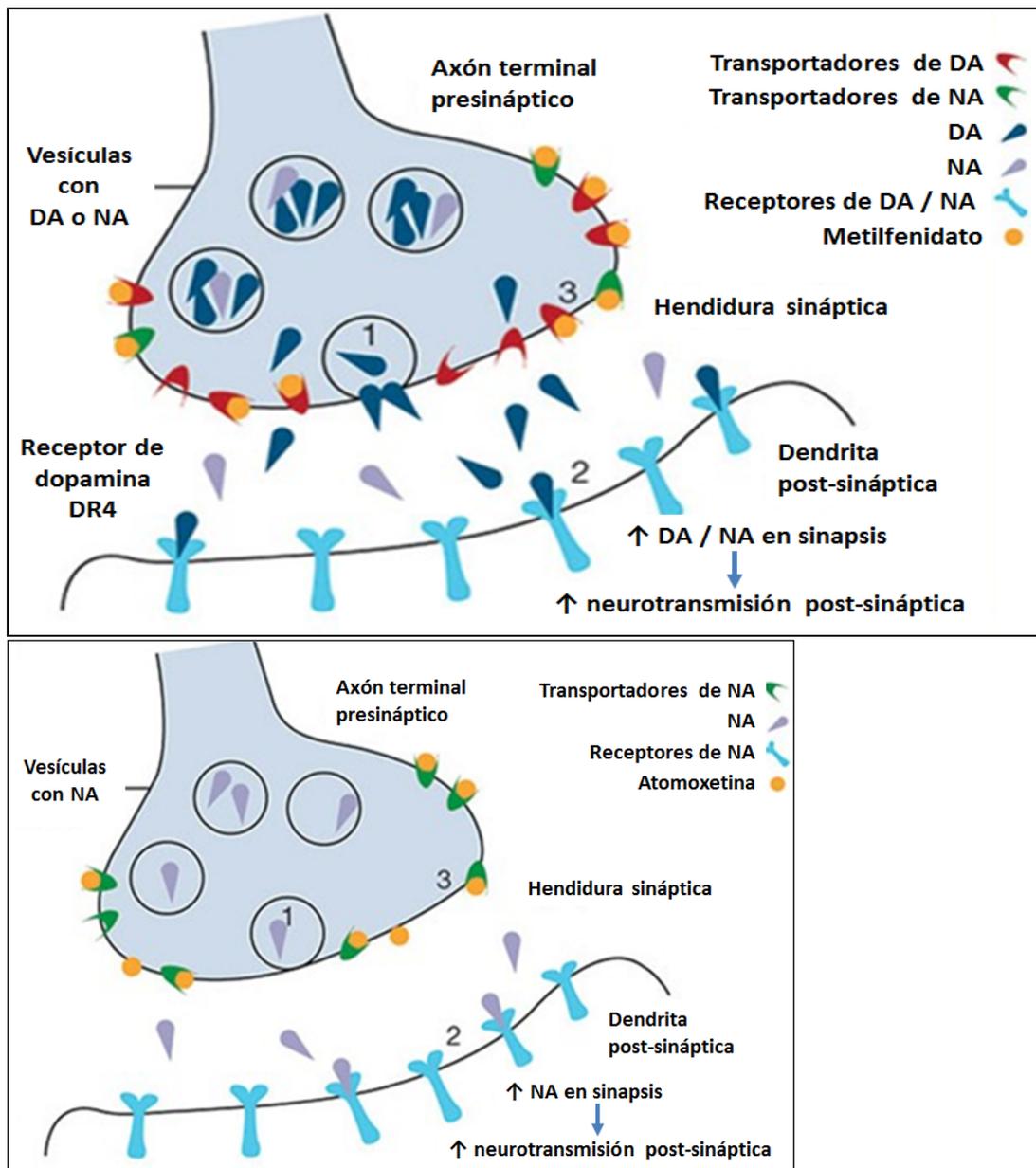


Figura5.8 Sitios de acción del metilfenidato y de atomoxetina.

Arriba. Metilfenidato. Las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas liberan DAo 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.

Debajo. Atomoxetina. 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 5.8). Por i.e., ambos fármacos modifican la inhibición de la respuesta, interviniendo por un mecanismo común sobre la corteza motora, mientras que actúan 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 córtex 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 α_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 5HT. 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 5HT causa depresión, pensamientos obsesivos y falta de control de los impulsos. Los fenómenos de abstinencia prolongada parecen contribuir significativamente a la recaída (Rothman et al., 2008).

Distintos estudios demuestran que la 5HT actúa a través de varios receptores cerebrales para lograr la modulación dopaminérgica en las 3 principales vías dopaminérgicas: mesoestriatal, mesolímbica y mesocortical (Esposito et al., 2008). Varios subtipos de receptores de 5HT facilitan la liberación de DA, mientras que el receptor 5HT_{2C} provoca un efecto inhibitorio de la 5HT 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 5HT, 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 D4 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 5HT1 y 5HT2.

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 5HIAA), los datos acerca de la 5HT pueden indicar tanto una actividad anormalmente más alta 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 5HT 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 5HT 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 5HT, en presencia o ausencia de agresividad (Halperin et al., 1997).

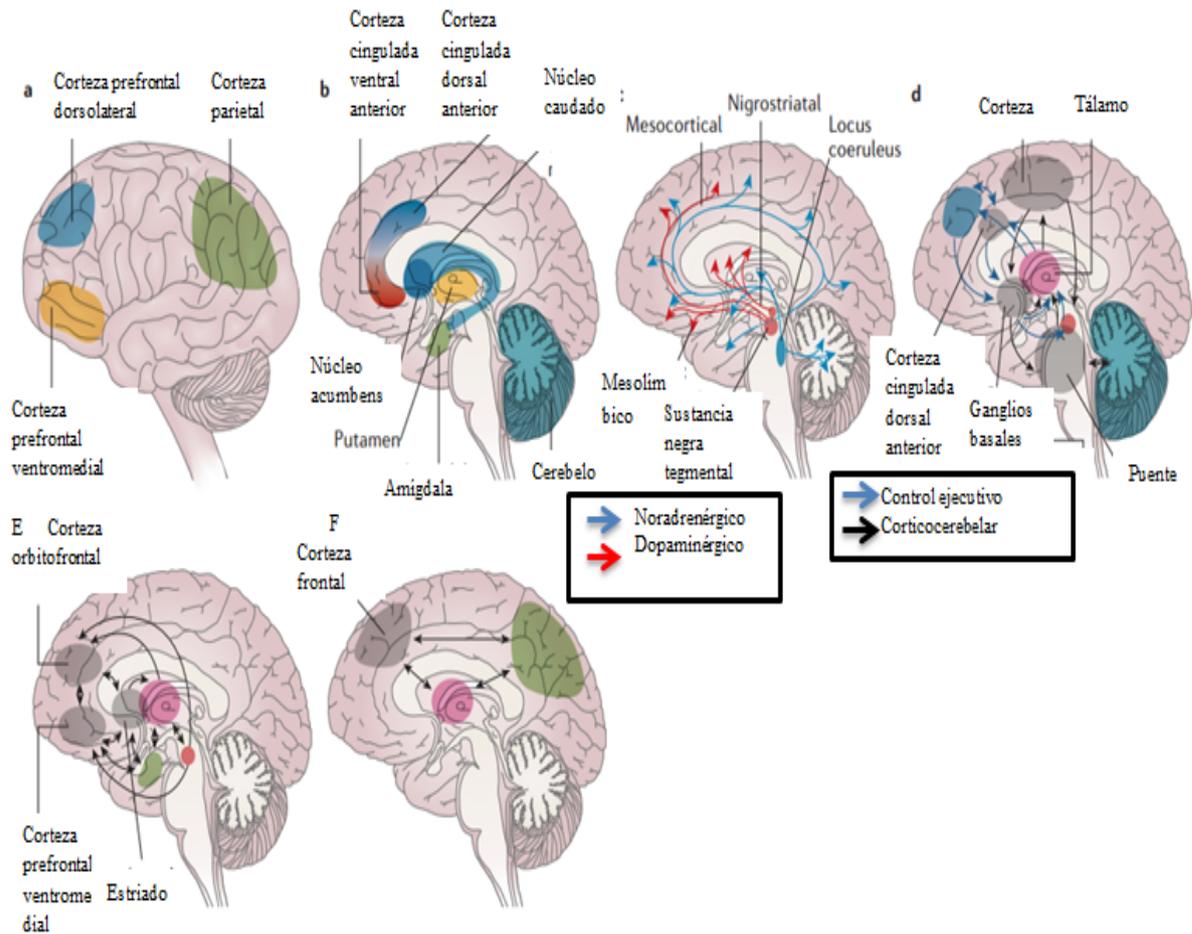


Figura 5.9 Mecanismos cerebrales en el TDAH.

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 Indoles.

El papel del aminoácido triptófano en la generación de 5-Hidroxi-triptamina (5HT) se ha ampliado en los últimos años 30 con el reconocimiento que su oxidación por indolamina-2, 3-dioxigenasa (IDO) resulta en la formación de quinurenina y de metabolitos que regulan la excitabilidad neuronal, el estado psiquiátrico, la actividad y equilibrio celular inmune y probablemente la implantación y el desarrollo de embriones (Stone, 2016).

La placenta es el origen fundamental de distintos metabolitos neuroactivos para el cerebro fetal, incluyendo entre ellos a la serotonina (Bonnin and Levitt, 2011). A pesar de su impacto en la síntesis de serotonina y dopamina, la disminución de las concentraciones sanguíneas de los aminoácidos aromáticos, como triptófano, tirosina y fenilalanina, en sangre, no parece contribuir a la expresión de los síntomas del TDAH (Bergwerff et al., 2016).

El aminoácido esencial triptófano no es sólo un precursor de la serotonina, sino que también se degrada hacia varios otros compuestos neuroactivos, tal y como se ha explicado anteriormente, incluyendo el ácido quinurénico, la 3-hidroxi-kinurenina y el ácido quinolínico. La síntesis de estos metabolitos es regulada por una cascada enzimática, conocida como la vía de la quinurenina, firmemente controlada por el sistema inmune. La disregulación de esta vía, dando lugar a hiper- o hipofunción de metabolitos activos, se asocia con otros desórdenes neurológicos y neurodegenerativos, así como con enfermedades psiquiátricas como depresión y esquizofrenia (Schwarcz et al., 2012).

El neuromodulador 5HT, cuyo precursor es el triptófano, se ha convertido en un importante foco de interés en el TDAH. En términos relativos, la excreción de su principal metabolito (5HIA) es a menudo más alta que para los metabolitos de DA y se relacionan negativamente con medidas de atención (Oades, 2002).

A pesar de encontrar niveles ligeramente elevados de triptófano, indicativos de una mayor disponibilidad de triptófano y/o de menor metabolización en niños TDAH, (Oades et al., 2010b) no encontraron diferencias entre grupos en el metabolito 5HIA o en la quinurenina (Oades et al., 2010b).

Aportaciones previas de nuestro Grupo de Trabajo inciden en la ausencia de modificaciones en la concentración basal sérica de triptófano en niños con TDAH, que además no se modifica tras el tratamiento con metilfenidato. Aportamos evidencia del importante predominio nocturno en la concentración de triptófano. Anotamos una tendencia a menor excreción de triptófano tras metilfenidato, y una menor excreción (no significativa) en presencia de SD.

Ya en 1981, Irwin reportaron niveles significativamente más bajos de triptófano total y unida a proteínas plasmáticas, con mayor porcentaje de triptófano libre en niños con hiperserotonemia con inteligencia normal y trastorno con déficit de atención en comparación con el grupo con niveles normales de serotonina. Como la concentración de Quinurenina fue diferente, concluyeron que la hiperserotoninemia no era consecuencia de un bloqueo de la vía de la quinurenina (Irwin et al. 1981).

La ausencia de un perfil metabólico predominante en el grupo TDAH no fue alterado por la medicación, pero llegó a ser regulado, en la medida en que la concentración de muchos aminoácidos apareció relacionada con la producción de quinurenina y con el índice de degradación de triptófano. Oades et al. concluyen que los metabolitos tóxicos no influyen en la función del CNS (central nervous system) en pacientes pediátricos con TDAH, o que alternativamente la fuente de energía para la producción de NAD como un metabolito de 3HK, estaba funcionando para los niños sanos, pero tenía algún tipo de restricción en el TDAH (Oades et al., 2010b).

Oades et al. propusieron que el proceso normal de reducción y poda neuronal y la sinaptogénesis en la infancia tardía (Huttenlocher and de Courten, 1987) funcionaba mejor en los niños sanos que en los niños TDAH. Esta observación apoya las descripciones acerca de la existencia de un proceso madurativo retardado en el TDAH (Shaw et al., 2007). La ausencia de diferencias en la concentración circulante de aminoácidos de cadena ramificada (isoleucina,

leucina y valina), entre los grupos TDAH sugiere que esos aminoácidos no ofrecen una fuente energética glial suplementaria en el TDAH ni en el grupo de niños con desarrollo normal.

Aunque no puede descartarse la hipótesis de un fallo en el aporte energético suplementario glial en pacientes con TDAH, un estudio muy reciente demuestra que en condiciones normales la respuesta metabólica neuronal al estímulo no depende de la producción y liberación astrocitaria de lactato inducida por la liberación de glutamato ni precisan de la captación neuronal de lactato. El estímulo incrementa la glicólisis neuronal autónoma, que va asociada a un incremento transitorio de NADH: NAD en citoplasma; tras el estímulo, probablemente las neuronas “exportan” lactato (Diaz-Garcia et al., 2017).

La influencia normalizadora invocada por el grupo de Oades, también ha sido puesta de manifiesto en otras áreas neuroendocrinas por nuestro propio grupo de trabajo; como por i.e. sobre las influencias sincronizadoras del metilfenidato de las ligeras modificaciones sobre la concentración de serotonina y de melatonina (Molina-Carballo et al., 2013).

Es conocida la interacción de la 5HT con el sistema DA en la aparición de la impulsividad (Oades, 2007), en la sensibilidad para expresar emociones (Sonuga-Barke et al., 2009) y en otros dominios funcionales del TDAH (Oades, 2008), puesto que en el desarrollo y en la diferenciación del SNC es crucial la influencia de los sistemas de 5HT (Bonnin and Levitt, 2011; Bonnin et al., 2007).

La deficiencia crónica de 5HT en la sinapsis puede desencadenar los síntomas del TDAH. Distintas investigaciones neuro-anatómicas sugieren que a través del circuito estriado-órbitofrontal la serotonina puede regular los dominios conductuales de la hiperactividad y la impulsividad en el TDAH. En modelos animales de hiperactividad se demuestra una íntima interacción entre la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica. Los inhibidores de la recaptación de serotonina, al igual que en mucha menor medida los medicamentos no estimulantes actúan sobre el sistema 5HT, siendo eficaces clínicamente, sus efectos secundarios más leves en pacientes sin riesgo de

adicción. La administración oral de l-triptófano, aminoácido precursor de la 5HT, alivia significativamente los síntomas de TDAH (Banerjee and Nandagopal, 2015). Por contra, ya en 1981, Irwin et al. hallaron una concentración significativamente más baja de triptófano total y unido a proteínas, con mayor porcentaje de triptófano libre en niños hiperserotonémicos con trastorno por déficit atencional e inteligencia normal sin ninguna diferencia la concentración plasmática de Kinureninas (Irwin et al., 1981).

El déficit de 5HT induce en adultos un fenotipo sintomático consistente en hiperactividad, interrupción de los patrones circadianos de comportamiento con supresión de la siesta vespertina, entendida ésta como un periodo de aumento del sueño durante la fase activa (Whitney et al., 2016); comportamientos todos ellos que están alterados en muchos trastornos psiquiátricos y en el TDAH (Evangelisti et al., 2017).

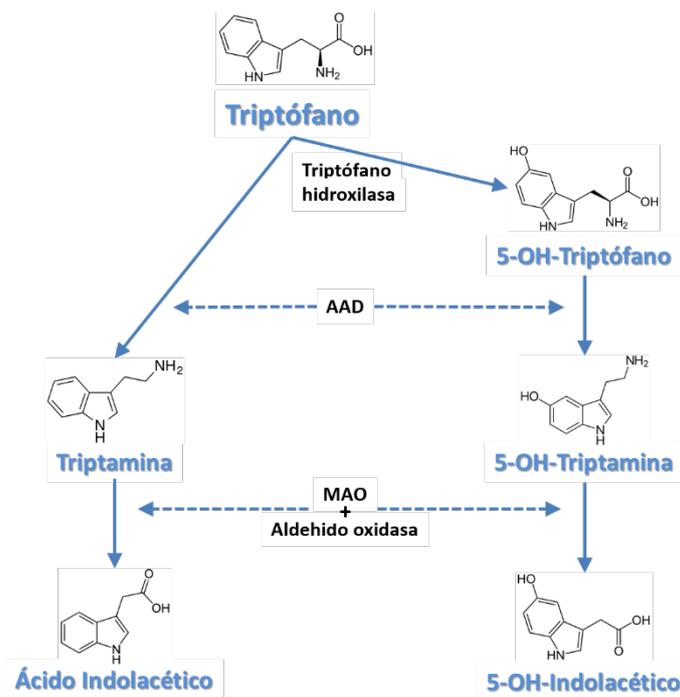


Figura 5.10 Biosíntesis de triptamina.

La triptamina habitualmente procede del aminoácido triptófano, siendo a su vez precursor de otros compuestos. Distintas sustituciones en su molécula dan lugar a un grupo de compuestos conocidos colectivamente como triptaminas, siendo la Triptamina el grupo funcional común a todas ellas. Incluye muchos compuestos biológicamente activos, incluyendo neurotransmisores y drogas psicodélicas. Las triptaminas más conocidas son la serotonina, y la melatonina, una hormona implicada en la regulación del ciclo sueño-vigilia. La actuación farmacológica sobre los receptores de aminas traza es una de las estrategias en investigación para el tratamiento del TDAH (Molina-Carballo et al., 2016).

5.4.1 Indoles y fármacos estimulantes: Triptamina.

En esencia, además de su uso para la síntesis de proteínas, el metabolismo de triptófano tiene dos destinos principales: el primero limitado aproximadamente el 3-10% de su biotransformación, que mantiene intacto el anillo indol, y genera la producción de mensajeros químicos como las indoleaminas 5HT, NAS y aMT y la triptamina como amina traza y sus derivados; y el otro uso, de mucho más volumen (aproximadamente el 90% o más), que rompe el anillo indol y genera por la vía de la quinurenina (VK), la síntesis de kinureninas, ácido nicotínico y de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺). La enzima limitante para la biosíntesis de la 5HT es el triptófano-hidroxilasa, TPH, que está activa en tejidos especializados: neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe mesencefálico; pinealocitos en la glándula pineal; y células sanguíneas.

Las aminas traza están presentes en los mamíferos en concentración muy baja, nanomolar, y pueden clasificarse en las derivadas de TRP (relacionadas con la 5HT) y las derivadas de fenilalanina y tirosina (relacionadas con las catecolaminas) y se cree que regulan la transmisión de las monoaminas.

La Triptamina es un alcaloide monoamínico. Contiene un anillo indol y es estructuralmente similar al triptófano, del que deriva el nombre. La Triptamina se encuentra en pequeñas cantidades en el cerebro de los mamíferos, con un recambio muy rápido y corta vida media se cree que desempeña un papel como neuromodulador o neurotransmisor (Jones, 1982). La Triptamina almacenada en las neuronas se libera mediante estímulos fisiológicos o farmacológicos, probablemente por exocitosis.

Las aminas biógenas clásicas, como la dopamina, norepinefrina, epinefrina, serotonina e histamina, son neurotransmisores que desempeñan un papel vital en la regulación de una amplia variedad de procesos neurofisiológicos, conductuales y cognitivos; como el control motor, afecto, motivación, aprendizaje y memoria. Las Aminas traza (TAs), como p-tiramina, tiramina m, β -feniletilamina, m-octopamina, s-octopamina, triptamina y sinefrina,

son un grupo de aminas endógenas presentes también en especies invertebradas (Berry, 2004).

Además de la vía de producción de indoleaminas, otra ruta metabólica del TRP que mantiene el anillo indol es la formación, por descarboxilación directa, de la triptamina, una de las aminas traza, cuyo significado fisiológico aún no se conoce por completo.

Los TAARs (Trace Amine-Associated Receptors) que se encuentran de modo generalizado en el cerebro de los mamíferos, predominantemente en la región de la amígdala, alcanzan una expresión muy alta en las poblaciones de neuronas no-monoaminérgicas que se localizan junto con neuronas monoaminérgicas (Zucchi et al., 2006), lo que implica que las aminas traza pueden ejercer una regulación mediada por GPCR (G-Protein-Coupled Receptors) de la neurotransmisión por monoaminas. Curiosamente, en la especie humana, los genes TAARs se localizan en el cromosoma 6, dentro de una región de ADN vinculada a la esquizofrenia y al trastorno bipolar (Lindemann et al., 2005). Estos receptores (TAAR1) que activan la adenilato ciclasa y cAMP por intermedio de una proteína G, desarrollan además un papel clave en la adicción a drogas (Palego et al., 2016).

En humanos se ha descrito una nueva familia de 15 receptores metabotrópicos acoplados a proteína G (GPCR), que tiene alta afinidad por las aminas traza como tiramina, octopamina, β -feniletilamina y triptamina. Estos receptores, llamados receptores de TA (Aminas Traza) (incluyendo TAAR 1, 2, 5, 6, 8 y 9), son diferentes de los receptores de las amina biógenas clásicas (los de 5HT, dopamina y norepinefrina) (Lindemann et al., 2005). Los TAARs se activan por el TAs, el grupo de aminas endógenas conocido a menudo como 'anfetaminas endógenas' debido a su capacidad para aumentar la liberación de monoaminas desde las vesículas sinápticas y bloquear los transportadores de monoamina presentes en la membrana plasmática. Como un segundo tipo de aminas endógenas, las TAs se solapan significativamente con las aminas biógenas clásicas en cuanto a estructura, metabolismo y localización subcelular.

Los agonistas más potentes del receptor TA1 son tiramina y β -feniletilamina, mientras que el receptor TA2 es activado por la β -feniletilamina y,

en alguna medida, por triptamina (Borowsky et al., 2001). Los receptores de amina traza también son activados por los psicofármacos como anfetaminas, 3, 4-metilenedioximetanfetamina, N,N-dimetiltriptamina y dietilamida del ácido lisérgico (Burchett and Hicks, 2006). TAAR1 pertenece a una familia de receptores acoplados a proteína G codificada por nueve genes TAAR de tres subfamilias distintas.

El sitio de unión de triptamina es específico y no es debido a la unión residual de monoaminoxidasa (van Nguyen et al., 1989). El *Clostridium sporogenes* es capaz de producir Triptamina por descarboxilación del triptófano, un atributo sumamente raro entre las bacterias. Se han identificado y caracterizado dos decarboxilasas del TRP en bacterias intestinales del filo Firmicutes. En el proyecto del microbioma humano se ha demostrado que al menos el 10% de humanos alberga en su microbioma intestinal como mínimo una bacteria capaz de descarboxilar el triptófano. Estas bacterias son capaces de aumentar la producción intestinal de Triptamina (Jeffery et al., 2012).

La Triptamina es un neurotransmisor β -arilamina, que como amina traza presente en baja concentración en el cerebro es un ligando para los receptores asociados a aminas traza (TAARs) que potencia la inhibición celular mediada por serotonina (Zucchi et al., 2006) y también como ligando del receptor sigma-2 (Fontanilla et al., 2009). Por otra parte, la triptamina se une a las células enterocromafines induciendo la liberación de serotonina, que juega un papel crucial como molécula de señalización en el sistema nervioso entérico (Mayer, 2011).

La única vía de síntesis cerebral de triptamina es por descarboxilación directa del L-triptófano por acción de la enzima aminoácido aromático decarboxilasa (AAD). Tras la ingesta de L-triptófano aumenta la concentración de triptamina de cerebro, incremento que es mayor con la administración conjunta de un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (Khan and Nawaz, 2016).

Puesto que la Triptamina, y derivados como la dimetilriptamina, se encuentran y actúan como neuromoduladores en el SNC de los mamíferos (Khan and Nawaz, 2016; Pei et al., 2016), en la evolución de los organismos vivos los derivados indólicos y sus metabolitos, ejercen una función pivotal en el desarrollo, respuesta a las variaciones de luz y medio ambiente, y defensa contra virus, bacterias, parásitos y sustancias tóxicas. Ya en 1972 se sugirió que los cambios en el metabolismo de las indoleaminas podían participar en la etiología de la depresión, puesto la administración de triptófano, como aminoácido precursor de las indoleaminas, con o sin un inhibidor de la MAO era eficaz como antidepresivo (Coppen, 1972). En aquel entonces se hipotetizó que la Triptamina podría ser un neuromodulador (Coppen, 1972), quizá por contrarrestar la actividad de la serotonina y que, por lo tanto, participaría en la regulación del ánimo, emociones, sueño y apetito; las conocidas funciones primordiales de la 5HT.

La Triptamina ejerce un leve efecto excitador, que resulta intensamente aumentado por la inhibición de la MAO (Jones, 1982). En esquizofrénicos se observó una mayor excreción de triptamina en orina, y de su principal metabolito (Ácido Indol-3-Acético, AIA) atribuida a una baja actividad MAO (Sullivan et al., 1980), en correlación positiva con la gravedad de la psicosis (Herkert and Keup, 1969). Por el contrario, en pacientes deprimidos, hay una menor excreción urinaria de triptamina, aunque sin alteración simultánea en la excreción de AIA. Además se ha visto que, la administración intravenosa de triptamina no tiene efecto antidepresivo (Coppen, 1972). Los pacientes con Parkinson también pueden excretar cantidades anormales de triptamina (Khan and Nawaz, 2016).

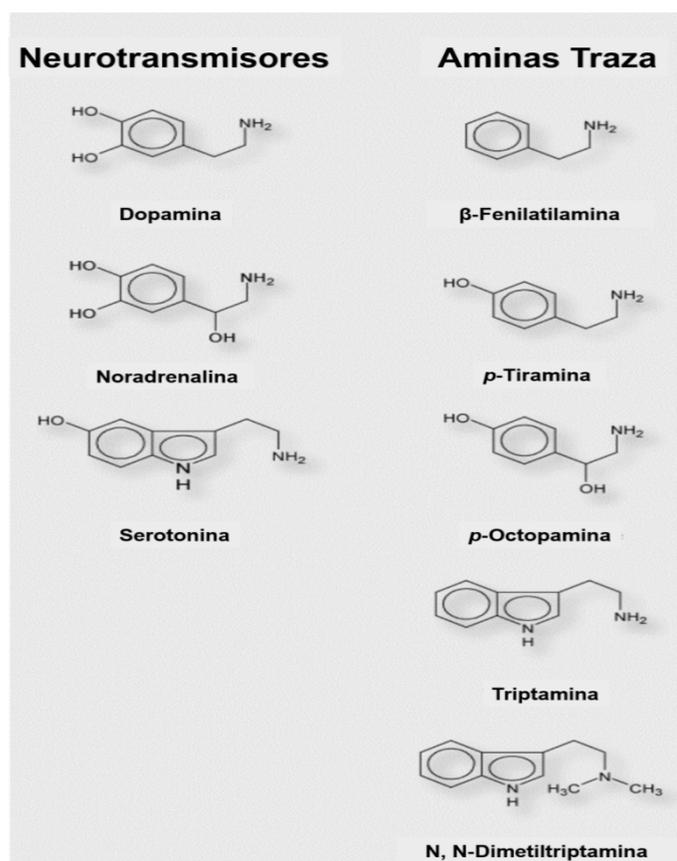


Figura58 Estructura de la aminas biógenas en los mamíferos.

Todas las minas traza son catabolizadas a metabolitos inactivos mediante la monoaminoxidasa A o B. Burchett SA, Hicks TP. Prog Neurobiol 2006;79: 223-246.

En humanos sanos, la concentración urinaria de AIA aumenta progresivamente durante el día y disminuye durante el sueño nocturno, pero no disminuye cuando los sujetos están despiertos, indicando que el estado conductual (vigilia/sueño) influye en mayor medida que la variación circadiana en la excreción urinaria de AIA. En cambio, la excreción de triptamina aumenta progresivamente durante el día y continúa aumentando durante el sueño nocturno, aunque el sueño disminuye el metabolismo de la triptamina (Radulovacki et al., 1983), porque el sueño parece inducir una menor actividad MAO-A periférica. En humanos hay una conversión selectiva de triptamina a Triptofol por MAO-A (Yu et al., 2003). El Triptofol, una auxina presente en plantas, es el principal metabolito formado de triptamina en microsomas

hepáticos humanos en presencia de NADPH, mientras que el Indol-3-acetaldehído en ausencia de NADPH. La MAO-A es una enzima mitocondrial que degrada las catecolaminas, como la dopamina, y está regulada por distintos componentes del reloj circadiano (Hampp et al., 2008), de modo diferente dependiendo del tipo de células, indicando la presencia de factores específicos celulares, y en clara sugerencia de que los componentes del reloj circadiano pueden influir en comportamientos relacionados con el estado de ánimo y en el metabolismo de la dopamina (Hampp and Albrecht, 2008).

Una amplia gama de funciones fisiológicas y patológicas están mediadas por el receptor de aril hidrocarburo (AhR) sugiriendo la existencia de ligando(s) endógeno de AhR.

Concentraciones fisiológicas de Triptamina inducen la transcripción del citocromo P4501A1 a través de un mecanismo dependiente de AhR, que incluye además la presencia de un sistema monoamino oxidasa funcionante. Por tanto, la Triptamina actúa como un proligando AhR, posiblemente convirtiendo un ligando a poseer una alta afinidad por el AhR (Vikstrom Bergander et al., 2012). La Triptamina puede favorecer el acoplamiento de las transmisiones dopaminérgicas y serotoninérgicas cerebrales (Juorio and Paterson, 1990; Mousseau, 1993).

La dopamina y noradrenalina a través de influencias neuromoduladoras sobre circuitos fronto-estriato-cerebelosa, juegan importantes roles en funciones ejecutivas de alto nivel; y en el TDAH la modulación de dichos circuitos están deterioradas.

La teoría prevalente en la patogenia del TDAH implica la presencia de una disfunción dopaminérgica, y explica que los psicoestimulantes sean los fármacos de mayor uso. También participan las alteraciones en la transmisión noradrenérgica, específicamente en el red que une el Córtez prefrontal (PFC) con el núcleo del Locus coeruleus (LC), y explican el uso de la Atomoxetina (inhibidor de la recaptación de norepinefrina) y de la Guanfacina (agonista del receptor noradrenérgico α -2) como únicos fármacos no-psicoestimulantes aprobados para el tratamiento. Los mecanismos corticales prefrontales y subcorticales precisos por los que estos agentes ejercen sus efectos

terapéuticos no son completamente conocidos. En el TDAH se ha observado tanto hiper- como hipo-actividad de las proyecciones que unen LC-PFC (Del Campo et al., 2011). Por otro lado, la presencia de un impulso excitador desde la PFC hacia el LC es importante en la modulación de la actividad de las neuronas del LC, puesto que posteriormente regula el tono de la vía noradrenérgica LC-PFC. Determinar si las neuronas del PFC activan o inhiben a las células noradrenérgicas del LC tiene un gran interés dada la frecuente comorbilidad entre TDAH y Depresión (Eyre et al., 2017).

Los comportamientos de tipo depresivo, pueden derivar de la supresión de la transmisión serotoninérgica en la vía núcleo del rafe (RN) – corteza prefrontal (PFC). Al mismo tiempo, trastornos con características TDAH son el resultado de la deficiente transmisión noradrenérgica en la vía locus coeruleus (LC)-PFC (Pineda et al., 2014), y el incremento de la activación de los receptores presinápticos, específicamente 5HT_{1A} en el RN y los α _{2A} adrenérgicos en el LC pueden contribuir a las deficiencias de monoaminas observadas en el TDAH.

La Galanina es un péptido bioactivo omnipresente en el cerebro de los mamíferos con un amplio espectro de acciones neurofisiológicas y neuroconductuales (Lang et al., 2015). Específicamente, la Galanina es un potente modulador de todos los tipos de transmisión monoaminérgicos (Picciotto et al., 2010), y su coexistencia junto con Serotonina y Norepinefrina sugiere que puede regular conductas dependientes de monoamina (Medel-Matus et al., 2017).

En nuestro estudio, y aún sin diferencias significativas hay mayor concentración de Triptamina en el Grupo Control (28.57 ± 11.06 vs 26.61 ± 8.46 ng/ml, en la medición matutina) y siempre con una mayor concentración nocturna (34.90 ± 9.27 en GC vs 32.65 ± 11.38 en el grupo TDAH), con diferencias altamente significativas entre el día y la noche ($z = 4.6$, $p < 0.0001$). Este perfil no se ve modificado por el metilfenidato ni por la presencia de síntomas depresivos.

Respecto de la excreción urinaria nocturna de triptamina, la excreción basal en el Grupo TDAH es muy similar a la observada en el Grupo Control. En

el Grupo TDAH el tratamiento con metilfenidato provoca un descenso en la excreción nocturna de Triptamina (0.55 ± 0.33 vs 0.38 ± 0.20 ng/mgCr;), con diferencias significativas ($z = 2.47$, $p = 0.01$), y con un perfil similar por Subgrupos TDAH o por Síntomas Depresivos.

Nuestros datos en niños son concordantes con datos previos en adultos sanos (Radulovacki et al., 1983) acerca del incremento de Triptamina conforme avanza el día, siendo interesante remarcar que, aunque sin diferencias significativas, la concentración sérica es mayor en el GC. Y además, aunque el metilfenidato no induce modificación de la concentración sérica sí provoca un descenso significativo en la excreción nocturna.

Nuestros niños con TDAH tienen una ligera menor concentración matutina de serotonina, con un perfil día/noche diferente al observado en el grupo control debido al predominio de la concentración nocturna. El metilfenidato no produjo cambios significativos en este perfil. Llegamos a la conclusión de que el tratamiento crónico con metilfenidato de liberación prolongada induce cambios sutiles en las fluctuaciones diarias y en las concentraciones de serotonina y melatonina, contribuyendo estas a la mejoría clínica observada. Por otro lado, la mejoría en las puntuaciones del CDI no se relacionó con un aumento en la concentración matutina de serotonina (Molina-Carballo et al., 2013).

Una leche de fórmula para lactantes que altere la microbiota presente en el colón y que conduzca a una mayor producción de triptamina, por derivación del metabolismo del triptófano-serotonina, puede conllevar una mayor concentración de histamina y un aumento del riesgo de alergias en lactantes (Saraf et al., 2017). El L-triptófano y sus derivados triptamina, 5-OH-L-triptófano, serotonina y ácido indol-3-propiónico son inhibidores potentes del sistema de transporte de aminoácidos PAT1 (Metzner et al., 2005), que participan en el transporte de l-prolina y de l-alanina, glicina, taurina, d-serina, GABA, y muchos otros compuestos y fármacos con ellos relacionados.

De hecho, en el microbioma intestinal de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) predomina el Firmicutes (Jeffery et al 2012), el filo del que derivan las decarboxilasas, planteando la cuestión de si la producción bacteriana de triptamina juega un papel en la patogénesis del EII.

Los compuestos indólicos originados por el metabolismo del TRP son biológicamente activos y alcanzan un gran impacto en distintas funciones vitales. De hecho, además de integrar la estructura química del neurotransmisor 5HT y, en consecuencia, en las moléculas de N-acetil-serotonina (NAS) y MT (Melatonina) en animales y humanos, el anillo indol del TRP puede transformarse en compuestos bioactivos también por las plantas: por e.i., la hormona vegetal ácido indol-3-acético (AIA) o auxina, los indolil glucosinolatos que participan en los mecanismos de defensa (Normanly, 2010) y el alcaloide indol y alucinógeno natural, dimetilriptamina. En concreto, la hormona vegetal auxina producida en una vía específica del metabolismo del TRP en plantas participan en la fotopercepción y desarrollo de las plantas. También las indoleaminas como 5HT (Ramakrishna et al., 2011) y la MT (Shi et al., 2016) tienen importantes funciones en las plantas.

5.4.2 Indoles y eje cerebro-entérico: Ácido Indoleacético.

Algunos microbios han evolucionado conjuntamente con los seres humanos y desempeñan un papel crucial en nuestra fisiología y metabolismo. Acerca de la interacción de la microbiota con los seres humanos conocemos (Rook et al., 2017):

- Los vertebrados son ecosistemas y la microbiota (grandes comunidades de microorganismos) y sus productos metabólicos influyen en el desarrollo y la función de la mayoría, probablemente de todos los sistemas orgánicos.
- Tenemos la posibilidad de desarrollar intervenciones para colocar una microbiota adecuada en su lugar adecuado y así definir distintas vías metabólicas y modular el sistema inmunológico.
- Los seres humanos evolucionaron conjuntamente con la microbiota y con organismos que pudieron persistir en pequeños grupos de cazadores y recolectores (infecciones previas) e incorporarse sus genes (por transferencia horizontal) desde el medioambiente natural.

Las infecciones son más recientes.

- Los estilos de vida actuales reducen la exposición microbiana y éste es probablemente, un factor en la mayor prevalencia de trastornos de la inmunoregulación (alergias, autoinmunidad, enfermedad inflamatoria intestinal) y de enfermedades asociadas a la inflamación subclínica persistente.
- La microbiota influye en el metabolismo y la extracción de energía de los alimentos, y determina la susceptibilidad a la obesidad y al síndrome metabólico, además de influir en el metabolismo y la reabsorción de esteroides sexuales que modulan distintos aspectos de la plasticidad vital para lograr la adaptación al entorno y por tanto la supervivencia a lo largo de la historia.
- En modelos animales, la microbiota tiene potentes efectos en las respuestas cognitivas y al estrés (el denominado eje cerebro-intestinal). Múltiples evidencias sugieren que lo mismo ocurre en los seres humanos.

El factor de transcripción NFIL3, un factor de transcripción básico de leucina expresado en distintos tipos de células inmunes que controla las funciones del sistema inmunológico de modo específico para cada tipo de célula, es una conexión molecular esencial entre la microbiota, el reloj circadiano y el metabolismo del huésped (Wang et al., 2017). En las células epiteliales intestinales la transcripción NFIL3 sigue una oscilación circadiana, con una amplitud que es controlada por la microbiota a través de: a) las células linfoides innatas del grupo 3, b) el factor STAT3 (señal y activador de transcripción 3) y c) del reloj circadiano presente en la célula epitelial. De esta manera, el NFIL3 controla la expresión de un programa metabólico que regula la absorción de los lípidos y su exportación por las células epiteliales intestinales. La sincronización del metabolismo con el reloj circadiano acopla las vías metabólicas (cuya activación requiere un alto gasto energético) con la disponibilidad de los sustratos alimenticios necesarios, para así optimizar la utilización de la energía. Las pequeñas células epiteliales intestinales expresan NFIL3, y esta expresión está muy reducida en ratones no colonizados por gérmenes. En este mecanismo de sincronización el factor de transcripción STAT3 (transductor de la señal y

activador de transcripción 3) es un elemento clave en la respuesta desencadenada por la activación del receptor de IL22 (Wang et al., 2017). Muchas vías metabólicas están sincronizadas con los ciclos de luz-oscuridad por intermediación del reloj circadiano. El reloj circadiano de los mamíferos es un entramado de factores de transcripción, presentes en todas las células del cuerpo, que regula las oscilaciones rítmicas de la expresión génica con un ciclo de ~ 24 horas.

El Ácido Indol-3-Acético (AIA) pertenece al grupo de fitohormonas denominadas Auxinas. Por lo general, el AIA se considera ser la auxina natural más abundante e importante. El AIA ejerce un papel fundamental en la regulación de numerosos aspectos del desarrollo y crecimiento de las plantas. Tanto es así, que una aminotransferasa aromática (At1g80360) es clave en la conversión de ácido indol-3-pirúvico a TRP como un mecanismo homeostático del AIA en plántulas jóvenes de *Arabidopsis* (Pieck et al., 2015), un género de plantas herbáceas, objeto de intenso estudio en época reciente como modelo para la investigación fitobiológica. Si bien el AIA puede ser sintetizado por múltiples vías en plantas, también puede producirse en distintos tejidos de los mamíferos, y en el intestino por las bacterias entéricas, incluyendo al *Clostridium bartlettii*.

El AIA es un producto de degradación del triptófano, en su mayor parte por la acción de las bacterias en el intestino de los mamíferos, aunque hay una parte de producción endógena en tejidos. Es generado por la descarboxilación de la triptamina o por la desaminación oxidativa del triptófano. Se encuentra en orina en concentraciones bajas, habiéndose observado una elevada excreción urinaria en pacientes con fenilcetonuria (Weissbach et al., 1959). Se han publicado distintos métodos para la cuantificación de indoles en plasma humano, e.i. por LC-MS (Danaceau et al., 2003).

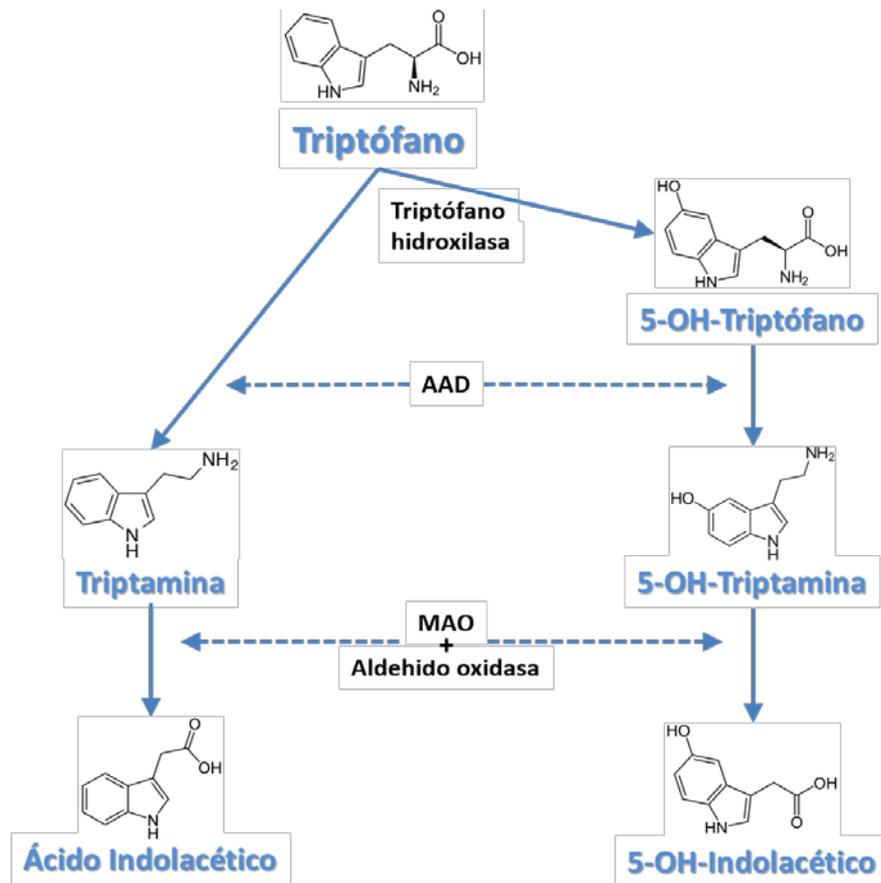


Figura59 Formación enzimática y degradación de las indoleaminas.

5 aumenta la supervivencia de los fibroblastos de la enfermedad mitocondrial incluso en presencia de inhibición de la fosforilación oxidativa o de la cadena de transporte de electrones. La mejora de la producción de ATP es una vía indirecta de protección antioxidante (Matsushashi et al., 2017; Suzuki et al., 2015).

En nuestros pacientes TDAH, la concentración basal matutina de Ácido Indoleacético es muy superior ($z= 5.03$, $p < 0.0001$) en presencia (13.37 ± 13.32) vs ausencia (4.19 ± 1.08 ng/ml) de Síntomas Depresivos. Por otro lado, la concentración basal matutina de Ácido Indoleacético es claramente superior ($z= 4.69$, $p < 0.0001$) a la concentración nocturna en presencia de síntomas depresivos y antes del tratamiento. El tratamiento con metilfenidato provoca un descenso de un 50% de la concentración en el Subgrupo TDAH con SD ($z= 3.49$, $p < 0.0005$), hasta prácticamente igualarla con el resto de mediciones, con desaparición añadida de la elevada variabilidad de los datos. En cambio, no hay diferencias en la concentración nocturna que además no se altera tras el periodo de tratamiento. Con la limitación de datos del grupo PDA, estos datos son aplicables solo al Subgrupo PHI/TC con SD.

A diferencia de lo observado para la Triptamina, en el Subgrupo PHI/TC antes y después del tratamiento es mayor la concentración matutina de AIA, sin alcanzar la significación estadística. En cambio, en el Subgrupo PDA hay un predominio (también no significativo) de la concentración vespertina que se mantiene después del tratamiento.

En orina, no hay diferencias en la excreción nocturna de Ácido Indoleacético entre los GC y TDAH. En el Grupo y Subgrupos TDAH no hay diferencias en la excreción de Ácido Indoleacético inducidas por el tratamiento con Metilfenidato o en función de la presencia de Síntomas Depresivos. Únicamente se aprecia un ligero descenso en la excreción de Ácido Indoleacético tras el periodo de tratamiento (12.37 ± 7.31 vs 10.61 ± 5.79 ng/mgCr), con un perfil equiparable para los dos Subgrupos TDAH y tanto en ausencia como presencia de SD.

5.4.3 Indoles y eje cerebro-entérico: Ácido Indolpropiónico.

Al igual que el AIA, el indol-3-propiónico (IPA), es una Auxina presente en la naturaleza. Aunque como hemos indicado previamente las auxinas son un grupo de fitohormonas que actúan como reguladoras del crecimiento vegetal, su síntesis se ha identificado en diversos organismos, y casi siempre está relacionada con etapas de intenso crecimiento. La especie humana es capaz de sintetizar un elevado número de auxinas.

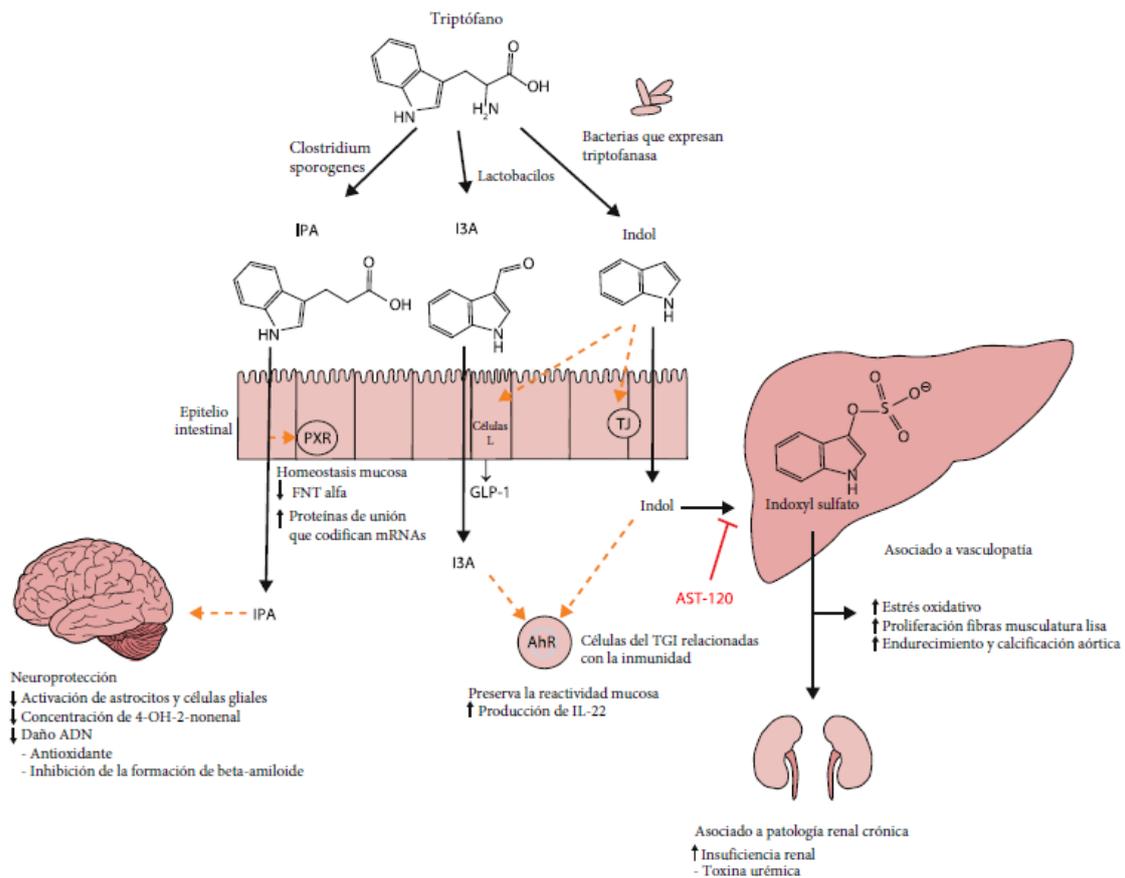


Figura61 Biosíntesis bacteriana de indol y de algunos de sus derivados a partir del triptófano.

Producen indol a partir del triptófano las bacterias que expresan triptofanasa (Zhang and Davies, 2016). Así, el *Clostridium sporogenes* metaboliza indol hacia ácido 3-indolpropiónico (IPA) (Poeggeler et al., 1999), un potente antioxidante que ejerce neuroprotección por eliminar radicales hidroxil. En el intestino, el IPA se une a los receptores de pregnano X (PXR) presentes en las células intestinales, facilitando la homeostasis de la mucosa y la función de barrera (Venkatesh et al., 2014). Tras su absorción intestinal y distribución cerebral, el IPA ejerce un efecto neuroprotector contra la isquemia cerebral (Hwang et al., 2009). Las especies de *Lactobacillus* metabolizan el triptófano hacia indol-3-aldehído (I3A) que se une al receptor AhR en las células inmunitarias intestinales, aumentando la producción de interleucina-22 (IL22) (Zhang and Davies, 2016).

El propio Indol tiene las propiedades secretagogas del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) en las células L intestinales, y además es un ligando del AhR. El Indol puede sufrir metabolización hepática hacia indoxil sulfato, un compuesto tóxico a altas concentraciones puesto que se ha asociado a enfermedad vascular y disfunción renal (Wikoff et al., 2009). Distintos polifenoles son capaces de activar el receptor AhR (Mohammadi-Bardbori et al., 2012). La investigación sobre la participación de la microbiota intestinal en el TDAH es reciente, disponiéndose de evidencias acerca de la asociación del TDAH con alteraciones inmunes y desbalance pro- y antioxidante. Estas aportaciones abren una vía al estudio de la utilidad de los suplementos nutricionales como antioxidantes o inmunomoduladores en el tratamiento del TDAH (Verlaet et al., 2017).

En el desarrollo del intestino y del sistema linfóide, testículo, sistema neuroendocrino, esqueleto, riñones, sistema cardiovascular y cerebro, intervienen ácidos grasos de cadena corta, peptidoglicanos, endotoxinas, antígeno polisacárido del *Bacteroides fragilis*, metabolitos del triptófano y otros mediadores neuroquímicos (noradrenalina, dopamina y acetilcolina), además de componentes desconocidos del metaboloma microbiano (Rook et al., 2017). El microbioma interactúa con su huésped a través de cuatro clases de metabolitos microbianos intestinales: ácidos grasos de cadena corta (SCFA), ácidos biliares, metil-aminas e indoles. El microbioma intestinal también influye intensamente en el metabolismo de los aminoácidos aromáticos, al degradar el triptófano en una serie de indoles con propiedades de señalización. Un aminoácido aromático como el triptófano se puede convertir directamente en indol gracias a la actividad de la triptofanasa presente en algunas bacterias (Ej: en *Bacteroides thetaiotamicron*, *Proteus vulgaris* y *Escherichia coli*, entre otros)(DeMoss and Moser, 1969).

Mediante la colonización intestinal con la bacteria *Clostridium sporogenes* se pudo establecer que la producción del antioxidante IPA (indol-3-propiónico) es totalmente dependiente de la presencia de la microflora intestinal por desaminación del triptófano dietético (Wikoff et al., 2009).

El Indol-3-propiónico también desempeña un papel en dos mecanismos importantes en las enfermedades cardiometabólicas (CMD): la integridad

intestinal y la inflamación (Neves et al., 2015). La lesión de la barrera intestinal facilita el acceso de los antígenos dietéticos y de patógenos, que finalmente induce activación inmune innata, incremento de citoquinas y resistencia a la insulina (Cheng et al., 2012). Mediante la activación del PXR (pregnane X receptor) el ácido indol-3-propiónico modula la respuesta inflamatoria siendo fundamental en la integridad intestinal, y puede ser beneficioso en CMD (Venkatesh et al. 2014). En una patología muy diferente, como es el Trastorno depresivo mayor (TDM), el Triptófano y sus metabolitos, incluyendo los metabolitos de la vía de quinurenina, probablemente tienen un papel importante, y se ha demostrado que los probióticos son capaces de incrementar la producción de dos metabolitos del triptófano por metabolización microbiana. Uno de ellos, el IPA, posee propiedades neuroprotectoras y modula la inflamación en el SNC (Hwang et al., 2009; Rothhammer et al., 2016).

También se ha demostrado que el IPA mejora la función de barrera intestinal activando el receptor endotelial PXR intestinal y, simultáneamente por reprimir la señalización Toll-like receptor 4 (TLR4) (Venkatesh et al., 2014). Por lo tanto, el IPA podría mediar algunos de los efectos inmunomoduladores de los probióticos, con potencial beneficio terapéutico en el TDM (Abildgaard et al., 2017). En experimentación animal no se han observado otros cambios en el triptófano o sus catabolitos vía de la quinurenina inducidos por los probióticos. El receptor de receptores nucleares pregnano X (PXR) y el receptor constitutivo de androstano (RCA) son la base molecular esencial por la que las drogas y otros compuestos xenobióticos regulan la expresión de enzimas y transportadores xenobióticos.

La activación glial es un primer paso esencial en la inflamación hipotalámica inducida por una dieta rica en grasas, con resultado de reactividad microglial y astrocitaria (Thaler et al., 2012). La microglia en concreto podría funcionar como un sensor de la inflamación hipotalámica inducida por la dieta, porque expresa receptores toll-like 4 (TLR4), que reconocen a los ácidos grasos de cadena larga (LCFAs) (Milanski et al., 2009). En modelos animales de obesidad, la activación TLR4 por la dieta rica en grasas favorece la producción

de citoquinas (TNF α , interleucina 1 β e interleucina 6), la activación de las vías de estrés del retículo endoplásmico con activación de c-Jun N-terminal quinasa (Jnk) y la inhibición de las vías κ B kinase β / factor nuclear -KB (IKK β /NF- κ B) (O'Brien et al., 2017), ocurriendo la propagación de la señalización proinflamatoria y activación de la gliosis en hipotálamo (Thaler et al., 2012).

Como receptores xenobióticos, PXR y RCA son los principales reguladores de la expresión de las enzimas P450 de fase I, como son las enzimas CYP3A y CYP2B; y de las enzimas de fase II en metabolización de drogas II así como de sus transportadores. Más recientemente, se ha demostrado que la regulación de enzimas y transportadores mediada por PXR y RCA también influye en muchos mecanismos fisiológicos y patológicos por alterar la homeostasis de sustancias endógenas, como los ácidos biliares, bilirrubina, hormonas esteroideas, glucosa y lípidos. PXR y RCA pueden modular el metabolismo energético regulando directamente la expresión de genes implicados, o por intermedio de otros factores transcripcionales que participan en dicho metabolismo (Yan and Xie, 2016).

Los agonistas de AhR entran en la célula por difusión y en el citosoma se unen al complejo AhR inactivo (Ramadoss et al., 2005), que al activarse se transloca al núcleo, dando por resultado el reconocimiento de elementos sensibles a xenobióticos (XRE), así como transcripción de genes que codifican para las enzimas de detoxificación (CYP1A1, CYP1A2 y CYP2S1) (Beischlag et al., 2008). El AhR también intermedia la señalización inflamatoria a través de vías no-canónicas, activando los factores NFKB y JUN de modo independientemente de la translocación nuclear del AhR (Matsumura, 2009). A modo de resumen de lo expuesto acerca del AhR, aunque inicialmente fue descrito como un receptor xenobiótico, actualmente se considera que el AhR es un modulador fisiológico del metabolismo energético, y que su activación se asocia a la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (Warner et al., 2013).

Los astrocitos de pacientes con esclerosis múltiple, expresan una mayor transcripción de interferones de tipo I. El IFN astrocitario reduce la inflamación y la gravedad de la encefalomiелitis autoinmune experimental al actuar como ligando del AHR, y suprimiendo la señalización 2 de citoquinas (SOCS2). El

Triptófano dietético metabolizado por la microbiota intestinal en agonistas del AHR puede limitar la inflamación del SNC actuando sobre los astrocitos. En sujetos con esclerosis múltiple, la concentración circulante de agonistas AHR está disminuida (Rothhammer et al., 2016).

En animales, el análisis del plasma muestra que la ingesta de probióticos incrementa la concentración de IPA un agente con probable efecto neuroprotector, apoyando la hipótesis de que los probióticos tengan un potencial terapéutico en el tratamiento del TDM. A nivel molecular, los probióticos interactúan con los mecanismos fisiopatológicos que probablemente desempeñan un importante papel en el TDM, incluyendo al sistema inmunológico, hipocampo, regulación del eje HHA y el metabolismo microbiano del triptófano (Abildgaard et al., 2017). El IPA muestra un potente efecto neuroprotector en varios paradigmas de estrés oxidativo, incluyendo entre ellos la tasa de muerte neuronal tras exposición a la proteína amiloide beta en forma de fibrillas amiloideas, una de las características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer (Chyan et al., 1999).

Tanto la estructura química como los mecanismos de depuración antioxidante de melatonina y de IPA son diferentes a la mostrada por los antioxidantes fenólicos comunes (como la vitamina E), que frenan la cadena prooxidante. La vitamina E posee un grupo hidroxilo reactivo, que al donar un átomo de hidrógeno, neutraliza radicales como los peróxilos que promueven reacciones en cadena. Sin embargo, debido a su alta reactividad, sufren su propia oxidación en presencia de metales de transición y en consecuencia aumentan la formación de los radicales primarios tales como radicales del hidroxilo (Nappi and Vass, 1997).

Por el contrario, la melatonina y la IPA no sufren autooxidación en presencia de metales de transición y son donantes endógenos de electrones que principalmente neutralizan a los radicales hidroxilo (que son los promotores de reacciones prooxidantes en cadena). De todos los radicales libres de oxígeno, los radicales hidroxilo son los más reactivos. La melatonina neutraliza radicales

hidroxilo con una potencia 3 órdenes de magnitud mayor que la exhibida por los antioxidantes como la vitamina E. IPA es por lo menos dos veces más potente que la melatonina, siendo el depurador de radicales hidroxilo más eficaz conocido hasta la fecha. Puesto que los radicales hidroxilo no pueden sufrir detoxificación enzimática, los compuestos de su neutralización han evolucionado a lo largo de la filogenia para proporcionar protección in situ. No se conocen las funciones fisiológicas del IPA, aunque se sugiere un papel protector contra el estrés oxidativo. Es interesante hacer notar que la concentración sérica de IPA es mayor que la de melatonina (Poeggeler et al., 1999).

La peroxidación lipídica iniciada por el radical hidroxilo, cuantificada por la formación tisular de MDA, es inhibida en forma dosis-dependiente por la administración de IPA, que además reduce la concentración de MDA en el estriado (Poeggeler et al., 1999). A diferencia de otros antioxidantes, el IPA no sufre metabolización hacia productos intermedios con actividad prooxidante. Los antioxidantes, como la vitamina E, que rompen la cadena de propagación oxidativa, sufren autoxidación en presencia de metales de transición con resultado de aumento de formación de los radicales libres primarios. El IPA no sufre autoxidación en presencia de metales de transición y es un donante endógeno de electrones (Chyan et al., 1999) funcionando como un potente antioxidante a nivel cerebral.

El tratamiento con metilfenidato provoca un aumento del estrés oxidativo (tanto por peroxidación lipídica como por carbonilación de proteínas) junto con una importante alteración en el metabolismo energético cerebral en el tratamiento agudo y crónico con MPH, en un modelo animal de TDAH (Comim et al., 2014). Distintos estudios muestran que el MF induce cambios en el metabolismo energético, como modificaciones de distinto sentido de la actividad de diferentes complejos de la cadena respiratoria mitocondrial (Comim et al., 2014), cambios de distinto signo de algunas zonas cerebrales, con aumento del metabolismo cerebeloso y reducción en los ganglios basales; que en parte se deben explicar por cambios de la dopamina y por las diferencias regionales en la densidad de receptores D2 y que pueden ser uno de los mecanismos responsables de la variabilidad en la respuesta al metilfenidato (Volkow et al.,

1997). En pacientes comatosos tras sufrir un traumatismo craneoencefálico el metilfenidato provocó un aumento en el metabolismo cerebral de la glucosa asociado a una mejoría de la puntuación en la escala de Coma de Glasgow (Kim et al., 2009).

Eje cerebro-entérico.

El eje cerebro-entérico incluye al SNC, sistema nervioso entérico (SNE), las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo, las vías neuroendocrinas y neuroinmunes, y la microbiota intestinal (Cryan and Dinan, 2012).

Un estudio seminal de hace más de una década fue el primero en demostrar que los ratones libres de gérmenes sometidos a un estrés leve muestran una exagerada respuesta del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) en comparación con animales control no contaminados por patógenos específicos, y que estas alteraciones se podían normalizar por completo en una ventana de tiempo mediante la administración de probióticos bifidobacteria infantis (Sudo et al., 2004). Investigaciones posteriores han demostrado que el tratamiento probiótico puede normalizar la disfunción del eje HHA inducida por la exposición al estrés en etapas precoces de la vida (Gareau et al., 2007). Por otra parte, una investigación preliminar reciente en sujetos sanos ha indicado que el suplemento dietético con un prebiótico puede modular la respuesta de cortisol al despertar (Schmidt et al., 2015).

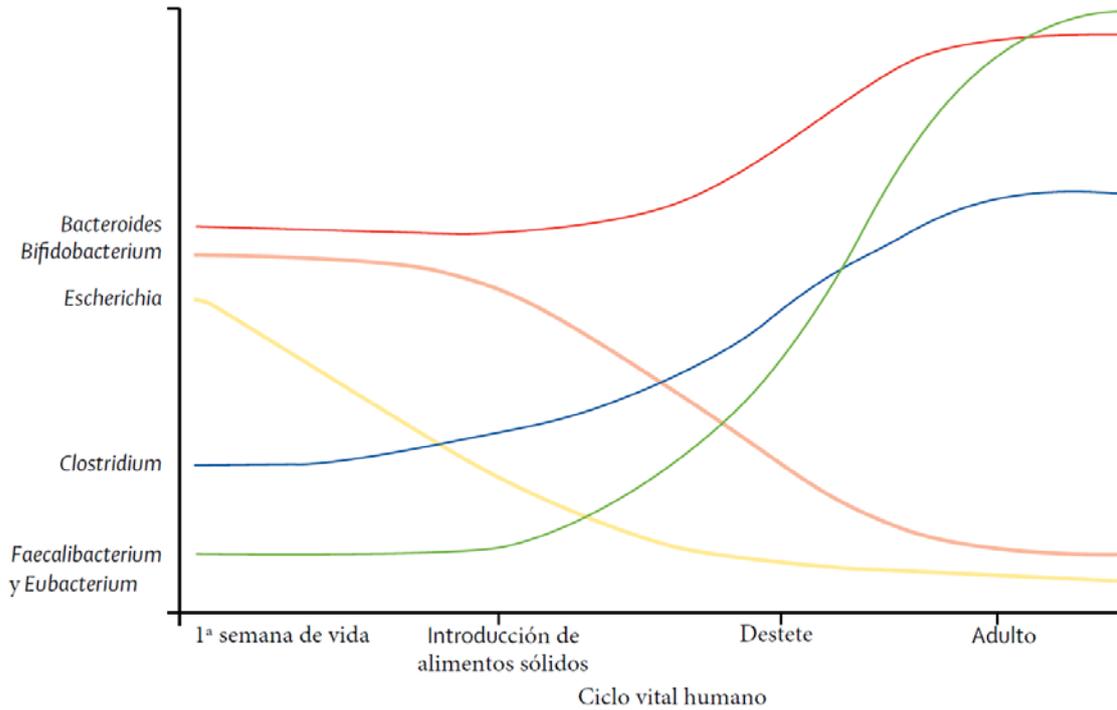


Figura62 Desarrollo de la microbiota intestinal en humanos adultos

En el adulto, el desarrollo de la flora intestinal está dominado por dos phyla: Bacteroidetes (Bacteroides) y Firmicutes (Clostridium, Faecalibacterium, Eubacterium), que reemplazan a la colonización temprana por Actinobacteria (Bifidobacterium) y proteobacterias (Escherichia). Los periodos de ventana terapéutica para inducir una adecuada regulación del sistema inmune, sistema metabólico, eje cerebro-intestinal y las respuestas al estrés podrían ocurrir durante los complejos períodos de cambio que tienen lugar entre el nacimiento y la edad adulta. Estas ventanas terapéuticas cruciales están documentadas en modelos animales (Cox et al., 2014), pero aún no en los seres humanos.

Está bien documentada una ventana terapéutica crucial durante los primeros años de vida, cuando varias y diversas microbiotas deben estar presentes para lograr el desarrollo óptimo del sistema metabólico e inmunológico que contribuyan a lograr una salud óptima a largo plazo (Cox et al., 2014). El cerebro, el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y las respuestas de estrés son anormales en animales libres de gérmenes. La anormalidad es permanente si no se restablece la microbiota en las primeras semanas de vida. El eje HHA es el sistema neuroendocrino cuya activación está en la base de la respuesta al estrés. La excesiva actividad adrenocortical y el incremento del cortisol basal colaboran en la progresión de patologías psiquiátricas y de otras patologías médicas (Zannas et al., 2015). El Cortisol, puesto que es un marcador fiable de la actividad HHA, muestra un ritmo circadiano estable, alcanzando su máxima

concentración 30 minutos después del despertar (conocida como "Respuesta de Cortisol al Despertar") y declina gradualmente a lo largo del día. La magnitud del aumento de cortisol dentro de los primeros 30 minutos tras el despertar es aproximadamente el 50% de la concentración basal (momento del despertar) del individuo (Wust et al., 2000). Así, mientras que el cortisol basal (medido habitualmente al final de la tarde o por la noche), es una medida fiable de la activación relativa del sistema nervioso simpático, también existe una relación independiente e importante entre el ajuste homeostático fino del sistema nervioso autónomo con las robustas variaciones circadianas de cortisol; demostrándose que en caso de hiperactividad simpática hay una tendencia a una menor variabilidad circadiana del cortisol (Hollanders et al., 2017).

Otro importante mediador biológico relacionado con la salud y el bienestar son los mecanismos inflamatorios (Cahn et al., 2017). Los estados pro-inflamatorios se asocian con mayor propensión a padecer trastornos mentales como depresión y ansiedad (Furtado and Katzman, 2015). Generalmente, las disminuciones en la activación de la vía inflamatoria durante los períodos sin infección activa se asocian con mejor bienestar físico y mental (Elenkov et al., 2005); sin embargo, puesto que las respuestas inflamatorias agudas también son adaptables, un adecuado equilibrio homeostático entre la señalización pro - y antiinflamatoria es más conveniente (Black, 2002). Los estados inflamatorios crónicos también pueden ser desencadenados por el estrés psicosocial (Irwin and Cole, 2011; Miller et al., 2009) y pueden cuantificarse por la medición de las citoquinas pro-inflamatorias circulantes. En adultos con TDAH los marcadores pro-inflamatorios IL6 y TNF- α están en concentraciones normales, y únicamente en pacientes del subtipo predominantemente inatento se detecta una asociación negativa entre IL6 y TNF- α con la respuesta de cortisol al despertar (Corominas-Roso et al., 2017). En niños de 9 años, el incremento de IL6 predijo la aparición de problemas psiquiátricos 9 años después (Khandaker et al., 2014).

En conjunto, estos estudios sugieren que la función neuroendocrina es influenciada por la microbiota intestinal, y que la relación microbiana-neuroendocrina es bidireccional puesto que el estrés puede cambiar la

composición de la microbiota intestinal; habiendo sido comprobado para la exposición prenatal al estrés, etapas precoces de la vida y para el estrés psicológico (Bailey et al., 2011). Y puesto que los glucocorticoides modulan la expresión de la TDO (O'Mahony et al., 2015), al menos una parte de su actividad puede depender de la interacción microbiana-neuroendocrina, con importantes implicaciones para la función cerebral y el comportamiento.

Los cambios en el aporte dietético o en la disponibilidad del aminoácido esencial triptófano tienen muchas implicaciones en el funcionamiento del sistema nervioso entérico y del SNC, y en consecuencia en la señalización cerebro-gastrointestinal. Alrededor 95% de la 5HT se encuentra en el tracto gastrointestinal, sintetizado por las células enterocromafines, y el 5% restante en el SNC (Gershon and Tack, 2007). En humanos sanos, en otros mamíferos y en distintas patologías, la 5HT del TGI participa en la motilidad, secreción y absorción, tránsito intestinal y tono colónico. 5HT intermedia la sensación de náusea y puede provocar el vómito al estimular los receptores 5HT₃ en las vías aferentes vagales que se dirigen al núcleo del tracto solitario. Además, la liberación de 5HT en el tracto gastrointestinal puede modular la ingesta de alimento al estimular las vías aferentes vagales (Donovan and Tecott, 2013) y la inhibición de la síntesis periférica de 5HT reduce la obesidad y la disfunción metabólica modificando la termogénesis en el tejido adiposo marrón (Crane et al., 2015).

En el SNC, la 5HT participa en la regulación del estado de ánimo y de funciones cognitivas y conductuales, siendo la diana terapéutica de muchos medicamentos psiquiátricos (Gershon and Tack, 2007; O'Mahony et al., 2015). La proporción del metabolismo del triptófano que se canaliza por la vía de la quinurenina (habitualmente el 90%) es dependiente de la expresión de la indolamina-2,3-dioxygenase (IDO1), que se encuentra en todos los tejidos y de la triptófano-2,3-dioxygenasa (TDO) que se localiza en el hígado (Clarke et al., 2017). La IDO1 puede ser inducida por las citoquinas inflamatorias, interferón- γ (IFN- γ) en particular, y la TDO por los glucocorticoides circulantes (O'Mahony et al., 2015)..

Como la IDO1 es inducida por las citoquinas proinflamatorias, su expresión se ha propuesto como un biomarcador de enfermedades GI, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con la presencia de inflamación mucosa (Sznurkowska et al., 2017). Los metabolitos de la vía de la quinurenina, ácido quinolínico y ácido quinurénico tienen interés en la neurogastroenterología, por ser neuroactivos y actuar sobre el NMDA y sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina subtipo $\alpha 7$, tanto en SNC como en el SN entérico (Forrest et al., 2002). El ácido quinurénico es un antagonista de NMDA y de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ tanto en el SNC como en el SN entérico; y en el SN entérico es un agonista del receptor acoplado a proteína G, GPR35 (Turski et al., 2013). En el SNC, múltiples aportaciones otorgan al ácido quinurénico un efecto potencialmente neuroprotector; mientras que el ácido quinolínico se considera básicamente un agonista de los receptores NMDA asociados a excitotoxicidad (Stone and Darlington, 2013).

La señalización cerebral ejercida por la microbiota intestinal puede implicar una serie de mecanismos imbricados entre sí, incluyendo la activación sensorial aferentes del nervio vago, las vías neuro-inmunes, vías neuroendocrinas, metabolitos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), y neurotransmisores sintetizados por los microbios (Cryan and Dinan, 2012); así como por la modulación de la biodisponibilidad de triptófano con repercusión sobre su metabolismo por la vía quinurenina tanto en la periferia como en SNC (Cervenka et al., 2017). Es fundamental conocer con detalle la regulación del microbioma, de la disponibilidad del TRP y del metabolismo de la quinurenina, para comprender mejor la variabilidad interindividual de las señales nutricionales. En las últimas dos décadas se ha avanzado mucho en la definición de las interacciones cerebro-entéricas en las patologías GI y en otros que también pueden estar asociados con el desequilibrio de la comunicación cerebro-entérica, como obesidad y anorexia nerviosa (Schellekens et al., 2012).

La dieta modifica la composición de la microbiota (Proctor et al., 2017) y a su vez la influencia de la microbiota va más allá del tracto GI, es fundamental en muchos aspectos de la función cerebral y el comportamiento (Sampson and

Mazmanian, 2015). En ausencia de patología, la investigación se ha centrado en la identificación de la expresión diferencial de moléculas en cerebro, y en la estructura cerebral y las características psicoconductuales tanto en ratones libres de gérmenes (GF) como en ratones estándar libres de patógenos (Clarke et al., 2013). Estos estudios han demostrado una estrecha interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro (Hoban et al., 2016). En presencia de patología, la investigación ha procurado la identificación de especies bacterianas relacionadas con la enfermedad y en describir la base molecular subyacente mediante métodos metagenómicos (estudio del material genético obtenido directamente de muestras ambientales) y metabolómicos (estudio de los procesos químicos donde intervienen los metabolitos). Con esta estrategia, se ha documentado que la disbiosis de la microbiota intestinal participa en la aparición de distintos trastornos mentales, incluyendo entre ellos a la depresión y al autismo (Hsiao et al., 2013).

En ensayos clínicos, la administración subcrónica diaria en voluntarios de una formulación probiótica con *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum* reduce significativamente comportamientos relacionados con la ansiedad ((Messaoudi et al., 2011). La microbiota intestinal modifica el estado de humor y la ansiedad con disminución de la reactividad cognitiva general en presencia de un estado de ánimo triste, en gran parte atribuido al descenso de la rumiación y de la agresividad del pensamiento (Steenbergen et al., 2015). El trasplante de microbiota fecal procedente de pacientes con trastorno depresivo mayor a los ratones GF induce un fenotipo de características depresivas en estos animales (Zheng et al., 2016), sustentando la participación de la microbiota intestinal en la sintomatología depresiva. Buscando beneficios cognitivos actualmente hay un rápido desarrollo de intervenciones sobre la microbiota intestinal. Estas intervenciones pueden ser especialmente adecuadas para favorecer el rápido desarrollo de las complejas habilidades cognitivas durante la lactancia (Prenderville et al., 2015).

Los metabolitos microbianos como los SCFAs pueden favorecer la integridad de la barrera intestinal, disminuyendo inflamación sistémica derivada de su incremento patológico, con posible repercusión añadida sobre las

alteraciones en el metabolismo de la quinurenina que dicha inflamación conlleva (Kelly et al., 2015). Teniendo en cuenta la compartimentación de las diferentes vías del metabolismo de la quinurenina en microglia y astrocitos en el SNC, la microbiota intestinal regula la maduración y la función de la microglia (Erny et al., 2015). Sin embargo, está establecido que la concentración total de triptófano informa sobre el equilibrio con el triptófano libre y muchas aportaciones consideran que la concentración total de triptófano determina la cuantía de triptófano que pasa al cerebro (Fernstrom and Fernstrom, 2006). La concentración circulante de los aminoácidos que compiten con el triptófano para su transporte a través de la barrera hematoencefálica (como la tirosina, fenilalanina, isoleucina y valina) está aumentada en animales GF (germ-free) (Wikoff et al., 2009).

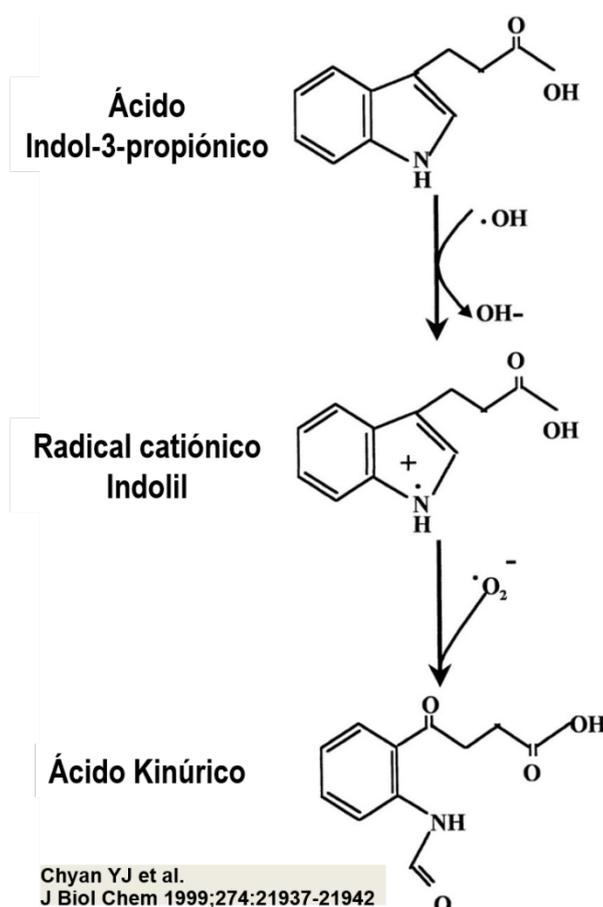


Figura 63 Oxidación del Ácido Indolpropiónico mediada por el radical hidroxilo.

El IPA reacciona con el radical hidroxilo, reduciendo esta especie reactiva de oxígeno mediante la donación de electrones a un anión del hidroxilo. A su vez, el radical catión indolil reacciona con el radical anión de superóxido y es oxidado (Chyan et al., 1999).

Los Indoles de producción específicamente microbiana regulan la función de barrera intestinal a través del sensor de xenobióticos, receptor de pregnano X (PXR). Como indol que es, el Indol 3-propiónico (IPA) es un ligando para el PXR en vivo y por este mecanismo disminuye la expresión de TNF- α en los enterocitos, mientras que aumenta la señalización del receptor Toll-like receptor (TLR4) (Venkatesh et al., 2014). Se conocen muy pocos antagonistas del PXR (por ej, ketoconazol), pero en cambio se activa por un gran número de agentes químicos endógenos y exógenos incluyendo a los esteroides (p. i.e., progesterona, 17 α -hidroxiprogesterona, allopregnanolona, dexametasona,...), diuréticos (espironolactona), antibióticos (rifampicina, antimicóticos, ácidos biliares y muchas hierbas medicinales) y otros compuestos (por i.e., meclizina, paclitaxel) (Kliewer et al., 2002).

En el período perinatal la microbiota intestinal podría modular los niveles de la hormona adreno-corticotropas (ACTH), afectando a las funciones conductuales y de desarrollo del cerebro (Diaz Heijtz et al., 2011), e.i. mediante la modulación de proteínas implicadas en la sinaptogénesis y en la maduración de las sinapsis excitatorias, como SPF o PSD-95, condicionando a largo plazo la modulación de la transmisión sináptica, el control motor y comportamientos relacionados con la ansiedad en la vida adulta. Esta modulación solo ocurre si los ratones libres de gérmenes se exponen a la microbiota intestinal durante el desarrollo postnatal temprano, un período sensible para modular el cerebro y el comportamiento en la vida adulta (Diaz Heijtz et al., 2011).

El nervio vago vehícula las señales de comunicación bidireccional entre microbiota intestinal y cerebro (van Westerloo et al., 2005), participando distintos neurotransmisores (i.e. serotonina, melatonina, ácido gamma - aminobutírico, histamina y acetilcolina). La reconversión de animales libres de gérmenes a animales con microbiota normal modifica su perfil metabólico, e.i. aumenta 2.8 veces la concentración plasmática de serotonina (Wikoff et al., 2009). Además, en animales control la concentración de serotonina en heces es el doble que en animales libres de gérmenes. Puesto que una de las vías primarias comunes por

la cual las neurotoxinas afectan a tejidos neuronales es el reconocimiento de los patrones de receptores expresados en la superficie de la microglia (Block et al., 2007), las células de la microglia podrían participar en la señalización inducida por los metabolitos derivados de la microbiota intestinal normal (de Haas et al., 2008).

Durante la evolución, la colonización de la microbiota intestinal ha participado en la programación del desarrollo cerebral, afectando el control motor y los comportamientos tipo ansiedad. La sugerente hipótesis acerca de que las diferencias observadas entre ratones GF y SPF están mediadas por la señalización iniciada poco después del nacimiento, cuando los ratones recién nacidos se exponen por vez primera a la microbiota intestinal no excluye la posibilidad de que la exposición prenatal a metabolitos de la microbiota intestinal generados por la flora de la madre embarazada influyan en el desarrollo cerebral ya durante la embriogénesis. La microbiota intestinal también puede modificar la expresión de genes de riesgo (Laurin et al., 2008) o formar parte de los mecanismos que alteran las funciones cognitivas en pacientes con enfermedades gastrointestinales (Wang et al., 2011).

Tres metabolitos de degradación del triptófano son de interés a este respecto, IPA e AIA por la vía de los indoles, y AK por la metabolización vía kinurenina. En animales, un descenso de IPA y de AIA se asocia con una mayor puntuación en conductas similares al TDAH (Puurunen et al., 2016).

Debido a la producción bacteriana intestinal de IPA y AIA por el *Clostridium*, la correlación negativa entre los trastornos de conducta similares al TDAH y estos metabolitos sugieren la existencia de diferencias en la microbiota intestinal de los animales con diferentes comportamientos como el TDAH, puesto que no había diferencias en la dieta ni en la ingesta de triptófano. Como el IPA es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, y son bien conocidas sus propiedades neuroprotectoras en el SNC (Zhang and Davies, 2016), la disminución del IPA puede predisponer a anormalidades neurológicas y del comportamiento, por i.e. Por el estrés oxidativo. Alternativamente, el estrés

provocado por el comportamiento hiperactivo e impulsivo puede alterar la microbiota intestinal y provocar el descenso de plasmático de IPA.

Cambios en la microbiota intestinal se han demostrado en trastornos neuroconductuales como los trastornos del ánimo y en el autismo (Petra et al., 2015). En perros, también la concentración de fosfolípidos se correlacionan negativamente con los trastornos conductuales tipo TDAH. La concentración de AK, de modo opuesto al IPA, mantuvo una correlación positiva con las puntuaciones de conductas tipo TDAH (Puurunen et al., 2016).

En niños con TDAH, la suplementación con ácidos grasos omega-3 mejora la memoria de trabajo, sin ningún efecto sobre otras medidas cognitivas o sobre puntuaciones conductuales aportadas por los padres y maestros. La mejora de la memoria de trabajo se correlacionó significativamente con el aumento de los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), y con la disminución de ácido araquidónico (Widenhorn-Muller et al., 2014). El DHA es esencial para el desarrollo cerebral pre- y postnatal, mientras que el EPA parece modificar en mayor medida el comportamiento y el estado de ánimo. Por otro lado, tanto DHA como EPA generan metabolitos neuroprotectores (Kidd, 2007).

Sin embargo, en un ensayo clínico, el extracto de aceite marino PCSO-524®, que actúa como modulador inflamatorio mediante la inhibición de las vías de la 5'-lipoxigenasa y ciclooxigenasa, disminuyendo las concentraciones pro-inflamatorias del ácido araquidónico, no fue superior al placebo en las puntuaciones paternas de hiperactividad, inatención e impulsividad en niños de 6 a 14 años. Sin embargo, el PCSO-524® puede ser útil al reducir el grado de hiperactividad y falta de atención en niños con síntomas clínicos y subclínicos de TDAH con un importante tamaño del efecto medio ($d = 0.65$) (Kean et al., 2017). En el mismo ensayo, se midieron los niveles de beta-feniletilamina, 3-metoxi-4-hidroxifenil glicol, ácido homovanílico y ácido 5-hidroindoleacético en orina, obteniéndose una concentración de β -feniletilamina significativamente menor en niños TDAH que en los controles. En un trabajo más antiguo se indica la presencia de una menor excreción urinaria de β -feniletilamina tanto en niños con TDAH como en los afectos de un TEA. Y la concentración de β -feniletilamina

urinaria aumenta con metilfenidato únicamente en pacientes que tienen una respuesta positiva al tratamiento (Kusaga et al., 2002); apoyando los conocimientos acerca de su actividad como amina biógena (Juorio et al., 1991), actuando como neuromodulador en la vía dopaminérgica nigroestriatal, con resultado de mayor liberación de dopamina (Barroso and Rodríguez, 1996).

Nuestro Grupo Control muestra un perfil de la concentración de Ácido Indolpropiónico con predominio de la concentración vespertina. En nuestros pacientes, grupo TDAH, en la determinación matutina hay una mayor concentración de Ácido Indolpropiónico en suero en comparación con el Grupo Control, aunque no alcanza la significación estadística (Tukey HSD= 3.47). La comparación vespertina del GC con el grupo TDAH postratamiento, sí es estadísticamente significativa, debido a un ligero incremento de la concentración nocturna en el grupo TDAH (Tukey HSD= 3.96). El metilfenidato restaura un perfil de Ácido Indolpropiónico similar al grupo control, aunque con concentraciones ligeramente mayores. Si analizamos por separado los datos del grupo TDAH, el metilfenidato induce un descenso significativo de la concentración de Ácido Indolpropiónico en todos los pares de datos. Este descenso es de mayor entidad en la determinación matutina (2.84 ± 2.63 vs 1.91 ± 1.75 ng/ml, basal vs post), hasta equilibrar las concentraciones entre el día y la noche, con ligero predominio de la concentración nocturna. La concentración mayor de AIP se alcanza en la medición matutina en el grupo TDAH basal con síntomas depresivos y su descenso postratamiento equipara su valor al resto de pares de datos, llegando a alcanzar una significación estadística. Durante la noche, también desciende la concentración de Ácido Indolpropiónico con significación estadística en el grupo sin SD. La concentración de AIP es mayor en presencia de síntomas depresivos (3.89 ± 2.504 vs 2.44 ± 2.20 ng/ml en la determinación matutina), aunque el perfil de respuesta a metilfenidato es similar. La escasez de datos en el subtipo PDA/SD+ impide obtener conclusiones separadas por subtipos clínicos y comorbilidad depresiva. El Ácido Indolpropiónico no fue determinado en orina.

Asano et al., (Asano et al., 2012) establecieron por vez primera que la microbiota es capaz de producir in situ las hormonas neuroendocrinas

biológicamente activas (catecolaminas, noradrenalina y dopamina), en concentraciones fisiológicas en ratones libres de patógenos específicos.

La colonización bacteriana del intestino tiene un importante papel en el desarrollo post-natal y en la maduración de los sistemas inmune y endocrino. La regulación del eje microbioma-intestino-cerebro es esencial para mantener la homeostasis, incluyendo el SNC. En hipocampo, los animales macho GF tienen un incremento significativo en la concentración de 5HT y de su principal metabolito 5HIAA, comparado con animales control colonizados convencionalmente. Curiosamente, la colonización de los animales GF post-destete es insuficiente para revertir las consecuencias neuroquímicas en el SNC adulto de una microbiota ausente en los primeros años de vida, a pesar de la disponibilidad periférica de triptófano esté restaurada a valores basales. Además, se observa tras la restauración de la microbiota intestinal normal un descenso en ansiedad en animales inicialmente GF (Clarke et al., 2013).

Al igual que el biturato, otro producto de los ácidos grasos microbianos con potencial para afectar el comportamiento es el ácido propiónico (MacFabe et al., 2011). Muchos de los compuestos generados por la microbiota del tracto GI tienen efectos sobre el cerebro y el comportamiento (Stilling et al., 2014) por modificación directa o indirecta de los receptores de GABA (Bravo et al., 2011), además de por la modulación de los receptores de glutamato ejercida por el triptófano y sus metabolitos vía kinurenina. Una amplia gama de las aminas producidas cruza las barrera intestinal vascular sin sufrir modificación alguna (Williams et al., 2014), incluyendo a la serotonina (Reigstad et al., 2015). Estos compuestos pueden ser generados directamente por las bacterias o indirectamente por la acción de las bacterias sobre los compuestos de la dieta (Lyte, 2014), (Maqsood and Stone, 2016).

El eje cerebro–intestinal define un sistema de comunicación bidireccional que conecta el tracto gastrointestinal con el SNC a través de múltiples vías que involucran células neurales, endocrinas e inmunes. Este eje permite al SNC regular las funciones GI, incluyendo la motilidad y secreción, y el tracto gastrointestinal para señalar las sensaciones como hambre, dolor o malestar al SNC (Julio-Pieper et al., 2013).

La influencia recíproca entre el tracto gastrointestinal y del SNC se sustenta en el sistema nervioso entérico (ENS) (Cryan and Dinan, 2012), que es considerado como la tercera rama del sistema nervioso autónomo y está integrado por unos 200 millones de neuronas. Debido al elevado número y complejidad de las neuronas, y su similitud en la señalización molecular con el cerebro, el ENS también se conoce como el 'segundo cerebro' (Gershon, 1998). La microbiota intestinal dota al huésped con múltiples funciones (i.e., contribuye a la digestión de alimentos, suplementación vitamínica y defensa contra cepas patógenas) e interactúa con el huésped tanto por contacto directo (Ej, a través de la superficie los antígenos) y mediante moléculas solubles producidas por el metabolismo microbiano. El eje cerebro intestinal es compatible con una vía de comunicación entre la microbiota intestinal y los circuitos neuronales del huésped, incluyendo al SNC

Las cepas microbianas que producen compuestos bioactivos (catecolaminas, histamina, serotonina y aminas traza) muestran actividad potencial o detectada como probióticos, y actúan sobre las redes de glutamato y GABA, tanto sobre los receptores como sobre la señalización. La "Endocrinología microbiana" se ocupa de estas teorías, sustentadas por los neuroquímicos producidos por organismos multicelulares y procariotas, que son considerados como un lenguaje compartido y común que permite la comunicación interreinos. La investigación en éste área abre el camino hacia la posibilidad de uso en un futuro próximo de probióticos productores de moléculas neuroactivas como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos neurogastroentéricos o psiquiátricos (Mazzoli and Pessione, 2016). En ausencia de microbios GI, la concentración cerebral de BDNF está descendida, inhibiendo el mantenimiento de la producción de NMDAR.

Como el BDNF ejerce una variedad de funciones en el neurodesarrollo, con aumento de la plasticidad sináptica y neuroprotección, su descenso tiene un impacto negativo significativo sobre el aprendizaje y la memoria; como así ocurre con el descenso de su concentración en la esquizofrenia y en trastornos del estado de ánimo. La LTP, como mecanismo neurobiológico fundamental en

el proceso de la memoria, se cree que es resultado de la fosforilación mediada por BDNF de los NMDARs. Un descenso de BDNF significa menor fosforilación, conduciendo a un descenso en la capacidad para mantener una activación normal del NMDAR, cuya hipofunción se cree fundamental para el desarrollo de síntomas de la esquizofrenia. Un descenso de la señal mediada por NMDAR sobre las interneuronas inhibitorias GABA provoca la desinhibición del impulso glutamatérgico; exceso de señal que desequilibra la relación señal / ruido, y conduce a una señalización sináptica aberrante con resultado de déficits cognitivos. Esta señalización glutamatérgica discordante provoca un estado hiperdopaminérgico, que culmina en la psicosis y en déficit cognitivos de la esquizofrenia, especialmente mediados por el trastorno en el aprendizaje y la memoria. Las perturbaciones en la microbiota intestinal tienen un impacto negativo en los niveles BDNF, provocando una hipofunción NMDAR. Los prebióticos, probióticos y antimicrobianos son parte del armamentario actualmente en investigación buscando normalizar la composición microbiana, suponiendo una modalidad de tratamiento con potencial efecto antipsicótico. La microbiota intestinal puede modular la función BDNF en el SNC, modificando la neurotransmisión al influir sobre sus mecanismos moduladores, mecanismos que incluyen a los metabolitos de la vía de la quinurenina; y/o alterando la biodisponibilidad y la función de los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) en cerebro (Maqsood and Stone, 2016).

En sujetos sanos la neurotransmisión NMDAR opera dentro de un rango normal, induciendo una mejoría demostrable de la función; mientras que el estímulo directo de NMDAR con glutamato o aspartato, como agonistas del receptor primario, se asocia con neurotoxicidad. La esquizofrenia como un desorden prototípico con hipofunción NMDAR, es sensible al tratamiento con agonistas NMDAR como la d-serina; mientras que la situación opuesta es característica de la depresión refractaria. Sin embargo, formas más leves de depresión pueden ser la expresión predominante de una función NMDAR subóptima, y también podrían ser sensibles a agonistas del sitio NMDAR-GLY. Apoyando estas observaciones, la administración de d-serina mejora la sintomatología depresiva tanto en sujetos normales como en esquizofrénicos (Tsai and Lin, 2010).

Por otro lado, la ketamina agrava los síntomas de la esquizofrenia y sin embargo actúa como antidepresivo, estabilizador del estado de ánimo y con efectos procognitivos en la depresión refractaria (Lara et al., 2013). NMDAR glicina sitio obligatorio Co agonista d-serina, en sujetos sanos reduce sensaciones subjetivas de tristeza y ansiedad y mejora el rendimiento cognitivo, parámetros generales se oponen a los efectos conocidos de los antagonistas NMDAR (Levin et al., 2015).

La ausencia de flora GI induce un descenso en la concentración cerebral de BDNF con resultado de inhibición en el mantenimiento de la producción de NMDAR. Una menor señalización NMDAR sobre las interneuronas inhibitorias GABA provoca la desinhibición glutamatérgica con alteración de la relación señal / ruido en el SNC, conduciendo a un estado hiperdopaminérgico que puede culminar en la psicosis y déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia, en especial por la alteración del aprendizaje y de la memoria. La microbiota intestinal puede modular la función del BDNF en el SNC, a través de cambios en la función de los neurotransmisores mediante mecanismos moduladores como la vía de la Kinurenina, o por cambios en la disponibilidad y función de los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) en el cerebro (Maqsood and Stone, 2016).

Algunos metabolitos del triptófano como el indolpropiónico derivan de la microbiota intestinal, se demostró por estar presentes en los ratones control pero no en los libres de gérmenes (Wikoff et al., 2009). Con la colonización por la bacteria *Clostridium sporogenes* se pudo establecer que la producción de ácido indolpropiónico es totalmente dependiente de la presencia de la microflora intestinal (Wikoff et al., 2009). En altas concentraciones el ácido indolpropiónico aumenta la fluidez de las membranas y pudiera ser de utilidad como agente farmacológico para proteger contra el daño oxidativo inducido por el hierro en las membranas celulares (Karbownik et al., 2001). Los ratones libres de gérmenes tienen una mayor concentración de triptófano (precursor de serotonina) en el plasma (Clarke et al., 2013) que no es debida a cambios en la expresión génica de las enzimas metabolizadoras del triptófano, sugiriendo una ruta humoral a través de la cual la microbiota puede influir en la neurotransmisión

serotoninérgica del SNC. Las enzimas triptófano decarboxilasas presentes en la microbiota intestinal pueden secuestrar el triptófano de la dieta, convertirlo a triptamina y alterar de este modo el espectro y la distribución de los metabolitos del triptófano en el huésped (Marcobal et al., 2013). Un descenso del triptófano plasmático podría disminuir la producción cerebral de serotonina en el cerebro, pudiendo representar un mecanismo por el cual la microbiota influye en el comportamiento (Williams et al., 2014).

5.5 Integridad glial e inflamación: Proteína S100 β .

La proteína S100 β es una neurotrofina relacionada con las citocinas y puede ser un biomarcador de la integridad de la función glial, las modificaciones en su concentración puede reflejar disfunción y alteración del aporte energético necesario para la actividad neuronal (Oades et al., 2010b). La concentración de S100 β en suero, que deriva en gran parte de los astrocitos, oligodendrocitos, endimocitos y otras células del sistema nervioso, mantiene una fuerte correlación con las concentración en LCR (Mikkonen et al., 2012) pero no exclusivamente (Steiner et al., 2007). Esta proteína se localiza tanto a nivel del citoplasma como integrada en la membrana de la célula. También se produce proteína S100 β en otro tipo células no neurales, como los adipocitos, condrocitos y melanocitos. Sin embargo, su fuerte asociación con la célula glial ha dado lugar a la investigación de esta proteína como marcador indirecto de actividad neuronal y, así, en la actualidad, existe un enorme interés científico sobre el papel de la proteína S100 β como marcador en diferentes afecciones del sistema nervioso (Peng et al., 2017), como la encefalopatía hipóxico-isquémica (Huang et al., 2015), el traumatismo craneal, enfermedades neurológicas (Alzheimer, trastornos desmielinizantes, epilepsia, accidentes cerebrovasculares) y psiquiátricas (esquizofrenia, trastorno bipolar) (Rajewska-Rager and Pawlaczyk, 2016), y también como marcador tumoral en tumores de estirpe neural, melanoma y cáncer de mama. La diversidad dentro de esta familia de proteínas refleja la gran variedad de procesos en los que están involucradas. La S100B participa en la regulación de la absorción de calcio y glutamato, plasticidad neuronal y metabolismo energético; así como en diversos procesos

del neurodesarrollo (Chong et al., 2016; Donato et al., 2013), especialmente aquellos que involucran el papel neurotrófico de la serotonina (Stroth and Svenningsson, 2015). La proteína S100 β tiene actividad autocrina, paracrina, e incluso endocrina, con resultados dependientes de su concentración. La proteína S100 β ejerce funciones tanto intracelulares como extracelulares, siendo de naturaleza trófica a concentración fisiológica (probablemente nanomolar), pero es tóxica a altas concentraciones (micromolares).

- Intracelularmente, S100 β actúa como una molécula de señalización, promoviendo la proliferación neuronal, la diferenciación de oligodendrocitos y el ensamblaje de componentes del citoesqueleto, importantes para mantener la morfología de los astrocitos, facilitando al mismo tiempo la migración de astrocitos y microglia.

- A nivel extracelular realizan sus funciones mediante la unión a receptores de la superficie celular como el receptor for advanced glycation end products (RAGE) y Toll-like receptors (TLRS), siendo capaces de iniciar y perpetuar una respuesta inflamatoria no infecciosa (Donato et al., 2013). S100 β puede actuar como una molécula neurotrófica o neurotóxica, dependiendo de la concentración alcanzada. En concreto, las concentraciones bajas y fisiológicas (nanomolares) de S100 β son capaces de promover la prolongación neurítica, proteger la supervivencia neuronal, participar en la regulación de desarrollo y la regeneración muscular, aumenta la proliferación astrocítica y favorece la capacidad quimiotáctica y la quiescencia de la microglia, así como participa en la regulación del crecimiento y regeneración muscular (Ahlemeyer et al., 2000; Barger et al., 1995), por tanto su secreción a bajas concentraciones (supuestamente fisiológicas) parece tener efectos tróficos (Donato et al., 2009).

Sin embargo, en rango micromolar favorece la expresión de NOS inducible, liberando ON en astrocitos y microglia (Adami et al., 2001). También favorece la sobreexpresión de ciclooxigenasa-2 en microglia y en los monocitos, induce muerte celular dependiente de ON en astrocitos y neuronas, y aumenta la producción neuronal de especies reactivas de oxígeno (Bianchi et al., 2010),

además de alterar la homeostasis de lípidos e inducir la detención de ciclo celular (Bernardini et al., 2010). Cuando una noxa desencadena una respuesta inflamatoria en el tejido neural y se activa su sistema defensivo se generan altos niveles de proteína S100 β extracelular en los fluidos biológicos (mg/L) y a estas concentraciones se comporta como un factor proinflamatorio que va a desembocar en daño neuronal. La S100 β extracelular activa la señalización celular a través de la interacción con el receptor multiligando para los productos de glicosilación avanzada (RAGE, por su acrónimo en inglés) (Hofmann et al., 1999). De manera que a altas concentraciones, se considera como un factor activo en la cascada metabólica que acarrea lesión celular, en mayor medida que un simple metabolito liberado de las células dañadas. En este sentido S100 β , al igual que otras proteínas S100, comparte características tales como la interacción con los RAGE, la ruta de secreción no-canónica sin intervención del aparato de Golgi clásico y la capacidad de estimular la migración de la microglia (Foell et al., 2007). Para la proteína S100 β se ha descrito tanto una actividad proinflamatoria (Schmitt et al., 2007), como antiinflamatoria (Sorci et al., 2011). La hiperproducción de S100 β (hasta una concentración micromolar) pueden ser tóxica y ser reflejo del daño cerebral isquémico tras un accidente cerebrovascular (Calcagnile et al., 2016) y puede estar presente en trastornos mentales graves (Schroeter et al., 2013). Se detecta un incremento sérico de proteína S100 β en pacientes adultos tanto en la depresión como en la manía, con la mayor asociación directa entre proteína S100 β y la presencia de un episodio depresivo, así como su normalización tras un tratamiento farmacológico eficaz (Rajewska-Rager and Pawlaczyk, 2016). Por otro lado, la concentración de S100 β del suero se asoció con los niveles de metales pesados en sangre y ciertas anomalías conductuales (Liu et al., 2014).

En población pediátrica, entre los 5 meses y hasta los 15 años de edad, la concentración plasmática de proteína S100 β tiene una correlación inversa con la edad y con la velocidad de crecimiento. En el nacimiento, y más aún en los prematuros, se encuentran las concentraciones más altas: media en menores de 1 año de 0,350 μ g/L y en mayores de 1 año 0,130 μ g/L. A los 7 años de edad encuentran un pico de concentración (0,8 μ g/L) y otro a los 14 años (1.1 μ g/L). En relación al sexo, no se encuentra diferencias (Gazzolo et al., 2003) (Arroyo

Hernandez et al., 2016). La concentración de S100 β permanece estable a partir de los dos años de edad, siendo posible establecer unos valores de referencia para niños mayores de esta edad.

Considerando a la proteína S100 β marcador de daño neuronal, su cuantificación durante la anestesia general con sevoflurano apoya la hipótesis acerca de un potencial efecto neuroprotector de este anestésico, siempre que sea administrado a dosis bajas y durante períodos de tiempo breve (Ramos Ramos et al., 2017).

Nuestros datos muestran la ausencia de diferencias en la concentración sérica de S100 β entre los niños con TDAH respecto del grupo control. Por el contrario, en ambos grupos se observa una diferencia similar y altamente significativa ($z= 3.19$, $p= 0.001$) en las concentraciones entre el día y la noche, con predominio de las concentraciones matutinas. Tampoco se observan diferencias en la comparación del Grupo Control con cada uno de los dos Subgrupos TDAH, manteniéndose el amplio predominio de las concentraciones matutinas. El metilfenidato no modifica significativamente la concentración de Proteína S100 β que únicamente muestra un ligero aumento de su concentración. Este incremento ocurre en presencia de SD, con tendencia a la significación estadística ($z= 1.8$, $p= 0.07$).

Oades et al. (Oades et al., 2010b) cuantificaron la proteína S100B en pacientes pediátricos con TDAH, para corroborar la hipótesis de su posible utilidad como biomarcador de la integridad astrocitaria. Un suministro energético deficiente por parte de la glía como apoyo a la función neuronal se debería asociar a modificaciones en la concentración de esta proteína. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles, y únicamente detectaron una tendencia a concentraciones más bajas en el subgrupo de pacientes con síntomas de ansiedad, alteración del estado de ánimo y baja autoestima, subgrupo de niños que no tenían problemas de conducta. Obtuvieron la conclusión de que el TDAH es muy diferente de los trastornos graves que sí producen un incremento progresivo en la secreción de S100B.

Para explicar que la ausencia de modificación del S100 β en el TDAH no descarta por completo la hipótesis de que las alteraciones funcionales puedan estar relacionadas con la escasez de soporte energético neuronal, Oades et al. indican que la síntesis de S100 β no es exclusiva de los astrocitos (Steiner et al., 2007), y que la disfunción glial podría estar enmascarada por la disponibilidad de otras fuentes de producción de S100 β . Alternativamente, estos autores sugieren valorar otros factores indicativos de la función astrocitaria como el LIF, una citocina involucrada en la protección de las fuentes de energía neuronal y en el desarrollo de astrocitos y oligodendrocitos (Fields and Burnstock, 2006). El LIF es liberado en los astrocitos por el ATP asociado con la despolarización neuronal y es crucial para el desarrollo de células dopaminérgicas del mesencéfalo (Ling et al., 1998) implicadas en el TDAH, considerando este como un trastorno predominantemente asociado a una hipofunción dopaminérgica.

Por tanto existe concordancia entre nuestros datos y las aportaciones previas de Oades et al. (Oades et al., 2010b) acerca de la probable no participación de la proteína S100 β en la fisiopatología del TDAH. La no modificación tras el tratamiento podría ser porque el metilfenidato no ejerce efectos deletéreos sobre la función glial, si tenemos en cuenta el uso clínico habitual de esta proteína como marcador del daño cerebral.

En experimentos *in vitro*, una concentración elevada de S100 β deteriora la oligodendrogénesis durante el neurodesarrollo con resultado de una menor mielinización, comprometiendo además la integridad neuronal y sináptica, al inducir astrogliosis, activación del factor nuclear (NF)- κ B e inflamación. La adición de antagonistas del receptor para los productos finales de glicación avanzada (RAGE) previene estos efectos deletéreos (Santos et al., 2018). Por lo tanto, los tratamientos dirigidos a contrarrestar las elevadas concentraciones de S100 β o su interacción con el RAGE, se han hipotetizado como buenas estrategias terapéuticas para reducir la lesión cerebral, incluyendo los déficits en la arquitectura neuronal, sinaptogénesis y mielinización asociada a las patologías inflamatorias perinatales.

El nombre de receptores RAGE proviene de su capacidad para unirse a productos finales de glicación avanzada (AGE), que principalmente son

glicoproteínas, glicanos que han sido modificados no enzimáticamente a través de la reacción de Maillard. La interacción entre la RAGE y sus ligandos (AGE) puede provocar la activación de genes proinflamatorios, induciendo estrés oxidativo así como activación de vías inflamatorias en las células endoteliales vasculares. Estos son mecanismos que pueden estar implicados en el envejecimiento y en el desarrollo o empeoramiento de muchas patologías degenerativas.

La inflamación puede representar un mecanismo compartido tanto por los trastornos neuropsiquiátricos como los somáticos (por i.e., depresión, esquizofrenia y demencia). La excitotoxicidad y el deterioro de la función glial pueden ser debidas a inflamación cerebral (Oades et al., 2010b).

Tanto el incremento sérico de GDNF (Shim et al., 2015) como de NTF3 pueden estar relacionados con el TDAH en niños (Bilgic et al., 2017). El factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante β , y se expresa abundantemente en el sistema nervioso central, donde juega un papel en el desarrollo y función de las células hipocampales (Tsai, 2017).

Otro metabolito neuronal y glial es el mioinositol (MI), crucial para la liberación de calcio como característica primordial de la señalización glial. Mediante espectroscopia por RM, en prematuros o recién nacidos a término en riesgo de crecimiento intrauterino retardado, el MI es un excelente marcador de la maduración de distintas estructuras cerebrales (Kreis et al., 2002; Simoes et al., 2017); las mismas estructuras que muestran un retraso madurativo en los niños con TDAH. Se ha descrito la correlación de la ratio MI/creatina con el aprendizaje, memoria y lenguaje (Courvoisie et al., 2004); y que el aumento en la razón glutamato/MI se relaciona con un suministro insuficiente de MI (Moore et al., 2006).

Se ha descrito un descenso de MI en el córtex frontal (córtex cingulado anterior) en jóvenes con depresión (Robillard et al., 2017), asociado a un retardo de fase en el ritmo circadiano de melatonina. En la esquizofrenia hay un aumento

de MI (Rothermundt et al., 2007), que se correlaciona con el aumento de S100 β y de otros marcadores de inflamación (Hong et al., 2016).

La alteración glutamatérgica en adolescentes con TDAH, se podría normalizar por el tratamiento con MF (Hammerness et al., 2012), porque en pacientes no tratados se observa una mayor razón glutamato/mio-inositol, glutamina/mio-inositol, glutamato + glutamina/mio-inositol, en la corteza cingulada anterior, en comparación con los controles y con los pacientes tratados; aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. También por espectroscopia de resonancia magnética, en vivo, el glutamato subcortical y su metabolito glutamina tienen una función moduladora en adultos TDAH; con diferencias en la concentración de glutamato-glutamina que no se explican por el uso de medicamentos estimulantes (Maltezos et al., 2014).

En el estudio de Oades et al., la puntuación total de los síntomas TDAH se asocia con un incremento de las interleucinas IL16 y IL13, con una remarcable correlación de la IL16 (junto con una S100B disminuida) con la puntuación de hiperactividad; y de IL13 con la falta de atención. La puntuación de síntomas de oposición con una mayor concentración de IL2 en el TDAH y de IL6 en los niños control. En el test de atención CPT (continuous performance test), la IL16 se relacionó con la puntuación de hiperactividad y con los errores de comisión, mientras que IL13 se asoció con los errores de omisión. El aumento de la variabilidad RT se relacionó con el descenso de TNF- α , y con el aumento de IFN- γ . Aunque los metabolitos del triptófano no se relacionaron con los síntomas, el aumento de triptófano predijo errores de omisión, sus metabolitos con errores de comisión y la concentración de quinurenina con una variabilidad RT más rápida (Oades et al., 2010b). La mayoría de citocinas estaban ligeramente aumentadas en niños con TDAH, salvo el S100B y la IL1 β), y todas ellas con tendencia a normalizarse en la medicación psicoestimulante (Oades et al., 2010a).

El AK es un antagonista glutamatérgico y por el contrario, la 3HK es agonista, se les ha atribuido un efecto neuroprotector y tóxico, respectivamente (Vecsei et al., 2013), cabría esperar una diferencia en sus concentraciones. Sin embargo, los niños con un desarrollo normal tenían una mayor concentración

tanto de AK como de 3HK, en mayor medida que el grupo TDAH; aunque sin relación con los síntomas ni con los valores del CPT. Oades et al., (Oades et al., 2010b) especularon que en los niños TDAH podrían tener un menor desarrollo de las funciones atribuidas a AK y 3HK. El AK también es un antagonista de receptores colinérgicos $\alpha 7$ (Alkondon et al., 2011), y un aumento en su concentración podría antagonizar (más que facilitar) la neurotransmisión AMPA (Prescott et al., 2006). La 3HK es un antioxidante (Zhuravlev et al., 2016) además de poseer efectos tóxicos que colaboran en la poda neuronal que ocurre en el neurodesarrollo (Verstraelen et al., 2014). De hecho, no está claro aún si el metabolismo energético durante el desarrollo de los niños pudiese deteriorarse por el agonismo NMDA por AK (Guillemin, 2012) o al contrario, favorecerse por un mayor metabolismo hacia la producción de NAD(+) (Kanchanatawan et al., 2018).

Oades y cols. (Oades et al., 2010b) indican un ligero incremento (no significativo) en la concentración de AK tras el tratamiento, con valores basales muy similares en pacientes y controles.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. No conocemos ninguna aportación previa acerca de la participación de los Indoles en la fisiopatología del TDAH, ni tampoco de la repercusión del tratamiento sobre su metabolismo
2. Nuestro trabajo aporta además y por primera vez datos acerca de la variabilidad Día/Noche en la concentración sérica de distintos Indoles y de la proteína S100B como marcador del posible daño glial inherente al TDAH o inducido por el tratamiento.
3. **Triptamina.**
 - a. Alcanza una mayor concentración sérica en el Grupo Control aunque sin diferencias significativas con el Grupo TDAH, con predominio nocturno y diferencias altamente significativas entre el día y la noche. Este perfil no se ve modificado por el metilfenidato ni por la presencia de síntomas depresivos.
 - b. En cambio, el tratamiento con metilfenidato sí provoca un descenso significativo en la excreción nocturna de Triptamina, en todos los subgrupos de estudio.
 - c. Nuestros datos son concordantes con estudios previos en adultos sanos que indican un incremento de la Triptamina sérica conforme avanza el día, y que no se vería modificado por la ingesta de metilfenidato.
4. **Ácido Indoleacético.**
 - a. En los pacientes TDAH, la concentración basal matutina de Ácido Indoleacético es muy superior en presencia de síntomas depresivos, junto con un muy significativo predominio matutino.
 - b. Respuesta a Metilfenidato:
 - i. Induce un descenso de un 50% de la concentración en el Subgrupo PHI/TC con SD, hasta igualarla con el resto de

- mediciones, con desaparición añadida de la elevada variabilidad interindividual.
- ii. El Metilfeniato no modifica la concentración nocturna de ácido Indoleacético.
- c. Variabilidad día-noche. A diferencia de lo observado para la Triptamina, la concentración sérica de Ácido Indoleacético sí varía ligeramente en función del subgrupo de estudio, aunque tampoco se modifica por el tratamiento :
- i. En el Subgrupo PHI/TC hay un predominio de la concentración matutina de AIA, sin alcanzar la significación estadística.
 - ii. En el Subgrupo PDA hay una mayor concentración, sin diferencias significativos.
- d. No encontramos diferencias en la excreción nocturna de Ácido Indoleacético ni entre los Grupos/subgrupos, ni inducidas por el tratamiento

5. **Ácido Indolpropiónico.**

- a. En la determinación basal el grupo TDAH presenta un predominio de la concentración matutina con una tendencia a la significación estadística respecto del Grupo Control, con un perfil día/noche opuesto entre ambos Grupos.
- b. En pacientes TDAH el metilfenidato restaura un perfil día/noche de Ácido Indolpropiónico muy similar al Grupo Control, aunque con concentraciones ligeramente mayores, pero alcanzando un predominio de la concentración nocturna; tras inducir un descenso de la concentración sérica significativo para todas las comparaciones. El descenso, más acusado en pacientes con síntomas depresivos, podría indicar que el tratamiento logra una mejoría del equilibrio homeostático y/o una reducción de las necesidades antioxidantes.

6. **Proteína S100B.** Nuestros datos concuerdan con aportaciones previas,

que refuerzan la apreciación de su no participación en la fisiopatología del TDAH o la ausencia de un daño glial significativo como un cofactor etiológico.

- a. Aportamos por vez primera datos acerca de su variabilidad día/noche, con un predominio significativo de la concentración matutina, tanto en el GC como en el grupo TDAH antes y después del tratamiento.
 - b. El tratamiento con metilfenidato no parece afectar a la función glial, si consideramos a la proteína S100B como un marcador de función alterada.
7. Consideramos que las modificaciones inducidas por Metilfenidato en el metabolismo de los indoles están implicadas en su efecto terapéutico puesto que van en el sentido de ejercer una activación neuronal y/o neuroprotección; si tenemos en cuenta las funciones fisiológicas atribuidas a los metabolitos cuantificados en la presente Tesis Doctoral.

BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFÍA

- (2011) Methylphenidate: growth retardation. *Prescrire Int* 20: 238-239.
- Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, et al. (2017) Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology* 79: 40-48.
- Acosta MT. (2000) Síndrome del hemisferio derecho en niños: correlación funcional y madurativa de los trastornos del aprendizaje no verbales. *Rev.Neurol.* 31: 360-367.
- Adami C, Sorci G, Blasi E, et al. (2001) S100B expression in and effects on microglia. *Glia* 33: 131-142.
- Adler CM, Delbello MP, Mills NP, et al. (2005) Comorbid ADHD is associated with altered patterns of neuronal activation in adolescents with bipolar disorder performing a simple attention task. *Bipolar.Disord.* 7: 577-588.
- Ahlemeyer B, Beier H, Semkova I, et al. (2000) S-100beta protects cultured neurons against glutamate- and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5 HT(1A)-receptor agonist, Bay x 3702. *Brain Res* 858: 121-128.
- Akiyama T, Kato M, Muramatsu T, et al. (2007) Unilateral amygdala lesions hamper attentional orienting triggered by gaze direction. *Cereb.Cortex.* 17: 2593-2600.
- Alamo C, López-Muñoz F and Sanchez-Garcia J. (2016) Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (adhd). *Actas Esp Psiquiatr* 44: 107-112.
- Albrecht U and Ripperger JA. (2018) Circadian Clocks and Sleep: Impact of Rhythmic Metabolism and Waste Clearance on the Brain. *Trends Neurosci* 41: 677-688.
- Alex KD and Pehek EA. (2007) Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther.* 113: 296-320.
- Alkondon M, Pereira EF, Eisenberg HM, et al. (2011) Age dependency of inhibition of alpha7 nicotinic receptors and tonically active N-methyl-D-aspartate receptors by endogenously produced kynurenic acid in the brain. *J Pharmacol Exp Ther* 337: 572-582.
- Allen DN, Strauss GP, Kemtes KA, et al. (2007) Hemispheric contributions to nonverbal abstract reasoning and problem solving. *Neuropsychology.* 21: 713-720.
- American Psychiatric A. (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5T)*.
- American Psychiatric Association. (2002) *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR)*, Barcelona: Masson.
- Amso D and Scerif G. (2015) The attentive brain: insights from developmental cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 16: 606-619.
- Anderson G, Vaillancourt C, Maes M, et al. (2017) Breastfeeding and the gut-brain axis: is there a role for melatonin? *Biomol Concepts* 8: 185-195.

- Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, et al. (2006) Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids*. 75: 299-308.
- Armstrong TD and Costello EJ. (2002) Community studies on adolescent substance use, abuse, or dependence and psychiatric comorbidity. *J Consult Clin Psychol* 70: 1224-1239.
- Arnold LE, Lofthouse N and Hurt E. (2012) Artificial food colors and attention-deficit/hyperactivity symptoms: conclusions to dye for. *Neurotherapeutics* 9: 599-609.
- Arnsten AF and Dudley AG. (2005) Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav.Brain Funct.* 1: 2.
- Arroyo Hernandez M, Rodríguez Suarez J and Alvarez Menendez F. (2016) Valores de referencia de la proteína S100B en población pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 84: 254-259.
- Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. (2012) Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303: G1288-1295.
- Autti-Ramo I. (2002) Foetal alcohol syndrome--a multifaceted condition. *Dev Med Child Neurol* 44: 141-144.
- Awudu GA and Besag FM. (2014) Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an update. *Drug Saf* 37: 661-676.
- Badawy AA. (2017a) Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res* 10: 1178646917691938.
- Badawy AA. (2017b) Tryptophan availability for kynurenine pathway metabolism across the life span: Control mechanisms and focus on aging, exercise, diet and nutritional supplements. *Neuropharmacology* 112: 248-263.
- Baeyens D, Roeyers H, D'Haese L, et al. (2006) The prevalence of ADHD in children with enuresis: Comparison between a tertiary and non-tertiary care sample. *Acta Paediatr.* 95: 347-352.
- Baeyens D, Roeyers H, Demeyere I, et al. (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a risk factor for persistent nocturnal enuresis in children: a two-year follow-up study. *Acta Paediatr.* 94: 1619-1625.
- Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, et al. (2011) Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity* 25: 397-407.
- Baird AL, Coogan AN, Siddiqui A, et al. (2011) Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels. *Mol.Psychiatry.*: 10.
- Banerjee E and Nandagopal K. (2015) Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int* 82: 52-68.
- Bange F, Le Heuzey MF, Acquaviva E, et al. (2014) [Cardiovascular risks and management during Attention Deficit Hyperactivity Disorder treatment with methylphenidate]. *Arch Pediatr* 21: 108-112.

- Barger SW, Van Eldik LJ and Mattson MP. (1995) S100 beta protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res* 677: 167-170.
- Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos AD, et al. (1993) Driving-related risks and outcomes of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a 3- to 5-year follow-up survey. *Pediatrics* 92: 212-218.
- Barroso N and Rodríguez M. (1996) Action of beta-phenylethylamine and related amines on nigrostriatal dopamine neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 297: 195-203.
- Barrot M and Thome J. (2011) Discovering a new anatomical structure in the brain: implications for neuropsychiatry and therapy. *World J Biol.Psychiatry*. 12 Suppl 1:19-22. doi: 10.3109/15622975.2011.598386.: 19-22.
- Barzman DH, Fieler L and Sallee FR. (2004) Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Diagnosis and Treatment. *J Leg Med* 25: 23-38.
- Bázquez-Almería G, Joseph-Munné D, Burón-Masó E, et al. (2005) Resultados del cribado de la sintomatología del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad en el ámbito escolar mediante la escala EDAH. *Rev Neurol* 41: 586-590.
- Bechara A, Damasio H and Damasio AR. (2003) Role of the amygdala in decision-making. *Ann.N.Y Acad.Sci.* 985:356-69.: 356-369.
- Becker SP, Leopold DR, Burns GL, et al. (2016) The Internal, External, and Diagnostic Validity of Sluggish Cognitive Tempo: A Meta-Analysis and Critical Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55: 163-178.
- Becker SP, Marshall SA and McBurnett K. (2014) Sluggish cognitive tempo in abnormal child psychology: an historical overview and introduction to the special section. *J Abnorm Child Psychol* 42: 1-6.
- Beischlag TV, Luis Morales J, Hollingshead BD, et al. (2008) The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 18: 207-250.
- Belanger SA, Vanasse M, Spahis S, et al. (2009) Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Child Health* 14: 89-98.
- Benarroch EE. (2013) Monoamine transporters: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurology*. %20;81: 761-768.
- Berg A, Bratane E, Odland HH, et al. (2014) [Cardiovascular risk assessment for the use of ADHD drugs in children]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 134: 710-714.
- Bergwerff CE, Luman M, Blom HJ, et al. (2016) No Tryptophan, Tyrosine and Phenylalanine Abnormalities in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS ONE* 11: e0151100.
- Bernardini C, Lattanzi W, Businaro R, et al. (2010) Transcriptional effects of S100B on neuroblastoma cells: perturbation of cholesterol homeostasis and interference on the cell cycle. *Gene Expr* 14: 345-359.
- Berry MD. (2004) Mammalian central nervous system trace amines. Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators. *J Neurochem* 90: 257-271.
- Bianchi R, Giambanco I and Donato R. (2010) S100B/RAGE-dependent activation of microglia via NF-kappaB and AP-1 Co-regulation of COX-2 expression by S100B, IL-1beta and TNF-alpha. *Neurobiol Aging* 31: 665-677.

- Biederman J, Faraone S, Mick E, et al. (1996a) Child Behavior Checklist findings further support comorbidity between ADHD and major depression in a referred sample. *J Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*. 35: 734-742.
- Biederman J, Faraone S, Mick E, et al. (1996b) Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*. 35: 997-1008.
- Biederman J, Mick E and Faraone SV. (1998) Depression in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) children: "true" depression or demoralization? *J Affect.Disord*. 47: 113-122.
- Biederman J, Monuteaux MC, Kendrick E, et al. (2005) The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in paediatric patients with ADHD. *Archives of Disease in Childhood* 90: 1010-1015.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, et al. (2009) Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. *Pediatrics* 124: 71-78.
- Biederman J, Wilens T, Mick E, et al. (1997) Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 21-29.
- Bilgic A, Toker A, Isik U, et al. (2017) Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26: 355-363.
- Black PH. (2002) Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun* 16: 622-653.
- Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M and Pliszka SR. (2011) Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder--combined type. *J Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*. 50: 593-601.
- Bliss T. (2016) Long-Term Potentiation. In: Pfaff DW and Volkow ND (eds) *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical*. New York, NY: Springer New York, 2693-2715.
- Bloch MH and Qawasmi A. (2011) Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50: 991-1000.
- Block ML, Zecca L and Hong JS. (2007) Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 8: 57-69.
- Bloom FE. (1982) Neurotransmitters and CNS disease: The Future. *Lancet*: 1381-1385.
- Bogan KL and Brenner C. (2008) Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD+ precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 28: 115-130.
- Bonnin A and Levitt P. (2011) Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain. *Neuroscience* 197: 1-7.
- Bonnin A, Torii M, Wang L, et al. (2007) Serotonin modulates the response of embryonic thalamocortical axons to netrin-1. *Nat Neurosci* 10: 588-597.

- Borowsky B, Adham N, Jones KA, et al. (2001) Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 8966-8971.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. (2011) Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108: 16050-16055.
- Brennan AR and Arnsten AF. (2008) Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Ann.N.Y Acad.Sci.* 1129: 236-245.
- Brickenkamp R. (1997) D2, Test de Atención. Adaptación Española. Madrid: TEA ediciones.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR and Schacter DL. (2008) The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann.N.Y Acad.Sci.* 1124: 1-38.
- Burchett SA and Hicks TP. (2006) The mysterious trace amines: protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Prog Neurobiol* 79: 223-246.
- Busch B. (2007) Polyunsaturated fatty acid supplementation for ADHD? Fishy, fascinating, and far from clear. *J Dev Behav Pediatr* 28: 139-144.
- Bush G. (2009) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks. *Neuropsychopharmacology* 35: 278-300.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL, et al. (1999) Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol.Psychiatry.* 45: 1542-1552.
- Bush G, Holmes J, Shin LM, et al. (2013) Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Psychiatry Res.* 211: 88-91.
- Bush G, Valera EM and Seidman LJ. (2005) Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol.Psychiatry.* 57: 1273-1284.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. (2002) Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27: 699-711.
- Cahn BR, Goodman MS, Peterson CT, et al. (2017) Yoga, Meditation and Mind-Body Health: Increased BDNF, Cortisol Awakening Response, and Altered Inflammatory Marker Expression after a 3-Month Yoga and Meditation Retreat. *Front Hum Neurosci* 11: 315.
- Calcagnile O, Anell A and Uden J. (2016) The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC Neurol* 16: 200.
- Calderón C. (2001) Resultado de un programa de tratamiento cognitivo-conductual para niño/as con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. . *Anuario de Psicología* 32: 79-98.

- Capuron L, Schroecksnadel S, Feart C, et al. (2011) Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry* 70: 175-182.
- Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, et al. (2016) Comorbidity of Adult ADHD and Its Subtypes With Substance Use Disorder in a Large Population-Based Epidemiological Study. *J Atten Disord*.
- Carrasco MA, Ramírez I and Del Barrio V. (2013) *Evaluación Clínica: Diagnóstico, Formulación y contrastación de los trastornos psicológicos*, Madrid: Sanz y Torres.
- Caylak E. (2012) Biochemical and genetic analyses of childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.* 159B: 613-627.
- Cervenka I, Agudelo LZ and Ruas JL. (2017) Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* 357.
- Chalon S. (2006) Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids.* 75: 259-269.
- Chamberlain SR, Hampshire A, Muller U, et al. (2009) Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol.Psychiatry.* 65: 550-555.
- Chan YF, Dennis ML and Funk RR. (2008) Prevalence and comorbidity of major internalizing and externalizing problems among adolescents and adults presenting to substance abuse treatment. *J Subst Abuse Treat* 34: 14-24.
- Chang Z, D'Onofrio BM, Quinn PD, et al. (2016) Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Biol Psychiatry*.
- Checa-Ros A, Haro-Garcia A, Seiquer I, et al. (2018) Early monitoring of fatty acid profile in children with attention deficit and/or hyperactivity disorder under treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Minerva Pediatr.*
- Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, et al. (2004) Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem* 15: 467-472.
- Cheng J, Shah YM and González FJ. (2012) Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends in Pharmacological Sciences* 33: 323-330.
- Childress AC and Berry SA. (2012) Pharmacotherapy of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescents. *Drugs* 72.
- Chini CCS, Tarrago MG and Chini EN. (2017) NAD and the aging process: Role in life, death and everything in between. *Mol Cell Endocrinol* 455: 62-74.
- Chong ZZ, Changyaleket B, Xu H, et al. (2016) Identifying S100B as a Biomarker and a Therapeutic Target For Brain Injury and Multiple Diseases. *Curr Med Chem* 23: 1571-1596.
- Chyan YJ, Poeggeler B, Omar RA, et al. (1999) Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid. *J Biol Chem* 274: 21937-21942.
- Citrome L. (2015) A primer on binge eating disorder diagnosis and management. *CNS Spectr* 20 Suppl 1: 44-50; quiz 51.

- Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. (2013) The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 18: 666-673.
- Clarke G, Stone TW and Schwarcz R. (2017) The kynurenine pathway: Towards metabolic equilibrium. *Neuropharmacology* 112: 235-236.
- Clarke SA and Eiser C. (2004) The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2: 66.
- Clayton MC and Dodd JL. (2005) Nonverbal neurodevelopmental dysfunctions. *Pediatr. Ann.* 34: 321-327.
- Coelho L, Chaves E, Vasconcelos S, et al. (2010) [Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: neurobiological aspects, diagnosis and therapeutic approach]. *Acta Med Port* 23: 689-696.
- Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, et al. (2015) Meta-Analysis: Risk of Tics Associated With Psychostimulant Use in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54: 728-736.
- Colter AL, Cutler C and Meckling KA. (2008) Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J* 7: 8.
- Comim CM, Gomes KM, Reus GZ, et al. (2014) Methylphenidate treatment causes oxidative stress and alters energetic metabolism in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Neuropsychiatr* 26: 96-103.
- Conrad P and Bergery MR. (2014) The impending globalization of ADHD: notes on the expansion and growth of a medicalized disorder. *Soc Sci Med* 122: 31-43.
- Coogan AN and McGowan NM. (2017) A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 9: 129-147.
- Coppen A. (1972) Indoleamines and affective disorders. *Journal of Psychiatric Research* 9: 163-171.
- Corbetta M. (1998) Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 95: 831-838.
- Corominas-Roso M, Armario A, Palomar G, et al. (2017) IL-6 and TNF-alpha in unmedicated adults with ADHD: Relationship to cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology* 79: 67-73.
- Courvoisie H, Hooper SR, Fine C, et al. (2004) Neurometabolic functioning and neuropsychological correlates in children with ADHD-H: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16: 63-69.
- Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. (2014) Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 158: 705-721.
- Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, et al. (2015) Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med* 21: 166-172.
- Crespo-Eguilaz N and Narbona J. (2009) Trastorno de aprendizaje procedimental: características neuropsicológicas. *Rev Neurol* 49: 409-416.

- Cryan JF and Dinan TG. (2012) Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 13: 701-712.
- Danaceau JP, Anderson GM, McMahon WM, et al. (2003) A liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the analysis of serotonin and related indoles in human whole blood. *J Anal Toxicol* 27: 440-444.
- de Haas AH, Boddeke HW and Biber K. (2008) Region-specific expression of immunoregulatory proteins on microglia in the healthy CNS. *Glia* 56: 888-894.
- Decsi T and Kennedy K. (2011) Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 94: 1914s-1919s.
- Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, et al. (2011) The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 69: e145-157.
- DeMoss RD and Moser K. (1969) Tryptophanase in diverse bacterial species. *J Bacteriol* 98: 167-171.
- Diaz-Garcia CM, Mongeon R, Lahmann C, et al. (2017) Neuronal Stimulation Triggers Neuronal Glycolysis and Not Lactate Uptake. *Cell Metab* 26: 361-374.e364.
- Diaz Heijtj R, Wang S, Anuar F, et al. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108: 3047-3052.
- Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, et al. (2006) The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol. Psychiatry* 47: 1051-1062.
- DiNatale BC, Murray IA, Schroeder JC, et al. (2010) Kynurenic acid is a potent endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand that synergistically induces interleukin-6 in the presence of inflammatory signaling. *Toxicol Sci* 115: 89-97.
- Dodig-Curkovic K, Dovhanj J, Curkovic M, et al. (2009) [The role of zinc in the treatment of hyperactivity disorder in children]. *Acta Med Croatica* 63: 307-313.
- Domínguez-Ortega L and de Vicente-Colomina A. (2006) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y alteraciones del sueño. *Med Clin.(Barc.)* 126: 500-506.
- Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. (2013) Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med* 13: 24-57.
- Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. (2009) S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta* 1793: 1008-1022.
- Donovan MH and Tecott LH. (2013) Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front Neurosci* 7: 36.
- Dostal CR, Carson Sulzer M, Kelley KW, et al. (2017) Glial and tissue-specific regulation of Kynurenine Pathway dioxygenases by acute stress of mice. *Neurobiol Stress* 7: 1-15.
- Duran MH, Guimaraes CA, Montenegro MA, et al. (2014) ADHD in idiopathic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 72: 12-16.
- Durand-Rivera A, Alatorre-Miguel E, Zambrano-Sanchez E, et al. (2015) Methylphenidate Efficacy: Immediate versus Extended Release at Short Term in Mexican Children with ADHD Assessed by Conners Scale and EEG. *Neurol Res Int* 2015: 207801.
- Efron D, Lycett K and Sciberras E. (2014) Use of sleep medication in children with ADHD. *Sleep Med* 15: 472-475.

- Efron D and Sciberras E. (2010) The diagnostic outcomes of children with suspected attention deficit hyperactivity disorder following multidisciplinary assessment. *J Paediatr Child Health* 46: 392-397.
- Eiser C and Morse R. (2001) The measurement of quality of life in children: past and future perspectives. *J Dev Behav Pediatr* 22: 248-256.
- Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, et al. (2005) Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation* 12: 255-269.
- Elia J, Takeda T, Deberardinis R, et al. (2009) Nocturnal Enuresis: A Suggestive Endophenotype Marker for a Subgroup of Inattentive Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Journal of Pediatrics* 155: 239-244.
- Elías Y and Estañol B. (2006) *Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Bases neurobiológicas, modelos neurobiológicos, evaluación y tratamiento*, Alcalá de Guadaíra, Sevilla: MAD.
- Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, et al. (2015) Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 18: 965-977.
- Esposito E, Di Matteo V and Di Giovanni G. (2008) Serotonin-dopamine interaction: an overview. *Prog. Brain Res.* 172: 3-6.
- Estevez N, Dey M, Eich-Hochli D, et al. (2015) Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and its association with substance use and substance use disorders in young men. *Epidemiol Psychiatr Sci*: 1-12.
- Evangelisti M, De Rossi P, Rabasco J, et al. (2017) Changes in serum levels of kynurenine metabolites in paediatric patients affected by ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.
- Eyre O, Langley K, Stringaris A, et al. (2017) Irritability in ADHD: Associations with depression liability. *J Affect Disord* 215: 281-287.
- Fallon SJ, van der Schaaf ME, Ter Huurne N, et al. (2017) The Neurocognitive Cost of Enhancing Cognition with Methylphenidate: Improved Distractor Resistance but Impaired Updating. *J Cogn Neurosci* 29: 652-663.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, et al. (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 1: 15020.
- Farré-Riba A and 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.
- Fernández-Alvarez E. (2002) Trastornos comórbidos relacionados con los tics. *Rev. Neurol.* 34 Suppl 1:S122-9.: S122-S129.
- Fernstrom JD and Fernstrom MH. (2006) Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *J Nutr* 136: 553s-559s.
- Fields RD and Burnstock G. (2006) Purinergic signalling in neuron-glia interactions. *Nat Rev Neurosci* 7: 423-436.
- Foell D, Wittkowski H, Vogl T, et al. (2007) S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol* 81: 28-37.
- Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR, et al. (2009) The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science* 323: 934-937.

- Forrest CM, Youd P, Kennedy A, et al. (2002) Purine, kynurenine, neopterin and lipid peroxidation levels in inflammatory bowel disease. *J.Biomed.Sci.* 9: 436-442.
- Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC, et al. (2013) Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: evidence of clinical benefit. *Epilepsia* 54: 2071-2081.
- Frank MG, Weber MD, Watkins LR, et al. (2016) Stress-induced neuroinflammatory priming: A liability factor in the etiology of psychiatric disorders. *Neurobiol Stress* 4: 62-70.
- Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al. (2006) Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 67: 1954-1967.
- Freeman MP and Rapaport MH. (2011) Omega-3 fatty acids and depression: from cellular mechanisms to clinical care. *J Clin Psychiatry* 72: 258-259.
- Fujigaki H, Yamamoto Y and Saito K. (2017) L-Tryptophan-kynurenine pathway enzymes are therapeutic target for neuropsychiatric diseases: Focus on cell type differences. *Neuropharmacology* 112: 264-274.
- Furtado M and Katzman MA. (2015) Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res* 229: 27-36.
- Fuster JM. (2006) The cognit: a network model of cortical representation. *Int J Psychophysiol* 60: 125-132.
- Fuster JM. (2009) Cortex and memory: emergence of a new paradigm. *J Cogn Neurosci* 21: 2047-2072.
- Fuster JM. (2010) El paradigma reticular de la memoria cortical. *RevNeurol* 50: S3-S10.
- Fuster JM and Bressler SL. (2012) Cognit activation: a mechanism enabling temporal integration in working memory. *Trends Cogn Sci* 16: 207-218.
- Fuster JM and Bressler SL. (2015) Past makes future: role of pFC in prediction. *J Cogn Neurosci* 27: 639-654.
- Galland BC, Tripp EG, Gray A, et al. (2010a) Apnea-hypopnea indices and snoring in children diagnosed with ADHD: a matched case-control study. *Sleep Breath.*
- Galland BC, Tripp EG and Taylor BJ. (2010b) The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. *J Sleep Res* 19: 366-373.
- Garcia Campayo J, Santed German MA, Cerdan Lanero C, et al. (2007a) Tratamiento del Trastorno por déficit de atención. *Aten Primaria* 39: 671-674.
- Garcia Campayo J, Santed German MA, Cerdan Lanero C, et al. (2007b) [Treatment of attention deficit disorder]. *Aten Primaria* 39: 671-674.
- Garcia Garcia MD, Prieto Tato LM, Santos Borbujo J, et al. (2008) Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: un problema actual. *An.Pediatr (Barc.)* 69: 244-250.
- Gareau MG, Jury J, MacQueen G, et al. (2007) Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut* 56: 1522-1528.
- Garten A, Schuster S, Penke M, et al. (2015) Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 11: 535-546.
- Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M, et al. (2003) Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. *Clin Chem* 49: 967-970.
- Gebhart GF and Schmidt RF. (2013a) Gamma(γ)-Aminobutyric Acid. *Encyclopedia of Pain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1351-1351.

- Gebhart GF and Schmidt RF. (2013b) Serotonin. *Encyclopedia of Pain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 3471-3471.
- Gershon MD. (1998) V. Genes, lineages, and tissue interactions in the development of the enteric nervous system. *Am J Physiol* 275: G869-873.
- Gershon MD and Tack J. (2007) The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. *Gastroenterology* 132: 397-414.
- Gillberg C. (2003) Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Arch.Dis.Child.* 88: 904-910.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 101: 8174-8179.
- Goldman-Rakic PS. (1988) Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu.Rev Neurosci* 11: 137-156.
- Grayson DS, Kroenke CD, Neuringer M, et al. (2014) Dietary omega-3 fatty acids modulate large-scale systems organization in the rhesus macaque brain. *J Neurosci* 34: 2065-2074.
- Greenhill LL, Findling RL and Swanson JM. (2002) A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 109: E39.
- Groenman AP, Janssen TWP and Oosterlaan J. (2017) Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56: 556-569.
- Gross V, Lucke C, Graf E, et al. (2019) Effectiveness of Psychotherapy in Adult ADHD: What Do Patients Think? Results of the COMPAS Study. *J Atten Disord* 23: 1047-1058.
- Group TMC. (1999) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1073-1086.
- Guidetti P, Eastman CL and Schwarcz R. (1995) Metabolism of [5-3H]kynurenine in the rat brain in vivo: evidence for the existence of a functional kynurenine pathway. *J Neurochem* 65: 2621-2632.
- Guillemin GJ. (2012) Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *Febs j* 279: 1356-1365.
- Gurbuz F, Gurbuz BB, Celik GG, et al. (2016) Effects of methylphenidate on appetite and growth in children diagnosed with attention deficit and hyperactivity disorder. 29: 85-92.
- Gurkan K, Bilgic A, Turkoglu S, et al. (2010) 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* 24: 1810-1818.
- Haber SN and Brucker JL. (2009) Cognitive and limbic circuits that are affected by deep brain stimulation. *Front Biosci.* 14: 1823-1834.
- Halaris A. (2017) Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. In: Dantzer R and Capuron L (eds) *Inflammation-*

- Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications*. Cham: Springer International Publishing, 45-70.
- Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, et al. (1997) Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol.Psychiatry* 41: 682-689.
- Hammerness P, Biederman J, Petty C, et al. (2012) Brain biochemical effects of methylphenidate treatment using proton magnetic spectroscopy in youth with attention-deficit hyperactivity disorder: a controlled pilot study. *CNS Neurosci Ther* 18: 34-40.
- Hampf G and Albrecht U. (2008) The circadian clock and mood-related behavior. *Commun Integr Biol* 1: 1-3.
- Hampf G, Ripperger JA, Houben T, et al. (2008) Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Current Biology* 18: 678-683.
- Hamza M, Halayem S, Bourgou S, et al. (2017) Epigenetics and ADHD: Toward an Integrative Approach of the Disorder Pathogenesis. *J Atten Disord*: 1087054717696769.
- Hardeland R, Tan DX and Reiter RJ. (2009) Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *J Pineal Res* 47: 109-126.
- Heller HC and Ruby NF. (2018) Functional Interactions Between Sleep and Circadian Rhythms in Learning and Learning Disabilities. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Herkert EE and Keup W. (1969) Excretion patterns of tryptamine, indoleacetic acid, and 5-hydroxyindoleacetic acid, and their correlation with mental changes in schizophrenic patients under medication with alpha-methyl dopa. *Psychopharmacologia* 15: 48-59.
- Hermann B, Jones J, Dabbs K, et al. (2007) The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 130: 3135-3148.
- Herrerias CT, Perrin JM and Stein MT. (2001) The child with ADHD: using the AAP Clinical Practice Guideline. American Academy of Pediatrics. *Am Fam Physician* 63: 1803-1810.
- Hidalgo Vicario MI. (2007) Evaluación diagnóstica del Trastorno por Déficit e Hiperactividad. *BSCP Can Ped* 31: 79-85.
- Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, et al. (2016) Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 6: e774.
- Hofmann MA, Drury S, Fu C, et al. (1999) RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 97: 889-901.
- Hollanders JJ, van der Voorn B, Rotteveel J, et al. (2017) Is HPA axis reactivity in childhood gender-specific? A systematic review. *Biol Sex Differ* 8: 23.
- Homer B, Hickson, Miles, Newman, Skook et al. (2000) Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 105: 1158-1170.
- Hong W, Zhao M, Li H, et al. (2016) Higher Plasma S100B Concentrations in Schizophrenia Patients, and Dependently Associated with Inflammatory Markers. *Sci Rep* 6: 27584.

- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. (2013) Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 155: 1451-1463.
- Huang RZ, Zhang YJ, Zhang JF, et al. (2015) Relation between prognosis and changes of MBP and S100B in premature infants with periventricular leukomalacia. *Genet Mol Res* 14: 4338-4343.
- Hubbard TD, Murray IA and Perdew GH. (2015) Indole and Tryptophan Metabolism: Endogenous and Dietary Routes to Ah Receptor Activation. *Drug Metab Dispos* 43: 1522-1535.
- Huss M, Chen W and Ludolph AG. (2016) Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. 36: 1-25.
- Huss M, Volp A and Stauss-Grabo M. (2010) Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems - an observational cohort study. *Lipids Health Dis* 9: 105.
- Huttenlocher PR and de Courten C. (1987) The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol* 6: 1-9.
- Hwang IK, Yoo KY, Li H, et al. (2009) Indole-3-propionic acid attenuates neuronal damage and oxidative stress in the ischemic hippocampus. *J Neurosci Res* 87: 2126-2137.
- Irwin M, Belendiuk K, McCloskey K, et al. (1981) Tryptophan metabolism in children with attentional deficit disorder. *Am J Psychiatry* 138: 1082-1085.
- Irwin MR and Cole SW. (2011) Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol* 11: 625-632.
- Janssen CI and Kiliaan AJ. (2014) Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res* 53: 1-17.
- Jay TM. (2003) Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol*. 69: 375-390.
- Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. (2012) An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 61: 997-1006.
- Jensen PS, Shervette RE, III, Xenakis SN, et al. (1993) Anxiety and depressive disorders in attention deficit disorder with hyperactivity: new findings. *Am J Psychiatry*. 150: 1203-1209.
- Jin UH, Lee SO, Sridharan G, et al. (2014) Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol Pharmacol* 85: 777-788.
- Johnson DJ and Myklebust HR. (1967) *Learning Disabilities; Educational Principles and Practices*, New York: Grune & Stratton.
- Jones RS. (1982) Tryptamine: a neuromodulator or neurotransmitter in mammalian brain? *Prog Neurobiol* 19: 117-139.
- Julio-Pieper M, O'Connor RM, Dinan TG, et al. (2013) Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors. *Eur J Pharmacol* 698: 19-30.
- Juorio AV and Paterson IA. (1990) Tryptamine may couple dopaminergic and serotonergic transmission in the brain. *Gen Pharmacol* 21: 613-616.

- Juorio AV, Paterson IA, Zhu MY, et al. (1991) Electrical stimulation of the substantia nigra and changes of 2-phenylethylamine synthesis in the rat striatum. *J Neurochem* 56: 213-220.
- Kadesjo B and Gillberg C. (2001) The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 42: 487-492.
- Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, Ruxrungtham K, et al. (2018) Deficit, but Not Nondeficit, Schizophrenia Is Characterized by Mucosa-Associated Activation of the Tryptophan Catabolite (TRYCAT) Pathway with Highly Specific Increases in IgA Responses Directed to Picolinic, Xanthurenic, and Quinolinic Acid. *Mol Neurobiol* 55: 1524-1536.
- Karbownik M, Reiter RJ, Garcia JJ, et al. (2001) Indole-3-propionic acid, a melatonin-related molecule, protects hepatic microsomal membranes from iron-induced oxidative damage: relevance to cancer reduction. *J Cell Biochem* 81: 507-513.
- Kaufman AS and Kaufman ND. (1996) KBIT. Test breve de inteligencia de Kaufmann. Madrid: TEA ediciones.
- Kaufman AS KN. (1983) *Kaufman Assessment Battery for Children Interpretive Manual*, Minnesota: Circle Pines, American Guidance Service.
- Kaufman AS KN. (1993) *Manual for the Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test (KAIT)*, Minnesota: Circle Pines, American Guidance Service.
- Kean JD, Sarris J, Scholey A, et al. (2017) Reduced inattention and hyperactivity and improved cognition after marine oil extract (PCSO-524(R)) supplementation in children and adolescents with clinical and subclinical symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 234: 403-420.
- Kelly AM, Margulies DS and Castellanos FX. (2007) Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr.Psychiatry Rep.* 9: 401-407.
- Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. (2015) Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 9: 392.
- Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, et al. (2017) Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 112: 399-412.
- Khan MZ and Nawaz W. (2016) The emerging roles of human trace amines and human trace amine-associated receptors (hTAARs) in central nervous system. *Biomed Pharmacother* 83: 439-449.
- Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. (2014) Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 71: 1121-1128.
- Kidd PM. (2007) Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev* 12: 207-227.
- Kim YW, Shin JC and An YS. (2009) Effects of methylphenidate on cerebral glucose metabolism in patients with impaired consciousness after acquired brain injury. *Clin Neuropharmacol* 32: 335-339.
- Kliwer SA, Goodwin B and Willson TM. (2002) The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev* 23: 687-702.

- Kolla NJ, van der Maas M, Toplak ME, et al. (2016) Adult attention deficit hyperactivity disorder symptom profiles and concurrent problems with alcohol and cannabis: sex differences in a representative, population survey. *BMC Psychiatry* 16: 50.
- Konofal E, Lecendreux M and Cortese S. (2010) Sleep and ADHD. *Sleep Med* 11: 652-658.
- Kooistra L, Crawford S, Gibbard B, et al. (2010) Differentiating attention deficits in children with fetal alcohol spectrum disorder or attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 52: 205-211.
- Korman M, Palm D, Uzoni A, et al. (2018) ADHD 24/7: Circadian clock genes, chronotherapy and sleep/wake cycle insufficiencies in ADHD. *World J Biol Psychiatry*: 1-16.
- Kovacs M. (1992) *Manual for the Children's Depression Inventory*, North Tonawanda, NJ: Multi-Health Systems.
- Kreis R, Hofmann L, Kuhlmann B, et al. (2002) Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 48: 949-958.
- Kurnianingsih YA and Mullette-Gillman OA. (2016) Neural Mechanisms of the Transformation from Objective Value to Subjective Utility: Converting from Count to Worth. *Front Neurosci* 10: 507.
- Kusaga A, Yamashita Y, Koeda T, et al. (2002) Increased urine phenylethylamine after methylphenidate treatment in children with ADHD. *Ann. Neurol.* 52: 372-374.
- Kwong KL, Lam D, Tsui S, et al. (2016) Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescents With Epilepsy. *Pediatr Neurol.*
- Laasonen M, Hokkanen L, Leppamaki S, et al. (2009) Project DyAdd: Fatty acids in adult dyslexia, ADHD, and their comorbid combination. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 81: 89-96.
- Lacalle M, Ezpeleta L and Doménech JM. (2012) DSM-Oriented Scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report in clinically referred Spanish children. *Span J Psychol* 15: 377-387.
- Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. (2015) Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev* 67: 118-175.
- Lara DR, Bisol LW and Munari LR. (2013) Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 16: 2111-2117.
- Laurin N, Ickowicz A, Pathare T, et al. (2008) Investigation of the G protein subunit Galphao1f gene (GNAL) in attention deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res* 42: 117-124.
- Lee MJ, Yang KC, Shyu YC, et al. (2016) Attention-deficit hyperactivity disorder, its treatment with medication and the probability of developing a depressive disorder: A nationwide population-based study in Taiwan. *J Affect Disord* 189: 110-117.
- Lee YH, Lin CH, Hsu PC, et al. (2015) Aryl hydrocarbon receptor mediates both proinflammatory and anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-activated microglia. *Glia* 63: 1138-1154.

- Leff F, Retana I, Arias-Caballero A, et al. (2004) Understanding the neurobiological mechanisms of learning and memory: cellular, molecular and gene regulation implicated in synaptic plasticity and long-term potentiation. Part IV C. *Salud Mental* 27: 63-87.
- Leklem JE. (1971) Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review. *Am J Clin Nutr* 24: 659-672.
- Lepping P and Huber M. (2010) Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: implications for research and treatment. *CNS Drugs* 24: 721-728.
- Leventakou V, Micali N, Georgiou V, et al. (2015) Is there an association between eating behaviour and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschool children? *J Child Psychol Psychiatry*.
- Levin FR, Evans SM and Kleber HD. (1998) Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend* 52: 15-25.
- Levin R, Dor-Abarbanel AE, Edelman S, et al. (2015) Behavioral and cognitive effects of the N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-serine in healthy humans: initial findings. *J Psychiatr Res* 61: 188-195.
- Levy F. (2009) Dopamine vs noradrenaline: inverted-U effects and ADHD theories. *Aust N Z J Psychiatry* 43: 101-108.
- Lim S and Goldman MS. (2013) Balanced cortical microcircuitry for maintaining information in working memory. *Nat Neurosci* 16: 1306-1314.
- Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, et al. (2005) Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85: 372-385.
- Ling ZD, Potter ED, Lipton JW, et al. (1998) Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Exp Neurol* 149: 411-423.
- Liu W, Huo X, Liu D, et al. (2014) S100beta in heavy metal-related child attention-deficit hyperactivity disorder in an informal e-waste recycling area. *Neurotoxicology* 45: 185-191.
- Liu YN, Peng YL, Liu L, et al. (2015) TNFalpha mediates stress-induced depression by upregulating indoleamine 2,3-dioxygenase in a mouse model of unpredictable chronic mild stress. *Eur Cytokine Netw* 26: 15-25.
- Livingstone LT, Coventry WL, Corley RP, et al. (2016) Does the Environment Have an Enduring Effect on ADHD? A Longitudinal Study of Monozygotic Twin Differences in Children. *J Abnorm Child Psychol*.
- López-Larson MP, King JB, Terry J, et al. (2012) Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 204: 32-39.
- Lorenzo-Sanz G and Sánchez-Herranz A. (2011) Implicación del transportador vesicular de monoaminas en el trastorno por déficit de Atención/hiperactividad. *Rev.Neurol*. 52: S103-S108.
- Lyte M. (2014) Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* 5: 381-389.
- MacFabe DF, Cain NE, Boon F, et al. (2011) Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res* 217: 47-54.

- Maltezos S, Horder J, Coghlan S, et al. (2014) Glutamate/glutamine and neuronal integrity in adults with ADHD: a proton MRS study. *Transl Psychiatry* 4: e373.
- Mandi Y and Vecsei L. (2012) The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm (Vienna)* 119: 197-209.
- Maqsood R and Stone TW. (2016) The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. *Neurochem Res* 41: 2819-2835.
- Marcobal A, Kashyap PC, Nelson TA, et al. (2013) A metabolomic view of how the human gut microbiota impacts the host metabolome using humanized and gnotobiotic mice. *Isme j* 7: 1933-1943.
- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. (2012) Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 130: 576-584.
- Martín-Izard JF. (2001) Enseñanza de procesos de pensamiento: metodología, metacognición y transferencias. . *Revista Electrónica de Investigación y Evaluación Educativa* 7.
- Martínez-Raga J, Knecht C and de Alvaro R. (2015) Profile of guanfacine extended release and its potential in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11: 1359-1370.
- Martínez-Raga J, Knecht C, Szerman N, et al. (2013) Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 27: 15-30.
- Matsushashi T, Sato T, Kanno SI, et al. (2017) Mitochondrial Acid 5 (MA-5) Facilitates ATP Synthase Oligomerization and Cell Survival in Various Mitochondrial Diseases. *EBioMedicine* 20: 27-38.
- Matsumura F. (2009) The significance of the nongenomic pathway in mediating inflammatory signaling of the dioxin-activated Ah receptor to cause toxic effects. *Biochem Pharmacol* 77: 608-626.
- Matza LS, Rentz AM, Secnik K, et al. (2004) The link between health-related quality of life and clinical symptoms among children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 25: 166-174.
- Mayer EA. (2011) Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 12: 453-466.
- Mazzoli R and Pessione E. (2016) The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Front Microbiol* 7: 1934.
- McCusker RH, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. (2013) Depression, Inflammation and Tryptophan Metabolism. *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology*. John Wiley & Sons Ltd, 448-468.
- McDonagh MS, Peterson K, Thakurta S, et al. (2011) Drug Class Review: Pharmacologic Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Final Update 4 Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University.
- McDonald BC. (2002) Recent developments in the application of the nonverbal learning disabilities model. *Curr.Psychiatry Rep.* 4: 323-330.
- McGowan PO and Szyf M. (2010) The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis* 39: 66-72.

- McKee SE, Grissom NM, Herdt CT, et al. (2017) Methyl donor supplementation alters cognitive performance and motivation in female offspring from high-fat diet-fed dams. *FASEB J* 31: 2352-2363.
- Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R, et al. (2017) Galanin contributes to monoaminergic dysfunction and to dependent neurobehavioral comorbidities of epilepsy. *Exp Neurol* 289: 64-72.
- Medford N and Critchley H. (2010) Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain structure & function* 214: 535-549.
- Meichenbaum D. (1974) Self-instructional strategy training: a cognitive prosthesis for the aged. *Hum Dev* 17: 273-280.
- Menon V and Uddin LQ. (2010) Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure & function* 214: 655-667.
- Messamore E and McNamara RK. (2016) Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids Health Dis* 15: 25.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. (2011) Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 105: 755-764.
- Metzner L, Kottra G, Neubert K, et al. (2005) Serotonin, L-tryptophan, and tryptamine are effective inhibitors of the amino acid transport system PAT1. *FASEB J* 19: 1468-1473.
- Michanie C, Kunst G, Margulies DS, et al. (2007) Symptom prevalence of ADHD and ODD in a pediatric population in Argentina. *J Atten. Disord.* 11: 363-367.
- Mickle T, Krishnan S, Bishop B, et al. (2008) Abuse resistant lysine amphetamine compounds. *United States Patent: 7662787*. Shire.
- Mikkonen K, Pekkala N, Pokka T, et al. (2012) S100B proteins in febrile seizures. *Seizure* 21: 144-146.
- Milanski M, Degasperi G, Coope A, et al. (2009) Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 29: 359-370.
- Miller GE, Chen E, Fok AK, et al. (2009) Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106: 14716-14721.
- Millichap JG. (2015) Risk of Tics with Psychostimulants for ADHD. *Pediatr Neurol Briefs* 29: 95.
- Milte CM, Sinn N and Howe PR. (2009) Polyunsaturated fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder, depression, and Alzheimer's disease: towards an omega-3 index for mental health? *Nutr Rev* 67: 573-590.
- Mohammadi-Bardbori A, Bengtsson J, Rannug U, et al. (2012) Quercetin, resveratrol, and curcumin are indirect activators of the aryl hydrocarbon receptor (AHR). *Chem Res Toxicol* 25: 1878-1884.

- Molina-Carballo A, Checa-Ros A and Munoz-Hoyos A. (2016) Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 26: 799-814.
- Molina-Carballo A, Naranjo-Gómez A, Uberos J, et al. (2013) Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronise biological rhythms in children with ADHD. *J Psychiatr Res* 47: 377-383.
- Montiel-Nava C, Ortiz LS, Jaimes MA, et al. (2012) Prevalencia de TDAH universitarios venezolanos: Hallazgos preliminares. *Invest Clin*. 53: 353-364.
- Montiel-Nava C and Pena JA. (2011) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en los trastornos del espectro autista. *Invest Clin*. 52: 195-204.
- Moore CM, Biederman J, Wozniak J, et al. (2006) Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 163: 316-318.
- Moreno I. (2001) Tratamiento psicológico de la hiperactividad infantil: un programa de intervención en el ámbito escolar. . *Revista de Psicología General y Aplicada* 54: 81-93.
- Mousseau DD. (1993) Tryptamine: A metabolite of tryptophan implicated in various neuropsychiatric disorders. *Metab.Brain Res*. 8: 1-44.
- MTA. (1999) 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* 56: 1088-1096.
- Muller N. (2018) Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull* 44: 973-982.
- Muller N and Schwarz MJ. (2008) COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Curr Pharm Des* 14: 1452-1465.
- Myint AM and Kim YK. (2014) Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48: 304-313.
- Myklebust HR. (1967) Learning disabilities in psychoneurologically disturbed children: behavioral correlates of brain dysfunctions. *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc* 56: 298-320.
- Nappi AJ and Vass E. (1997) Comparative studies of enhanced iron-mediated production of hydroxyl radical by glutathione, cysteine, ascorbic acid, and selected catechols. *Biochim Biophys Acta* 1336: 295-302.
- Narr KL, Woods RP, Lin J, et al. (2009) Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*. 48: 1014-1022.
- Neuman RJ, Todd RD, Heath AC, et al. (1999) Evaluation of ADHD typology in three contrasting samples: a latent class approach. *J Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*. 38: 25-33.
- Neves AL, Chilloux J, Sarafian MH, et al. (2015) The microbiome and its pharmacological targets: therapeutic avenues in cardiometabolic diseases. *Curr Opin Pharmacol* 25: 36-44.

- Nguyen KT, Deak T, Will MJ, et al. (2000) Timecourse and corticosterone sensitivity of the brain, pituitary, and serum interleukin-1beta protein response to acute stress. *Brain Res* 859: 193-201.
- Nguyen NT, Kimura A, Nakahama T, et al. (2010) Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107: 19961-19966.
- Nigg J, Nikolas M and Burt SA. (2010) Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 863-873.
- Nigg JT. (2005) Neuropsychologic Theory and Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The State of the Field and Salient Challenges for the Coming Decade. *Biological Psychiatry* 57: 1424-1435.
- Nigg JT and Casey BJ. (2005) An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 17: 785-806.
- Nigg JT, Lewis K, Edinger T, et al. (2012) Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51: 86-97.e88.
- Normanly J. (2010) Approaching cellular and molecular resolution of auxin biosynthesis and metabolism. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2: a001594.
- O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, et al. (2017) Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol* 16: 465-477.
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. (2015) Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research* 277: 32-48.
- Oades RD. (2002) Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research* 130: 97-102.
- Oades RD. (2007) Role of the serotonin system in ADHD: treatment implications. *Expert.Rev Neurother.* 7: 1357-1374.
- Oades RD. (2008) Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prog.Brain Res.* 172: 543-565.
- Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, et al. (2010a) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism--effects of medication. *Behav Brain Funct* 6: 29.
- Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, et al. (2010b) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct* 6: 32.
- Ohgidani M, Kato TA, Sagata N, et al. (2016) TNF-alpha from hippocampal microglia induces working memory deficits by acute stress in mice. *Brain Behav Immun* 55: 17-24.
- Oner O, Oner P, Bozkurt OH, et al. (2010) Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 41: 441-447.

- Opitz CA, Litzzenburger UM, Sahm F, et al. (2011) An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 478: 197-203.
- Palego L, Betti L, Rossi A, et al. (2016) Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *J Amino Acids* 2016: 8952520.
- Papouin T, Ladepeche L, Ruel J, et al. (2012) Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell* 150: 633-646.
- Pattij T, Schettters D, Schoffelmeer A, et al. (2012) On the improvement of inhibitory response control and visuospatial attention by indirect and direct adrenoceptor agonists. *Psychopharmacology* 219: 327-340.
- Peet M and Stokes C. (2005) Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs* 65: 1051-1059.
- Pei Y, Asif-Malik A and Canales JJ. (2016) Trace Amines and the Trace Amine-Associated Receptor 1: Pharmacology, Neurochemistry, and Clinical Implications. *Front Neurosci* 10: 148.
- Peng QL, Tao SH, Yu N, et al. (2017) Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Int J Neurosci* 127: 1-9.
- Perez-Chada D, Perez-Lloret S, Videla AJ, et al. (2007) Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS). *Sleep*. 30: 1698-1703.
- Perrin JM, Friedman RA and Knilans TK. (2008) Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 122: 451-453.
- Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, et al. (2015) Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther* 37: 984-995.
- Petrovic P and Castellanos FX. (2016) Top-Down Dysregulation-From ADHD to Emotional Instability. *Front Behav Neurosci* 10: 70.
- Pfiffner LJ, McBurnett K, Lahey BB, et al. (1999) Association of parental psychopathology to the comorbid disorders of boys with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Consult Clin.Psychol.* 67: 881-893.
- Phillips MA and Constantine-Paton M. (2009) NMDA Receptors and Development A2 - Squire, Larry R. *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford: Academic Press, 1165-1175.
- Picciotto MR, Brabant C, Einstein EB, et al. (2010) Effects of galanin on monoaminergic systems and HPA axis: Potential mechanisms underlying the effects of galanin on addiction- and stress-related behaviors. *Brain Research* 1314: 206-218.
- Pieck M, Yuan Y, Godfrey J, et al. (2015) Auxin and Tryptophan Homeostasis Are Facilitated by the ISS1/VAS1 Aromatic Aminotransferase in Arabidopsis. *Genetics* 201: 185-199.
- Pin Arboledas G, Merino Andreu M and Mompó Marabotto M. (2014) Alteraciones del sueño y TDAH o TDAH y alteraciones del sueño ¿existe relación?. *Pediatría Integral* 9: 668-677.

- Pineda E, Jentsch JD, Shin D, et al. (2014) Behavioral impairments in rats with chronic epilepsy suggest comorbidity between epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy & Behavior* 31: 267-275.
- Poeggeler B, Pappolla MA, Hardeland R, et al. (1999) Indole-3-propionate: a potent hydroxyl radical scavenger in rat brain. *Brain Res* 815: 382-388.
- Poorthuis RB and Mansvelder HD. (2013) Nicotinic acetylcholine receptors controlling attention: behavior, circuits and sensitivity to disruption by nicotine. *Biochem Pharmacol* 86: 1089-1098.
- Prenderville JA, Kennedy PJ, Dinan TG, et al. (2015) Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. *Trends Neurosci* 38: 13-25.
- Prescott C, Weeks AM, Staley KJ, et al. (2006) Kynurenic acid has a dual action on AMPA receptor responses. *Neuroscience Letters* 402: 108-112.
- Pringsheim T and Steeves T. (2011) Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd007990.
- Proctor C, Thiennimitr P, Chattipakorn N, et al. (2017) Diet, gut microbiota and cognition. *Metab Brain Dis* 32: 1-17.
- Ptacek R, Kuzelova H, Stefano GB, et al. (2014) Disruptive patterns of eating behaviors and associated lifestyles in males with ADHD. *Med Sci Monit* 20: 608-613.
- Puga A, Ma C and Marlowe JL. (2009) The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways. *Biochem Pharmacol* 77: 713-722.
- Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel AM, et al. (2011) Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr.Res.* 69: 69R-76R.
- Puurunen J, Sulkama S, Tiira K, et al. (2016) A non-targeted metabolite profiling pilot study suggests that tryptophan and lipid metabolisms are linked with ADHD-like behaviours in dogs. *Behav Brain Funct* 12: 27.
- Quinn PD, Pettersson E, Lundstrom S, et al. (2015) Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and the development of adolescent alcohol problems: A prospective, population-based study of Swedish twins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.
- Radulovacki P, Djuricic-Nedelson M, Chen EH, et al. (1983) Human tryptamine metabolism decreases during night sleep. *Brain Research Bulletin* 10: 43-45.
- Radziuk AL, Kieling RR, Santos K, et al. (2015) Methylphenidate improves the quality of life of children and adolescents with ADHD and difficult-to-treat epilepsies. *Epilepsy Behav* 46: 215-220.
- Rajewska-Rager A and Pawlaczek M. (2016) The role of S100B protein as a potential marker in affective disorders. *Psychiatr Pol* 50: 849-857.
- Ramadoss P, Marcus C and Perdew GH. (2005) Role of the aryl hydrocarbon receptor in drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 1: 9-21.
- Ramakrishna A, Giridhar P and Ravishankar GA. (2011) Phytoserotonin: a review. *Plant Signal Behav* 6: 800-809.
- Ramos-Quiroga JA TM, Bosch R, Nogueira M, Roncero C, Castells X, Martínez Y, Gómez N, Casas M. (2007) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y drogodependencias. *Revista de toxicomanías* 50.
- Ramos Ramos V, Mesa Suarez P, Santotoribio JD, et al. (2017) Efecto neuroprotector del sevoflurano en anestesia general. *Med Clin (Barc)* 148: 158-160.

- Reigstad CS, Salmons CE, Rainey JF, 3rd, et al. (2015) Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J* 29: 1395-1403.
- Reinhardt D. (2013) [ADHD: Methylphenidate for epileptics?]. *MMW Fortschr Med* 155: 38.
- Rigau-Ratera E, García-Nonell C and Artigas Pallarés J. (2004) Características del trastorno de aprendizaje no verbal. *Rev. Neurol.* 38: 33-38.
- Robbins TW. (2010) From Behavior to Cognition: Functions of Mesostriatal, Mesolimbic, and Mesocortical Dopamine Systems. In: Iversen L, Susan Iversen, Dunnett S, et al. (eds) *Dopamine Handbook*. Oxford.
- Robillard R, Lagopoulos J, Hermens DF, et al. (2017) Lower In vivo Myo-Inositol in the Anterior Cingulate Cortex Correlates with Delayed Melatonin Rhythms in Young Persons with Depression. *Front Neurosci* 11: 336.
- Rook G, Bäckhed F, Levin BR, et al. (2017) Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *The Lancet* 390: 521-530.
- Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, et al. (2007) Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 361-364.
- Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, et al. (2016) Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med* 22: 586-597.
- Rothman RB, Blough BE and Baumann MH. (2008) Dopamine/serotonin releasers as medications for stimulant addictions. In: Giuseppe Di Giovanni VDMaEE (ed) *Progress in Brain Research Serotonin-Dopamine Interaction: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance*. Elsevier, 385-406.
- Russell VA. (2003) Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 671-682.
- Safer DJ, Zito JM and Gardner JE. (2001) Pemoline hepatotoxicity and postmarketing surveillance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 622-629.
- Salehi B, Mohammadbeigi A, Sheykholeslam H, et al. (2016) Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Res Pharm Pract* 5: 22-26.
- Samiei M, Daneshmand R, Keramatfar R, et al. (2015) Attention Deficit Hyper Activity Disorder (ADHD) and Stress: A Mutual Relationship between Children and Mothers. *Basic Clin Neurosci* 6: 113-121.
- Sampson TR and Mazmanian SK. (2015) Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 17: 565-576.
- Sánchez CR, Díaz F and Ramos C. (2010a) Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en la adolescencia: baremación de la escala EDAH (a). *Rev Neurol* 51: 337-346.

- Sánchez CR, Ramos C, Díaz F, et al. (2010b) Validación de la escala de evaluación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (EDAH) en población adolescente. *Rev Neurol* 50: 283-290.
- Santos G, Barateiro A, Gomes CM, et al. (2018) Impaired oligodendrogenesis and myelination by elevated S100B levels during neurodevelopment. *Neuropharmacology* 129: 69-83.
- Saraf MK, Piccolo BD, Bowlin AK, et al. (2017) Formula diet driven microbiota shifts tryptophan metabolism from serotonin to tryptamine in neonatal porcine colon. *Microbiome* 5: 77.
- Sasayama D, Hayashida A, Yamasue H, et al. (2010) Neuroanatomical correlates of attention-deficit-hyperactivity disorder accounting for comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64: 394-402.
- Sawyer MG, Whaites L, Rey JM, et al. (2002) Health-related quality of life of children and adolescents with mental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 530-537.
- Saxbe C and Barkley RA. (2014) The second attention disorder? Sluggish cognitive tempo vs. attention-deficit/hyperactivity disorder: update for clinicians. *J Psychiatr Pract* 20: 38-49.
- Schellekens H, Finger BC, Dinan TG, et al. (2012) Ghrelin signalling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacol Ther* 135: 316-326.
- Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, et al. (2015) Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 232: 1793-1801.
- Schmidt S, Stahl F, Mutz KO, et al. (2012) Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo- and dyslipidemic men. *Nutr Metab (Lond)* 9: 45.
- Schmitt KR, Kern C, Lange PE, et al. (2007) S100B modulates IL-6 release and cytotoxicity from hypothermic brain cells and inhibits hypothermia-induced axonal outgrowth. *Neurosci Res* 59: 68-73.
- Scholle O, Fegert JM, Kollhorst B, et al. (2018) Predictors for Receiving Medication and/or Psychotherapy in Children Newly Diagnosed With ADHD: A Longitudinal Population-Based Cohort Study. *J Atten Disord*: 1087054718816172.
- Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, et al. (2013) Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Curr Drug Targets* 14: 1237-1248.
- Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, et al. (2010) Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr* 169: 149-164.
- Schultz W. (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu. Rev Psychol.* 57: 87-115.
- Schulz KP, Fan J, Bedard AC, et al. (2012) Common and unique therapeutic mechanisms of stimulant and nonstimulant treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 69: 952-961.
- Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, et al. (2012) Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 13: 465-477.
- Schwarcz R and Stone TW. (2017) The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology* 112: 237-247.

- Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. (2007) Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience* 27: 2349-2356.
- Seidman LJ, Biederman J, Liang L, et al. (2011) Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biol.Psychiatry*. 69: 857-866.
- Sforzini L, Nettis MA, Mondelli V, et al. (2019) Inflammation in cancer and depression: a starring role for the kynurenine pathway. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Shalev R. (2013) Good news: methylphenidate for ADHD in epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 55: 590-591.
- Shang CY, Pan YL, Lin HY, et al. (2015) An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25: 566-573.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104: 19649-19654.
- Shi H, Chen K, Wei Y, et al. (2016) Fundamental Issues of Melatonin-Mediated Stress Signaling in Plants. *Front Plant Sci* 7: 1124.
- Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, et al. (2015) Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord. J. Psychiatry*: 1-6.
- Shum SBM and Pang MYC. (2009) Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Have Impaired Balance Function: Involvement of Somatosensory, Visual, and Vestibular Systems. *The Journal of Pediatrics* 155: 245-249.
- Sicinska P, Pytel E, Kurowska J, et al. (2015) [Supplementation with omega fatty acids in various diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 69: 838-852.
- Simoës RV, Muñoz-Moreno E, Cruz-Lemini M, et al. (2017) Brain metabolite alterations in infants born preterm with intrauterine growth restriction: association with structural changes and neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 216: 62.e61-62.e14.
- Simopoulos AP. (1991) Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 54: 438-463.
- Simopoulos AP. (2002) Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 21: 495-505.
- Sinn N. (2007) Polyunsaturated fatty acid supplementation for ADHD symptoms: response to commentary. *J Dev Behav Pediatr* 28: 262-263.
- Sinn N and Bryan J. (2007) Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr* 28: 82-91.
- Smith AB, Taylor E, Brammer M, et al. (2008) Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naïve adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *J Child Psychol.Psychiatry*. 49: 977-985.

- Socanski D, Aurlien D, Herigstad A, et al. (2015) Attention deficit/hyperactivity disorder and interictal epileptiform discharges: it is safe to use methylphenidate? *Seizure* 25: 80-83.
- Song H, Park H, Kim YS, et al. (2011) L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol* 11: 932-938.
- Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, et al. (2013) Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 170: 275-289.
- Sonuga-Barke EJ, Oades RD, Psychogiou L, et al. (2009) Dopamine and serotonin transporter genotypes moderate sensitivity to maternal expressed emotion: the case of conduct and emotional problems in attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 50: 1052-1063.
- Sorci G, Giovannini G, Riuzzi F, et al. (2011) The danger signal S100B integrates pathogen- and danger-sensing pathways to restrain inflammation. *PLoS Pathog* 7: e1001315.
- Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, et al. (2009) The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron* 64: 33-39.
- Soutullo Esperón C and Álvarez Gómez MJ. (2014) Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia. *Pediatr Integral XVIII*: 634-642.
- Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, et al. (2006) Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 527-537.
- Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, et al. (2015) A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 48: 258-264.
- Steiner J, Bernstein HG, Bielau H, et al. (2007) Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci* 8: 2.
- Stephen V. Faraone PA, Tobias Banaschewski, Joseph Biederman,, Jan K. Buitelaar JAR-Q, Luis Augusto Rohde, and Edmund J. S. Sonuga-Barke RTaBF. (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder. *NATURE REVIEWS* 1.
- Stevens L, Zhang W, Peck L, et al. (2003) EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 38: 1007-1021.
- Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, et al. (1995) Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 62: 761-768.
- Stevenson J, Buitelaar J, Cortese S, et al. (2014) 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. *J Child Psychol Psychiatry* 55: 416-427.
- Stilling RM, Dinan TG and Cryan JF. (2014) Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav* 13: 69-86.
- Stockinger B, Di Meglio P, Gialitakis M, et al. (2014) The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol* 32: 403-432.
- Stolerman IP and Price LH. (2015) Glutamate. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 709-710.
- Stone TW. (2016) Tryptophan and kynurenines: continuing to court controversy. *Clin Sci (Lond)* 130: 1335-1337.

- Stone TW and Darlington LG. (2013) The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. *Br J Pharmacol* 169: 1211-1227.
- Stone TW, Stoy N and Darlington LG. (2013) An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. *Trends Pharmacol Sci* 34: 136-143.
- Storebo OJ, Ramstad E, Krogh HB, et al. (2015) Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* 11: Cd009885.
- Stroth N and Svenningsson P. (2015) S100B interacts with the serotonin 5-HT7 receptor to regulate a depressive-like behavior. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 2372-2380.
- Sudo N, Aiba Y, Oyama N, et al. (2004) Dietary nucleic acid and intestinal microbiota synergistically promote a shift in the Th1/Th2 balance toward Th1-skewed immunity. *Int Arch Allergy Immunol* 135: 132-135.
- Sullivan JL, Coffey CE, Basuk B, et al. (1980) Urinary tryptamine excretion in chronic schizophrenics with low platelet MAO activity. *Biol Psychiatry* 15: 113-120.
- Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, et al. (2015) Mitochonic Acid 5 (MA-5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases. *Tohoku J Exp Med* 236: 225-232.
- Sznurkowska K, Zawrocki A, Sznurkowski J, et al. (2017) Indoleamine 2,3-dioxygenase and regulatory t cells in intestinal mucosa in children with inflammatory bowel disease. *J Biol Regul Homeost Agents* 31: 125-131.
- Taylor E. (1998) Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav. Brain Res* 94: 11-24.
- Taylor FB and Russo J. (2000) Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10: 311-320.
- Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. (2012) Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 122: 153-162.
- Thapar A and Cooper M. (2015) Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*.
- Theofylaktopoulou D, Ulvik A, Midttun O, et al. (2014) Vitamins B2 and B6 as determinants of kynurenines and related markers of interferon-gamma-mediated immune activation in the community-based Hordaland Health Study. *Br J Nutr* 112: 1065-1072.
- Tian L, Jiang T, Wang Y, et al. (2006) Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci.Lett.* 400: 39-43.
- Tirapu-Ustarroz J, Ruiz-Garcia BM, Luna-Lario P, et al. (2015) Tempo cognitivo lento: una revisión actualizada. *Rev Neurol* 61: 323-331.
- Tomas Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B, et al. (2008) 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. *An.Pediatr (Barc.)* 69: 251-257.
- Tomasi D and Volkow ND. (2012) Abnormal Functional Connectivity in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 71: 443-450.

- Tsai GE and Lin PY. (2010) Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 16: 522-537.
- Tsai MH and Huang YS. (2010) Attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disorders in children. *Med Clin.North Am.* 94: 615-632.
- Tsai SJ. (2017) Role of neurotrophic factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Cytokine Growth Factor Rev* 34: 35-41.
- Turner DC, Clark L, Dowson J, et al. (2004) Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 55: 1031-1040.
- Turski MP, Turska M, Paluszkiewicz P, et al. (2013) Kynurenic Acid in the digestive system-new facts, new challenges. *Int J Tryptophan Res* 6: 47-55.
- Ujike H. (2002) Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Curr.Psychiatry Rep.* 4: 177-184.
- Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, et al. (2008) 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. *Am J Clin Nutr* 87: 1170-1180.
- van der Oord S, Prins P, Oosterlaan J, et al. (2008) Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *European Child & Adolescent Psychiatry* 17: 73-81.
- van Nguyen T, Paterson IA, Juorio AV, et al. (1989) Tryptamine receptors: neurochemical and electrophysiological evidence for postsynaptic and functional binding sites. *Brain Res* 476: 85-93.
- van Westerloo DJ, Giebelen IA, Florquin S, et al. (2005) The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *J Infect Dis* 191: 2138-2148.
- Vaquerizo-Madrid J, Ramírez-Arenas M, Caceres-Marzal C, et al. (2009) Trastornos del aprendizaje no verbal: estudio clínico y tratamiento farmacológico. *Rev.Neurol.* 48: S83-S87.
- Varni J and Burwinkle T. (2006a) 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* 4: 26.
- Varni JW and Burwinkle TM. (2006b) The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a population-based study. *Health Qual Life Outcomes* 4: 26.
- Varni JW, Seid M and Kurtin PS. (2001) PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 39: 800-812.
- Vaughn BV, D'Cruz OF, Beach R, et al. (1996) Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. *Seizure.* 5: 73-78.
- Vecsei L, Szalardy L, Fulop F, et al. (2013) Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov* 12: 64-82.
- Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, et al. (2014) Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity* 41: 296-310.

- Verlaet AA, Ceulemans B, Verhelst H, et al. (2017) Effect of Pycnogenol(R) on attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 18: 145.
- Verstraelen P, Pintelon I, Nuydens R, et al. (2014) Pharmacological characterization of cultivated neuronal networks: relevance to synaptogenesis and synaptic connectivity. *Cell Mol Neurobiol* 34: 757-776.
- Vikstrom Bergander L, Cai W, Klocke B, et al. (2012) Tryptamine serves as a proligand of the AhR transcriptional pathway whose activation is dependent of monoamine oxidases. *Mol Endocrinol* 26: 1542-1551.
- Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, et al. (2001) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 139: 189-196.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. (2005) Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol.Psychiatry* 57: 1410-1415.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. (1997) Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry* 154: 50-55.
- Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, et al. (2009) Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA* 302: 1084-1091.
- Voon V. (2015) Cognitive biases in binge eating disorder: the hijacking of decision making. *CNS Spectr* 20: 566-573.
- Wallander JL and Varni JW. (1998) Effects of pediatric chronic physical disorders on child and family adjustment. *J Child Psychol Psychiatry* 39: 29-46.
- Wallis D. (2010) The search for biomarkers for attention deficit/hyperactivity disorder. *Drug News Perspect.* 23: 438-449.
- Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, et al. (2008) 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. *J Clin.Sleep Med* 4: 591-600.
- Wang LW, Tancredi DJ and Thomas DW. (2011) The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Dev Behav Pediatr* 32: 351-360.
- Wang Y, Kuang Z, Yu X, et al. (2017) The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science* 357: 912-916.
- Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, et al. (2013) Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: the Seveso women's health study. *Environ Health Perspect* 121: 906-911.
- Wei JL, Bond J, Mayo MS, et al. (2009) Improved behavior and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing: long-term follow-up. *Arch Otolaryngol.Head Neck Surg.* 135: 642-646.
- Weisler RH. (2005) Safety, efficacy and extended duration of action of mixed amphetamine salts extended-release capsules for the treatment of ADHD. *Expert Opin Pharmacother* 6: 1003-1018.

- Weissbach H, King W, Sjoerdsma A, et al. (1959) Formation of indole-3-acetic acid and tryptamine in animals: a method for estimation of indole-3-acetic acid in tissues. *J Biol Chem* 234: 81-86.
- Weissenberger S, Ptacek R, Klicperova-Baker M, et al. (2017) ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective – from Medical to Societal Intervening Factors. *Front Psychol* 8.
- Wheeler MA, Rothhammer V and Quintana FJ. (2017) Control of immune-mediated pathology via the aryl hydrocarbon receptor. *J Biol Chem* 292: 12383-12389.
- Whitney MS, Shemery AM, Yaw AM, et al. (2016) Adult Brain Serotonin Deficiency Causes Hyperactivity, Circadian Disruption, and Elimination of Siestas. *J Neurosci* 36: 9828-9842.
- Wichers MC, Koek GH, Robaey G, et al. (2005) IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 10: 538-544.
- Widenhorn-Muller K, Schwanda S, Scholz E, et al. (2014) Effect of supplementation with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 91: 49-60.
- Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. (2009) Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106: 3698-3703.
- Wilens T and Spencer TJ. (1998) *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*.
- Wilens TE. (2008) Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin.Psychopharmacol.* 28: S46-S53.
- Wilens TE, Biederman J, Prince J, et al. (1996) Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 153: 1147-1153.
- Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, et al. (1994) Comorbidity of attention-deficit hyperactivity and psychoactive substance use disorders. *Hosp Community Psychiatry* 45: 421-423, 435.
- Wilens TE ST, Biederman J. (2000) 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.
- Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermanic P, et al. (2014) Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe* 16: 495-503.
- Wilson MA. (1996) GABA physiology: modulation by benzodiazepines and hormones. *Crit Rev Neurobiol* 10: 1-37.
- Wiltschko AB, Pettibone JR and Berke JD. (2010) Opposite effects of stimulant and antipsychotic drugs on striatal fast-spiking interneurons. *Neuropsychopharmacology* 35: 1261-1270.
- Winstanley CA, Eagle DM and Robbins TW. (2006) Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clin.Psychol.Rev* 26: 379-395.

- Winterstein AG. (2013) Cardiovascular safety of stimulants in children: findings from recent population-based cohort studies. *Curr Psychiatry Rep* 15: 379.
- Wu D, Li W, Lok P, et al. (2011) AhR deficiency impairs expression of LPS-induced inflammatory genes in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 410: 358-363.
- Wust S, Wolf J, Hellhammer DH, et al. (2000) The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health* 2: 79-88.
- Xenitidis K, Paliokosta E, Rose E, et al. (2010) ADHD symptom presentation and trajectory in adults with borderline and mild intellectual disability. *J Intellect.Disabil.Res* 54: 668-677.
- Xia S, Li X, Kimball AE, et al. (2012) Thalamic shape and connectivity abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 204: 161-167.
- Yamada K and Nabeshima T. (2004) Interaction of BDNF/TrkB signaling with NMDA receptor in learning and memory. *Drug News Perspect* 17: 435-438.
- Yan J and Xie W. (2016) A brief history of the discovery of PXR and CAR as xenobiotic receptors. *Acta Pharm Sin B* 6: 450-452.
- Yorbik O, Ozdag MF, Olgun A, et al. (2008) Potential effects of zinc on information processing in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 662-667.
- Young GS, Maharaj NJ and Conquer JA. (2004) Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids* 39: 117-123.
- Young S. (2002) A model of psychotherapy for adults with ADHD. In: Goldstein S (ed) *Clinician's guide to adult ADHD: assessment and intervention*. San Diego: Academic Press, 148-165.
- Yu AM, Granvil CP, Haining RL, et al. (2003) The relative contribution of monoamine oxidase and cytochrome p450 isozymes to the metabolic deamination of the trace amine tryptamine. *J Pharmacol Exp Ther* 304: 539-546.
- Zambrano-Sánchez E, Martínez-Cortés JA, Del Río-Carlos Y, et al. (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.
- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, et al. (1990) Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N.Engl.J Med* 323: 1361-1366.
- Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. (2007) Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev.* 29: 83-91.
- Zannas AS, Provencal N and Binder EB. (2015) Epigenetics of Posttraumatic Stress Disorder: Current Evidence, Challenges, and Future Directions. *Biol Psychiatry* 78: 327-335.
- Zhang LS and Davies SS. (2016) Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med* 8: 46.
- Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. (2016) Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 21: 786-796.

- Zhuravlev AV, Zakharov GA, Shchegolev BF, et al. (2016) Antioxidant Properties of Kynurenines: Density Functional Theory Calculations. *PLoS Computational Biology* 12: e1005213.
- Zucchi R, Chiellini G, Scanlan TS, et al. (2006) Trace amine-associated receptors and their ligands. *Br J Pharmacol* 149: 967-978.

Respeto a los Derechos de Autor

El doctorando / The *doctoral candidate* [**María Luisa Fernández-López**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Antonio Molina-Carballo, Antonio Muñoz-Hoyos, José Uberos 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, 04 de noviembre de 2019

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Firma / Signed

Firma / Signed

Firma / Signed

Indicios de Calidad

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology Manuscript Central:
<http://mc.manuscriptcentral.com/jcap>

Indole tryptophan metabolism and cytokine S100B in children with ADHD: daily fluctuations, responses to methylphenidate and interrelationship with depressive symptomatology

Journal:	<i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i>
Manuscript ID	CAP-2019-0072.R1
Manuscript Type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Fernández-López, María Luisa; Hospital Clínico San Cecilio, Pediatría Molina-Carballo, Antonio; Hospital Universitario San Cecilio, Department of Paediatrics Cubero-Millán, María Isabel; Hospital Clínico San Cecilio Checa-Ros, Ana; Universidad de Granada Facultad de Medicina, Department of Paediatrics Machado-Casas, Irene Sofía; Hospital Clínico San Cecilio Blanca-Jover, Enrique; Hospital Clínico San Cecilio, Pediatría Jerez-Calero, Antonio Emilio; Hospital Clínico San Cecilio, Pediatría Madrid-Fernández, Yolanda; Centro de Instrumentación Científica. Universidad de Granada Uberos, José; Hospital Clínico San Cecilio, Pediatría Muñoz-Hoyos, Antonio; Hospital Clínico San Cecilio
Keyword:	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Stimulants
Manuscript Keywords (Search Terms):	ADHD, indole tryptophan metabolites, S100B protein, methylphenidate, depressive symptoms, daily rhythms
Abstract:	<p>Background. Indole tryptophan metabolites (ITMs), mainly produced at the gastrointestinal level, participate in bi-directional gut-brain communication and have been implicated in neuropsychiatric pathologies, including attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).</p> <p>Method. A total of 179 children, aged 5-14 years, including a healthy control group (CG, n= 49) and 107 patients with ADHD participated in the study. The ADHD group were further subdivided into predominantly inattentive (PDA) or predominantly hyperactive impulsive (PHI) subgroups. Blood samples were drawn at 20:00 and 09:00 h, and urine was collected between blood draws, at baseline and after 4.63±2.3 months of methylphenidate treatment in the ADHD group. Levels and daily fluctuations of ITM were measured by GC-MS-MS, and S100B (as a glial inflammatory marker) by ELISA. ANOVA factorial analysis (Stata 12.0) was performed with groups/subgroups, time (baseline/after treatment), hour of day (morning/evening) and presence of depressive symptoms (DS, no/yes) as factors.</p> <p>Results. Tryptamine and indoleacetic acid (IAA) showed no differences between the CG and ADHD groups. Tryptamine exhibited higher evening</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	<p>values ($p < 0.0001$) in both groups. No changes were associated with methylphenidate or DS. At baseline, in comparison with the rest of study sample, PHI with DS+ group showed among them much greater morning than evening IAA ($p < 0.0001$), with treatment causing a 50% decrease ($p = 0.002$). Concerning indolepropionic acid (IPA) MPH induced a morning IPA decrease and restored the daily profile observed in the CG. S100B protein showed greater morning than evening concentrations ($p = 0.001$) in both groups.</p> <p>Conclusions. Variations in ITM may reflect changes associated with the presence of depressive symptoms, including improvement, among ADHD patients.</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts

Authors disclosure.

All of the researchers declare not to have any conflict of interest.

For Peer Review Only/Not for Distribution

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Indole tryptophan metabolism and cytokine S100B in children with ADHD: daily fluctuations, responses to methylphenidate and interrelationship with depressive symptomatology

Luisa Fernández-López*, Antonio Molina-Carballo, Isabel Cubero-Millán, Ana Checa-Ros, Irene Machado-Casas, Enrique Blanca-Jover, Antonio Jerez-Calero, Yolanda Madrid-Fernández¹, José Uberos, Antonio Muñoz-Hoyos

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

Servicio de Neuropediatría y Neurodesarrollo; Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio, Servicio Andaluz de Salud. Granada.

¹Centro de Instrumentación Científica. Universidad de Granada.

*This work is part of her Doctoral Thesis

Running title: Indole Responses to Methylphenidate

Potential conflicts of interest: None

Correspondence:

Prof. Antonio Molina-Carballo, UGC Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio, Avda del Conocimiento sn, 18016-Granada, Spain. *Fax:* +34-958023758. *E-mail:* amolinac@ugr.es.

Prof. Antonio Muñoz-Hoyos, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Avda de la Investigación 16, 18016-Granada, Spain. *Phone:* +34-958240740. *E-mail:* amunozh@ugr.es.

Introduction

The neurobiological basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is based on two complementary models, which are both based on the dysregulation of interacting neural pathways, i.e., the inhibitory noradrenergic fronto-cortical activity on dopaminergic striatal structures and the ascending dopamine circuits in the limbic system. Although ADHD has a multi-factorial origin with a strong genetic component (Biederman, Faraone 2005), there are age-related changes in discrete brain areas and connectivity that parallel behavioral improvement and increased efficiency in cognitive task performance (Matthews, et al. 2014). The development and differentiation of the CNS are crucially influenced by serotonin systems, which are involved in mood, behavioral and cognitive functions (O'Mahony, et al. 2015). Through the orbitofrontal-striatal circuitry, serotonin may regulate behavioral domains of hyperactivity and impulsivity in ADHD (Banerjee, Nandagopal 2015).

In addition to genetic factors, social and environmental risk factors (associated with pro-inflammatory changes) affect ADHD, especially when they are present in prenatal and early postnatal periods during brain development (Sagiv, et al. 2013). Bacterial colonization of the intestine has a major role in the postnatal development and maturation of the immune and endocrine systems and is integrated into the programming of CNS development (Julio-Pieper, et al. 2013). Early life biological stress and psychological stress can change the gut microbiota composition, with a bi-directional microbial-neuroendocrine relationship (Bailey, et al. 2011).

In addition to protein turnover, tryptophan metabolism follows the following main branches. In the main branch (approximately 90% or more of tryptophan metabolism), the oxidation by indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) breaks the indole ring, resulting in the formation of kynurenine and metabolites (kynurenines), nicotinic acid, and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) synthesis (Stone 2016). In the other branch, 3–10% of tryptophan metabolism keeps the indole ring intact while producing chemical messengers such as the indoleamines serotonin and melatonin, as well as the trace amine tryptamine and its derivatives. Approximately 95% of serotonin is synthesized by enterochromaffin cells within the gastrointestinal (GI) tract, and 5% is synthesized in the CNS. serotonin in the

1
2
3 gastrointestinal tract can modulate food intake, and inhibition of peripheral serotonin
4 synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction.

5
6 Serotonin interacts with the DA system regulating impulsivity, sensitivity to expressed
7 emotion and other functional ADHD domains (Sonuga-Barke, et al. 2009). Several amines,
8 including serotonin and the ITM tryptamine, arise directly from gut bacteria or indirectly from
9 the actions of bacteria on dietary components. The supply and availability of tryptophan is
10 essential for this bi-directional brain-gut axis signalling (O'Mahony, et al. 2015), regulating
11 monoamine transmission (Khan, Nawaz 2016). Changes in microbiota has been recently
12 related with ADHD (Cenit, et al. 2017, Richarte, et al. 2018).

13
14 The gut microbiota modulates tryptophan availability (Maqsood, Stone 2016) through
15 neural, endocrine and immune pathways, with implications for both indole tryptophan
16 metabolism and the kynurenine pathway of tryptophan metabolism (Cervenka, et al. 2017),
17 modulating BDNF function [with a pivotal role in synaptic remodelling during development
18 (Garcia, et al. 2010)] and glutamatergic (Zhang, et al. 2013) input to the CNS, thereby
19 influencing brain function and behaviour (Cryan, Dinan 2012).

20
21 Intestinal bacterial colonization has a major role in the postnatal development and
22 maturation of the immune and endocrine systems, which are integrated into the programming
23 of brain development; thus, this process becomes essential for CNS homeostasis (Julio-
24 Pieper, et al. 2013). The gut microbiota modifies the expression of risk genes and participates
25 in mechanisms that alter cognitive functions. Germ-free male animals have a significant
26 elevation in the hippocampal serotonin and 5HIAA; this alteration is sex specific unlike the
27 immunological and neuroendocrine effects that are present in both sexes (Clarke, et al. 2013).
28 Early postnatal development is a sensitive period in that the gut microbiota could modulate
29 ACTH levels, affecting normal brain development and behavioral functions (Diaz Heijtz, et
30 al. 2011) with long-term modulation of synaptic transmission that modulates motor control
31 and anxiety-like behaviour in adult life.

32
33 Inflammatory states, which can be triggered by stress (Miller, et al. 2009), are
34 associated with a disrupted intestinal barrier that facilitates the access of both dietary antigens
35 and pathogens, leading to innate immune activation with increased cytokine production.
36 Conversely, indole tryptophan metabolites (ITMs) originated from gut microbiota may protect
37 intestinal barrier integrity (Kelly, et al. 2015). Protein S100B which is a cytokine-related

1
2
3 neurotrophin, largely derives from astrocytes and oligodendrocytes, and has been postulated
4 as a biomarker of glial function in ADHD (Oades, et al. 2010). This cytokine is involved in
5 the regulation of glutamate and calcium uptake, neuronal plasticity, and energy metabolism,
6 especially in regulation involving the neurotrophic role of serotonin (Stroth, Svenningsson
7 2015). Several pro-inflammatory states are associated with the activation of kynurenine
8 pathway metabolism (mediated by IDO1 activation) (Erny, et al. 2015) and increased protein
9 S100B. Similar to kynurenine pathway metabolism (Notarangelo, Pocivavsek 2017), in the
10 first two years of life, the concentration of serum S100 β is higher in younger children (Arroyo
11 Hernandez, et al. 2016), remaining stable at later ages. Over-production of S100B
12 (micromolar levels) can be toxic and follow or accompany severe mental disorders
13 (Schroeter, et al. 2013).
14
15
16
17
18
19
20
21

22 Because ADHD is highly more frequent in children suffering early adverse events of
23 physical (pro-inflammatory states) or psychological stress (social disadvantage), the aims of
24 our study were to determine the levels and morning-evening variations of ITMs (which may
25 have a protective role) in addition to serum cytokine S100B as a putative glial inflammatory
26 marker in children with ADHD, in comparisons with healthy children, and their possible
27 variations according to both the type of ADHD and the presence of depressive symptoms,
28 before and after chronic methylphenidate treatment.
29
30
31
32
33
34

35 **Methods**

36 *Subjects*

37
38
39 Participants included an ADHD group in which each patient was assessed twice at baseline
40 and after treatment and a control group (CG) as a reference. A total of 107 patients who met the
41 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR)/
42 criteria for ADHD were included after completing the clinical protocol to exclude the main
43 comorbidities. The CG (n= 41) was mainly composed of siblings (n= 35) of patients with ADHD
44 (recruited simultaneously with their siblings) or unrelated participants (n= 6) who were healthy
45 children with adequate academic performance.
46
47
48
49
50

51 *Assesment*

52 Each child with ADHD was assessed at least twice. We obtained a personal medical history and
53 physical examination and administered the following assessment instruments: a) DSM-IV-TR criteria
54 checklist, which were completed by the child's teacher; b) Evaluation of Deficit of Attention and
55
56
57
58
59
60

1
2
3 Hyperactivity (EDAH) scale (EDAH is a Spanish acronym) (Sánchez, et al. 2010) in duplicate, one
4 by a teacher and the other by the child's parents; c) the Children's Depression Inventory (CDI), which
5 was completed by participants aged ≥ 8 years; and d) a sleep diary, which was completed for one week.
6
7 The EDAH contains the main criteria of DSM-IV-TR to aid in identifying children with ADHD and/or
8 conduct disorder (CD). The EDAH is a 20-item scale (Farré-Riba and Narbona 1997) that utilises
9 structured observation by teachers and is divided into two 10-item subscales for ADHD and conduct
10 disorder respectively. Based on EDAH scores, the ADHD group was quantitatively sub-classified into
11 the following clinical subgroups: children who had predominantly attention deficit (PAD; if attention
12 deficit (AD) >9 ; hyperactivity-impulsivity (HI) <10 ; and total scores <30) and children with
13 predominantly hyperactive-impulsive subtype with comorbid conduct disorder (PHI; if AD <10 ; H
14 (hyperactivity) >9 ; and/or total punctuation >29). Accordingly, of the 78 children included in the PHI
15 group, 34 (44%) met the criteria for the diagnosis of HI without CD. Of the 44 children with
16 symptoms of CD, 33 showed a predominance of HI symptoms over CD symptoms, while the
17 remaining children (11/78; 14%) had a predominance of CD symptoms over HI symptoms. Out of the
18 78 children of PHI group, 52 (67%) also had criteria for AD, and therefore they can be considered of
19 a combined ADHD type. As indicated above, because externalizing behavioral problems and
20 aggression seem to be related to the hyperactive-impulsive ADHD symptom domain and the overall
21 ADHD symptom severity (Connor and Ford 2012), for statistical analysis, we added these patients to
22 the PHI group. The PAD group consisted of 29 children, none of them with CD.

23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33 The d2 Test (Brickenkamp 1997), as an attentional dimension (particularly visual attention),
34 scores processing speed, rule compliance, and performance quality, allowing for a neuropsychological
35 estimation of individual attention and concentration performance by quantification of the following
36 scoring keys: errors of omission and errors of commission.

37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53 The CDI is a self-report assessment of depression for children (Kovacs 1992) whose two
41 subscales (Negative Mood and Negative Self-Esteem) contain items that are most unique to depression
42 and least related to anxiety. For defining subgroups, we considered the sum of both subscales, with a
43 quantitative cut-off of >17 points considered pathological. The depressive symptoms were assessed
44 through interviews with the parents at baseline and in the clinical follow-up; symptoms were
45 quantified by the CDI score fulfilled by each child. All children were evaluated with an abbreviated
46 intelligence test [Kaufman Brief Intelligence Test; KBIT] and completed the Spanish version of the
47 Sleep Diary of the National Sleep Foundation for one week (data not shown). The ADHD group
48 completed the diary again after treatment.

54
55
56
57
58
59
60
Written informed consent was obtained from all parents and children ≥ 12 years, and informed
assent was obtained from all participants. No control participant was treated with any drug for ethical

1
2
3 reasons, and they were assessed only once. The study design was approved by the Hospital Ethics
4 Committee and the Health Research Fund of Spanish Ministry of Science and Innovation.

5
6 The exclusion criteria were as follows: 1) Low intelligence (KBIT <85), 2) pre-existing or
7 current epilepsy treatment, 3) other ADHD treatments or other pathological conditions, and 4)
8 revocation of informed consent.
9
10

11 *Treatment*

12
13 The only drug used was prolonged release methylphenidate (OROS formulation), initially at
14 0.5 mg/kg/day. The dosage was adjusted as a function of response and tolerance to treatment. The
15 mean initial dose of methylphenidate was 25.8±10.3 mg, and the final dose at the time of the second
16 evaluation was 31.8±10.7 mg. At inclusion, all patients were naïve of any medication, and no other
17 treatment (pharmacological or psychological) was administered before the conclusion of the protocol.
18
19
20
21

22 *Measurements*

23
24 None of the samples were obtained in the presence of an acute or severe illness. Blood samples were
25 taken at 20:00 and 09:00 the following day. In the ADHD group, after 4.6±2.3 months of daily
26 methylphenidate, an identical study protocol was repeated. Serum was separated into 0.5 ml aliquots
27 for freezing at -80 °C until analysis.
28
29
30

31 *Analytical method*

32
33 We assessed levels of ITM (tryptamine, indoleacetic acid and indolepropionic acid) by liquid
34 chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) (Fazio, et al. 2015). Prior to analytics,
35 serum samples were filtered with a filter nylon of 0.22 µm. One hundred microliters of serum samples
36 were deproteinized using 100 µl of internal standard (IS) working solution (50 µM in TCA 4%).
37 Samples were vortex-mixed and centrifuged at 14,000 rpm for 5 min. Fifty microliters of the clean
38 upper layer was injected into the chromatographic system. UPLC analysis was performed using an
39 Acquity UPLC class (Waters, Manchester, UK) with a mass-mass detector XEVO TQS, which
40 included a quaternary pump, auto-sampler, solvent degasser, and column oven. The mass spectrometry
41 method was performed on an XEVO TQS system equipped with a Turbo Ion Spray source. The
42 detector was set in the positive and negative ion mode. The capillary and cone voltages were set at 0.6
43 kV and 40 V, respectively; the source temperature was 150 °C; and the desolvation temperature was
44 500 °C. The instrument was set in the multiple reaction monitoring (MRM) mode. Data were acquired
45 and processed by MassLynk v4.1 software. The chromatographic conditions were as follows: Channel
46 A, water added with 0.01% formic acid and ammonium 0.05%; Channel B, acetonitrile; flow, 0.2
47 mL/min; gradient, t₀: 5% B; t₃: 70% B; t₅: 5% B; and run time: 9 min. Acquity BEH C18 1.7 µm 2.1
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

X 50 mm was used as a chromatography column. Analytic parameters were estimated by two calibration lines, with one line from 1 µg/L to 20 µg/L and the other line from 20 µg/L to 500 µg/L.

Protein S100B was measured by ELISA. Human S100B ELISA (Cat. No. RD 192090100, BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Brno, Czech Republic) and RD 192090100 Human S100B ELISA were used. The sensitivity was 5 pg/ml, the assay sensitivity was 20 pg/ml, the specificity for human S100B was 100%, the intra-assay variability was 4.5%, and the inter-assay variability was 5.2%.

Statistics

To achieve the study objectives, we conducted ANOVA factorial analyses as described below. For comparisons between EDAH and CDI scores ANOVA within subjects (ordinal variables), Wilcoxon signed-rank tests (paired samples) were used for inferential statistics. For comparisons between patients (cases) and each study variable, the factors in the factorial models were as follows: a) groups with two categories: PAD and PHI groups; b) patients nested in ADHD presentation types groups and depression subgroups (CDI); c) hour, with two categories (morning and evening), and crossed with ADHD group and depressive symptoms subgroups; and d) time, with two levels before and after treatment. Time was a crossed factor with subgroups and hour. Subgroups, hour and time were fixed effects factors, and patients was a random effects factor. Comparisons between cases and controls were performed using the same analysis repeated in two different situations because there was only one measure for controls, which were as follows: at baseline and after treatment (in cases). The factorial model had the following three factors: 1) group with three categories (controls, PAD and PHI); 2) subjects (Controls and patients) nested in groups, and patients nested in CDI subgroups; and 3) hour, with two categories, morning and evening, that was crossed with group / subgroups. Group and hour were fixed effects factors, and subjects was a random effects factor. For both comparisons, an ANOVA table was built and higher interactions were determined. If these were significant, multiple pairwise comparisons were made using Bonferroni's 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's", because of the global sample sizes. The reported analyses were crude analyses and adjusted analyses by age and sex, which were carried out using ANCOVA methodology. In all cases, the interactions were studied for

1
2
3 levels below 0.15, and the latest comparisons were considered significant at $p < 0.05$ after
4 applying the penalty provided by the correction. When analysing the variances in different
5 groups, homogeneous transformations were carried out on data using natural logarithms to
6 achieve uniformity. We used the statistical package STATA 12.0 for all analyses.
7
8
9

10 **Results**

11 Somatometrics, ADHD, CDI and intellectual scores for ADHD and the control groups are
12 shown in Table 1. The mean heights and weights were significantly higher in the controls,
13 partially due to the slightly higher mean age than that in the ADHD group. However, there
14 were no body mass index (BMI) differences. After treatment, the average patient height was
15 unchanged, while the weight decreased, which was expected and previously reported
16 (Molina-Carballo, et al. 2013). Although not significantly different, the prevalence of
17 depressive symptoms was 20.7% in patients with PAD and 24.4% in PHI group; it was more
18 common in girls (34.8%) than in boys (20.2%). More than 80% of participants experienced
19 improvement in EDAH scores after methylphenidate treatment that were based on parent
20 evaluation data.
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 **Tryptamine.** There were no differences in serum tryptamine values between our CG
31 (28.57 ± 11.06 and 34.90 ± 9.27 ng/ml, morning and evening) and ADHD group (26.61 ± 8.46
32 and 32.65 ± 11.38 ng/ml, morning and evening) at baseline or after methylphenidate in the
33 ADHD group (25.85 ± 10.32 and 30.99 ± 11.05 ng/ml, morning and evening) (Table 2).
34 Tryptamine concentrations showed a daily profile with significantly higher evening values (vs
35 morning) in both the CG and ADHD groups ($z = 5.05$, $p < 0.0001$). This daily profile is not
36 modified by methylphenidate, ADHD subgroups or DS factor (Figure 1). In urine, baseline
37 tryptamine excretion in the ADHD group was very similar to that in the CG (0.55 ± 0.59
38 ng/mgCr). Methylphenidate induced an excretion decrease in tryptamine (in similar amount
39 for all patients with ADHD) (Table 3) with a significant difference relative to baseline
40 ($z = 2.47$, $p = 0.01$) and greater but non-significant excretion decrease in DS- (0.59 ± 0.34 and
41 0.44 ± 0.26 ng/mgCr, baseline and post-treatment) compared to that in DS+ (0.37 ± 0.18 and
42 0.33 ± 0.16 ng/mgCr, baseline and post-treatment).
43
44
45
46
47
48
49
50
51

52 **Indoleacetic acid.** At the baseline measurement, indoleacetic acid (IAA) in the
53 ADHD group had higher morning values that were not significantly different from the
54 evening values. methylphenidate excretion resulted in a slight reduction in IAA, without
55
56
57
58
59
60

1
2
3 significant differences in the morning (6.44 ± 7.10 and 5.17 ± 2.67 ng/ml, baseline and post) or
4 the evening (5.09 ± 4.62 and 4.53 ± 1.49 ng/ml; baseline and post). In the PHI group, before and
5 after treatment, morning IAA values were higher than evening values; in contrast, in the PDA
6 group, the evening values were higher and remained elevated after treatment. In both group,
7 no changes reached significance.
8
9

10
11 In the PHI DS+ group, the baseline morning IAA was much greater than the evening
12 IAA ($z=4.87$, $p<0.0001$). Methylphenidate treatment induced a 50% decrease in this value
13 ($z=3.66$, $p=0.002$), resulting in the values nearly matching those observed in the evening, with
14 disappearance of the high variability among individual serum concentrations.
15
16

17 We found no differences in IAA nocturnal urinary excretion between the ADHD
18 subgroups (PAD vs. PHI, Figure 2), between baseline vs. post-treatment, and between DS+
19 and DS- subgroups (Table 3).
20
21

22 **Indolepropionic acid.** At baseline, IPA (Table 2) were not significantly different
23 between patients and the CG ($p=0.07$), and between controls in the morning (1.76 ± 1.67
24 ng/ml) vs evening (2.35 ± 1.08 ng/ml), and patients in the morning (2.84 ± 2.63 ng/ml) vs
25 evening (2.39 ± 0.95 ng/ml); NS).
26
27

28 In the ADHD group, methylphenidate induced a serum decrease in IPA in all data
29 pairs (2.81 ± 2.41 and 1.96 ± 1.74 ng/ml, baseline and posttreatment; $z=2.83$, $p=0.0047$).
30 Methylphenidate caused a concentration decrease in the morning and evening until the values
31 reached those observed in the CG, restoring the daily profile (with minimal evening
32 concentration predominance) found in the CG (1.91 ± 1.75 and 1.99 ± 1.75 ng/ml, morning and
33 evening, post). Even post-treatment concentrations were slightly but not significantly higher
34 than those in the CG. Considering the DS factor, methylphenidate also induced an IPA
35 decrease in all pairs of data, with a decrease that reached significance in the morning
36 concentration, making it similar to the rest of the values in DS+ ($z=3.04$, $p=0.002$). In
37 contrast, the evening concentration was significant in DS- ($z=2.28$, $p=0.02$). With respect to
38 the morning/evening profile, the ADHD with DS+ group had a greater morning than evening
39 IPA ($z=2.24$; $p<0.03$). This difference was erased by methylphenidate, with nocturnal values
40 becoming even slightly higher. The baseline morning IPA was greater in patients with DS+
41 than DS- ($z=2.72$, $p=0.007$). Patients with ADHD (PHI and PAD) had a similar IPA
42 concentrations, with higher morning values at baseline ($z=2.38$, $p<0.02$) in the PHI with SD+
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

1
2
3 group compared with those in the same subgroup with DS-. After methylphenidate, the IPA
4 concentration tended to decrease in all pairs of data from both ADHD groups, with significant
5 differences in the morning (baseline and post) only in the PHI with DS+ group ($z=2.31$,
6 $p<0.03$) and at evening in the PAD with DS- group ($z=2.43$; $p<0.02$).
7
8
9

10 **Protein S100B.** In the whole sample, S100B was greater in the morning (49.5 ± 18.1
11 ng/ml) than in the evening (43.7 ± 11.9 ng/ml); $z=3.19$, $p=0.001$), with no differences between
12 our CG (Table 2) and ADHD groups/subgroups. In ADHD, methylphenidate induced a non-
13 increase in serum S100B [the lack of differences were probably due to the large spread of the
14 data (large standard deviation)]. The profile of the response to methylphenidate was similar
15 for both ADHD subgroups, with the persistence higher concentrations in the morning. With
16 regard to the comparison of DS, we observed only a trend towards significance that showed a
17 greater concentration in DS+ than in DS- ($z=1.8$, $p=0.07$).
18
19
20
21
22
23
24

25 Discussion

26 To achieve a better understanding of the neuroendocrine changes which may
27 contribute to the efficacy of methylphenidate treatment in ADHD children, our study is the
28 first to report serum and urinary levels of Indole Tryptophan Metabolites (ITM), in addition to
29 its daily fluctuations in children with ADHD classified into PAD and PHI groups, with
30 subgroups according to comorbid DS both before and after chronic treatment with
31 methylphenidate. The variables used for sample classification (e.g. depressive
32 symptomatology, as a frequent comorbidity in ADHD children) aims to better define groups
33 and subgroups that allow us the direct comparison of data pairs homogeneous except for the
34 classification factor.
35
36
37
38
39
40
41
42

43 *Tryptamine.*

44 Tryptamine is a trace amine released by neurons (Jones 1982) that may couple with
45 dopaminergic and serotonergic neurotransmission, opposing serotonin actions (Mousseau
46 1993). Trace amines, as 'endogenous amphetamines', they increase monoamine release
47 (Lindemann, et al. 2005). The only route of synthesis for brain tryptamine is by direct
48 decarboxylation of L-tryptophan by aromatic amino acid decarboxylase (AAD). At least 10%
49 of the human population harbours at least one bacterium encoding a tryptophan decarboxylase
50 in their gut microbiome producing tryptamine and other metabolites (Rook, et al. 2017). All
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 trace amines are catabolized by monoamine oxidase (MAO)-A/B, which in turn is regulated
4 by the circadian clock (Hampp, et al. 2008). Tryptamine exerts weak excitatory behavioral
5 effects, profoundly enhanced by MAO inhibitors (Khan, Nawaz 2016). However, when
6 administered intravenously, MAO inhibitors do not have an antidepressant effect (Coppin
7 1972).

8
9
10
11 In our study, there were not significant differences in tryptamine between the CG and
12 the ADHD group. In both groups, the nocturnal concentration was higher (34.90 ± 9.27 and
13 32.65 ± 11.38 ng/ml, with significant morning/evening differences ($z=4.6$, $p<0.0001$), Figure 1,
14 top. This profile is not modified by methylphenidate or by the DS factor. Therefore, our data
15 in children are consistent with previous data in healthy adults (Radulovacki, et al. 1983)
16 showing an increase in serum tryptamine as the day progresses. In urine, baseline nocturnal
17 tryptamine excretion is very similar in both the CG and ADHD group, with methylphenidate
18 causing a decrease in the nocturnal excretion of Tryptamine ($z=2.47$, $p=0.01$). A similar
19 profile of decreased excretion by ADHD groups or by DS was also observed. Although
20 methylphenidate does not induce serum changes, it causes a significant decrease in nocturnal
21 excretion, which could be attributed to greater MAO-A/B enzyme activity induced by
22 methylphenidate (Bartl, et al. 2017). Also β -phenylethylamine, another trace amine, has
23 significantly lower levels in children with ADHD than in controls, but with significantly
24 increased excretion after methylphenidate in responders to treatment but not in non-
25 responders (Kusaga, et al. 2002). Additionally, serotonin showed a differential daily profile in
26 the ADHD group compared with that in the CG due to the higher nocturnal concentrations in
27 ADHD ($p< 0.034$). Methylphenidate corrects these subtle changes in the daily serotonin
28 fluctuation and concentration (Molina-Carballo, et al. 2013) and those in melatonin
29 metabolism (Cubero-Millán, et al. 2014).

30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
Tryptamine, a trace amine classified as an endogenous amphetamine, increases in
concentration along the day perhaps helping to maintain an appropriate alertness. Its serum
concentration was not modified by methylphenidate, a stimulant drug that we administered in
the morning and also increases alertness. In contrast, methylphenidate induced a decrease in
the nocturnal urinary excretion of tryptamine which might be a result of being processed
through a different metabolic pathway in the service of nightly different physiological needs.

1
2
3 *Indoleacetic acid.*
4

5 IAA, a phytohormone, also called indole-3-acetic acid, is produced in mammals from
6 tryptophan in several tissues and in the intestines by enteric bacteria. IAA is originated from
7 oxidative deamination of tryptophan or by decarboxylation of tryptamine, as its main
8 metabolite (Young, et al. 1980).
9
10

11
12 IAA production has been related with ADHD symptoms. Lower plasma IAA (and
13 IPA) concentrations was associated with higher ADHD-like scores in dogs (Puurunen, et al.
14 2016). Gut microbiota production of both IAA and IPA (Maqsood, Stone 2016) modulates the
15 kynurenine pathway and BDNF functions in the CNS. BDNF is necessary for synaptic
16 plasticity, with a significant impact on learning and memory. In the absence of
17 gastrointestinal microbes, reduced central BDNF levels inhibit the maintenance of NMDA
18 receptor, with a reduction in its input onto GABA inhibitory interneurons. This change causes
19 disinhibition of glutamatergic output, which disrupts the central signal-to-noise ratio and leads
20 to aberrant synaptic behaviour and impairments in learning and memory (Maqsood, Stone
21 2016).
22
23
24
25
26
27
28

29 In our ADHD sample, the baseline morning IAA was much higher in DS+ than in
30 DS- ($z=5.03$, $p<0.0001$). Methylphenidate induces a 50% decrease in serum morning IAA in
31 ADHD with DS+ ($z=3.66$, $p=0.0002$) until these levels virtually match the rest of the
32 measurements and the high data variability disappears (Figure 1). Alternatively, there were no
33 differences at evening, which did not change after methylphenidate. With our low sample size
34 of ADHD children of PDA subtype with DS+, these data should be applicable to PHI with
35 DS+. The PHI group before and after methylphenidate had greater morning concentrations of
36 IAA (in contrast to tryptamine levels), without differences compared with those at evening.
37 Nocturnal excretion of IAA is similar for both the CG and ADHD group at baseline and was
38 unaltered by methylphenidate or by the DS factor. To our knowledge, no other studies have
39 quantified IAA levels in ADHD children. Urine IAA levels were correlated with anxiety and
40 depression scores in adults with chronic kidney disease (Karu, et al. 2016). Moreover, no
41 change was detected in urinary excretion of IAA in patients with depression with slightly
42 increased only in cerebrospinal fluid levels in patients with depression and intellectual
43 disability (Anderson, et al. 1984).
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Indolepropionic acid.

The production of IPA is completely dependent on the gut microflora (in contrast to tryptamine and IAA); thus, IPA exists in control but not germ-free animals and is produced from tryptophan by bacteria that express tryptophanase (Wikoff, et al. 2009). IPA is the most effective hydroxyl radical scavenger, at least twice as potent as melatonin, with circulating levels that exceed those of melatonin (Poeggeler, et al. 1999). In contrast to other antioxidants (i.e., vitamin E), IPA is not converted to reactive intermediates with pro-oxidant activity. At high concentrations, IPA increases membrane fluidity and may protect against oxidative damage to membranes. Dietary tryptophan metabolized by the gut microbiota into IPA (and also to IAA, both as aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonists can limit CNS inflammation by acting on astrocytes (Rothhammer, et al. 2016). AhR mediates both inflammatory signalling and energy metabolism.

When the intestinal barrier becomes compromised, the access of both dietary antigens and pathogens is facilitated, eventually leading to innate immune activation with increased cytokine production. IPA confers a neuroprotective effect (Hwang, et al. 2009) as a potent antioxidant that scavenges hydroxyl radicals (Poeggeler, et al. 1999) and could mediate some of the immunomodulatory effects of probiotics (Abildgaard, et al. 2017). The impact of a high-fat diet (HFD) on brain dopamine metabolism that triggers anxiety-like behaviours and learning/memory impairments in mice may be prevented by methylphenidate (Kaczmarczyk, et al. 2013). In experimental ADHD, both IPA and IAA showed negative correlations with ADHD-like behavioral scores, suggesting differences in the intestinal microbiota in dogs, whereas kynurenic acid (KA) showed positive correlations with behavioral scores (Puurunen, et al. 2016). Decreased IPA may predispose individuals to oxidative stress (Zhang, Davies 2016); additionally, stress caused by hyperactive and impulsive behaviour may lead to altered gut microbiota with reduced IPA. Probiotics interact with microbial tryptophan metabolism [i.e., raising the concentration of IPA (Chyan, et al. 1999)], hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis regulation and the immune system (Abildgaard, et al. 2017).

Methylphenidate induced a serum IPA decrease in all comparisons of the ADHD group ($z=2.83$, $p=0.0047$) and makes the profile very similar to that observed in the CG but with slightly increased IPA concentrations. The greater decrease occurred in the morning in such a way that the concentrations between morning and evening were no longer different.

1
2
3 The higher IPA concentration was measured at baseline in the morning in the ADHD with
4 DS+ group, which showed a highly significant decrease after methylphenidate that equalled
5 the value of the rest of the data pairs. At evening, methylphenidate also decreased IPA, with
6 this decrease reaching statistical significance in the ADHD with DS- group ($z=2.28$, $p=0.02$).
7
8 Baseline IPA concentrations were greater in the ADHD with DS+ group ($z=2.72$, $p=0.007$,
9 and with DS-, morning values), which experienced a similar decrease in response to
10 methylphenidate.
11
12
13
14

15 The modulation of tryptophan availability by the gut microbiota also has implications
16 for kynurenine pathway metabolism for the following reasons (Cervenka, et al. 2017). 1)
17 Downstream metabolites of kynurenine pathway (KA and quinolinic acid, QA) act as
18 antagonists on N-methyl-D-aspartate (NMDA) and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the
19 CNS and ENS; and 2) microbial metabolites can impact intestinal barrier integrity (with the
20 gastrointestinal expression of IDO1, induced by pro-inflammatory cytokines, reflecting
21 mucosal inflammation), and the systemic inflammation arising from increased intestinal
22 permeability could also lead to alterations in kynurenine pathway metabolism (Kelly, et al.
23 2015). Because kynurenine pathway metabolism is compartmentalized between microglia and
24 astrocytes in the CNS, the gut microbiota regulates microglial maturation and function.
25 Kynurenine and several of its trace metabolites potently activate AhR (Seok, et al. 2018),
26 whereas inhibition of AhR signalling prevents obesity, indicating that AhR acts as a hub in
27 diet-based obesity. Drugs that target IDO have a dual role as IDO antagonists and AhR
28 agonists (Moyer, et al. 2017).
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

39 Methylphenidate slightly decreased weight and BMI, which was not related to leptin
40 and BDNF concentrations but most likely to ghrelin and adiponectin. Although post-treatment
41 ghrelin and adiponectin levels were significantly higher in ADHD, BDNF levels were
42 significantly lower (Sahin, et al. 2014). In animal models of ADHD, methylphenidate causes
43 an important alteration in energetic metabolism with increased oxidative stress (Comim, et al.
44 2014). These changes are due in part to dopaminergic changes (Volkow, et al. 1997). Energy
45 metabolism in developing children would be facilitated through further production to NAD(+)
46 from tryptophan (Kanchanatawan, et al. 2018). Neuronal metabolic responses to stimulation
47 increase direct neuronal glycolysis (Diaz-Garcia, et al. 2017). Methylphenidate increases
48 cerebral glucose metabolism in patients with impaired consciousness with an associated
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 improvement in Glasgow Coma Scale scores (Kim, et al. 2009). We have reported that
4 methylphenidate modifications to kynurenine pathway metabolites may contribute to marked
5 clinical improvements in the key symptoms of ADHD in children (unpublished results.
6
7

8 In laboratory animals, concentrations of both IAA and IPA show an inverse
9 correlation with anxiety and depression scores. However, among our patients, treatment with
10 methylphenidate was associated with a significant decrease of the morning concentrations
11 IAA and IPA in the subgroup of patients with depressive symptoms. One could interpret that
12 the improvement from depressive symptoms due to methylphenidate would render
13 unnecessary the stimulant properties of IAA as well as the antioxidant properties attributed to
14 IPA. The strong evidence of a pro-inflammatory state associated with depressive symptoms
15 would support the role of methylphenidate in reducing both depressive symptoms and the pro-
16 inflammatory state, which would render unnecessary buffering by IPA and other molecules.
17
18
19
20
21
22
23

24 The apparently paradoxical decrease of IAA and IPA in response to methylphenidate
25 is similar to the paradoxical decrease of the neurotrophin BDNF reported among the same
26 patients (Cubero-Millán, et al. 2017).
27
28

29 S100 β protein.

30 An earlier study showed no relationship of S100B levels with the core manifestations
31 of ADHD, even though its activity shows a trend towards lower levels in patients with
32 anxiety, disturbed mood and poor self-esteem (Oades, et al. 2010). Our data also show no
33 differences in serum S100B in children in the ADHD group with respect to those in the CG.
34 In both groups, there was a higher morning S100B concentration, with highly significant
35 differences ($z=3.19$, $p=0.001$) with respect to the evening. S100B showed a slight increase
36 after methylphenidate, which may be related to DS+, with a trend towards statistical
37 significance ($z=1.8$, $p=0.07$). Our data are consistent with previous studies (Oades, et al.
38 2010) in which ADHD seems to be very different from the severe disorders associated with
39 pro-inflammatory states that give rise to increased S100B secretion. Other measures of CNS
40 inflammation, such as increases in interleukins IL-16 (along with decreased S100B) and IL-
41 13 in ADHD, have been described in association with total ADHD scores. Most cytokine
42 levels were modestly increased in children with ADHD (not S100B and IL-1 β), and all tended
43 to normalize with psychostimulant medication (Oades, et al. 2010).
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 In children with ADHD more so than in controls, the balance between pro- and anti-
4 inflammatory cytokines (such as S100B protein) and potentially toxic or protective
5 kynurenine metabolites may reflect the perinatal experience associated with stress (Oades
6 2011). Children with ADHD showed a reduction in serum levels of kynurenine pathway
7 metabolites [anthranilic acid (AA), KA, and xanthurenic acid (XA)]; in contrast, increased
8 serum levels of tryptophan and kynurenine with unchanged QA levels were observed
9 (Evangelisti, et al. 2017). Healthy developing children rather than children with ADHD
10 showed higher levels of KA and 3HK (Kanchanatawan, et al. 2018). Our data regarding
11 several metabolites of kynurenine pathway are consistent with these observations,
12 corroborating the presence of glutamatergic abnormalities in ADHD (Hammerness, et al.
13 2012), contributing to knowledge regarding a trend towards normalization after
14 methylphenidate (unpublished results).
15
16

17 Prenatal stress, early life stress, and psychological stress can change the composition
18 of the gut microbiota, with a bi-directional microbial-neuroendocrine relationship (Bailey, et
19 al. 2011).. The exaggerated HPA axis and stress responses exhibited by Germ-free mice could
20 be normalized in the early weeks of life in a time-dependent manner by probiotics as a
21 window of opportunity for the correct establishment of the immune system, metabolic system,
22 gut-brain axis, and stress responses (Gareau, et al. 2007). Inflammatory states can be
23 measured through circulating pro-inflammatory cytokines. In adult ADHD, the physiological
24 levels of peripheral pro-inflammatory markers IL-6 and TNF- α do not increase; otherwise,
25 there is a negative association between IL-6 and TNF- α and CAR [Cortisol Awakening
26 Response] in the predominantly inattentive subtype but not in the combined subtype
27 (Corominas-Roso, et al. 2017). A prebiotic supplement can modulate the magnitude of the
28 cortisol increase within the first 30 min after awakening (CAR) (Schmidt, et al. 2015), which
29 is approximately 50% higher than individual baselines (i.e., at the time of awakening).
30
31

32 Indoles such as IPA and IAA, which are generated from tryptophan by the gut
33 microbiota, can limit CNS inflammation (Rothhammer, et al. 2016). According to our results,
34 KA increases after methylphenidate (Cubero-Millán, et al. 2018) and is accompanied by a
35 slight decline in BDNF levels (Cubero-Millán, et al. 2017). Although Tsai proposed blood
36 BDNF and other NTs as ADHD biomarkers by considering NTs as a link between ADHD and
37 other comorbid mental disorders (Tsai 2017), our results for BDNF were consistent with
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

1
2
3 previous works (Girdler, Klatzkin 2007, Munoz-Hoyos, et al. 2011), suggesting that low basal
4 neuroendocrine mediator levels in response to chronic stress and inadequate responses to
5 stimuli are the consequences of repeated biological adaptations to increased life stress; this
6 finding may also be applicable to decreased glucocorticoids with increased pro-inflammatory
7 signalling (Miller, et al. 2009) and to the responses of neurosteroids to methylphenidate in
8 ADHD (Molina-Carballo, et al. 2014). The supposed pro-inflammatory state in patients with
9 ADHD was not reflected in differences in the serum concentration of the pro-inflammatory
10 cytokine S100B which was not different patients than in healthy controls. In the morning,
11 when the level of activity is higher, the cytokine S100B was significantly higher than in the
12 evening. The progressive physiological exhaustion throughout the day was not associated
13 with an increase in the concentration of the S100B protein that contrariwise decreased.
14 Moreover, the physiological stimulation by methylphenidate was not followed in a significant
15 increase of S100B throughout the day.

16
17 As strengths of our study, we should highlight that it is the first study measuring indole
18 metabolites, as objective neuroendocrine modifications, in children with ADHD at baseline
19 and after methylphenidate treatment and the use of a health control group composed mainly of
20 siblings sharing genes, environment and diet regimes with those patients. We recognize the
21 following limitations: 1) a small CG that is largely composed of the siblings of the patients; 2)
22 a small number of females, adolescents and patients belonging to the PAD group; and 3) a
23 proportion of PHI ADHD children with comorbid CD. The possible confounders of biological
24 measures were not controlled, beyond recommending to patients to follow up a standard diet
25 several days prior to analytical extractions.

26 27 **Conclusions.**

28
29 Our results suggest that modifications of several indole tryptophan metabolites may
30 participate in the highly favourable clinical response to methylphenidate because the induced
31 modifications may be considered protective based on our knowledge about the physiological
32 functions of the quantified metabolites. Additionally, our study highlights the relevance of
33 depressive symptoms on the variations in the measured parameters.

34 35 **Clinical significance.**

36
37 Prenatal stress, early life stress, and psychological stress can change the composition
38 of the gut microbiota, with a bi-directional microbial-neuroendocrine relationship. Indoles

1
2
3 such as indolepropionic acid and indoleacetic acid, which are generated from tryptophan by
4 the gut microbiota, can limit CNS inflammation.

5
6 Changes in plasma levels of indole tryptophan metabolites were mainly related with
7 depressive symptoms and achieved a similar profile to controls under methylphenidate
8 treatment.
9

10
11 ADHD seems to be separated from the severe psychiatric disorders associated with
12 pro-inflammatory states that give rise to increased S100B secretion.
13

14 15 **Contributors**

16
17 AMC, JU and AMH designed the study and wrote the protocol. LFL, ACR, ICM,
18 IMC, EBJ, AJC and ASCM make the sample collection, managed the literature searches and
19 analyses. AMC and AMH undertook the statistical analysis; ICM and AMC wrote the first
20 draft of the manuscript. All researchers contributed to and have approved the final
21 manuscript.
22
23

24 25 **Disclosures**

26
27 All of the researchers declare that they have no conflicts of interest.
28

29 30 **Acknowledgements.**

31
32 Funding for this study was provided by Health Research Fund (FIS; Spanish Ministry
33 of Science and Innovation), FIS-PI07-0603; the FIS had no further role in study design,
34 collection, analysis or interpretation of data; in the writing of the report.
35

36 We thank to Juan de Dios Luna del Castillo, from the Departamento de BioEstadística.
37 Facultad de Medicina, Universidad de Granada, for his statistical support.
38

39 We wish to thank to Mrs. Puri Ubago-Corpas, for her whole supervision and support.
40
41

42 43 **References**

- 44
45
46
47 Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G and Lund S. Probiotic treatment reduces
48 depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*.
49 79:40-48, 2017.
50
51 Anderson GM, Gerner RH, Cohen DJ and Fairbanks L. Central tryptamine turnover in
52 depression, schizophrenia, and anorexia: measurement of indoleacetic acid in
53 cerebrospinal fluid. *Biological psychiatry*. 19:1427-1435, 1984.
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 Arroyo Hernandez M, Rodríguez Suarez J and Alvarez Menendez F. Valores de referencia de
4 la proteína S100B en población pediátrica. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain :*
5 *2003).* 84:254-259, 2016.
- 6 Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG and Lyte M. Exposure to a social
7 stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-
8 induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity.* 25:397-407, 2011.
- 9 Banerjee E and Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD?
10 *Neurochemistry international.* 82:52-68, 2015.
- 11 Bartl J, Palazzesi F, Parrinello M, Hommers L, Riederer P, Walitza S and Grunblatt E. The
12 impact of methylphenidate and its enantiomers on dopamine synthesis and metabolism
13 in vitro. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 79:281-288,
14 2017.
- 15 Biederman J and Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 366:237-248,
16 2005.
- 17 Brickenkamp R. D2, Test de Atención. Adaptación Española. Madrid, TEA ediciones; 1997.
- 18 Cenit MC, Nuevo IC, Codoner-Franch P, Dinan TG and Sanz Y. Gut microbiota and attention
19 deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *European*
20 *child & adolescent psychiatry.* 26:1081-1092, 2017.
- 21 Cervenka I, Agudelo LZ and Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise,
22 inflammation, and mental health. *Science (New York, N.Y.).* 357, 2017.
- 23 Chyan YJ, Poeggeler B, Omar RA, Chain DG, Frangione B, Ghiso J and Pappolla MA. Potent
24 neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous
25 melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid. *The Journal of biological*
26 *chemistry.* 274:21937-21942, 1999.
- 27 Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG and Cryan
28 JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal
29 serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry.* 18:666-673,
30 2013.
- 31 Comim CM, Gomes KM, Reus GZ, Petronilho F, Ferreira GK, Streck EL, Dal-Pizzol F and
32 Quevedo J. Methylphenidate treatment causes oxidative stress and alters energetic
33 metabolism in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta*
34 *neuropsychiatrica.* 26:96-103, 2014.
- 35 Coppen A. Indoleamines and affective disorders. *Journal of Psychiatric Research.* 9:163-171,
36 1972.
- 37 Corominas-Roso M, Armario A, Palomar G, Corrales M, Carrasco J, Richarte V, Ferrer R,
38 Casas M and Ramos-Quiroga JA. IL-6 and TNF-alpha in unmedicated adults with
39 ADHD: Relationship to cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology.*
40 79:67-73, 2017.
- 41 Cryan JF and Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on
42 brain and behaviour. *Nature reviews. Neuroscience.* 13:701-712, 2012.
- 43 Cubero-Millán I, Molina-Carballo A, Fernández-López L, Checa-Ros A, Machado-Casas I,
44 Blanca-Jover E, Jerez-Calero A, Cantarero-Malagón AM, Uberos J and Muñoz-Hoyos
45 A. Methylphenidate helps to restore the homeostatic balance between levels of
46 kynurenines in ADHD children. *European Journal of Neuropsychopharmacology.*
47 2018.
- 48 Cubero-Millán I, Molina-Carballo A, Machado-Casas I, Fernández-López L, Martínez-
49 Serrano S, Tortosa-Pinto P, Ruiz-López A, Luna-del-Castillo JD, Uberos J and
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Muñoz-Hoyos A. Methylphenidate ameliorates depressive comorbidity in ADHD children without any modification on differences in serum melatonin concentration between ADHD subtypes. *Int J Mol Sci.* 15:17115-17129, 2014.
- Cubero-Millán I, Ruiz-Ramos MJ, Molina-Carballo A, Martínez-Serrano S, Fernández-López L, Machado-Casas I, Tortosa-Pinto P, Ruiz-López A, Luna-Del-Castillo JD, Uberos J and Muñoz-Hoyos A. BDNF concentrations and daily fluctuations differ among ADHD children and respond differently to methylphenidate with no relationship with depressive symptomatology. *Psychopharmacology (Berl).* 234:267-279, 2017.
- Diaz-Garcia CM, Mongeon R, Lahmann C, Koveal D, Zucker H and Yellen G. Neuronal Stimulation Triggers Neuronal Glycolysis and Not Lactate Uptake. *Cell metabolism.* 26:361-374.e364, 2017.
- Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forsberg H and Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 108:3047-3052, 2011.
- Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mahlakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermohlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I and Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature neuroscience.* 18:965-977, 2015.
- Evangelisti M, De Rossi P, Rabasco J, Donfrancesco R, Lionetto L, Capi M, Sani G, Simmaco M, Nicoletti F and Villa MP. Changes in serum levels of kynurenine metabolites in paediatric patients affected by ADHD. *European child & adolescent psychiatry.* 26:1433-1441, 2017.
- Fazio F, Lionetto L, Curto M, Iacovelli L, Cavallari M, Zappulla C, Olivieri M, Napoletano F, Capi M, Corigliano V, Scaccianoce S, Caruso A, Miele J, De Fusco A, Di Menna L, Comparelli A, De Carolis A, Gradini R, Nistico R, De Blasi A, Girardi P, Bruno V, Battaglia G, Nicoletti F and Simmaco M. Xanthurenic Acid Activates mGlu2/3 Metabotropic Glutamate Receptors and is a Potential Trait Marker for Schizophrenia. *Scientific reports.* 5:17799, 2015.
- Garcia N, Santafe MM, Tomas M, Lanuza MA, Besalduch N and Tomas J. Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the functional elimination of synaptic contacts at polyinnervated neuromuscular synapses during development. *Journal of neuroscience research.* 88:1406-1419, 2010.
- Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM and Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut.* 56:1522-1528, 2007.
- Girdler SS and Klatzkin R. Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders. *Pharmacol Ther.* 116:125-139, 2007.
- Hammerhess P, Biederman J, Petty C, Henin A and Moore CM. Brain biochemical effects of methylphenidate treatment using proton magnetic spectroscopy in youth with attention-deficit hyperactivity disorder: a controlled pilot study. *CNS neuroscience & therapeutics.* 18:34-40, 2012.
- Hampp G, Ripperger JA, Houben T, Schmutz I, Blex C, Perreau-Lenz S, Brunk I, Spanagel R, Ahnert-Hilger G, Meijer JH and Albrecht U. Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Current biology : CB.* 18:678-683, 2008.

- 1
2
3 Hwang IK, Yoo KY, Li H, Park OK, Lee CH, Choi JH, Jeong YG, Lee YL, Kim YM, Kwon
4 YG and Won MH. Indole-3-propionic acid attenuates neuronal damage and oxidative
5 stress in the ischemic hippocampus. *Journal of neuroscience research*. 87:2126-2137,
6 2009.
7
8 Jones RS. Tryptamine: a neuromodulator or neurotransmitter in mammalian brain? *Progress*
9 *in neurobiology*. 19:117-139, 1982.
10
11 Julio-Pieper M, O'Connor RM, Dinan TG and Cryan JF. Regulation of the brain-gut axis by
12 group III metabotropic glutamate receptors. *European journal of pharmacology*.
13 698:19-30, 2013.
14
15 Kaczmarczyk MM, Machaj AS, Chiu GS, Lawson MA, Gainey SJ, York JM, Meling DD,
16 Martin SA, Kwakwa KA, Newman AF, Woods JA, Kelley KW, Wang Y, Miller MJ
17 and Freund GG. Methylphenidate prevents high-fat diet (HFD)-induced
18 learning/memory impairment in juvenile mice. *Psychoneuroendocrinology*. 38:1553-
19 1564, 2013.
20
21 Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, Ruxrungtham K, Carvalho AF, Geffard M, Ormstad H,
22 Anderson G and Maes M. Deficit, but Not Nondeficit, Schizophrenia Is Characterized
23 by Mucosa-Associated Activation of the Tryptophan Catabolite (TRYCAT) Pathway
24 with Highly Specific Increases in IgA Responses Directed to Picolinic, Xanthurenic,
25 and Quinolinic Acid. *Molecular neurobiology*. 55:1524-1536, 2018.
26
27 Karu N, McKercher C, Nichols DS, Davies N, Shellie RA, Hilder EF and Jose MD.
28 Tryptophan metabolism, its relation to inflammation and stress markers and
29 association with psychological and cognitive functioning: Tasmanian Chronic Kidney
30 Disease pilot study. *BMC nephrology*. 17:171, 2016.
31
32 Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G and Hyland NP. Breaking down the
33 barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric
34 disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*. 9:392, 2015.
35
36 Khan MZ and Nawaz W. The emerging roles of human trace amines and human trace amine-
37 associated receptors (hTAARs) in central nervous system. *Biomedicine &*
38 *pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 83:439-449, 2016.
39
40 Kim YW, Shin JC and An YS. Effects of methylphenidate on cerebral glucose metabolism in
41 patients with impaired consciousness after acquired brain injury. *Clinical*
42 *neuropharmacology*. 32:335-339, 2009.
43
44 Kovacs M. *Manual for the Children's Depression Inventory*. North Tonawanda, NJ: Multi-
45 Health Systems., 1992.
46
47 Kusaga A, Yamashita Y, Koeda T, Hiratani M, Kaneko M, Yamada S and Matsuishi T.
48 Increased urine phenylethylamine after methylphenidate treatment in children with
49 ADHD. *Ann. Neurol*. 52:372-374, 2002.
50
51 Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, Bunzow JR, Grandy DK and Hoener MC. Trace
52 amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of
53 novel G protein-coupled receptors. *Genomics*. 85:372-385, 2005.
54
55 Maqsood R and Stone TW. The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders.
56 *Neurochemical research*. 41:2819-2835, 2016.
57
58 Matthews M, Nigg JT and Fair DA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Current topics in*
59 *behavioral neurosciences*. 16:235-266, 2014.
60
61 Miller GE, Chen E, Fok AK, Walker H, Lim A, Nicholls EF, Cole S and Kobor MS. Low
62 early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased

- 1
2
3 glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proceedings of the National*
4 *Academy of Sciences of the United States of America.* 106:14716-14721, 2009.
- 5 Molina-Carballo A, Justicia-Martinez F, Moreno-Madrid F, Cubero-Millan I, Machado-Casas
6 I, Moreno-Garcia L, Leon J, Luna-Del-Castillo JD, Uberos J and Munoz-Hoyos A.
7 Differential responses of two related neurosteroids to methylphenidate based on
8 ADHD subtype and the presence of depressive symptomatology.
9 *Psychopharmacology (Berl).* 231:3635-3645, 2014.
- 10 Molina-Carballo A, Naranjo-Gómez A, Uberos J, Justicia-Martínez F, Ruiz-Ramos MJ,
11 Cubero-Millán I, Contreras-Chova F, Augustin-Morales MD, Khaldy-Belkadi H and
12 Muñoz-Hoyos A. Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels
13 may help to synchronise biological rhythms in children with ADHD. *J Psychiatr Res.*
14 *47:377-383,* 2013.
- 15 Mousseau DD. Tryptamine: A metabolite of tryptophan implicated in various
16 neuropsychiatric disorders. *Metab.Brain Res.* 8:1-44, 1993.
- 17 Moyer BJ, Rojas IY, Murray IA, Lee S, Hazlett HF, Perdew GH and Tomlinson CR.
18 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors activate the aryl hydrocarbon
19 receptor. *Toxicology and applied pharmacology.* 323:74-80, 2017.
- 20 Munoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Augustin-Morales M, Contreras-Chova F, Naranjo-
21 Gomez A, Justicia-Martinez F and Uberos J. Psychosocial dwarfism:
22 psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers. *Psychiatry Res.*
23 *188:96-101,* 2011.
- 24 Notarangelo FM and Pocivavsek A. Elevated kynurenine pathway metabolism during
25 neurodevelopment: Implications for brain and behavior. *Neuropharmacology.*
26 *112:275-285,* 2017.
- 27 O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG and Cryan JF. Serotonin, tryptophan
28 metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research.* 277:32-
29 48, 2015.
- 30 Oades RD. An exploration of the associations of pregnancy and perinatal features with
31 cytokines and tryptophan/kynurenine metabolism in children with attention-deficit
32 hyperactivity disorder (ADHD). *Attention deficit and hyperactivity disorders.* 3:301-
33 318, 2011.
- 34 Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ and Myint AM. Attention-
35 deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and
36 kynurenine metabolism--effects of medication. *Behavioral and brain functions : BBF.*
37 *6:29,* 2010.
- 38 Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG and Schwarz MJ. Attention-
39 deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of
40 associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention.
41 *Behavioral and brain functions : BBF.* 6:32, 2010.
- 42 Poeggeler B, Pappolla MA, Hardeland R, Rassoulpour A, Hodgkins PS, Guidetti P and
43 Schwarcz R. Indole-3-propionate: a potent hydroxyl radical scavenger in rat brain.
44 *Brain research.* 815:382-388, 1999.
- 45 Puurunen J, Sulkama S, Tiira K, Araujo C, Lehtonen M, Hanhineva K and Lohi H. A non-
46 targeted metabolite profiling pilot study suggests that tryptophan and lipid
47 metabolisms are linked with ADHD-like behaviours in dogs. *Behavioral and brain*
48 *functions : BBF.* 12:27, 2016.
- 49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 Radulovacki P, Djuricic-Nedelson M, Chen EH and Radulovacki M. Human tryptamine
4 metabolism decreases during night sleep. *Brain Research Bulletin*. 10:43-45, 1983.
- 5 Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, Ibanez P, Sanchez-
6 Mora C, Ribases M and Ramos-Quiroga JA. [The gut-brain axis in attention deficit
7 hyperactivity disorder: the role of the microbiota]. *Revista de neurologia*. 66:S109-
8 s114, 2018.
- 9
10 Rook G, Bäckhed F, Levin BR, McFall-Ngai MJ and McLean AR. Evolution, human-microbe
11 interactions, and life history plasticity. *The Lancet*. 390:521-530, 2017.
- 12 Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, Mayo L, Chao CC,
13 Patel B, Yan R, Blain M, Alvarez JI, Kebir H, Anandasabapathy N, Izquierdo G, Jung
14 S, Obholzer N, Pochet N, Clish CB, Prinz M, Prat A, Antel J and Quintana FJ. Type I
15 interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and
16 central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*
17 *medicine*. 22:586-597, 2016.
- 18
19 Sagiv SK, Epstein JN, Bellinger DC and Korrick SA. Pre- and postnatal risk factors for
20 ADHD in a nonclinical pediatric population. *Journal of attention disorders*. 17:47-57,
21 2013.
- 22
23 Sahin S, Yuce M, Alacam H, Karabekiroglu K, Say GN and Salis O. Effect of
24 Methylphenidate Treatment on Appetite and Levels of Leptin, Ghrelin, Adiponectin,
25 and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Children and Adolescents with Attention
26 Deficit and Hyperactivity Disorder. *International journal of psychiatry in clinical*
27 *practice*. 1-34, 2014.
- 28
29 Sánchez CR, Ramos C, Díaz F and Simón M. Validación de la escala de evaluación del
30 trastorno por déficit de atención/hiperactividad (EDAH) en población adolescente.
31 *Rev. Neurol*. 50:283-290, 2010.
- 32
33 Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S and Burnet PW. Prebiotic intake
34 reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers.
35 *Psychopharmacology (Berl)*. 232:1793-1801, 2015.
- 36
37 Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, Schoenknecht P and Mueller K. Serum S100B represents a
38 new biomarker for mood disorders. *Current drug targets*. 14:1237-1248, 2013.
- 39
40 Seok SH, Ma ZX, Feltenberger JB, Chen H, Chen H, Scarlett C, Lin Z, Satyshur KA,
41 Cortopassi M, Jefcoate CR, Ge Y, Tang W, Bradfield CA and Xing Y. Trace
42 derivatives of kynurenine potently activate the aryl hydrocarbon receptor (AHR). *The*
43 *Journal of biological chemistry*. 293:1994-2005, 2018.
- 44
45 Sonuga-Barke EJ, Oades RD, Psychogiou L, Chen W, Franke B, Buitelaar J, Banaschewski T,
46 Ebstein RP, Gil M, Anney R, Miranda A, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J,
47 Steinhausen HC, Thompson M, Asherson P and Faraone SV. Dopamine and serotonin
48 transporter genotypes moderate sensitivity to maternal expressed emotion: the case of
49 conduct and emotional problems in attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of*
50 *child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 50:1052-1063, 2009.
- 51
52 Stone TW. Tryptophan and kynurenines: continuing to court controversy. *Clinical science*
53 (London, England : 1979). 130:1335-1337, 2016.
- 54
55 Stroth N and Svenningsson P. S100B interacts with the serotonin 5-HT7 receptor to regulate a
56 depressive-like behavior. *European neuropsychopharmacology : the journal of the*
57 *European College of Neuropsychopharmacology*. 25:2372-2380, 2015.
- 58
59 Tsai SJ. Role of neurotrophic factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Cytokine &*
60 *growth factor reviews*. 34:35-41, 2017.

- 1
2
3 Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Angrist B, Hitzemann R, Lieberman J and
4 Pappas N. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in
5 humans: relationship to dopamine D2 receptors. *The American journal of psychiatry*.
6 154:50-55, 1997.
7
8 Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC and Siuzdak G.
9 Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood
10 metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*
11 *America*. 106:3698-3703, 2009.
12
13 Young SN, Anderson GM, Gauthier S and Purdy WC. The origin of indoleacetic acid and
14 indolepropionic acid in rat and human cerebrospinal fluid. *Journal of neurochemistry*.
15 34:1087-1092, 1980.
16
17 Zhang LS and Davies SS. Microbial metabolism of dietary components to bioactive
18 metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome medicine*. 8:46,
19 2016.
20
21 Zhang Z, Fan J, Ren Y, Zhou W and Yin G. The release of glutamate from cortical neurons
22 regulated by BDNF via the TrkB/Src/PLC-gamma1 pathway. *Journal of cellular*
23 *biochemistry*. 114:144-151, 2013.
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Somatometrics, ADHD, CDI and intellectual scores of the control and the ADHD groups.

	Control	ADHD	Statistics	
	(n= 49)	(n= 130)	t	p value
Age (y)	10.35±2.55	9.47±2.52	2.06	0.04
Height (m)	1.47±0.17	1.37±0.17	3.06	0.001
Weight (kg)	44.18±15.14	36.50±15.35	2.75	0.0033
BMI (kg/m ²)	19.81±4.09	18.76±4.17	1.39	0.16
KBIT score	107.88±12.29	103.98±11.23	1.19	0.24
Attention Deficit (AD)	4.12±3.22	10.49±2.78	11.45	<0.0001
Hyperactivity-Impulsivity (HI)	3.95±2.61	9.10±3.31	10.16	<0.0001
Conduct disorder	4.70±3.20	13.27 ±6.01	11.48	<0.0001
Attention deficit + Hyperactivity-Impulsivity	8.07±4.69	19.56±4.38	13.92	<0.0001
Global Deficit	12.77±6.35	32.83±9.01	15.58	<0.0001
CDI-Negative Mood	2.34±2.313	5.40±4.28	5.74	<0.0001
CDI-Negative Self-Esteem	4.83±3.35	8.32 ±5.45	4.70	<0.0001
CDI-total score	7.17±4.87	6.63±8.71	6.01	<0.0001

Data are expressed as the mean ± SD. M: male; F: female. BMI: body mass index; “Negative Mood” and “Negative Self-Esteem” are subscales of the CDI (Childhood Depression Inventory); NSE; Z: z-value on the Wilcoxon signed-rank test. KBIT: combined punctuation of the Kaufman abbreviated intelligence test.

Table 2. Serum levels of indols and of protein S100B among ADHD patients with or without depressive symptoms before and after treatment with methylphenidate, and healthy controls in the morning and in the evening.

Metabolites	Indols and S100B protein in serum (ng/ml)						
	Depressive symptoms	ADHD group				Control group	
		Baseline		After methylphenidate ^d		Baseline	
		Morning	Evening ^a	Morning	Evening ^a	Morning	Evening ^a
Tryptamine ^a	No	26.49±8.39	32.05±10.30	25.92±11.21	30.61±10.78	28.57±11.06	34.90±9.27
	Yes	28.36±9.27	35.58±15.05	25.12±6.25	32.38±12.44		
Indoleacetic acid	No	4.19±1.08	4.71±1.61	5.11±2.93	4.75±1.54	-	-
	Yes	13.37±13.32	6.42±4.67 ^b	5.39±1.73 ^c	3.36±0.27		
Indolepropionic acid	No	2.44±2.20 ^e	2.87±2.34 ^f	2.06±1.91	1.91±1.34 ^f	1.76±1.67	2.35±1.09
	Yes	3.89±2.50 ^{e,g,h}	2.60±1.89 ^h	1.45±0.90 ^g	2.32±2.87		
S100B protein ^a	No	48.41±14.43	44.76±12.34	51.15±13.60	44.33±10.02	47.43±24.30	42.40±12.47
	Yes	52.03±15.19	42.12±8.93	64.97±9.61	63.62±71.44		

^aMorning-evening profile in the whole sample only for tryptamine and S100B: for tryptamine, $z=5.05$, $p<0.0001$, and for S100B, $z=3.19$, $p=0.001$. ^b ($z=4.87$, $p<0.0001$) vs morning baseline PHI with DS-. ^c ($z=3.66$, $p=0.002$) vs morning baseline PHI with DS-. ^d For indolepropionic acid values after methylphenidate in the whole ADHD: ($z=2.83$, $p=0.0047$) vs baseline indolepropionic acid. ^e ($z=2.72$, $p=0.007$) morning baseline DS- vs morning baseline DS+. ^f ($z=2.28$, $p=0.02$) vs evening baseline ADHD. ^g ($z=3.04$, $p=0.002$) vs morning baseline ADHD. ^h indolepropionic acid morning-evening profile in ADHD with DS+ ($z=2.24$; $p<0.03$).

Table 3. Nocturnal 12 hour urinary excretion of indole tryptophan metabolites in the ADHD groups (baseline and after methylphenidate treatment) and the control group.

Urine metabolites	Indole tryptophan metabolites in urine (ng/mgCr)			
	ADHD group			Control Group
	Depressive symptoms	Baseline	After methylphenidate	Baseline
Tryptamine	No	0.59±0.34*	0.37±0.18*	0.55±0.59
	Yes	0.44±0.26	0.33±0.16	
Indoleacetic acid	No	12.68±7.56	11.20±6.12	12.08±5.74
	Yes	11.27±6.45	8.98±4.54	

*z=2.47, p=0.01; vs baseline urinary tryptamine excretion.

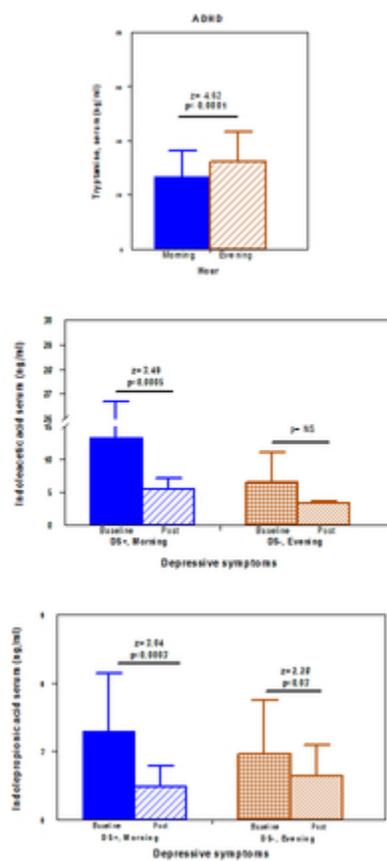


Figure 1. Comparisons of serum concentrations of several measured indoles in the ADHD sample. Top figure: comparison by hour (morning vs evening) factor for tryptamine; Middle figure: comparisons for serum indoleacetic acid in the ADHD subgroup with presence of depressive symptoms between baseline and posttreatment separately during the morning and during the evening. Bottom figure: comparisons between baseline/post-treatment for serum indolepropionic acid separately during the morning and during the night.

14x19mm (600 x 600 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

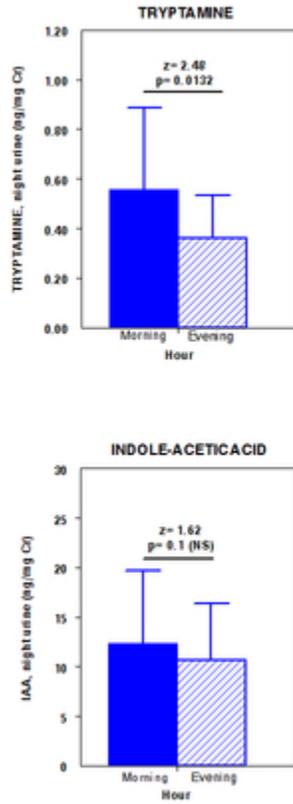


Figure 2. Nocturnal urine excretion of tryptamine (top) and indoleacetic acid (bottom) at baseline (black bars) and after methylphenidate treatment (dashed bars).

14x19mm (600 x 600 DPI)

Article

Methylphenidate Ameliorates Depressive Comorbidity in ADHD Children without any Modification on Differences in Serum Melatonin Concentration between ADHD Subtypes

Isabel Cubero-Millán ¹, Antonio Molina-Carballo ^{1,*}, Irene Machado-Casas ¹,
Luisa Fernández-López ¹, Sylvia Martínez-Serrano ¹, Pilar Tortosa-Pinto ¹, Aida Ruiz-López ¹,
Juan-de-Dios Luna-del-Castillo ², José Uberos ¹ and Antonio Muñoz-Hoyos ^{1,*}

¹ Neuropediatric, Neuropsychology and Early intervention Unit; Pediatric Service, Clinico San Cecilio Hospital, 18012 Granada, Spain; E-Mails: isacubero83@hotmail.com (I.C.-M.); ireso77@hotmail.com (I.M.-C.); ia_luisita@hotmail.com (L.F.-L.); todosylvia@hotmail.com (S.M.-S.); pilartortosa@yahoo.es (P.T.-P.); aida.ruiz@hotmail.com (A.R.-L.); jubeross@ugr.es (J.U.)

² Biostatistical Department, School of Medicine, Granada University, 18140 Granada, Spain; E-Mail: jdluna@ugr.es

* Authors to whom correspondence should be addressed;
E-Mails: amolinac@ugr.es (A.M.-C.); amunozh@ugr.es (A.M.-H.);
Tel.: +34-958-240-740 (A.M.-C. & A.M.-H.); Fax: +34-958-246-661 (A.M.-C. & A.M.-H.).

Received: 1 August 2014; in revised form: 15 September 2014 / Accepted: 17 September 2014 / Published: 25 September 2014

Abstract: The vast majority of Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) patients have other associated pathologies, with depressive symptoms as one of the most prevalent. Among the mediators that may participate in ADHD, melatonin is thought to regulate circadian rhythms, neurological function and stress response. To determine (1) the serum baseline daily variations and nocturnal excretion of melatonin in ADHD subtypes and (2) the effect of chronic administration of methylphenidate, as well as the effects on symptomatology, 136 children with ADHD (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR criteria) were divided into subgroups using the “Children’s Depression Inventory” (CDI). Blood samples were drawn at 20:00 and 09:00 h, and urine was collected between 21:00 and 09:00 h, at inclusion and after 4.61 ± 2.29 months of treatment. Melatonin and its urine metabolite were measured by radioimmunoassay RIA. Factorial analysis was performed using STATA 12.0. Melatonin was higher predominantly in hyperactive-impulsive/conduct disordered children (PHI/CD) of the ADHD subtype,

without the influence of comorbid depressive symptoms. Methylphenidate ameliorated this comorbidity without induction of any changes in the serum melatonin profile, but treatment with it was associated with a decrease in 6-s-melatonin excretion in both ADHD subtypes. Conclusions: In untreated children, partial homeostatic restoration of disrupted neuroendocrine equilibrium most likely led to an increased serum melatonin in PHI/CD children. A differential cerebral melatonin metabolism after methylphenidate may underlie some of the clinical benefit.

Keywords: children; ADHD; ADHD subtypes; comorbidities; depressive symptoms; CDI; prolonged release methylphenidate; melatonin; 6-sulphatoxy-melatonin

1. Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurobehavioral disorder of childhood. In addition to genetic factors [1], environmental risk factors and gender are associated with ADHD [2]. For the vast majority of patients, ADHD is associated with other pathologies, with depressive symptoms as one of the most prevalent [3]. The theories about the neurobiological basis of ADHD have recently centered on two complementary models [4,5], both of which are based on the dysregulation of interacting neural pathways, *i.e.*, the inhibitory noradrenergic fronto-cortical activity on dopaminergic striatal structures [6] and the ascending dopamine circuits, in addition to the limbic system [7]. As a neurodevelopmental disorder, in ADHD, there are age-related changes in discrete brain volume areas and connectivity [8] that parallel behavioral improvement and increased efficiency in cognitive task performance [9,10].

Melatonin is a critical circadian synchronizer with a pleiotropic biological signal that exerts multiple effects [11], including increasing tyrosine hydroxylase activity and activating dopamine receptors [12] and sleep/wake cycle regulation [13]. The circadian rhythm of pineal melatonin secretion, which is controlled by the suprachiasmatic nucleus [14], is reflective of the mechanisms that are involved in the control of the sleep/wake cycle. It has been reported that approximately 25% of children with ADHD have some type of sleep disorder, such as delayed sleep phase syndrome [15].

The key features of ADHD include the presence of the core problems of inattention, hyperactivity and impulsivity. In addition, the vast majority of ADHD patients have at least one comorbid condition, *e.g.*, conduct disorders, depressive symptoms or sleep disorders [16]. A hypothetical link between these comorbidities may be the dysregulation of biological rhythms due to alterations in the melatonergic system [17,18]. In a previous study, both ADHD subtypes had depressive symptom severity equal to a non-ADHD psychiatric control group and greater than community control groups, and externalizing behavior problems and aggression appeared to be related to the hyperactive-impulsive ADHD symptom domain and to overall ADHD symptom severity [19].

The aim of this study was to examine the relationship between serum levels of melatonin, as well as its daily fluctuations in ADHD children in addition to the urinary nocturnal excretion of 6-sulphatoxy-melatonin, prior to and after chronic methylphenidate treatment. In addition, another aim was to explore the relationship

of these melatonin values to clinical symptomatology to determine whether this neuroendocrine mediator actively participates in the pathophysiology of ADHD or the response to ADHD treatment.

2. Results and Discussion

All of the clinical course data (Evaluation of Deficit of Attention and Hyperactivity (EDAH), d2 attention test and Children's Depression Inventory (CDI) scores) for the ADHD group, separated for diagnostic subtypes and subgroups, displayed an improvement [20]. After treatment, the increase in height for patients was unaffected, whereas weight decreased, which was expected and previously reported [21]. More than 80% had improvement in parent evaluation data after methylphenidate, with almost 1/3 of participants reporting clinical score data after methylphenidate treatment that no longer meet the ADHD criteria.

At inclusion in the study, 23% of the ADHD sample showed a sleep onset delay, defined by a delay in the hour for going to bed and/or a prolongation of time needed for sleep induction, which were referred to by parents as of low/moderate intensity; with 12% of them showing nocturnal enuresis and no other sleep problems. Approximately a similar percentage (a quarter) of the parents of these subgroups of patients referred to worsening or ameliorations, respectively, of this symptom, with the other 50% of the patients experiencing no changes in their sleep patterns. The amelioration of sleep pattern refers mostly to the decrease of the resistance of children to go to sleep. On the other hand, one of five children without previous sleep disruption referred to a slight increase in the duration time needed to achieve sleep after methylphenidate treatment. Methylphenidate induced no changes in the rate of nocturnal enuresis.

2.1. Melatonin Serum Concentration by Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Subtypes and Subgroups

In the predominantly attention disorder (PAD) ADHD subtype children subgroup without depressive symptoms, the morning melatonin concentration was 22.59 ± 11.97 pg/mL at baseline and 18.58 ± 16.42 pg/mL after treatment (Figure 1A). In children with depressive symptoms, these values were 22.13 ± 20.61 pg/mL before and 15.6 ± 3.99 pg/mL after treatment. At night, the values were slightly lower, 10.7 ± 8.91 and 11.78 ± 9.52 pg/mL, before and after treatment, respectively, in the subgroup without depressive symptoms and $(12.35 \pm 14.35)/(11.5 \pm 7.48)$ pg/mL, respectively, in the subgroup with depressive symptoms (Figure 1B).

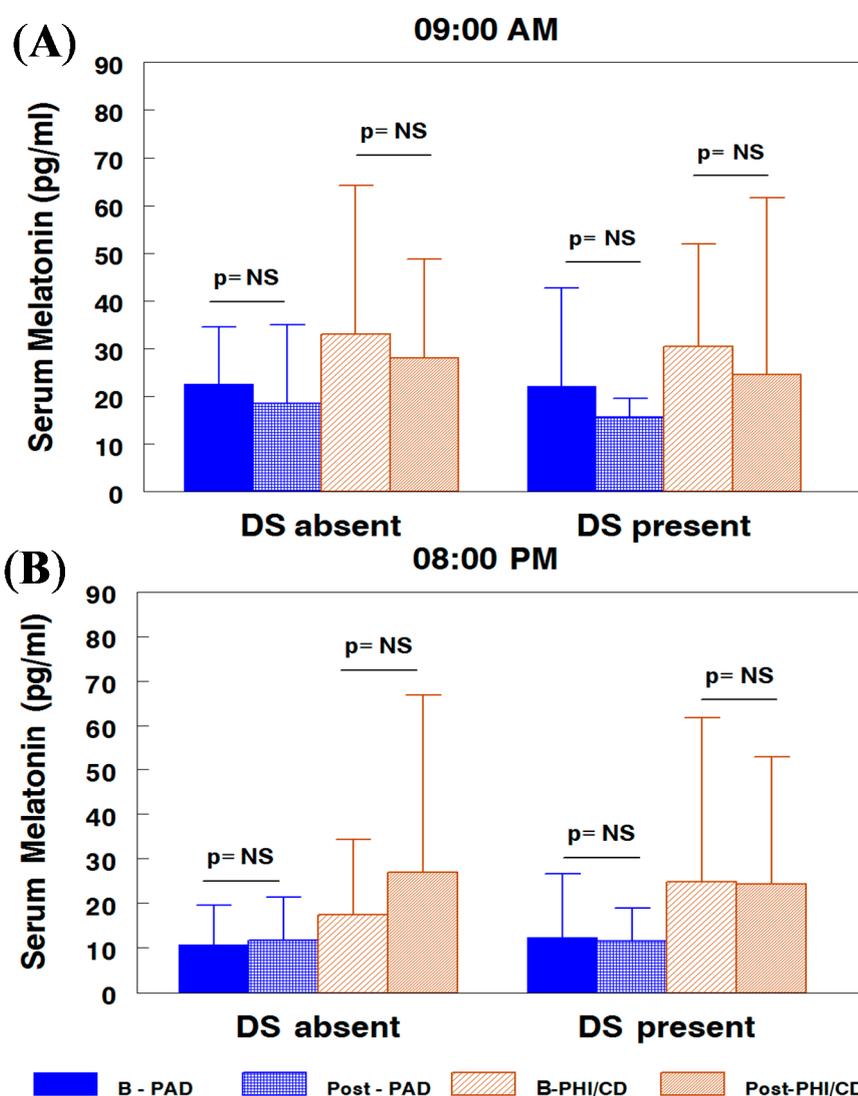
In the hyperactive-impulsive/conduct disordered children (PHI/CD) subtype (Figure 1) subgroup without depressive symptoms, the morning melatonin concentration was 33.11 ± 31.13 and 28.09 ± 20.69 pg/mL after treatment. In children with depressive symptoms, these values were 30.41 ± 21.55 and 24.89 ± 36.98 pg/mL, before and after treatment, respectively. At night, in the subgroup without depressive symptoms, the values were 17.4 ± 16.85 and 27.02 ± 39.9 pg/mL, at baseline and after treatment, respectively, and 24.89 ± 36.98 and 24.36 ± 28.48 pg/mL for subgroup with depressive symptoms, before and after treatment, respectively.

The factorial analysis, adjusted by age and sex, with subtype, subgroup, time and hour, as factors, displayed significant differences between ADHD subtypes with higher values in the PHI/CD children (30.21 ± 27.77 vs. 18.62 ± 21.24 pg/mL; $z = 2.28$, $p = 0.02$), with significant day/night fluctuations

($z = 3.22$; $p < 0.001$). There was no differences by time ($z = 0$ and $p = 0.97$) nor depressive symptoms ($z = 0.1$; $p = 0.94$) before or after methylphenidate.

Serum melatonin values were not significantly different in ADHD children vs. a control group [21]. Between subtypes and subgroups, we observed a significantly higher PHI/CD than in PAD children, with a similar response to prolonged release methylphenidate (PRMPH) in both subtypes without the influence of comorbid depressive symptoms.

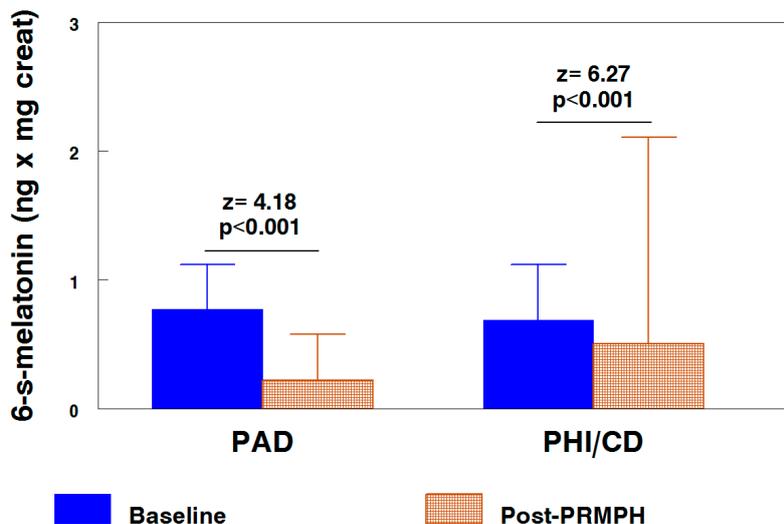
Figure 1. Melatonin concentration in Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) children grouped by ADHD subtype and depressive symptoms, in the morning (A) and at night (B). PAD, predominantly attention disorder; PHI/CD, predominantly hyperactive-impulsive/conduct disordered children.



2.2. Nocturnal Excretion of 6-Sulphatoxy-melatonin by ADHD Subtypes

In comparisons adjusted by age and sex, in both ADHD subtypes, PRMPH resulted in a significant decrease in 6-sulphatoxy-melatonin (expressed in ng per mg of creatinine). In the PAD subtype, the values were 0.75 ± 0.34 and 0.24 ± 0.35 before and after treatment ($p < 0.001$), respectively, and 0.72 ± 0.43 and 0.48 ± 1.6 ($p < 0.001$) for the PHI/CD subtype, respectively (Figure 2).

Figure 2. 6-Sulphatoxy-melatonin nocturnal excretion, by subtypes and time, in comparisons adjusted by age and sex. PRMPH, prolonged release methylphenidate.



The serum melatonin concentration was significantly greater for the PHI/CD subtype than in the PAD subtype; however, the baseline urinary excretion of 6-sulphatoxy-melatonin (adjusted comparison) was very similar in both subtypes. The treatment with PRMPH induced a very significant decrease in excretion of 6-*S*-melatonin in both subtypes (Figure 2), which was even greater for the PAD subtype according to visual inspection of the figure, although the value of the *z* is lower because, in this subtype, the “*n*” of the sample was much lower.

In another report, we demonstrated that neurosteroids and other neuroendocrine mediators are also influenced by PRMPH treatment. Dehydroepiandrosterone and allopregnanolone displays a trend toward lower baseline concentrations in ADHD children [20]. Methylphenidate exerts a differential effect on their concentration as a function of depressive symptoms, because, *i.e.*, PRMPH induced a very significant increase in the concentration of allopregnanolone, only in PAD patients without comorbid depressive symptoms.

In the melatonin case, on the contrary, this paper demonstrates that the occurrence of depressive symptoms does not modify melatonin concentration, in either of the ADHD subtypes, nor at baseline, nor after PRMPH treatment. Baseline melatonin was significantly higher in the PHI-CD ADHD subtype *vs.* the PAD-ADHD subtype. The PHI-CD subtype is more related with externalizing symptoms and higher melatonin levels that of the PAD-ADHD subtype, which is more related to internalizing symptoms. In a control group without ADHD, the serum melatonin levels concentration were intermediate between PAD and PHI/CD subtypes, without differences in comparisons with both ADHD subtypes [21]. PRMPH ameliorates clinical depressive symptoms, as reflected by the decrease of CDI total punctuation for both subgroups PAD: $(12.44 \pm 7.30)/(11.11 \pm 6.12)$ ($p = 0.054$), PHI/CD: $(13.44 \pm 6.24)/(12.33 \pm 7.80)$ ($p < 0.001$), before/after treatment, respectively (Table 1), although with significance differences in the PHI/CD subgroup, most likely due to the higher “*n*” sample number.

Our data reinforce the need to quantify ADHD comorbidities in clinical practice settings, as 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 family expectations.

Table 1. Children's Depression Inventory (CDI) values, by ADHD subtypes and subgroups, before and after prolonged release of methylphenidate treatment.

Total CDI	Time	PAD (n = 37)		PHI/CD (n = 99)		Total (n = 136)	z	p
<18 (n = 104)	Baseline Post-PRMPH	10.18 ± 4.74		10.48 ± 4.21		10.39 ± 4.34	-1.743	0.081
		9.47 ± 5.08		10.97 ± 6.34		10.45 ± 5.93		
		9.76 ± 4.49		10.65 ± 5.05				
		z	p	z	p			
		-2.09	0.037	-0.84	0.40			
>17 (n = 32)	Baseline Post-PRMPH	22.40 ± 8.73		21.53 ± 2.59		21.71 ± 4.31	-3.301	0.001
		20.50 ± 8.96		14.86 ± 4.29		16.11 ± 5.84		
		22.00 ± 6.99		18.70 ± 4.74				
		z	p	z	p			
		-0.921	0.357	-3.30	0.001			
Total Simple (n = 136)	Baseline Post-PRMPH	12.44 ± 7.30		13.44 ± 6.24		13.16 ± 6.52	-3.596	0.0001
		11.11 ± 6.12		12.33 ± 7.80		12.25 ± 6.19		
		11.89 ± 6.80		12.97 ± 6.06				
		z	p	z	p			
		-1.93	0.054	-3.48	0.001			

Related samples: Wilcoxon signed rank test, two-sided test. The values are expressed as the mean ± SD.

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 documented in this study. In addition, subtle changes in the daily fluctuations of both melatonin and serotonin [21] may contribute to marked clinical improvement in the key symptoms of ADHD. Melatonin and serotonin influence food intake [22], immunity [23], neurological function [24] and stress response [25]. In addition to its effects on sleep regulation, its salivary levels have been correlated with ADHD psychopathology [26], and melatonin treatment could exert some neuroprotective effects [27].

The serum melatonin values of the PAD subtype are more correlated with the decrease observed in other mediators, for example for adrenocorticotrophic Hormone (ACTH), β -endorphin and melatonin in affective deprived children [25] and for children with other types of stress [28]. Although neuroendocrine mediator increases in response to stress are adaptive in the short term, animal models of chronic stress and depression indicated lower brain and plasma concentrations of several mediators in response to acute stressors. These results are consistent with our results in children [20,25]. Two neurosteroids [29], dehydroepiandrosterone and allopregnanolone, displayed slightly lower values (without significant differences) compared with a control group. The baseline concentrations and responses to PRMPH differ for both neurosteroids. In the case of allopregnanolone, the presence of comorbid depressive symptoms erase the very high increase of concentration after methylphenidate that is observed in the PAD subtype without these comorbidities. On the contrary, dehydroepiandrosterone displayed slightly higher values in the subgroup of PHI/CD-ADHD with depressive symptoms and a further increase after PRMPH. Melatonin [30] and the neurosteroid, dehydroepiandrosterone [31], share antiglucocorticoid properties that may have regulatory effects on glucocorticoid action in the brain [32].

Untreated children with ADHD have a high rate of sleep onset disorder [33], which may be associated with combined-type ADHD, which may reflect the association between sleep problems and more severe ADHD symptoms [34]. Defiant behavior at bedtime causes delays in getting into bed and falling asleep and reinforces the need for using sleep medication [35]. The stimulant medication for ADHD may aggravate sleep onset delay [16], and melatonin has been demonstrated to be an effective therapy in the long term for the treatment of chronic sleep onset insomnia in children with ADHD [36]. As combined-type ADHD children may more frequently need to use melatonin, the melatonin increase that our report demonstrated in this subtype may reflect an incomplete restoration of their physiological needs. Other mechanisms may help explain that PAD-ADHD children displayed even lower melatonin concentrations and suffer from less intense sleep onset delays.

The reduced excretion of the 6-sulphatoxy-melatonin in nocturnal collected urine after PRMPH prompt us to suggest that the stimulant treatment may induce an alternative route for melatonin metabolism/utilization. Until the discovery of two 5-methoxylated kynuramines, named *N*(1)-acetyl-*N*(2)-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and *N*(1)-acetyl-5-methoxy-kynuramine (AMK), melatonin was usually believed to be almost exclusively metabolized to 6-hydroxymelatonin and its excretion product, 6-sulphatoxy-melatonin. AFMK and AMK now are known as major brain metabolites of melatonin [37], with activities as potent cyclooxygenase inhibitors, NO scavengers, inhibitor and/or downregulators of neuronal and inducible NO synthases and mitochondrial metabolism modulators [38]. These properties may underline some of the beneficial effects of methylphenidate.

Psychostimulants, such as methylphenidate, produce differential lasting behavioral alterations, depending on the time of the day that they are administered, and correlate with diurnal changes in the system of transcription factors, termed clock genes, and with changes in the availability of subtypes of dopamine receptors [39]. The molecular mechanism of melatonin's effects on the responsiveness of CNS to psychostimulants appears to involve melatonin receptors and clock genes. In addition to their benefits, psychostimulants also produce toxic effects in the brain [40,41] that are believed to be due to oxidative stress in addition to the stimulant-induced depletion of striatal dopamine [42]. *In vitro* studies have demonstrated that amphetamine increases inducible NOS mRNA, which may be prevented by melatonin [39,43].

The PAD and PHI-CD ADHD subtypes may be separate disorders. Attention and impulsivity are sexually dimorphic in healthy populations. These gender differences may be related to dehydroepiandrosterone [44]. Similar to our data, experimental [45] and clinical studies [46] have reported significant inverse correlations between clinical symptomatology (in particular hyperactivity symptomatology) and dehydroepiandrosterone levels [47,48]. Moreover, symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit hyperactivity disorder may be separately regulated at the level of the nucleus accumbens [49].

Melatonin production, which is related to free radical production [50], reduces the production of adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines [51], has antiapoptotic activity [52] and functions as a direct and indirect antioxidant, scavenging free radicals, stimulating antioxidant enzymes and enhancing the activities of other antioxidants or protecting other antioxidant enzymes from oxidative damage [53,54]. Melatonin has also been demonstrated to stimulate neurogenesis [55]. Melatonin could contribute to the prevention of environmental risk factors by gender that are associated with ADHD [2] and with other disorders [56] that may be related to oxidative stress [57]. Moreover, some of the deleterious effects associated with the highly effective use of psychostimulants in ADHD

may be prevented by melatonin [39,43]. We now hypothesize that nocturnal administration of melatonin may be helpful for treatment of both ADHD subtypes.

In terms of the limitations of our study, our study had an open design and lack of randomization, with reporting of objective neuroendocrine measures of response after chronic treatment. Other limitations include (1) a low number of females, adolescents and patients belonging to the PAD subtype and (2) a large proportion of ADHD children with comorbid CD. Similar studies involving homogeneous groups of patients in terms of age, gender and co-morbidities, along with a more precise estimation of the adherence to treatment, are warranted for defining the serum biomarkers of the disorder and its comorbidities, in addition to the neurophysiological biomarkers that recently have been proposed [58].

3. Experimental Section

3.1. Sample

A total of 148 children (115 males, 33 females) between the ages of 5 and 14 years old (mean: 9.61 ± 2.54 year) were included in a prospective, quasi-experimental open clinical study in a hospital-based sample, primarily reporting objective neuroendocrine measures of response.

The sample included a total of 136 children who met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision/9th International Classification of Diseases (DSM-IV-TR/ICD-9) criteria for ADHD [59], after completing the clinical protocol to exclude the main comorbidities, in which each included patient was assessed at least twice, before and after treatment. Consequently, each patient may be considered as his/her own control.

3.2. Clinical Method

After the initial clinical interview with parents, completion of a personal medical history and physical examination of the child, we delivered to parents the following documents: (1) the DSM-IV-TR criteria assessment, which was completed by the child's teacher; (2) EDAH scale (Spanish acronym for Evaluation of Deficit of Attention and Hyperactivity scale [60,61]), in duplicate, one for the teacher and the other for the child's parents; (3) the CDI, which was completed by subjects aged ≥ 8 years; and (4) a sleep diary that was completed for one 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 [62] that utilizes structured observation by teachers and is divided into two 10-item subscales for ADHD and CD. Based on EDAH, the ADHD group was sub-classified into two clinical subtypes: children with predominantly attention deficit (PAD; if AD (attention deficit) > 9 ; HI (hyperactivity-impulsivity) < 10 ; and total scores < 30) and children with predominantly hyperactive-impulsive/conduct disorder (PHI/CD; if AD < 10 ; H (hyperactivity) > 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 displayed a predominance of symptoms of HI on the symptoms of CD, whereas 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 attention test [63] 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 d2 test has been fully validated and includes extensive norms according to age, sex and education.

The CDI [64] 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. The depressive symptom was assessed through interviews with the parents at baseline, in the clinical follow-up and quantified by the CDI score fulfilled by each children.

All children were evaluated with an abbreviated intelligence test as a screening cognitive ability Kaufman (KBIT) [65] and also completed the Spanish version of the Sleep Diary of the National Sleep Foundation for one week, and the ADHD group completed the diary once again after treatment.

Written informed consent was obtained from all parents and from children aged ≥ 12 years, and informed assent was obtained from all participants. 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 as follows: (1) KBIT < 85; (2) preexisting or actual treatment for epilepsy; (3) other treatments for ADHD or other conditions and (4) revocation of previous informed consent.

Table 1 shows the clinical characteristics of the two study subgroups at inclusion. Methylphenidate (Osmotic Release Oral System (OROS) formulation) was well tolerated.

Table 2 shows the incidence of depressive symptoms separated by ADHD subtype and sex.

Table 2. Sample distribution of ADHD subtypes by presence of depressive symptoms and sex. The values are expressed as number and percentage.

Sex	Depressive Symptoms	ADHD Subtype		Total (%)
		PAD	PHI/CD	
Boys	No	24 (77.42)	61 (80.26)	85 (79.43)
	Yes	7 (22.58)	15 (19.74)	22 (20.56)
	Total	31 (28.97)	76 (71.03)	107 (78.67)
Girls	No	5 (83.33)	14 (60.87)	19 (65.52)
	Yes	1 (16.67)	9 (39.13)	10 (34.48)
	Total	6 (20.69)	23 (79.31)	29 (21.33)
Total	No	29 (78.38)	75 (75.75)	104 (76.47)
	Yes	8 (21.62)	24 (24.24)	32 (23.53)
	Total	37 (21.01)	99 (72.99)	136 (100)

3.2.1. 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 as a function of response and tolerance to treatment (absence of adverse symptomatology). The mean initial dose of 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 naive of any medication, and no other treatment (pharmacological or psychological) was administered before conclusion of the protocol.

Previously, at inclusion and during the study duration time, none of the patients of our sample were treated with melatonin or other sleep medications.

3.2.2. Measurements

None of the samples were obtained in the presence of an acute or severe illness. Blood samples were taken at 20:00 and at 09:00 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 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ until analysis.

3.3. Analytical Method

Serum melatonin was measured using melatonin direct RIA (IBL–Hamburg, Germany). The intra- and inter-assay CV were 3.9%–6.9% in the range of 28.8 to 266 pg/mL and 6.2%–15.9% in the range of 3.5 to 281 pg/mL, respectively. The mean recovery of melatonin was 102%, and the sensitivity was 0.9 pg/mL.

In addition, 6-sulphatoxy-melatonin (6-S-aMT) in urine was measured by ELISA (IBL–Hamburg). The detection limit was 1 ng/mL, with an intra-assay range of 5.2% to 12.2%, and the inter-assay range was 5.1%–14.9%. Recovery ranged from 91% to 122%, and the correlation with RIA techniques was $r = 0.96$.

3.4. 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: (1) subtype with two categories: PAD and PHI/CD subtypes; (2) patients, nested in subtypes and subgroups (CDI); (3) hour, with two categories, day and night, and crossed with subtype; and (4) 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 were considered as a random effects factor. Comparisons between cases were performed. The factorial model had the following three factors: (1) group with two categories (PAD and PHI/CD subtypes); (2) 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 was 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's 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 used “*z*”, the normal approximations for “*t*'s”, because of global sample sizes. The analyses reported were crude analyses, and adjusted analyses by age and gender were performed using the 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 analyzing the variances in different groups, homogeneous transformations were conducted for data using

natural logarithm to achieve uniformity. We used the statistical package STATA 12.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) for all analyses.

4. Conclusions

In summary, our study indicates that the presence of depressive symptoms is not responsible for the observed higher melatonin levels in the PHI-CD subtype of ADHD children, although the pineal hormone may participate in the pathophysiology of ADHD, as, in addition to melatonin alleviating sleep onset disorders, clinically effective methylphenidate treatment is related to a decrease of 6-sulphatoxy-melatonin excretion, most likely indicating a differential cerebral metabolism, which may generate end products that finally result in a clinically favorable outcome. Methylphenidate appears to induce changes in several others neuroendocrine mediators that globally act by adjusting physiological functions that collaborate to achieve the high efficacy of the stimulant pharmacological treatment of ADHD.

Acknowledgments

Funding for this study was provided by the Health Research Fund (Fondo de Investigaciones sanitarias (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; or in the decision to submit the paper for publication.

We wish to thank to Puri Ubago-Corpas for her overall supervision and support.

Author Contributions

Antonio Molina-Carballo, José Uberos and Antonio Muñoz-Hoyos designed the study and wrote the protocol. Isabel Cubero-Millán, Irene Machado-Casas, Luisa Fernández-López, Sylvia Martínez-Serrano. Pilar Tortosa-Pinto and Aida Ruiz-López performed the sample collection and managed the literature searches and analyses. Antonio Molina-Carballo, Antonio Muñoz-Hoyos and Juan-de-Dios Luna-del-Castillo undertook the statistical analysis, and Antonio Molina-Carballo and Antonio Muñoz-Hoyos wrote the first draft of the manuscript. All researchers contributed to and have approved the final manuscript.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Caylak, E. Biochemical and genetic analyses of childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.* **2012**, *159*, 613–627.
2. Silva, D.; Colvin, L.; Hagemann, E.; Bower, C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* **2014**, *133*, e14–e22.
3. Acosta, M.T.; Castellanos, F.X.; Bolton, K.L.; Balog, J.Z.; Eagen, P.; Nee, L.; Jones, J.; Palacio, L.; Sarampote, C.; Russell, H.F.; *et al.* Latent class subtyping of attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid conditions. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* **2008**, *47*, 797–807.

4. Barkley, R.A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of adhd. *Psychol. Bull.* **1997**, *121*, 65–94.
5. Nigg, J.T. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol. Psychiatry* **2005**, *57*, 1424–1435.
6. Wiltchko, A.B.; Pettibone, J.R.; Berke, J.D. Opposite effects of stimulant and antipsychotic drugs on striatal fast-spiking interneurons. *Neuropsychopharmacology* **2010**, *35*, 1261–1270.
7. Nigg, J.T.; Casey, B.J. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev. Psychopathol.* **2005**, *17*, 785–806.
8. Van, E.H.; Heslenfeld, D.J.; Zwiers, M.P.; Buitelaar, J.K.; Oosterlaan, J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2012**, *36*, 1093–1106.
9. Gupta, R.; Kar, B.R. Development of attentional processes in adhd and normal children. *Prog. Brain Res.* **2009**, *176*, 259–276.
10. Matthews, M.; Nigg, J.T.; Fair, D.A. Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* **2014**, *16*, 235–266.
11. Hardeland, R.; Madrid, J.A.; Tan, D.X.; Reiter, R.J. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: The need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J. Pineal Res.* **2012**, *52*, 139–166.
12. Alexiuk, N.A.; Vriend, J. Melatonin: Effects on dopaminergic and serotonergic neurons of the caudate nucleus of the striatum of male syrian hamsters. *J. Neural Transm.* **2007**, *114*, 549–554.
13. Uberos, J.; Augustin-Morales, M.C.; Carballo, A.M.; Florido, J.; Narbona, E.; Munoz-Hoyos, A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J. Pineal Res.* **2011**, *50*, 192–196.
14. Stehle, J.H.; Saade, A.; Rawashdeh, O.; Ackermann, K.; Jilg, A.; Sebestany, T.S.; Maronde, E. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J. Pineal Res.* **2011**, *51*, 17–43.
15. Walters, A.S.; 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. *J. Clin. Sleep Med.* **2008**, *4*, 591–600.
16. Owens, J.A. The adhd and sleep conundrum: A review. *J. Dev. Behav. Pediatr.* **2005**, *26*, 312–322.
17. De Berardis, D.; Marini, S.; Fornaro, M.; Srinivasan, V.; Iasevoli, F.; Tomasetti, C.; Valchera, A.; Perna, G.; Quera-Salva, M.A.; Martinotti, G.; *et al.* The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: Implications for clinical practice. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 12458–12483.
18. Lanfumey, L.; Mongeau, R.; Hamon, M. Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacol. Ther.* **2013**, *138*, 176–184.
19. Connor, D.F.; Ford, J.D. Comorbid symptom severity in attention-deficit/hyperactivity disorder: A clinical study. *J. Clin. Psychiatry.* **2012**, *73*, 711–717.
20. Molina-Carballo, A.; Justicia-Martinez, F.; Moreno-Madrid, F.; Cubero-Millan, I.; Machado-Casas, I.; Moreno-Garcia, L.; Leon, J.; Luna-Del-Castillo, J.-d.-D.; Uberos, J.; Munoz-Hoyos, A. Differential responses of two related neurosteroids to methylphenidate based on adhd subtype and the presence of depressive symptomatology. *Psychopharmacology* **2014**, *231*, 3635–3645.

21. Molina-Carballo, A.; Naranjo-Gomez, A.; Uberos, J.; Justicia-Martinez, F.; Ruiz-Ramos, M.-J.; Cubero-Millan, I.; Contreras-Chova, F.; Augustin-Morales, M.-D.-C.; Khaldy-Belkadi, H.; Munoz-Hoyos, A. Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronise biological rhythms in children with adhd. *J. Psychiatr. Res.* **2013**, *47*, 377–383.
22. Agil, A.; Rosado, I.; Ruiz, R.; Figueroa, A.; Zen, N.; Fernandez-Vazquez, G. Melatonin improves glucose homeostasis in young zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* **2012**, *52*, 203–210.
23. Carrillo-Vico, A.; Guerrero, J.M.; Lardone, P.J.; Reiter, R.J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* **2005**, *27*, 189–200.
24. Molina-Carballo, A.; Munoz-Hoyos, A.; Sanchez-Forte, M.; Uberos-Fernandez, I.; Moreno-Madrid, F.; Acuna-Castroviejo, D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics* **2007**, *38*, 122–125.
25. Muñoz-Hoyos, A.; Molina-Carballo, A.; Augustin-Morales, M.D.C.; Contreras-Chova, F.; Naranjo-Gómez, A.; Justicia-Martínez, F.; Uberos, J. Psychosocial dwarfism: Psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers. *Psychiatry Res.* **2011**, *188*, 96–101.
26. Paclt, I.; Ptacek, R.; Kuzelova, H.; Cermakova, N.; Trefilova, A.; Kollarova, P.; Calkova, T.; Csemy, L.; Cihal, L. Circadian rhythms of saliva melatonin in ADHD, anxious and normal children. *Neuro Endocrinol. Lett.* **2011**, *32*, 790–798.
27. Sánchez-Forte, M.; MorenoMadrid, F.; Munoz-Hoyos, A.; Molina-Carballo, A.; Acuña-Castroviejo, D.; Molina-Font, J.A. The effect of melatonin as an anti-convulsant and neurone protector. *Rev. Neurol.* **1997**, *25*, 1229–1234.
28. Muñoz-Hoyos, A.; Molina-Carballo, A.; Uberos, J.; Contreras-Chova, F.; Augustin-Morales, M.C.; Ruiz-Alba, M.; Galdó-Muñoz, G. Serum melatonin concentration in the child with non-organic failure to thrive: Comparison with other types of stress. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **2009**, *23*, 15–22.
29. Charalampopoulos, I.; Remboutsika, E.; Margioris, A.N.; Gravanis, A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol. Metab.* **2008**, *19*, 300–307.
30. Presman, D.M.; Levi, V.; Pignataro, O.P.; Pecci, A. Melatonin inhibits glucocorticoid-dependent GR-TIF2 interaction in newborn hamster kidney (BHK) cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2012**, *349*, 214–221.
31. McNelis, J.C.; Manolopoulos, K.N.; Gathercole, L.L.; Bujalska, I.J.; Stewart, P.M.; Tomlinson, J.W.; Arlt, W. Dehydroepiandrosterone exerts antiglucocorticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2013**, *305*, E1134–E1144.
32. Gallagher, P.; Watson, S.; Smith, M.S.; Young, A.H.; Ferrier, I.N. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* **2007**, *90*, 258–265.
33. Sung, V.; Hiscock, H.; Sciberras, E.; Efron, D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Prevalence and the effect on the child and family. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **2008**, *162*, 336–342.
34. Mayes, S.D.; Calhoun, S.L.; Bixler, E.O.; Vgontzas, A.N.; Mahr, F.; Hillwig-Garcia, J.; Elamir, B.; Edhere-Ekezie, L.; Parvin, M. Adhd subtypes and comorbid anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: Differences in sleep problems. *J. Pediatr. Psychol.* **2009**, *34*, 328–337.
35. Efron, D.; Lycett, K.; Sciberras, E. Use of sleep medication in children with ADHD. *Sleep Med.* **2014**, *15*, 472–475.

36. Cortese, S.; Brown, T.E.; Corkum, P.; Gruber, R.; O'Brien, L.M.; Stein, M.; Weiss, M.; Owens, J. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **2013**, *52*, 784–796.
37. Hardeland, R.; Tan, D.X.; Reiter, R.J. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: The resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *J. Pineal Res.* **2009**, *47*, 109–126.
38. Acuña-Castroviejo, D.; López, L.C.; Escames, G.; López, A.; García, J.A.; Reiter, R.J. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 221–240.
39. Manev, H.; Uz, T. Dosing time-dependent actions of psychostimulants. *Int. Rev. Neurobiol.* **2009**, *88*, 25–41.
40. Kita, T.; Miyazaki, I.; Asanuma, M.; Takeshima, M.; Wagner, G.C. Dopamine-induced behavioral changes and oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. *Int. Rev. Neurobiol.* **2009**, *88*, 43–64.
41. Ares-Santos, S.; Granado, N.; Moratalla, R. The role of dopamine receptors in the neurotoxicity of methamphetamine. *J. Int. Med.* **2013**, *273*, 437–453.
42. Imam, S.Z.; El-Yazal, J.; Newport, G.D.; Itzhak, Y.; Cadet, J.L.; Slikker, W., Jr.; Ali, S.F. Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity: Role of peroxynitrite and neuroprotective role of antioxidants and peroxynitrite decomposition catalysts. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2001**, *939*, 366–380.
43. Jumnonprakhon, P.; Govitrapong, P.; Tocharus, C.; Tungkum, W.; Tocharus, J. Protective effect of melatonin on methamphetamine-induced apoptosis in glioma cell line. *Neurotox. Res.* **2014**, *25*, 286–294.
44. Brookes, K.J.; Hawi, Z.; Kirley, A.; Barry, E.; Gill, M.; Kent, L. Association of the steroid sulfatase (*STS*) gene with attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.* **2008**, *147*, 1531–1535.
45. Trent, S.; Dean, R.; Veit, B.; Cassano, T.; Bedse, G.; Ojarikre, O.A.; Humby, T.; Davies, W. Biological mechanisms associated with increased perseveration and hyperactivity in a genetic mouse model of neurodevelopmental disorder. *Psychoneuroendocrinology* **2013**, *38*, 1370–1380.
46. Strous, R.D.; Spivak, B.; Yoran-Hegesh, R.; Maayan, R.; Averbuch, E.; Kotler, M.; Mester, R.; Weizman, A. Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2001**, *4*, 259–264.
47. Wang, L.J.; Hsiao, C.C.; Huang, Y.S.; Chiang, Y.L.; Ree, S.C.; Chen, Y.C.; Wu, Y.W.; Wu, C.C.; Shang, Z.Y.; Chen, C.K. Association of salivary dehydroepiandrosterone levels and symptoms in patients with attention deficit hyperactivity disorder during six months of treatment with methylphenidate. *Psychoneuroendocrinology* **2011**, *36*, 1209–1216.
48. Wang, L.J.; Huang, Y.S.; Hsiao, C.C.; Chiang, Y.L.; Wu, C.C.; Shang, Z.Y.; Chen, C.K. Salivary dehydroepiandrosterone, but not cortisol, is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *World J. Biol. Psychiatry* **2011**, *12*, 99–109.
49. Moreno, M.; Economidou, D.; Mar, A.C.; Lopez-Granero, C.; Caprioli, D.; Theobald, D.E.; Fernando, A.; Newman, A.H.; Robbins, T.W.; Dalley, J.W. Divergent effects of D_{2/3} receptor activation in the nucleus accumbens core and shell on impulsivity and locomotor activity in high and low impulsive rats. *Psychopharmacology* **2013**, *228*, 19–30.

50. Muñoz-Hoyos, A.; Bonillo-Perales, A.; Avila-Villegas, R.; Gonzalez-Ripoll, M.; Uberos, J.; Florido-Navío, J.; Molina-Carballo, A. Melatonin levels during the first week of life and their relation with the antioxidant response in the perinatal period. *Neonatology* **2007**, *92*, 209–216.
51. Esposito, E.; Cuzzocrea, S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr. Neuropharmacol.* **2010**, *8*, 228–242.
52. Wang, X. The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci. Ther.* **2009**, *15*, 345–357.
53. Cardinali, D.P.; Srinivasan, V.; Brzezinski, A.; Brown, G.M. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J. Pineal Res.* **2012**, *52*, 365–375.
54. Maldonado, M.D.; Reiter, R.J.; Perez-San-Gregorio, M.A. Melatonin as a potential therapeutic agent in psychiatric illness. *Hum. Psychopharmacol.* **2009**, *24*, 391–400.
55. Sarlak, G.; Jenwitheesuk, A.; Chetsawang, B.; Govitrapong, P. Effects of melatonin on nervous system aging: Neurogenesis and neurodegeneration. *J. Pharmacol. Sci.* **2013**, *123*, 9–24.
56. Strickland, A.D. Prevention of cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention deficit-hyperactivity disorder. *Med. Hypotheses* **2014**, *82*, 522–528.
57. Reiter, R.J.; Manchester, L.C.; Tan, D.X. Neurotoxins: Free radical mechanisms and melatonin protection. *Curr. Neuropharmacol.* **2010**, *8*, 194–210.
58. McLoughlin, G.; Palmer, J.A.; Rijdsdijk, F.; Makeig, S. Genetic overlap between evoked frontocentral theta-band phase variability, reaction time variability, and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a twin study. *Biol. Psychiatry* **2014**, *75*, 238–247.
59. López-Ibor Aliño, J. J.; Miyar, M.V. *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*; American Psychiatric Association: Barcelona, Spain, 2002; Volume 1, pp. 1–1049.
60. Sánchez, C.R.; Díaz, F.; Ramos, C. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en la adolescencia: Baremación de la escala EDAH (a). *Rev. Neurol.* **2010**, *51*, 337–346.
61. Zambrano-Sánchez, E.; Martínez-Cortés, J.A.; del Río-Carlos, Y.; Martínez-Wbaldo, M.D.; 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 Res.* **2011**, *187*, 437–440.
62. 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. *Rev. Neurol.* **1997**, *25*, 200–204.
63. Brickenkamp, R. *D2, Test de Atención. Adaptación Española*; TEA ediciones: Madrid, Spain, 1997.
64. Kovacs, M. *Manual for the Children's Depression Inventory*; Multi-Health Systems.: North Tonawanda, NJ, USA, 1992.
65. Kaufman, A.S.; Kaufman, N.D. *Kbit. Test Breve de Inteligencia de Kaufmann*; TEA Ediciones: Madrid, Spain, 1996.

BDNF concentrations and daily fluctuations differ among ADHD children and respond differently to methylphenidate with no relationship with depressive symptomatology

Isabel Cubero-Millán, María-José Ruiz-Ramos, Antonio Molina-Carballo, Sylvia Martínez-Serrano, Luisa Fernández-López, et al.

Psychopharmacology

ISSN 0033-3158

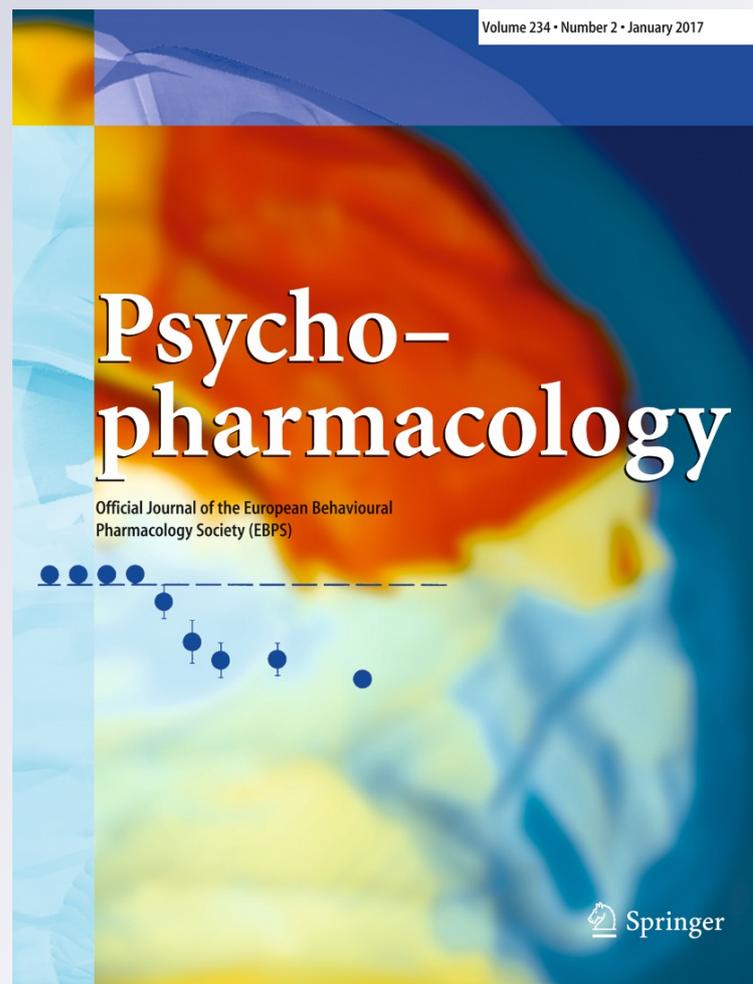
Volume 234

Number 2

Psychopharmacology (2017)

234:267-279

DOI 10.1007/s00213-016-4460-1



 Springer

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".

BDNF concentrations and daily fluctuations differ among ADHD children and respond differently to methylphenidate with no relationship with depressive symptomatology

Isabel Cubero-Millán¹ · María-José Ruiz-Ramos¹ · Antonio Molina-Carballo^{1,2} · Sylvia Martínez-Serrano¹ · Luisa Fernández-López¹ · Irene Machado-Casas^{1,2} · Pilar Tortosa-Pinto¹ · Aida Ruiz-López¹ · Juan-de-Dios Luna-del-Castillo³ · José Uberos^{1,2} · Antonio Muñoz-Hoyos^{1,2}

Received: 16 April 2016 / Accepted: 6 October 2016 / Published online: 3 November 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Rationale Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) enhances the growth and maintenance of several monoamine neuronal systems, serves as a neurotransmitter modulator and participates in the mechanisms of neuronal plasticity. Therefore, BDNF is a good candidate for interventions in the pathogenesis and/or treatment response of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Objective We quantified the basal concentration and daily fluctuation of serum BDNF, as well as changes after methylphenidate treatment.

Method A total of 148 children, 4–5 years old, were classified into groups as follows: ADHD group ($n = 107$, DSM-IV-TR criteria) and a control group (CG, $n = 41$). Blood samples were drawn at 2000 and 0900 hours from both groups, and after 4.63 ± 2.3 months of treatment, blood was drawn only from the ADHD group for BDNF measurements. Factorial analysis was performed (Stata software, version 12.0).

Results Morning BDNF (36.36 ± 11.62 ng/ml) in the CG was very similar to that in the predominantly inattentive children (PAD), although the evening concentration in the CG was higher (CG 31.78 ± 11.92 vs PAD 26.41 ± 11.55 ng/ml). The hyperactive–impulsive group, including patients with comorbid conduct disorder (PHI/CD), had lower concentrations. Methylphenidate (MPH) did not modify the concentration or the absence of daily BDNF fluctuations in the PHI/CD children; however, MPH induced a significant decrease in BDNF in PAD and basal day/night fluctuations disappeared in this ADHD subtype. This profile was not altered by the presence of depressive symptoms.

Conclusions Our data support a reduction in BDNF in untreated ADHD due to the lower concentrations in PHI/CD children, which is similar to other psychopathologic and cognitive disorders. MPH decreased BDNF only in the PAD group, which might indicate that BDNF is not directly implicated in the methylphenidate-induced amelioration of the neuropsychological and organic immaturity of ADHD patients.

This work is part of María-José Ruiz-Ramos doctoral thesis.

✉ Antonio Molina-Carballo
amolnac@ugr.es

✉ Antonio Muñoz-Hoyos
amunozh@ugr.es

¹ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Avda de Madrid 12, 18012 Granada, Spain

² Servicio de Neuropediatría, Neuropsicología y Atención Temprana, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Complejo Hospitalario Granada, Hospital Clínico San Cecilio, Avda Dr. Olóriz 16, Granada, Spain

³ Departamento de BioEstadística, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain

Keywords ADHD · ADHD subgroups · Human · Children · BDNF · Methylphenidate · Serum · Daily rhythms · Depressive symptoms · Comorbidities

Introduction

Theories supporting the neurobiological basis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) are based on two complementary models, both of which are based on the dysregulation of interacting neural pathways, i.e. inhibitory noradrenergic fronto-cortical activity on dopaminergic striatal structures (Wiltschko et al. 2010) and increasing

dopamine circuits in the limbic system (Nigg and Casey 2005). Although ADHD has a multifactorial origin with a strong genetic component (Biederman and Faraone 2005), there are age-related changes in discrete brain areas and connectivity that parallel behavioural improvement and increased efficiency in cognitive task performance (Matthews et al. 2014).

In addition to the key features of ADHD, which include the core problems of inattention, hyperactivity and impulsivity, the vast majority of ADHD patients have at least one comorbid condition, e.g. conduct disorder, depressive symptoms or sleep disorders. While both ADHD subtypes have depressive symptoms with severities equal to non-ADHD psychiatric control groups and are greater than community control groups, externalising behaviour problems and aggression appear to be related to the hyperactive-impulsive ADHD symptom domain and overall ADHD symptom severity (Connor and Ford 2012).

Among the genetic factors related to ADHD, polymorphisms related to the activity of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) seem to be correlated with the incidence, clinical manifestations, endophenotypes or treatment response in ADHD (Hong et al. 2011). BDNF is highly expressed in the central nervous system, and it is able to cross the blood-brain barrier in both directions. BDNF operates by binding to the tropomyosin-related kinase B (TrkB) receptor, enhancing the growth and maintenance of several monoamine neuronal systems, serving as a neurotransmitter modulator and participating in neuronal plasticity mechanisms (Simchon Tenenbaum et al. 2015), such as long-term potentiation and learning (Thoenen 1995).

The pharmacological approach to ADHD treatment includes psychostimulants, norepinephrine reuptake inhibitors and alpha-2 agonists (Molina-Carballo et al. 2016). The norepinephrine transporter (NET) is known to transport dopamine (DA) with a higher affinity than norepinephrine (NE) with preferential activation within the prefrontal cortex, where dopamine transporter (DAT) density is low and NET density is higher. Stimulants, such as methylphenidate, block the reuptake of DA and NE (Wilens 2008), increasing the catecholaminergic tone acting through alpha-2 receptors, thus activating the hypofunctional medial prefrontal and orbitofrontal cortex. BDNF is closely related to DA pathways and dopaminergic function (Li et al. 2010). DAT/NET recovery via enhanced BDNF signalling is important for the pharmacological activities of methylphenidate (MPH) (Nam et al. 2014).

Conversely, dopamine intervenes in the developmental regulation of striatal BDNF expression, suggesting that the effects of dopamine on inhibitory GABAergic cells could be intertwined with BDNF action. Therefore, BDNF plays an important role in the development and functioning of the dopamine system because the induction of BDNF expression

might constitute a downstream response to D1-like dopamine receptor activation (Williams and Undieh 2009).

The serotonergic system is influenced by genetic variations in BDNF (Henningsson et al. 2009). Conversely, the administration of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants enhances BDNF gene expression. BDNF promotes the survival and differentiation of serotonin neurons (Lyons et al. 1999). Serotonin and BDNF are two distinct signalling systems that play regulatory roles in many neuronal functions, including survival, neurogenesis and synaptic plasticity. Additionally, they both regulate the development and plasticity of neural circuits involved in mood disorders, such as depression and anxiety (Martinowich and Lu 2008). Additionally, the circadian regulation of cognition might involve rhythms of BDNF/TrkB expression in the hippocampus (Martin-Fairey and Nunez 2014).

Therefore, BDNF is crucial for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic neurotransmission. In addition to BDNF regulation of the monoaminergic systems, it plays a pivotal role in synaptic remodelling during development (Garcia et al. 2010; Zhang et al. 2013).

In addition to strong genetic factors for ADHD occurrence, social (non-intact family, young maternal age, low paternal education and low income) and environmental (premature birth/low birth weight, prenatal smoking or illicit drug use, maternal depression and paternal history of antisocial behaviour) risk factors also affect ADHD, especially if these factors are present in the pre and early postnatal periods during the development of the brain (Sagiv et al. 2013). In particular, all of these factors are associated with reduced neonatal weight, which is a recognised biomarker for future risk of morbidity. Both newborns with low birth weights and those who are large for their gestational ages have increased rates of metabolic and mental disorders, including ADHD, anxiety and depression. Abnormal BDNF gene activity probably underlies the mechanism by which these early life adverse experiences persistently modify brain and behavioural plasticity (Roth and Sweatt 2011). These mechanisms are related to DNA methylation, leading to disruptions in the cell cycle during development and gene expression in adulthood. Alterations in BDNF with a placental origin during gestational growth might be one mechanism by which DNA methylation is altered in the developing CNS (Lipsky 2013).

Based on these experimental and clinical data, which were recently reviewed (Liu et al. 2015) and postulated a role for neurotrophic BDNF in both the pathogenesis and the response to the treatment of ADHD, the aims of our study were to examine the BDNF serum levels and their daily fluctuations in children with ADHD before and after chronic methylphenidate treatment and to investigate whether these relationships were related to depressive symptomatology.

Methods

Subjects

A total of 148 children (115 males and 33 females) between the ages of 5 and 14 years old (mean 9.61 ± 2.54 years) were included in a prospective, quasi-experimental, open clinical study in a hospital-based sample, which primarily reported objective neuroendocrine measurements of response.

The sample consisted of the following two groups: an ADHD group, in which each included patient was assessed at least twice and, consequently, could be considered as his/her own control, and a control group, which served only as a reference. A total of 107 children who met the DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision)/ICD-9 (International Classification of Diseases, ninth revision) criteria for ADHD were included in the ADHD group after completing the clinical protocol to exclude main comorbidities. We included a control group (CG, $n = 41$), mainly composed of the siblings ($n = 35$) of the ADHD subjects (recruited simultaneously to his/her brother or sister) or unrelated subjects ($n = 6$) who were healthy children, all of whom had adequate academic performance.

Clinical methods

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) an EDAH scale (Spanish acronym for the evaluation of deficit of attention and hyperactivity scale) (Sánchez et al. 2010), in duplicate, one was completed by the teacher and the other by the child's parents; (c) the Children's Depression Inventory (CDI), which was completed by subjects aged ≥ 8 years old; and (d) a sleep diary, which 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 structured observation by teachers and is divided into two 10-item subscales for ADHD and CD. Based on EDAH scores, the ADHD group was quantitatively subclassified into the following two clinical subgroups: children with predominant attention deficits (predominantly inattentive children (PAD); if attention deficit (AD) >9 , hyperactivity-impulsivity (HI) <10 and total score <30) and children with the predominant hyperactive-impulsive subtype with comorbid conduct disorder (PHI/CD; if AD <10 , hyperactivity (H) >9 and/or total score >29). Therefore, of the 78 children who were included in the PHI/CD group, 34 (44 %) met the criteria for the diagnosis of HI without CD. Of the 44 children with

symptoms of CD, 33 showed a predominance of symptoms of HI among the symptoms of CD, while the remainder of the children (11/78; 14 %) had a prevalence of symptoms of CD among the symptoms of HI. Only 26 of 78 children in this group (33 %) did not meet further criteria for attention deficit.

The d2 Test is a measure of attention, particularly visual attention. The d2 Test measures processing speed, rule compliance and quality of performance, allowing for a neuropsychological estimation of individual attention and concentration performance by the quantification of the following 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 is a self-report assessment of depression for children, the two subscales of which (negative mood and negative self-esteem) consist of items that are most unique to depression and least related to anxiety. To define the subgroups, we considered the sum of both subscales with a quantitative cut-off of >17 points considered pathological. The depressive symptoms were assessed through interviews with the parents at baseline and during the clinical follow-up and were quantified by the CDI completed by each child.

All of the children were evaluated with an abbreviated intelligence test as a screening of cognitive ability (Kaufman Brief Intelligence Test (KBIT)), and they also completed the Spanish version of the Sleep Diary of the National Sleep Foundation for 1 week (data not shown), with the ADHD group completing the diary once again after treatment.

Written informed consent was obtained from all of the parents and children ≥ 12 years of age, and informed assent was obtained from all of the participants. No control subjects were treated with any drug for ethical reasons, and only one assessment was performed. The study design and outcome variables were approved by the Hospital Ethics Committee and the Health Research Fund of the Spanish Ministry of Science and Innovation.

The exclusion criteria were as follows: (1) KBIT <85 , (2) preexisting 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 as a function of the response and tolerance to treatment (absence of adverse symptomatology). The mean initial dose of 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 of the

Table 1 Somatometrics, vital signs and haematological and biochemical data for the control group and the ADHD groups

	Control (<i>n</i> = 41)	PAD (<i>n</i> = 29)	PHI/CD (<i>n</i> = 78)	Statistics	
				<i>t</i>	<i>p</i>
Age (year)	10.22 ± 2.58	9.59 ± 2.77	9.33 ± 2.41	1.81	0.07
Sex (M/F)	30/11	24/5	61/17	$\chi^2 = 0.67$	0.41
Height (m)	1.47 ± 0.18	1.37 ± 0.19	1.37 ± 0.16	3.06	0.001**
Weight (kg)	44.179 ± 15.14	35.54 ± 13.12	36.87 ± 16.21	2.39	0.003**
BMI (kg/m ²)	19.8 ± 4.14	18.40 ± 3.53	18.90 ± 4.40	1.14	0.254
HR (bpm)	79.81 ± 12.96	77.75 ± 11.49	79.22 ± 10.36	0.37	0.71
SBP (mm Hg)	105.42 ± 13.80	102.58 ± 14.50	101.36 ± 13.97	1.41	0.16
DBP (mm Hg)	64.11 ± 8.57	65.73 ± 17.51	63.57 ± 10.95	0.241	0.81
Hb (g/l)	13.87 ± 1.02	13.79 ± 0.84	13.90 ± 0.79	0.40	0.69
Hct (%)	39.18 ± 2.40	37.84 ± 6.87	40.19 ± 5.83	0.39	0.70
MCV (fl)	78.16 ± 8.90	77.49 ± 7.51	79.66 ± 8.99	0.37	0.71
Iron (mg %)	84.68 ± 29.76	77.73 ± 29.02	89.12 ± 31.31	0.10	0.92
Ferritin (ng/l)	38.12 ± 13.53	40.32 ± 15.55	41.94 ± 21.25	1.07	0.29
TSH (μIU/l)	2.44 ± 1.26	2.62 ± 0.98	3.00 ± 1.44	1.77	0.08
KBIT score	107.88 ± 12.29	103.16 ± 10.35	104.06 ± 11.15	0.77	0.21

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, *MCV* mean corpuscular volume, *TSH* thyroid-stimulating hormone, *KBIT* combined punctuation of the Kaufman abbreviated intelligence test

*Significant differences between the CG and the ADHD group with *p* values (0.001 and 0.003) already included in the column. None of the comparisons of the data for the ADHD groups were significant. Data are expressed as the mean ± SD

patients were naive to any medication, and no other treatment (pharmacological or psychological) was administered before the conclusion of the protocol.

Measurements

None of the samples were obtained in the presence of an acute or severe illness. Blood samples were obtained at 20:00 and at 09:00 the day following inclusion. 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 methods

BDNF was measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (IBL International, Hamburg, ref. RB59041) with a minimum sensitivity of 80 pg/ml and coefficients of variability of 10 (intra-assay) and 12 % (inter-assay).

Statistics

To achieve the objectives of the study, factorial analyses were conducted as described below. For comparisons between the 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) groups with two categories: PAD and PHI/CD groups; (b) patients, nested in groups and subgroups (CDI); (c) hour, with two categories, day and night, crossed with the groups; and (d) time, with two levels, before and after treatment; this factor was a crossed factor with group and hour. Group, hour and time were fixed effect factors; and patients were a random effect factor. Comparisons between cases and controls were performed because there was only one measurement for the controls using the same analysis repeated in two different situations, which were 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, crossed with group. Group and hour were fixed effect factors, and subjects were a random effect factor. For both types of comparisons, an ANOVA table was built, and higher interactions were determined. If these interactions were significant, multiple pairwise comparisons were performed 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 used ‘ z ’, the normal approximations for t s, because of the global sample sizes. The analyses reported were crude analyses, and adjusted analyses by age and sex were performed using ANCOVA methodology. In all of the cases, the interactions were studied for levels less than 0.15, and the latest comparisons were considered significant at $p < 0.05$ after applying the correction. When analysing the variances in different groups, homogeneous transformations were performed on data using natural logarithms to achieve uniformity. We used the Stata statistical package, version 12.0, for all of the analyses.

Results

The mean heights and weights were significantly higher in the control group in part due to the slightly higher mean age than the ADHD group; however, there were no differences in BMI (Table 1). After treatment, the average height of the patients was unchanged, while the weight decreased, which was expected and previously reported (Molina-Carballo et al. 2013).

Table 2 shows the clinical course data (EDAH, d2 and CDI scores) for the ADHD group separated into diagnostic groups. Although not significantly different (data not shown), the incidences of depressive symptoms were 20.7 and 24.4 % in the PAD and PHI/CD groups, respectively and were more common

in girls than boys (34.8 vs 20.2 %, respectively). More than 80 % experienced improvements (EDAH scores) after methylphenidate treatment based on the parental evaluation data.

BDNF comparisons between groups

At baseline, the children with ADHD (30.16 ± 12.63 ng/ml) had significantly ($z = 2.19$, $p = 0.028$) lower concentrations of BDNF than the control children (34.39 ± 11.88 ng/ml); these differences persisted after adjusting for age and gender (Fig. 1). The values were higher in the morning (33.19 ± 12.43) with high statistical significance ($z = 2.76$, $p = 0.006$) compared with the night values (29.16 ± 12.41).

In the comparison of the CG with the two ADHD subgroups, the mean value of BDNF levels of the control group showed no differences with the PAD-ADHD (30.86 ± 12.9 ng/ml), but there were differences ($z = 2.26$, $p = 0.024$) between the CG and the PHI-CD group (29.91 ± 12.57 ng/ml). Considering only the hour-of-day factor, there were significant differences between day and night ($z = 2.79$, $p = 0.0052$) in the whole sample, with higher values in the morning. These differences were erased in the post hoc pairwise comparisons, after including both subgroups and hour of day as factors.

Accounting for the presence or absence of depressive symptomatology showed no differences in the morning or at night in either of the ADHD groups (Table 3). There was a trend ($z = 1.87$, $p = 0.06$) towards lower morning values in the PHI/

Table 2 Means and standard deviations for the EDAH scale, d2 and CDI scores for the control group and the ADHD subgroups at the study inclusion

Test	Score	Control group	ADHD groups							
			PAD group				PHI/CD group			
			Baseline	Post-PRMPH	Statistics ^a		Baseline	Post-PRMPH	Statistics ^a	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	z	Sig	Mean \pm SD	Mean \pm SD	z	Sig	
EDAH scale	AD	3.75 \pm 3.13	11.07 \pm 1.49	8.67 \pm 3.01	-2.672	0.008	10.33 \pm 2.94	8.72 \pm 2.9	-4.244	<0.001
	H	4.08 \pm 2.73	5.59 \pm 2.51	5.83 \pm 2.55	-0.287	NS	10.44 \pm 2.73	8.18 \pm 2.95	-4.852	<0.001
	CD	5.11 \pm 3.26	6.89 \pm 3.18	7.39 \pm 5.81	0.687	NS	15.81 \pm 4.93	12.26 \pm 5.08	-4.217	<0.001
	AD + H	7.83 \pm 4.70	16.76 \pm 2.24	14.5 \pm 4.18	-1.699	NS	20.75 \pm 4.42	16.84 \pm 5.19	-5.035	<0.001
	Global	12.94 \pm 6.50	23.56 \pm 4.46	21.89 \pm 8.75	-1.166	NS	36.56 \pm 7.74	29.14 \pm 9.46	-4.889	<0.001
d2—attention test	O	15.39 \pm 17.98	17.57 \pm 23.33	22.50 \pm 42.99	-0.314	NS	16.09 \pm 23.59	8.94 \pm 12.38	-1.609	NS
	C	9.43 \pm 13.94	15.96 \pm 18.84	11.89 \pm 27.47	-1.891	0.059	15.06 \pm 22.95	10.28 \pm 17.17	-2.566	0.01
	CON	123 \pm 41.56	83.61 \pm 34.92	111.1 \pm 47.48	2.586	0.01	88.59 \pm 39.79	117.21 \pm 52.4	4.195	<0.001
	Total	323.11 \pm 82.58	242.8 \pm 79.74	303.7 \pm 84.87	2.949	0.003	247.68 \pm 77.22	300.96 \pm 93.8	4.328	<0.001
CDI	NM	2.38 \pm 2.28	4.56 \pm 4.29	4.11 \pm 3.23	-0.666	NS	5.54 \pm 3.68	5.91 \pm 6.07	-2.591	0.01
	NSE	4.47 \pm 3.32	7.89 \pm 4.08	7.00 \pm 3.25	-1.720	NS	7.99 \pm 3.26	7.12 \pm 3.16	-3.463	0.001
	Total	6.85 \pm 5.06	12.44 \pm 7.30	11.11 \pm 6.12	-1.930	0.054	13.44 \pm 6.24	12.33 \pm 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), NSE value of the ‘negative self-esteem’ subscale of the CDI, z z value on Wilcoxon signed-rank test

^a Statistical comparison of the ADHD groups between baseline and post-PRMPH data

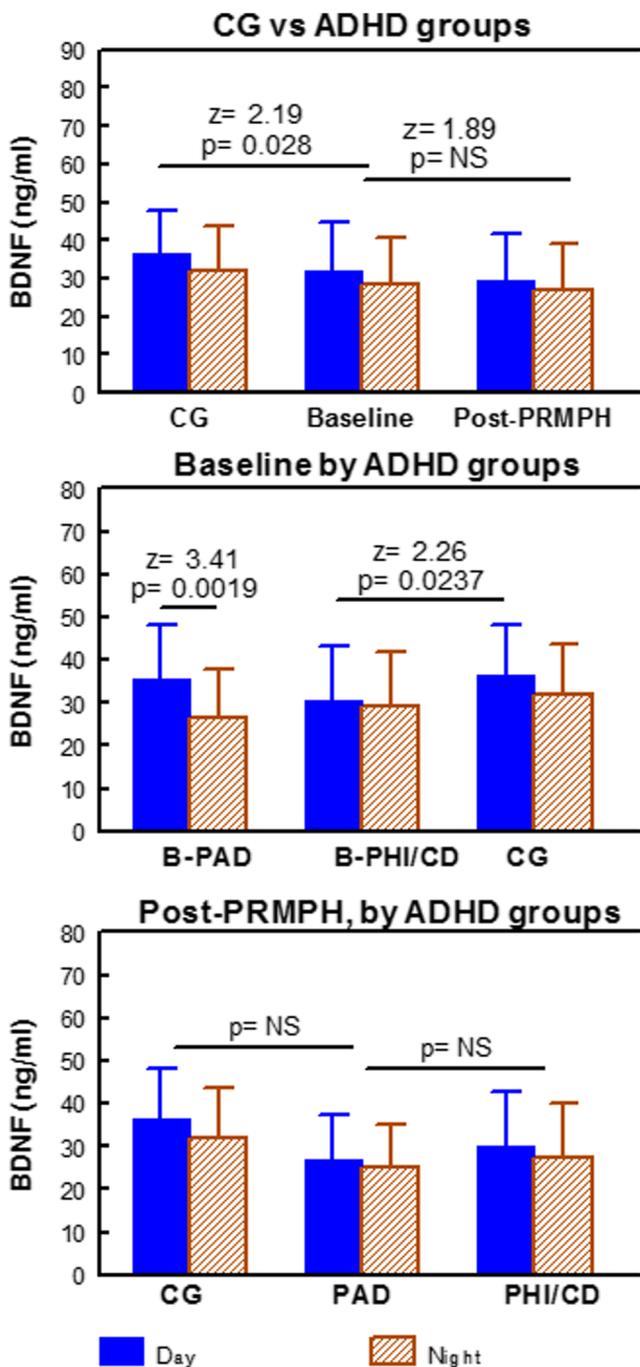


Fig. 1 Comparisons of the BDNF serum levels among groups, subgroups and subtypes. The control group and the ADHD subgroups (*top figure*), the ADHD groups and the control groups at baseline (*middle figure*) and the control group and the ADHD subtypes post-chronic treatment with PRMPH. Additionally, the *middle figure* includes the significant difference between the day and night for the baseline PAD group. PAD predominantly attention deficit group, PHI/CD predominantly hyperactive–impulsive/conduct disorder, B baseline, Post post-prolonged release methylphenidate (PRMPH)

CD group in the absence vs the presence of comorbid depressive symptoms (28.83 ± 11.47 vs 35.64 ± 15.2 ng/ml). After accounting for depressive symptoms in the factor analysis, the

day/night differences continue to have high statistical significance ($z = 2.79$, $p = 0.005$) and higher morning concentrations.

BDNF response in the ADHD group

After treatment, the BDNF levels showed a non-significant decrease (28.05 ± 12.20 vs 30.16 ± 12.63 ng/ml) with similar day/night differences ($z = 3.03$, $p = 0.0025$) from baseline.

In the PAD group, the baseline BDNF concentrations were very similar to those in the CG, with greater day/night differences at baseline that reached significant differences (Fig. 2). Methylphenidate induced a significant decrease in the BDNF values to the lowest BDNF values (26.97 ± 10.3 ng/ml, $z = 1.83$, $p = 0.021$ in the morning; 25.05 ± 10.21 ng/ml, $p = NS$ at night) as shown in Fig. 2. In contrast, in the PHI/CD group, methylphenidate did not induce any changes in the BDNF values in the morning or at night. Including depressive symptomatology as a factor did not change the results. A significant difference ($z = 2.24$, $p = 0.025$) in the day values before and after treatment was only observed in the PAD group (Table 3).

The analysis by ADHD groups only showed a trend towards BDNF differences between the basal morning values in the absence of depressive symptoms ($z = 1.95$, $p = 0.051$), with a higher concentration in the baseline PAD group than post-treatment.

Discussion

Our study is the first to report BDNF concentrations and daily fluctuations in children diagnosed with ADHD grouped according to ADHD groups (PAD and PHI, including patients with comorbid conduct disorders) and subgroups (comorbid depressive symptoms) both before and after PRMPH treatment.

The data reported here supported previous reports on child (Molina-Carballo et al. 2012) and adult patients (Corominas-Roso et al. 2013), which showed decreased serum BDNF in ADHD patients compared with healthy controls. Additionally, we reported that prolonged treatment with methylphenidate induced further decreases in serum BDNF due to decreases in predominantly inattentive children without any changes in predominantly hyperactive children and with no influence on depressive symptomatology. Although the PHI/CD group had slightly lower BDNF concentrations, the global profile of the post-methylphenidate BDNF concentration in the PAD group was very similar to that of the PHI/CD group before treatment (middle and bottom images, Fig. 1); consequently, there were no differences between the ADHD groups after chronic methylphenidate treatment (Fig. 2). Before methylphenidate treatment, the BDNF profile of the PAD group was comparable to that of the control group. Other reports have shown conflicting or opposite results. In particular, there were two reports of

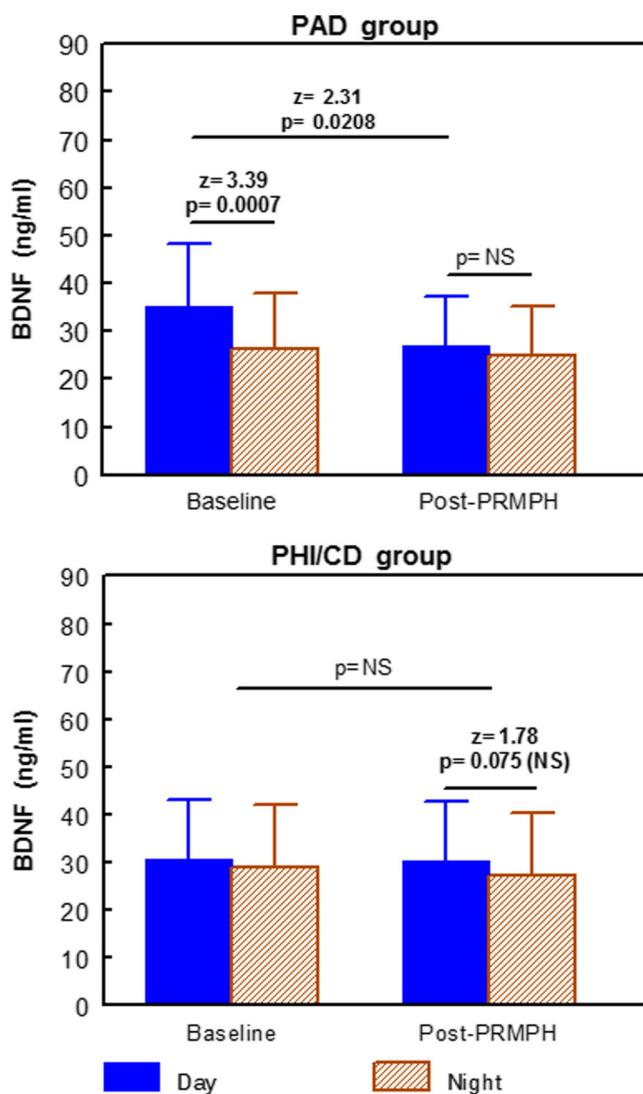


Fig. 2 Comparison of morning BDNF values between ADHD groups (baseline and after chronic treatment with prolonged release methylphenidate). *PAD* predominantly attention deficit group, *PHI/CD* predominantly hyperactive–impulsive/conduct disorder group, *Post-PRMPH* post-prolonged release methylphenidate

untreated children that indicated high BDNF concentrations (Li et al. 2014; Shim et al. 2008), and two other works found no baseline differences (Sahin et al. 2014; Scassellati et al. 2014) compared to the control group. There have been conflicting results for the BDNF changes induced by methylphenidate in children, with only one report indicating a BDNF decrease (Sahin et al. 2014) and another reporting an increase in BDNF after treatment (Amiri et al. 2013).

In experimental developmental animal models, exposure to psychostimulants produced effects that were the opposite of those observed in drug-exposed adult animals (Brandon et al. 2001). During development, exposure to methylphenidate induced brain region-specific decreases in the BDNF gene with a reduction in BDNF messenger RNA (mRNA) in the striatum

and the hypothalamus and a permanent reduction in prefrontal BDNF transcription and translation upon cocaine exposure in adulthood (Andersen and Sonntag 2014). Methylphenidate could enhance neurogenesis in the hippocampi of adolescent mice by increasing the BDNF level (Lee et al. 2012). The delayed prefrontal cortex development observed in children and ADHD adolescents could be activated by prepubertal exposure to psychostimulants, which might also be associated with reduced substance abuse disorders as adults (Andersen 2005). By translating this basic research into clinical practice, evidence has emerged that stimulant treatment decreased the risk for subsequent comorbid psychiatric disorders and academic failure (Biederman et al. 2009), but actual use of medications for ADHD did not protect from or contribute to the risk of substance use by adolescents (Molina et al. 2013). It was suggested that prepubertal treatment with a dopamine D3 receptor agonist might reduce ADHD behaviours, including the risk for substance abuse disorders (Andersen and Sonntag 2014).

The postulated predominantly inhibitory changes in brain activity induced by methylphenidate (Volkow et al. 2013) and the role of BDNF in synaptic plasticity should be reflected in the serum BDNF levels. Amiri et al. (2013) found an improvement in hyperactivity symptoms with decreasing baseline plasma BDNF levels. Although their work also reported an increase in BDNF in response to methylphenidate, this increase might reflect the induction of BDNF expression as a downstream response to D1-like dopamine receptor activation (Williams and Undieh 2009). Nevertheless, as suggested above, the changes in brain activity induced by methylphenidate are probably predominantly inhibitory in nature and intermediated by activation of D2 and D3 dopamine receptors (Volkow et al. 2013).

Data reporting differences between ADHD subtypes have been scarce, and no differences at baseline (Scassellati et al. 2014) or in low-level trends in adults have been observed (Corominas-Roso et al. 2013). These latter data were in agreement with the significant, positive correlation between BDNF and the severity of the inattentive symptoms in children (Shim et al. 2008). In addition to a small sample, the differences in the evaluations and classifications of children into subtypes could explain the absence of the detection of differences between subtypes. In our case, as explained in the ‘Methods’ section, we followed a quantitative method based on EDAH parent scores to separate children into ADHD groups, with the *PAD* group meeting the DSM-IV criteria for the attention-deficit ADHD subtype and the *HI/CD* group, which, in addition to patients with the pure hyperactive–impulsive ADHD subtype, included patients with comorbid conduct disorders.

After treatment, we noted a decrease in BDNF only in the *PAD* group. In some patients, the clinical response to methylphenidate was of lower intensity (Table 2) and resulted in no BDNF changes in the *PHI/CD* group. Nevertheless, the treatment resulted in the alleviation of clinical symptoms.

Similar to our results with methylphenidate, in adult ADHD subjects treated with atomoxetine, the inattentive group showed a decrease in serum BDNF, while the concentration remained unchanged in the combined ADHD subtype (Ramos-Quiroga et al. 2014). However, it was suggested (Fumagalli et al. 2010) that atomoxetine and MPH exert opposite modulation of the BDNF system, primarily in the prefrontal cortex. The Ramos-Quiroga group previously reported low baseline serum BDNF levels in adults with ADHD compared to controls, suggesting that these low levels might contribute to neurodevelopmental deficits in these patients (Corominas-Roso et al. 2013). In the work of Ramos-Quiroga et al. (2014), the magnitude of the difference in serum BDNF levels between patients and controls was much greater than the change in serum BDNF after chronic treatment with ATX. In our study, this result was not observed because the baseline BDNF concentrations in healthy children and PAD patients did not have any differences, and methylphenidate treatment erased the differences between the ADHD groups, eliminating the statistically significant differences between the control and the PHI/CD group. It is noteworthy that the clinical efficacies of both stimulant and non-stimulant treatments for ADHD have been associated with similar decreases in BDNF concentration. Hypothetically, long-term effects (i.e. neural circuitry reorganisation or neuronal plasticity) induced by ADHD medications previously administered to adult patients (Ramos-Quiroga et al. 2014) might have induced a prolonged and progressive decrease in BDNF levels, which would explain the greater difference between inattentive adult patients and control patients than those observed for the group of predominantly inattentive children.

Although ADHD has a strong genetic basis (Biederman and Faraone 2005), several meta-analyses of reported differences in serum BDNF levels in ADHD patients have not found any evidence for differences in the frequency of BDNF genotypes in ADHD (Sanchez-Mora et al. 2010; Zhang et al. 2012). In addition to these yet undefined genetic influences, a variety of stressful events experienced during pregnancy predicted ADHD (Ronald et al. 2010). These events could act as epigenetic mechanisms at the interface between BDNF polymorphisms and ADHD symptoms (Lasky-Su et al. 2007). For example, smoking induces both significant decreases in striatal and cortical dopamine and serotonin and reductions in BDNF mRNA and proteins, resulting in the long-term downregulation of BDNF expression (Toledo-Rodriguez et al. 2010). These data were in agreement with the behavioural alterations observed in epidemiological studies linking maternal smoking to ADHD. Another toxic factor, prenatal alcohol exposure, could affect both BDNF expression and neurogenesis via epigenetic mechanisms (Ungerer et al. 2013). Although the neuropsychological effects of alcohol exposure in intrauterine life might be clinically differentiated from those in children with ADHD (Mattson et al. 2013), an exacerbated relationship

between alcohol exposure and ADHD in conduct disorders and externalising behavioural problems in children has been shown (Ware et al. 2014). In addition to reduced morning serotonin concentrations (the entire ADHD group), ADHD children in the PHI/CD group showed reduced baseline serum BDNF (Molina-Carballo et al. 2013). Innately, low BDNF expression due to genetic polymorphisms or other causes could play a role in the mediation of the reinforcing effects of ethanol and the control of ethanol intake (Raivio et al. 2014) at later ages, in turn accentuating serotonin system dysfunction (Riikonen et al. 2005). BDNF exerts trophic properties on the serotonin neurons; that is, in animal models of foetal alcohol syndrome and prenatal stimulant (cocaine) administration, activation of the serotonin-1A receptor induced the growth of atrophic neurons and reversed microcephaly, a key characteristic of alcohol-related foetal spectrum disorders (Azmitia 2001).

The decreased serum BDNF levels in the ADHD group and more specifically in the PHI/CD group, as well as in the adults with ADHD (lower BDNF levels in the combined group than in the inattentive subtype) (Corominas-Roso et al. 2013), appeared to contradict the results of Shim et al., who reported significantly higher BDNF levels in ADHD children than in controls. These authors suggested a compensatory mechanism in the response of abnormal and late brain maturation in ADHD children (Shim et al. 2008). Corominas-Roso et al. suggested (2013) that patients whose ADHD persisted into adulthood could be a subgroup with lower intrinsic BDNF activity, which might contribute to maintaining the disorder.

One of the most frequent confounding factors when studying serum BDNF levels is the presence of depressive symptoms. Depression has been consistently associated with a decrease in BDNF levels in the serum (Bus et al. 2011), which is normalised with antidepressant treatment. We found no influence of BDNF on depressive symptomatology in children. Our study protocol did not specifically exclude the presence of anxiety symptoms, although low BDNF levels have been reported in female patients with anxiety disorders (Molendijk et al. 2012). Although we reported statistical data adjusted for age and sex, other authors have shown no sex differences in serum BDNF levels in adult ADHD patients. Together, these data further suggested that low serum BDNF levels are a characteristic of a subset of ADHD patients.

These results for BDNF were consistent with the previous work of our group (Muñoz-Hoyos et al. 2011) and of others (Girdler and Klatzkin 2007), suggesting that low basal neuroendocrine mediator levels in response to chronic stress and inadequate responses to stimuli are the consequences of repeated biological adaptations to increased life stress. Some neurosteroids evoke this type of response (Molina-Carballo et al. 2014). Neuroactive steroids can be synthesised in neuronal and glial cells independent of peripheral steroidogenesis. These steroids have modulatory effects on the release of multiple neurotransmitters. Furthermore, they have important functions in

development (Melcangi et al. 2014). Among them, dehydroepiandrosterone has been suggested to be a biological marker for ADHD (Wang et al. 2011). In contrast, the published data on the interactions among serotonin, dehydroepiandrosterone and BDNF (Martinowich and Lu 2008) have included BDNF as a mediator of DHEA activity in the brain, resulting in a significant increase in serotonin levels after DHEA administration (Svec and Porter 1997). Allopregnanolone, another key neurosteroid derived from progesterone, has a low serum concentration during depressive episodes in humans with a blunted increase in response to acute stress (Girdler and Klatzkin 2007). In agreement with these data, methylphenidate induced a significant increase in serum allopregnanolone only in PAD–ADHD children without depressive symptoms, while in the PHI/CD group, it induced a decrease, which had statistical significance only in the presence of depressive symptoms (Molina-Carballo et al. 2014). Finally, sex differences in the expression and/or responses to neurosteroids of the nigrostriatal dopaminergic system (Gillies et al. 2014) have been proposed to explain the gender differences in the incidence of ADHD. Steroidogenic antidepressants could increase allopregnanolone synthesis (Evans et al. 2012), which, in turn, might upregulate the BDNF content in the cortico-limbic neurons, exerting trophic effects (Nakao et al. 2011).

The daily fluctuations in BDNF showed significant day/night fluctuations with higher morning values and no significant changes after treatment. Neuroendocrine changes in ADHD might involve disturbances to various aspects of the biological rhythms that normally exhibit circadian oscillations (Kohyama 2011). Irregular sleep–wake patterns and delayed sleep in individuals with ADHD were associated with delays and dysregulations of the core and skin temperatures (Bijlenga et al. 2013). We previously reported that subtle changes in the daily fluctuations and concentrations of serotonin and melatonin (Molina-Carballo et al. 2013) and melatonin metabolism (Cubero-Millan et al. 2014) might contribute to marked clinical improvements in the key symptoms of ADHD.

Considering the BDNF decrease in morbidly obese children, the co-occurrence of both obesity and ADHD (Cortese et al. 2013) and the role of BDNF in cognition (Carlino et al. 2013), further phenotypical studies on the concentrations of BDNF in children and adults are warranted. Our patients and those of Scassellati et al. (2014) had similar BMI values for both the ADHD subtypes and the controls. Future studies on BDNF and other neuroendocrine mediators of ADHD in humans should correct for the time of blood withdrawal, age, sex, sociodemographic variables, smoking status and food and alcohol intake, and these studies should stratify ADHD patients according to their BMI so that several other ADHD subclassifications can be defined based not only on symptomatology but also on biology (Wallis 2010).

Our study, which reported the objective neuroendocrine responses after chronic treatment, had several limitations as

follows: (1) the study included a small control group largely composed of the siblings of the patients. Nevertheless, our sample might be homogeneous with respect to the genetic and epigenetic variables related to the expression of BDNF and other variables that could alter BDNF levels, because a high-fat diet (Kaczmarczyk et al. 2013) and exercise (Heyman et al. 2012) rapidly impact dopamine metabolism in the brain. (2) There were small numbers of females, adolescents and patients belonging to the PAD group. (3) A large proportion of the ADHD children had comorbid CD.

In summary, our results showed both a decrease in the baseline serum BDNF levels of children with ADHD, due to a lower value in predominantly hyperactive–impulsive/conduct disordered children, and that methylphenidate treatment eliminated these baseline differences in BDNF concentrations between ADHD groups by lowering BDNF in the PAD group. Despite region-specific differences in BDNF expression and synaptogenesis during brain development (Ninan 2014), if decreases in BDNF serum concentrations are a common feature of a subset of children and adult ADHD patients, it must be confirmed with additional studies including larger samples and groups with homogeneous semiology.

Acknowledgments Funding for this study was provided by the Health Research Fund (FIS; Spanish Ministry of Science and Innovation), FIS-PI07-0603; the FIS played no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report or in the decision to submit the paper for publication.

We wish to thank Mrs. Puri Ubago-Corpas for her supervision and support.

Compliance with ethical standards

The study design and outcome variables were approved by the Hospital Ethics Committee and the Health Research Fund of the Spanish Ministry of Science and Innovation.

Contributors AMC, JU and AMH designed the study and wrote the protocol. ICM, MJRR, SMS, LFL, PTP, ARL and IMC performed the sample collection and managed the literature searches and analyses. AMC, AMH and JDLC undertook the statistical analysis; and ICM, MJRR and AMC wrote the first draft of the manuscript. All of the researchers contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Amiri A, Torabi Parizi G, Kousha M, Saadat F, Modabbernia MJ, Najafi K, Atrkar Roushan Z (2013) Changes in plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 47:20–24

- Andersen SL (2005) Stimulants and the developing brain. *Trends Pharmacol Sci* 26:237–243
- Andersen SL, Sonntag KC (2014) Juvenile methylphenidate reduces prefrontal cortex plasticity via D3 receptor and BDNF in adulthood. *Front Synaptic Neurosci* 6:1
- Azmitia EC (2001) Neuronal instability: implications for Rett's syndrome. *Brain and Development* 23:S1–S10
- Biederman J, Faraone SV (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237–248
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV (2009) Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 124:71–78
- Bijlenda D, Van Someren EJ, Gruber R, Bron TI, Kruithof IF, Spanbroek EC, Kooij JJ (2013) Body temperature, activity and melatonin profiles in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep: a case-control study. *J Sleep Res* 22:607–616
- Brandon CL, Marinelli M, Baker LK, White FJ (2001) Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology* 25:651–661
- Bus BA, Molendijk ML, Penninx BJ, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, Elzinga BM, Voshhaar RC (2011) Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology* 36:228–239
- Carlino D, De Vanna M, Tongiorgi E (2013) Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunctions? *Neuroscientist* 19:345–353
- Connor DF, Ford JD (2012) Comorbid symptom severity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a clinical study. *J Clin Psychiatry* 73:711–717
- Corominas-Roso M, Ramos-Quiroga JA, Ribases M, Sanchez-Mora C, Palomar G, Valero S, Bosch R, Casas M (2013) Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. doi:10.1017/S1461145712001629
- Cortese S, Ramos Olazagasti MA, Klein RG, Castellanos FX, Proal E, Mannuzza S (2013) Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. *Pediatrics* 131:e1731–e1738
- Cubero-Millan I, Molina-Carballo A, Machado-Casas I, Fernandez-Lopez L, Martinez-Serrano S, Tortosa-Pinto P, Ruiz-Lopez A, Luna-del-Castillo J, Uberos J, Munoz-Hoyos A (2014) Methylphenidate ameliorates depressive comorbidity in ADHD children without any modification on differences in serum melatonin concentration between ADHD subtypes. *Int J Mol Sci* 15:17115–17129
- Fumagalli F, Cattaneo A, Caffino L, Ibba M, Racagni G, Carboni E, Gennarelli M, Riva MA (2010) Sub-chronic exposure to atomoxetine up-regulates BDNF expression and signalling in the brain of adolescent spontaneously hypertensive rats: comparison with methylphenidate. *Pharmacol Res* 62:523–529
- Garcia N, Santafè MM, Tomas M, Lanuza MA, Besalduch N, Tomas J (2010) Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the functional elimination of synaptic contacts at polyinnervated neuromuscular synapses during development. *J Neurosci Res* 88:1406–1419
- Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Qamhawi Z (2014) Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol* 35:370–384
- Girdler SS, Klatzkin R (2007) Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders. *Pharmacol Ther* 116:125–139
- Henningsson S, Borg J, Lundberg J, Bah J, Lindstrom M, Ryding E, Jovanovic H, Saijo T, Inoue M, Rosen I, Traskman-Bendz L, Farde L, Eriksson E (2009) Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor is associated with serotonin transporter but not serotonin-1A receptor availability in men. *Biol Psychiatry* 66:477–485
- Heyman E, Gamelin FX, Goekint M, Piscitelli F, Roelands B, Leclair E, Di Marzo V, Meeusen R (2012) Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans—possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology* 37:844–851
- Hong CJ, Liou YJ, Tsai SJ (2011) Effects of BDNF polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res Bull* 86:287–297
- Kaczmarczyk MM, Machaj AS, Chiu GS, Lawson MA, Gainey SJ, York JM, Meling DD, Martin SA, Kwakwa KA, Newman AF, Woods JA, Kelley KW, Wang Y, Miller MJ, Freund GG (2013) Methylphenidate prevents high-fat diet (HFD)-induced learning/memory impairment in juvenile mice. *Psychoneuroendocrinology* 38:1553–1564
- Kohyama J (2011) Neurochemical and neuropharmacological aspects of circadian disruptions: an introduction to asynchronization. *Curr Neuropharmacol* 9:330–341
- Lasky-Su J, Faraone SV, Lange C, Tsuang MT, Doyle AE, Smoller JW, Laird NM, Biederman J (2007) A study of how socioeconomic status moderates the relationship between SNPs encompassing BDNF and ADHD symptom counts in ADHD families. *Behav Genet* 37:487–497
- Lee TH, Lee CH, Kim IH, Yan BC, Park JH, Kwon SH, Park OK, Ahn JH, Cho JH, Won MH, Kim SK (2012) Effects of ADHD therapeutic agents, methylphenidate and atomoxetine, on hippocampal neurogenesis in the adolescent mouse dentate gyrus. *Neurosci Lett* 524:84–88
- Li B, Arime Y, Hall FS, Uhl GR, Sora I (2010) Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knockout mice. *Eur J Pharmacol* 628:104–107
- Li H, Liu L, Tang Y, Ji N, Yang L, Qian Q, Wang Y (2014) Sex-specific association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and plasma BDNF with attention-deficit/hyperactivity disorder in a drug-naïve Han Chinese sample. *Psychiatry Res* 217:191–197
- Lipsky RH (2013) Epigenetic mechanisms regulating learning and long-term memory. *Int J Dev Neurosci* 31:353–358
- Liu DY, Shen XM, Yuan FF, Guo OY, Zhong Y, Chen JG, Zhu LQ, Wu J (2015) The physiology of BDNF and its relationship with ADHD. *Mol Neurobiol* 52:1467–1476
- Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L (1999) Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:15239–15244
- Martin-Fairey CA, Nunez AA (2014) Circadian modulation of memory and plasticity gene products in a diurnal species. *Brain Res* 1581:30–39
- Martinowich K, Lu B (2008) Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 33:73–83
- Matthews M, Nigg JT, Fair DA (2014) Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 16:235–266
- Mattson SN, Roesch SC, Glass L, Dewese BN, Coles CD, Kable JA, May PA, Kalberg WO, Sowell ER, Adnams CM, Jones KL, Riley EP (2013) Further development of a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 37:517–528
- Melcangi RC, Giatti S, Calabrese D, Pesaresi M, Cermenati G, Mitro N, Viviani B, Garcia-Segura LM, Caruso D (2014) Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions. *Prog Neurobiol* 113:56–69
- Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Prickaerts J, Oude Voshhaar RC, Elzinga BM (2012) Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in anxiety. *World J Biol Psychiatry* 13:535–543
- Molina BS, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, Swanson JM, Pelham WE, Hechtman L, Hoza B, Epstein JN, Wigal T, Abikoff HB, Greenhill LL, Jensen PS, Wells KC, Vitiello B, Gibbons RD, Howard A, Houck PR, Hur K, Lu B, Marcus S (2013) Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to

- childhood treatments, and subsequent medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52:250–263
- Molina-Carballo A, Cubero-Millan I, Ruiz-Ramos M-J, Machado-Casas I, Contreras-Chova F, Moreno-Madrid F, Uberos J, Munoz-Hoyos A (2012) Different basal concentration and different response of BDNF to prolonged release methylphenidate between ADHD subtypes. *Eur J Psychotraumat* 82 doi:10.3402/ejpt.v3i0.19393
- Molina-Carballo A, Naranjo-Gomez A, Uberos J, Justicia-Martinez F, Ruiz-Ramos M-J, Cubero-Millan I, Contreras-Chova F, Augustin-Morales M-d-C, 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
- Molina-Carballo A, Justicia-Martinez F, Moreno-Madrid F, Cubero-Millan I, Machado-Casas I, Moreno-Garcia L, Leon J, Luna-Del-Castillo JD, Uberos J, Muñoz-Hoyos A (2014) Differential responses of two related neurosteroids to methylphenidate based on ADHD subtype and the presence of depressive symptomatology. *Psychopharmacology* 231:3635–3645
- Molina-Carballo A, Checa-Ros A, Munoz-Hoyos A (2016) Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 26:799–814
- Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Augustin-Morales MdC, Contreras-Chova F, Naranjo-Gómez A, Justicia-Martínez F, Uberos J (2011) Psychosocial dwarfism: Psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers. *Psychiatry Res* 188:96–101
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D (2011) Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxelbased meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *AmJPsychiatry* 168:1154–1163
- Nam Y, Shin EJ, Shin SW, Lim YK, Jung JH, Lee JH, Ha JR, Chae JS, Ko SK, Jeong JH, Jang CG, Kim HC (2014) YY162 prevents ADHD-like behavioral side effects and cytotoxicity induced by Aroclor1254 via interactive signaling between antioxidant potential, BDNF/TrkB, DAT and NET. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 65:280–292
- 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
- Ninan I (2014) Synaptic regulation of affective behaviors; role of BDNF. *Neuropharmacology* 76 Pt C:684–695
- Raivio N, Miettinen P, Kiiianmaa K (2014) Innate BDNF expression is associated with ethanol intake in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Brain Res* 1579:74–83
- Ramos-Quiroga JA, Corominas-Roso M, Palomar G, Gomez-Barros N, Ribases M, Sanchez-Mora C, Bosch R, Nogueira M, Corrales M, Valero S, Casas M (2014) Changes in the serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention deficit hyperactivity disorder after treatment with atomoxetine. *Psychopharmacology* 231:1389–1395
- Riikonen RS, Nokelainen P, Valkonen K, Kolehmainen AI, Kumpulainen KI, Kononen M, Vanninen RL, Kuikka JT (2005) Deep serotonergic and dopaminergic structures in fetal alcoholic syndrome: a study with nor-beta-CIT-single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging volumetry. *Biol Psychiatry* 57:1565–1572
- Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJ (2010) Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Front Psychol* 1:223
- Roth TL, Sweatt JD (2011) Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *HormBehav* 59:315–320
- Sagiv SK, Epstein JN, Bellinger DC, Korrick SA (2013) Pre- and post-natal risk factors for ADHD in a nonclinical pediatric population. *J Atten Disord* 17:47–57
- Sahin S, Yuce M, Alacam H, Karabekiroglu K, Say GN, Salis O (2014) Effect of methylphenidate treatment on appetite and levels of leptin, ghrelin, adiponectin, and brain-derived neurotrophic factor in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*:1–34
- 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
- Sanchez-Mora C, Ribases M, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hummer A, Heine M, Jacob CP, Lesch KP, Fasmer OB, Knappskog PM, Kooij JJ, Kan C, Buitelaar JK, Mick E, Asherson P, Faraone SV, Franke B, Johansson S, Haavik J, Reif A, Bayes M, Cormand B (2010) Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153b:512–523
- Scassellati C, Zanardini R, Tiberti A, Pezzani M, Valenti V, Effedri P, Filippini E, Conte S, Ottolini A, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23:173–177
- Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ, Jeong HY, Lee BH, Lee HJ, Kim YK (2008) Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1824–1828
- Simchon Tenenbaum Y, Weizman A, Rehavi M (2015) The impact of chronic early Administration of Psychostimulants on brain expression of BDNF and other neuroplasticity-relevant proteins. *J Mol Neurosci* 57:231–242
- Svec F, Porter J (1997) The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on Zucker rat food selection and hypothalamic neurotransmitters. *Psychoneuroendocrinology* 22:S57–S62
- Thoenen H (1995) Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 270:593–598
- Toledo-Rodriguez M, Lotfipour S, Leonard G, Perron M, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T (2010) Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153b:1350–1354
- Ungerer M, Knezovich J, Ramsay M (2013) In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences. *Alcohol Res* 35:37–46
- Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Maynard LJ, Wong CT (2013) Predominance of D2 receptors in mediating dopamine's effects in brain metabolism: effects of alcoholism. *J Neurosci* 33:4527–4535
- Wallis D (2010) The search for biomarkers for attention deficit/hyperactivity disorder. *Drug News Perspect* 23:438–449
- 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
- Ware AL, Glass L, Crocker N, Dewese BN, Coles CD, Kable JA, May PA, Kalberg WO, Sowell ER, Jones KL, Riley EP, Mattson SN (2014) Effects of prenatal alcohol exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder on adaptive functioning. *Alcohol Clin Exp Res* 38:1439–1447
- Wilens TE (2008) Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 28:S46–S53
- Williams SN, Undieh AS (2009) Dopamine D1-like receptor activation induces brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroreport* 20:606–610

- Wiltschko AB, Pettibone JR, Berke JD (2010) Opposite effects of stimulant and antipsychotic drugs on striatal fast-spiking interneurons. *Neuropsychopharmacology* 35:1261–1270
- Zhang L, Chang S, Li Z, Zhang K, Du Y, Ott J, Wang J (2012) ADHD gene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder. *Nucleic Acids Res* 40:D1003–D1009
- Zhang Z, Fan J, Ren Y, Zhou W, Yin G (2013) The release of glutamate from cortical neurons regulated by BDNF via the TrkB/Src/PLC-gamma1 pathway. *J Cell Biochem* 114:144–151

ARTICULO ORIGINAL

Déficit de ácido fólico y vitamina B12 en niños y adolescentes hospitalizados por un trastorno psiquiátrico

E Varela, C de Castro, L Espinosa, M Solerdelcoll, G Sugranyes, A Morer, I Baeza 309

Características de la demanda asistencial en la unidad de salud mental de la infancia y la adolescencia del área sanitaria de Santiago: análisis evolutivo

L. Varela Reboiras, R. Mondragón Vicente, I. Ramos Viúdez, I. Ramos García, MD. Domínguez Santos ... 316

Estudio de prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños en régimen de acogimiento residencial

M Vargas, JI Martínez-Montoro, S Martínez, L Fernández-López, A Checa, A Molina-Carballo y A Muñoz-Hoyos 332

CASO CLÍNICO

El trastorno de conducta alimentaria como fachada del síndrome de alienación parental

C. García Montero; S. Geijo Uribe; B. Mongil López; M. Vaquero Casado; F. De la Torre Brasas y A. Duque Domínguez 351

Nuevos tratamientos farmacológicos en el TDAH. A propósito de un caso clínico

P Vidal Pérez, M Vallejo Valdivieso, R Molina Ruiz, I Saiz Pérez, A López Villarreal y A Fernández Jaén ... 355

NORMAS DE PUBLICACIÓN 360

M Vargas¹, JI Martínez-Montoro², S Martínez¹, L Fernández-López¹, A Checa¹, A Molina-Carballo^{1,2}, A Muñoz-Hoyos^{1,2}

1. Servicio de Neuropediatría, Neuropsicología y Atención Temprana, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Complejo Hospitalario Granada, Hospital Clínico San Cecilio, Avda Dr. Olóriz 16, Granada, España.

2. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Avenida de la Ilustración 11 18071, Granada, España.

Correspondencia:

joseimartinez@correo.ugr.es C/Sauce 3 23006 Jaén

Estudio de prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños en régimen de acogimiento residencial.

Prevalence study of attention deficit hyperactivity disorder in children in residential care.

RESUMEN

Introducción. Los niños que se encuentran en régimen de acogimiento residencial constituyen un colectivo de riesgo en el que los problemas médicos pueden alcanzar altas tasas, especialmente aquellos relacionados con la esfera psicológica, donde el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una de las alteraciones del neurodesarrollo más frecuentes.

Objetivo. El propósito de este estudio fue determinar la prevalencia de TDAH en los niños de un centro de acogida en Albuñol (Granada) en 2016. **Material y Métodos.** En este estudio transversal se incluyeron los 106 niños de edades comprendidas entre los 5 y los 17 años del Centro Hogar “Cristo Rey”. La evaluación psicométrica se basó en la Escala de Vanderbilt de TDAH. Las funciones ejecutivas se evaluaron mediante el Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) en aquellos participantes que cumplieron los criterios de Vanderbilt, y también se aplicaron los criterios del DSM-5 en la entrevista clínica para reforzar el diagnóstico de TDAH.

Resultados. La prevalencia de TDAH fue del 17.9% en nuestro grupo, siendo el subtipo inatento el más frecuente.

Conclusiones. La prevalencia de TDAH en el centro de acogida “Cristo Rey” fue notablemente elevada en comparación con la prevalencia en niños de la población general. Es necesario seguir investigando acerca de las comorbilidades relacionadas con el TDAH en niños en

régimen de acogimiento residencial. Deberían instaurarse programas de detección e intervención en centros de acogida por las repercusiones que puede llegar a tener el TDAH.

Palabras clave: TDAH; acogimiento residencial; prevalencia.

SUMMARY

Introduction. Children in residential care constitute a risk group in which medical problems can reach high rates, especially those concerned to the psychological sphere, including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), one of the most common neurodevelopmental disorders. **Objective.** The purpose of this study was to determine the prevalence of ADHD in children in a foster care institution in Albuñol (Granada) in 2016. **Materials and Methods.** This cross-sectional descriptive study included 106 children aged 5 to 17 years from “Cristo Rey” foster care institution. Psychometric evaluation was based on Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale. Executive functions were tested using the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in participants who met Vandebilt criteria, as well Diagnostic and DSM- 5 criteria were applied in a clinical interview to strengthen ADHD diagnosis. **Results.** The prevalence of ADHD was determined to be 17.9 % in our group,

with inattentive subtype being the most important. **Conclusion.** Prevalence of ADHD in “Cristo Rey” foster care institution was visibly high in comparison with estimated prevalence in children general population. Research is needed to identify comorbidities in children in residential care suffering from ADHD. ADHD detection and intervention programmes in residential care must be developed because of its repercussion.

Key words: ADHD; residential care; prevalence.

INTRODUCCIÓN

Desde hace varios años, el Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada ha desarrollado actividades de detección de problemas de diversa tipología, asistenciales y de prevención en diversos colectivos infantiles, que tienen en común la pertenencia a grupos de riesgo social de especial vulnerabilidad. Los niños atendidos por el sistema de acogimiento residencial tienen necesidades y problemas de salud específicos que requieren respuestas sanitarias adecuadas a los mismos (1), consistiendo la función de estos centros en alojar a menores cuando no es posible mantenerlos en su medio familiar de origen. A pesar de la cualificación y dedicación de los educadores y de las buenas condiciones de las infraestructuras en términos generales en nuestro país, las necesidades emocionales, inevitablemente dependientes de múltiples personas, fundamentales sobre todo en los más pequeños, dificultan la consolidación de una vinculación afectiva necesaria para favorecer el desarrollo psíquico (2).

En un intento de continuar esta labor en estos grupos de riesgo social, considerando a su vez una línea de investigación que se viene desarrollando en el Departamento desde hace unos años, centrada en los Trastornos por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), con este trabajo se pretende estudiar, mediante la realización de un estudio transversal descriptivo, la prevalencia de TDAH en una población infantil de especial riesgo (niños en régimen de acogimiento residencial), en concreto, en la población infantil del Centro Hogar “Cristo Rey” de Albuñol, en el contexto de un examen general de salud. Consideramos que la estancia en regímenes de acogimiento residencial, así como las circunstancias sociales en las que se ven inmersos estos menores pueden estar relacionadas con la aparición de TDAH, pudiendo dar lugar a una prevalencia mayor de TDAH que en la población infantil general. El TDAH tiene un impacto importante en la vida del niño y consecuencias graves

para su desarrollo (3), por lo que consideramos esencial su detección temprana. Además, el conocimiento que tenemos acerca de la problemática infantil en régimen de acogimiento residencial en relación con el TDAH es limitado. De este modo, intentamos potenciar la atención social a los niños en situación de riesgo y profundizar en el conocimiento de la población infantil en régimen de acogimiento residencial en relación con el TDAH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Características de los participantes

Los participantes del presente estudio fueron los 106 menores, 61 varones (58%) y 45 mujeres (42%), con edades comprendidas entre los 5 y 17 años (edad media de 10.17 ± 3 años) que residían en el Centro Hogar “Cristo Rey” de Albuñol (Granada), en régimen de acogimiento residencial en el año 2016. A todos los participantes del estudio se les realizó una historia clínica y exploración física completa por órganos y aparatos, en el contexto de un examen general de salud. Se obtuvieron datos somatométricos de primer orden (peso, talla e índice de masa corporal) y se midieron constantes vitales (frecuencia cardíaca y tensión arterial). También se solicitó una exploración analítica básica (bioquímica y hemograma) tras doce horas de ayuno para descartar posibles alteraciones endocrinas, metabólicas y/o nutricionales intercurrentes. Las cifras de peso, talla e índice de masa corporal según edad y sexo fueron traducidas en percentiles de acuerdo a las Curvas y Tablas de Crecimiento propuestas por los Estudios Longitudinales y Transversal de la Fundación Faustino Orbegozo (4). En la analítica básica se realizó la exploración de las funciones glomerular, hepática y tiroidea y perfiles proteico y férrico, así de la series roja, blanca, plaquetaria y velocidad de sedimentación globular. En la Tabla 1 se muestra un resumen de las principales características de los sujetos del estudio.

Aspectos éticos y legales

Todas las consideraciones y procedimientos relacionados con el estudio, incluida la información proporcionada a los responsables legales del menor acerca de las características del proyecto, se acogieron a las normativas dictadas por los organismos responsables de la investigación en el niño, incluidas en la 18ª Asamblea Médica Mundial (AMM) sobre los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de

Tabla 1. Resumen de las características de los sujetos del estudio.

Caso Nº	Edad (años)	Sexo (M/F)	Talla/peso (per- centil)	IMC (percentil)	Enfermedades previas-Hallazgos en la exploración física/analíticos
1	9	F	46/19	5	Dermatitis atópica
2	5	M	50/69	64	Sin interés
3	9	F	70/95	97	Sin interés
4	8	M	46/72	90	Pitiriasis alba
5	5	M	27/24	21	Hipertrofia amigdalar, soplo III/VI
6	12	F	28/50	77	Sin interés
7	10	F	38/18	13	Hipertrofia amigdalar, pediculosis
8	11	F	24/90	97	Hematoma brazo izquierdo
9	15	M	81/84	82	Nistagmus horizontal
10	8	M	84/72	55	Sin interés
11	7	M	42/54	74	Hipertrofia amigdalar
12	10	M	42/30	45	Sin interés
13	9	F	10/45	89	Pediculosis, hipotiroidismo subclínico
14	7	F	30/57	85	Sin interés
15	11	M	46/16	12	Sin interés
16	8	F	90/65	54	Pediculosis
17	15	F	69/98	95	Hipotiroidismo subclínico
18	11	M	93/95	90	Sin interés
19	8	M	27/31	40	Anemia normocítica
20	14	F	16/62	87	Sin interés
21	10	F	35/38	80	Hipertrofia amigdalar, hipotiroidismo sub- clínico
22	7	F	79/33	4	Hipertrofia amigdalar
23	9	F	82/96	97	Sin interés
24	10	M	42/31	28	Sin interés
25	17	M	92/>99	98	Estrías violáceas abdominales
26	5	M	43/79	91	Sin interés
27	10	M	58/47	36	Sin interés
28	6	F	42/50	49	Lesiones molluscum abdominales
29	9	M	70/73	80	Sin interés
30	13	F	76/69	57	Pediculosis, acné
31	10	M	86/92	85	Sin interés
32	10	M	93/>99	98	Sin interés
33	7	M	88/84	75	Sin interés
34	10	F	73/50	549	Hematoma rodilla derecha

35	17	M	35/92	95	Asma, acné
36	12	M	96/73	59	Drenaje timpánico izquierdo
37	7	M	84/38	5	Sin interés
38	8	M	36/54	73	Sin interés
39	13	F	51/30	39	Sin interés
40	9	F	67/72	60	Anemia ferropénica
41	11	M	75/51	29	Hipertrofia amigdalár
42	15	M	71/93	97	Estrabismo
43	10	F	52/61	59	Sin interés
44	8	M	26/45	81	Sin interés
45	14	M	58/80	77	Asma
46	9	F	76/40	49	Sin interés
47	15	M	86/90	89	Sin interés
48	11	M	87/74	36	Pediculosis
49	8	M	57/59	78	Actitud escoliótica
50	12	F	26/54	85	Sin interés
51	10	F	30/91	98	Dermatitis atópica
52	10	F	82/71	31	Sin interés
53	11	F	80/55	19	Hipertrofia amigdalár
54	12	M	56/58	58	Sin interés
55	10	M	69/87	84	Hematomas en rodillas
56	14	M	55/30	26	Sin interés
57	5	M	68/48	29	Hipertrofia amigdalár, Soplo II/VI
58	10	F	32/12	18	Sin interés
59	9	M	71/57	32	Sin interés
60	5	F	45/60	60	Sin interés
61	7	M	76/57	34	Hipertrofia amigdalár
62	9	F	12/79	96	Sin interés
63	7	M	81/90	76	Hipertrofia amigdalár
64	8	M	73/42	27	Hipertrofia amigdalár
65	12	F	20/46	88	Sin interés
66	16	M	90/98	97	Acné
67	14	M	44/28	34	Actitud escoliótica
68	6	F	67/70	45	Pediculosis, soplo III/VI
69	7	F	56/76	67	Hematomas, pediculosis
70	7	M	67/34	19	Hipertrofia amigdalár
71	13	F	87/99	96	Sin interés
72	6	M	78/70	30	Dermatitis atópica, pediculosis

73	9	M	27/56	77	Sin interés
74	8	M	36/61	75	Hematoma brazo izquierdo
75	15	M	54/80	84	Sin interés
76	11	F	66/78	77	Sin interés
77	11	M	34/45	63	Sin interés
78	12	F	60/81	78	Sin interés
79	8	M	90/69	40	Anemia ferropénica
80	13	F	34/72	89	Sin interés
81	10	M	37/39	44	Hipertrofia amigdalar, pediculosis
82	13	F	68/92	86	Pediculosis
83	5	M	12/34	41	Sin interés
84	9	M	50/88	69	Pediculosis
85	7	F	21/34	51	Sin interés
86	16	M	96/76	30	Acné, hipotiroidismo subclínico
87	14	F	45/76	79	Anemia ferropénica
88	13	F	37/65	87	Sin interés
89	8	M	73/77	67	Hipertrofia amigdalar
90	13	F	45/39	46	Sin interés
91	10	M	18/31	68	Sin interés
92	17	F	39/56	79	Pediculosis
93	7	M	77/53	21	Sin interés
94	8	M	73/60	46	Hipertrofia amigdalar
95	14	M	62/41	33	Hipertrofia amigdalar
96	9	M	97/74	24	Sin interés
97	10	M	62/50	40	Sin interés
98	6	F	79/87	72	Hipertrofia amigdalar
99	12	M	35/44	69	Sin interés
100	12	F	76/89	77	Sin interés
101	15	M	56/49	42	Sin interés
102	7	M	80/72	25	Soplo II/VI
103	11	F	81/>99	98	Sin interés
104	15	F	60/47	56	Sin interés
105	9	M	75/88	70	Hipertrofia amigdalar
106	9	F	40/32	34	Sin interés

Helsinki (Finlandia) en junio de 1964, y enmendada por la Declaración de la AMM sobre salud infantil adoptada en la 39ª Asamblea celebrada en Madrid en octubre de 1987, y la Declaración de Ottawa de la AMM sobre el derecho del niño a la atención médica, según el acuerdo adoptado en la 50ª Asamblea General de la AMM celebrada en Ottawa (Canadá) en octubre de 1998. Los procedimientos de este estudio se llevaron a cabo tras la obtención del consentimiento informado.

Métodos

Para dar cumplimiento al objetivo central de este proyecto, seguimos la metodología para estudio de niños con sospecha de TDAH que se viene empleando en la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, protocolo que ha sido validado y refrendado.

A) Método clínico:

La metodología clínica empleada se recoge en el apartado anterior, conjuntamente con las características de los participantes. Se realizó una anamnesis y exploración física por órganos y aparatos completa, junto con la valoración de los principales parámetros somatométricos: peso (kg), talla (cm) e índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet (kg/m²), indicador del estado nutricional de los participantes y actualmente considerado como el mejor parámetro para evaluar el sobrepeso y la obesidad en el niño. Se considera bajo peso cuando el sujeto se encuentra por debajo del percentil 5; peso saludable cuando se encuentra entre el percentil 5 y el 85; sobrepeso entre los percentiles 85 y 95; obesidad cuando se encuentra en el percentil 95 o por encima. La evaluación clínica de los menores que presentaban datos sugestivos de TDAH en los métodos psicométricos, a través de la entrevista clínica con ellos mismos y/o sus cuidadores también fue llevada a cabo para confirmar el diagnóstico de TDAH tras la realización de los test psicométricos, de acuerdo con los criterios del DSM-5 (5).

B) Métodos Psicométricos:

B.1) La escala de evaluación neuropsicológica que se empleó fue el Cuestionario NICHQ Vanderbilt (6,7) en sus versiones para padres/cuidadores y para maestros. El Cuestionario NICHQ Vanderbilt, basado en los criterios diagnósticos de TDAH descritos en el DSM-5, permite

el cribado de TDAH como aproximación diagnóstica, además de la evaluación durante el seguimiento. Esta escala está disponible en inglés y en castellano en sus dos versiones: para padres/cuidadores (55 preguntas) y para profesores (43 preguntas). El Cuestionario NICHQ Vanderbilt, a diferencia de otras escalas, permite el despistaje de otras comorbilidades asociadas al TDAH y el diagnóstico diferencial de éste con otro tipo de alteraciones del neurodesarrollo, ya que, además de incluir subescalas de inatención e hiperactividad, dispone de subescalas que evalúan los síntomas relativos al trastorno oposicionista-desafiante (TOD), trastornos de conducta (TC) y ansiedad/depresión.

Evaluación de las Funciones Ejecutivas

La prueba utilizada es el Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) (8) el cuestionario de conducta más conocido para la valoración de las funciones ejecutivas, de utilidad para reforzar los resultados obtenidos en el test de Vanderbilt. Contiene un listado de conductas aplicable a niños entre 5 y 18 años, en la que el padre o profesor (según la versión) debe señalar la frecuencia con la que aparece el comportamiento. En este trabajo hemos utilizado la versión para padres/cuidadores en aquellos participantes que mostraron alteraciones en el test de Vanderbilt, que consta de 86 ítems agrupados en 8 escalas clínicas que miden distintos aspectos del funcionamiento ejecutivo (8,9).

RESULTADOS

Como se ha referido en el apartado de Métodos, el cuestionario NICHQ Vanderbilt es un cuestionario específico de evaluación de los síntomas del TDAH (inatención e hiperactividad), que además permite el despistaje y diagnóstico diferencial de otras comorbilidades asociadas o presentes independientemente del TDAH, como síntomas emocionales (ansiedad/depresión), rasgos conductuales (TC) y oposicionistas-desafiantes (TOD), aunque en relación con estas comorbilidades se precisa una valoración y la utilización de escalas más complejas y específicas para su confirmación diagnóstica.

En nuestro estudio empleamos tanto la versión para padres/cuidadores como para profesores cuyos resultados se muestran en las Tablas 2 y 3, respectivamente. En la Tabla 2 representamos el número de caso (primera columna), el número de ítems señalados como 2 ó 3 referidos a déficit de atención (segunda columna),

hiperactividad (tercera columna), TOD (cuarta columna), TC (quinta columna), síntomas emocionales (ansiedad/depresión) (sexta columna) y el resultado orientativo en función de las puntuaciones obtenidas (séptima columna). La Tabla 3 tiene una estructura similar, aunque al representar los datos obtenidos en la versión para profesores no distingue separadamente entre ítems referidos a rasgos oposicionistas-desafiantes y de trastorno de conducta. En todos los casos de TDAH y de despistaje de otras comorbilidades, al menos 1 de los ítems 48 a 55 (36 a 43 en la versión para profesores) fue puntuado como 4 ó 5. Se señalan las puntuaciones superiores o iguales a 6 para déficit de atención y/o hiperactividad, e iguales o superiores a 4 para TOD y 3 para TC, TC/TOD y/o ansiedad/depresión.

A modo de resumen, y considerando el conjunto de los 106 participantes:

a) Versión para padres/ cuidadores (Tabla 2):

Según las puntuaciones de esta versión del cuestionario de Vanderbilt, 9 de los 106 participantes (8.5%) pertenecieron al subtipo inatento (TDAH-I), 5 (4.7%) al subtipo combinado (TDAH-C) y 5 (4.7%) al subtipo hiperactivo-impulsivo (TDAH-HI). Por tanto, del total de los 106 participantes, 19 cumplían criterios de TDAH (17.9%).

b) Versión para profesores (Tabla 3):

Según las puntuaciones de esta versión del cuestionario de Vanderbilt, 11 de los 106 participantes (10.3%) pertenecieron al subtipo inatento (TDAH-I), 3 al subtipo combinado (2.8%) y 5 participantes (4.7%) al subtipo hiperactivo-impulsivo (TDAH-HI). Por tanto, del total de los 106 participantes, 19 cumplían criterios de TDAH (17.9%).

Ambas versiones coincidieron en 17 de los 19 participantes con criterios de TDAH (90%), mientras que las diferencias apreciadas consistieron en la identificación de 2 participantes en la versión para padres/cuidadores como TDAH-C, que en la versión para profesores fueron considerados TDAH-I.

En la distribución por sexos, de los 106 participantes, 13 de los que cumplían criterios de TDAH según el test de Vanderbilt eran varones (12.3%) y 6 mujeres (5.6%). La prevalencia en varones fue, por tanto, del 21%, encontrándose un 13% en mujeres.

En la distribución por edades, 2 de los participantes que cumplían criterios de TDAH según el test de Vanderbilt (1 subtipo inatento, 1 subtipo hiperactivo) tenían menos de 7 años (etapa preescolar), en relación con el total de participantes de menos de 7 años, (n= 9): 22.2%. 12 (7 cuidadores/9 profesores subtipo inatento, 3 subtipo hiperactivo, 2 cuidadores/0 profesores subtipo combinado) se encontraban entre los 7 y 11 años (etapa escolar), en relación con el total de participantes de entre 7 y 11 años (n= 65): 18.5%. 3 (2 subtipo combinado, 1 subtipo hiperactivo) tenían edades comprendidas entre los 12 y 15 años, en relación con el total de participantes de entre 12 y 15 años (n= 25): 12%. 2 (1 subtipo inatento, 1 subtipo combinado) se encontraban el grupo de edad de más de 15 años (adolescencia); en relación con el total de participantes de más de 15 años (n= 7): 28.5%. Por tanto, en la distribución por edades, de los 106 participantes, 2 de los que cumplían criterios de TDAH según el test de Vanderbilt tenían menos de 7 años (1.9%), 12 se encontraban entre los 7 y 11 años (11.3%), 3 se encontraban entre los 12 y 15 años (2.8%) y 2 tenían más de 15 años (1.9%). Resumimos la prevalencia de TDAH por edad en la Tabla 4.

**Behavior Rating Inventory of Executive Functions
(escala BRIEF)**

Este cuestionario de conducta permite la valoración de las funciones ejecutivas. En este estudio se aplicó la versión para padres/cuidadores, por su mayor especificidad, a aquellos participantes que tuvieron un resultado orientativo en el test de Vanderbilt correspondiente a TDAH, cuyos resultados representamos en la Tabla 5. En esta tabla se muestra el número de caso (primera columna), las puntuaciones directas (PD), T-score (T) y las puntuaciones centiles (PC) obtenidas en la subescala de inhibición (segunda columna), flexibilidad (tercera columna), control emocional (cuarta columna), el índice BRI (quinta columna), la subescala de iniciativa (sexta columna), memoria de trabajo (séptima columna), planificación (octava columna), organización de materiales (novena columna), el índice MI (décima columna), GEC (undécima columna), y las subescalas de inconsistencia (I) y negatividad (N) (duodécima y decimotercera columnas, respectivamente). Se señalan en negrita las puntuaciones T-score superiores a 65.

Tabla 2. Puntuación obtenida por cada participante en los subgrupos de ítems del cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para padres/ cuidadores y resultado orientativo

Caso Nº	DA (ítems 1-9)	HI (ítems 10-18)	OD (ítems 19-26)	TC (ítems 27-40)	Ansiedad/ Depresión (ítems 41-47)	Resultado orientativo
1	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
2	0 / 9	1 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
3	1 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
4	3 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	3 / 7	Posibles síntomas emocionales
5	4 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	1 / 7	No TDAH
6	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
7	7 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	TDAH-I
8	1 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
9	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
10	7 / 9	3 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	TDAH-I
11	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
12	0 / 9	3 / 9	3 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
13	0 / 9	0 / 9	1 / 7	0 / 14	0 / 7	No TDAH
14	3 / 9	2 / 9	0 / 8	0 / 14	2 / 7	No TDAH
15	8 / 9	3 / 9	3 / 8	0 / 14	1 / 7	TDAH-I
16	0 / 9	6 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	TDAH-HI
17	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
19	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
20	3 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
21	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
22	0 / 9	1 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
23	5 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	7 / 7	Posibles síntomas emocionales
24	1 / 9	2 / 9	1 / 8	0 / 14	1 / 7	No TDAH
25	8 / 9	6 / 9	4 / 8	1 / 14	0 / 7	TDAH-C , posibles rasgos OD
26	3 / 9	7 / 9	3 / 8	0 / 14	0 / 7	TDAH-HI
27	0 / 9	0 / 9	1 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
28	0 / 9	1 / 9	3 / 8	0 / 14	3 / 7	Posibles síntomas emocionales
29	5 / 9	3 / 9	3 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
30	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
31	2 / 9	8 / 9	4 / 8	0 / 14	0 / 7	TDAH-HI, posibles rasgos OD
32	7 / 9	6 / 9	5 / 8	2 / 14	0 / 7	TDAH-C
33	0 / 9	2 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
34	1 / 9	4 / 9	3 / 8	0 / 14	1 / 7	No TDAH
35	4 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
36	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	1 / 7	No TDAH

37	0/9	1/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
38	0/9	0/9	1/8	0/14	0/7	No TDAH
39	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
40	7/9	2/9	0/8	0/14	1/7	TDAH-I
41	0/9	0/9	0/8	0/14	3/7	Posibles síntomas emocionales
42	2/9	2/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
43	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
44	1/9	0/9	0/8	0/14	1/7	No TDAH
45	3/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
46	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
47	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
48	6/9	1/9	0/8	2/14	0/7	TDAH-I
49	2/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
50	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
51	0/9	1/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
52	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
53	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
54	9/9	8/9	2/8	0/14	3/7	TDAH-C, posibles síntomas emocionales
55	0/9	2/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
56	3/9	3/9	3/8	0/14	2/7	No TDAH
57	1/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
58	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
59	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
60	2/9	0/9	0/8	0/14	2/7	No TDAH
61	3/9	0/9	0/8	0/14	5/7	Posibles síntomas emocionales
62	7/9	2/9	0/8	0/14	2/7	TDAH-I
63	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
64	4/9	1/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
65	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
66	0/9	1/9	1/8	1/14	0/7	No TDAH
67	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
68	1/9	1/9	2/8	0/14	2/7	No TDAH
69	3/9	2/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
70	0/9	0/9	0/8	0/14	1/7	No TDAH
71	0/9	0/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH
72	8/9	3/9	1/8	2/14	2/7	TDAH-I
73	1/9	0/9	0/8	0/14	1/7	No TDAH
74	0/9	1/9	0/8	0/14	0/7	No TDAH

75	4 / 9	1 / 9	0 / 8	0 / 14	2 / 7	No TDAH
76	8 / 9	1 / 9	1 / 8	0 / 14	4 / 7	TDAH-I, posibles síntomas emocionales
77	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
78	8 / 9	7 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	TDAH-C
79	0 / 9	2 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
80	1 / 9	4 / 9	3 / 8	0 / 14	1 / 7	No TDAH
81	4 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
82	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	1 / 7	No TDAH
83	0 / 9	1 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
84	2 / 9	7 / 9	4 / 8	0 / 14	0 / 7	TDAH-HI, posibles rasgos OD
85	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
86	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
87	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
88	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
89	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
90	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
91	7 / 9	7 / 9	3 / 8	1 / 14	0 / 7	TDAH-C
92	2 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
93	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	2 / 7	No TDAH
94	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
95	0 / 9	1 / 9	0 / 8	0 / 14	1 / 7	No TDAH
96	1 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	3 / 7	Posibles síntomas emocionales
97	0 / 9	2 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
98	1 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
99	1 / 9	6 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	TDAH-HI
100	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	1 / 7	No TDAH
101	8 / 9	2 / 9	1 / 8	1 / 14	1 / 7	TDAH-I
102	0 / 9	0 / 9	1 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
103	0 / 9	2 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
104	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH
105	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	5 / 7	Posibles síntomas emocionales
106	0 / 9	0 / 9	0 / 8	0 / 14	0 / 7	No TDAH

Notas al pie de tabla:

Se señalan en negrita las puntuaciones superiores o iguales a 6 para déficit atencional y/o hiperactividad, e iguales o superiores a 4 para TOD, y 3 para TC y/o ansiedad/depresión.

Los participantes con resultado orientativo de TDAH cumplieron criterios del DMS-5 para el diagnóstico de TDAH en la entrevista clínica.

Abreviaturas: (DA=déficit atencional) (HI=hiperactividad) (OD=oposicionista-desafiante) (TC=trastorno de conducta) (TDAH-I=TDAH de predominio inatento) (TDAH-C=TDAH de presentación combinada) (TDAH-HI=TDAH de predominio hiperactivo-impulsivo).

Tabla 3. Puntuación obtenida por cada participante en los subgrupos de ítems del cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para profesores y resultado orientativo

Caso Nº	DA (ítems 1-9)	HI (ítems 10-18)	TC/OD (ítems 19 a 28)	Ansiedad/ Depresión (ítems 41-47)	Resultado orientativo
1	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
2	1 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
3	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
4	2 / 9	3 / 9	2 / 10	0 / 7	No TDAH
5	5 / 9	0 / 9	0 / 10	2 / 7	No TDAH
6	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
7	6 / 9	0 / 9	0 / 10	5 / 7	TDAH-I , posibles síntomas emocionales
8	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
9	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
10	8 / 9	5 / 9	5 / 10	0 / 7	TDAH-I , posibles rasgos TC/ OD
11	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
12	0 / 9	2 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
13	2 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
14	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
15	8 / 9	1 / 9	0 / 10	2 / 7	TDAH-I
16	1 / 9	7 / 9	0 / 10	0 / 7	TDAH-HI
17	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
18	5 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
19	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
20	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
21	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
22	0 / 9	1 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
23	4 / 9	0 / 9	0 / 10	5 / 7	Posibles síntomas emocionales
24	2 / 9	1 / 9	0 / 10	3 / 7	Posibles síntomas emocionales
25	8 / 9	7 / 9	2 / 10	0 / 7	TDAH-C
26	3 / 9	7 / 9	2 / 10	0 / 7	TDAH-HI
27	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
28	0 / 9	0 / 9	1 / 10	3 / 7	Posibles síntomas emocionales
29	5 / 9	3 / 9	1 / 10	0 / 7	No TDAH

30	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
31	2 / 9	8 / 9	3 / 10	0 / 7	TDAH-HI
32	8 / 9	4 / 9	0 / 10	1 / 7	TDAH-I
33	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
34	3 / 9	1 / 9	1 / 10	3 / 7	Posibles síntomas emocionales
35	5 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
36	1 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
37	0 / 9	1 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
38	0 / 9	0 / 9	2 / 10	0 / 7	No TDAH
39	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
40	6 / 9	0 / 9	0 / 10	1 / 7	TDAH-I
41	0 / 9	0 / 9	0 / 10	2 / 7	No TDAH
42	1 / 9	1 / 9	0 / 10	1 / 7	No TDAH
43	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
44	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
45	2 / 9	1 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
46	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
47	0 / 9	1 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
48	8 / 9	4 / 9	2 / 10	1 / 7	TDAH-I
49	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
50	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
51	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
52	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
53	1 / 9	1 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
54	8 / 9	8 / 9	0 / 10	5 / 7	TDAH-C, posibles síntomas emocionales
55	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
56	3 / 9	3 / 9	0 / 10	2 / 7	No TDAH
57	1 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
58	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
59	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
60	1 / 9	0 / 9	1 / 10	1 / 7	No TDAH
61	2 / 9	0 / 9	2 / 10	5 / 7	Posibles síntomas emocionales
62	7 / 9	2 / 9	0 / 10	1 / 7	TDAH-I
63	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH

64	4 / 9	2 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
65	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
66	0 / 9	0 / 9	1 / 10	0 / 7	No TDAH
67	1 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
68	1 / 9	1 / 9	0 / 10	2 / 7	No TDAH
69	2 / 9	2 / 9	0 / 10	1 / 7	No TDAH
70	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
71	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
72	6 / 9	1 / 9	0 / 10	2 / 7	TDAH-I
73	0 / 9	0 / 9	0 / 10	1 / 7	No TDAH
74	3 / 9	1 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
75	4 / 9	1 / 9	0 / 10	2 / 7	No TDAH
76	8 / 9	4 / 9	0 / 10	2 / 7	TDAH-I
77	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
78	8 / 9	6 / 9	0 / 10	0 / 7	TDAH-C
79	0 / 9	2 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
80	1 / 9	3 / 9	2 / 10	0 / 7	No TDAH
81	3 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
82	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
83	0 / 9	1 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
84	2 / 9	8 / 9	3 / 10	0 / 7	TDAH-HI , posibles rasgos TC/ OD
85	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
86	2 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
87	1 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
88	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
89	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
90	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
91	7 / 9	4 / 9	2 / 10	0 / 7	TDAH-I
92	2 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
93	0 / 9	0 / 9	0 / 10	1 / 7	No TDAH
94	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
95	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
96	1 / 9	2 / 9	1 / 10	5 / 7	Posibles síntomas emocionales
97	0 / 9	1 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
98	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
99	3 / 9	7 / 9	0 / 10	0 / 7	TDAH-HI

100	0 / 9	0 / 9	0 / 10	1 / 7	No TDAH
101	8 / 9	1 / 9	0 / 10	1 / 7	TDAH-I
102	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
103	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
104	1 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH
105	0 / 9	0 / 9	0 / 10	5 / 7	Posibles síntomas emocionales
106	0 / 9	0 / 9	0 / 10	0 / 7	No TDAH

Notas al pie de tabla:

Se señalan en negrita las puntuaciones superiores o iguales a 6 para déficit atencional y/o hiperactividad, e iguales o superiores a 4 para TOD, y 3 para TC y/o ansiedad/depresión.

Los participantes con resultado orientativo de TDAH cumplieron criterios del DMS-5 para el diagnóstico de TDAH en la entrevista clínica.

Abreviaturas: (DA=déficit atencional) (HI=hiperactividad) (OD=oposicionista-desafiante) (TC=trastorno de conducta) (TDAH-I=TDAH de predominio inatento) (TDAH-C=TDAH de presentación combinada) (TDAH-HI=TDAH de predominio hiperactivo-impulsivo).

Tabla 4. Prevalencia de TDAH por edades (n: total de participantes)

Edad	n	TDAH	%
<7	9	2	22.2
7-12	65	12	18.5
12-15	25	3	12
>15	7	2	28.5

Tabla 5. Puntuaciones directas, T-score y puntuaciones en centiles obtenidas en cada una de las subescalas e índices del BRIEF (versión para padres/ cuidadores).

Caso Nº	Inhibición			Flexibilidad			Control emocional			BRI		
	PD	T	PC	PD	T	PC	PD	T	PC	PD	T	PC
7	13	44	38	14	57	59	14	45	39	41	47	46
10	10	42	36	15	65	91	10	41	32	35	47	55
15	10	37	14	13	53	74	10	36	6	33	39	16
16	20	60	85	15	60	85	25	69	96	60	66	93
25	18	60	84	21	77	98	24	67	92	63	69	92
26	27	75	98	21	81	99	27	73	98	75	80	99
31	29	88	99	20	81	99	30	91	99	79	94	99
32	30	89	99	15	59	86	22	62	88	67	73	95
40	22	61	89	16	75	99	23	61	83	67	62	86
48	17	60	86	15	63	92	16	51	65	48	58	83

M Vargas, JI Martínez-Montoro, S Martínez,
L Fernández-López, A Checa, A Molina-Carballo,
A Muñoz-Hoyos

*Estudio de prevalencia del trastorno por déficit de
atención e hiperactividad en niños en régimen de
acogimiento residencial*

346

54	27	75	98	17	67	96	28	76	98	72	77	98
62	17	55	94	14	59	84	20	60	78	62	56	87
72	18	66	91	15	65	91	15	53	70	48	62	86
76	19	63	88	15	63	91	17	56	76	21	62	90
78	26	74	98	21	82	99	17	51	64	73	69	80
84	27	86	99	20	81	99	28	80	98	75	87	99
91	18	60	86	20	81	99	25	77	98	63	70	97
99	18	66	91	14	61	86	21	67	95	53	68	93
101	17	63	90	14	54	68	12	48	51	42	60	73

Nº	Iniciativa			Memoria de trabajo			Planificación			Organización materiales			Monitorización		
	PD	T	PC	PD	T	PC	PD	T	PC	PD	T	PC	PD	T	PC
7	15	56	79	28	76	98	29	69	94	18	71	99	14	47	42
10	24	89	99	23	74	98	35	79	99	18	72	99	18	65	96
15	24	84	99	23	65	90	36	84	99	18	71	99	18	64	83
16	17	63	88	19	60	80	31	57	82	13	51	79	18	59	83
25	21	78	98	22	66	91	32	76	97	18	69	99	18	64	89
26	12	47	49	20	58	81	24	58	83	18	71	99	15	50	54
31	15	56	78	20	60	87	25	60	83	18	69	99	15	54	69
32	18	68	95	24	70	96	33	78	97	18	69	99	17	61	86
40	20	70	96	27	75	97	30	69	93	18	69	99	21	72	97
48	16	63	89	25	69	95	29	74	97	17	67	95	16	61	88
54	17	63	88	30	80	99	32	75	98	16	64	92	21	69	98
62	12	50	59	24	71	97	32	80	98	10	46	43	17	64	91
72	22	83	99	30	93	99	34	77	99	18	72	99	20	71	99
76	17	62	85	28	78	98	34	76	98	18	69	99	18	63	90
78	13	50	62	24	67	95	31	73	98	11	49	45	20	66	96
84	15	56	81	22	61	86	29	60	85	12	57	70	18	60	82
91	23	79	99	30	82	99	35	80	99	18	69	99	21	72	97
99	16	63	89	20	64	75	23	58	79	14	60	83	14	54	71
101	17	66	93	29	90	99	32	74	98	12	55	78	17	62	93

Nº	MI			GEC			I	N
	PD	T	PC	PD	T	PC	PD	PD
7	104	68	95	145	60	82	5	3
10	118	79	99	153	70	94	2	4

15	119	78	99	146	63	90	4	4
16	97	61	75	155	64	97	3	4
25	111	73	98	174	73	97	4	4
26	89	59	78	164	68	94	2	0
31	93	61	86	172	74	98	2	2
32	110	73	98	177	74	97	3	3
40	116	74	97	183	79	99	5	2
48	100	70	94	148	67	92	2	4
54	116	76	98	188	78	98	2	2
62	95	67	93	157	71	95	6	4
72	124	82	99	172	78	99	2	4
76	115	73	97	166	72	95	2	4
78	112	70	97	150	75	94	5	4
84	97	58	89	193	85	99	6	2
91	127	80	99	190	81	99	5	3
99	87	61	85	140	65	89	2	4
101	104	67	93	175	75	99	2	3

Notas al pie de tabla:

Señalamos en negrita las puntuaciones T-score superiores a 65.

Abreviaturas: (PD=puntuación directa) (T=T-score) (PC=puntuación centil) (BRI=índice de regulación comportamental) (MI=índice de metacognición) (GEC=composición ejecutiva global) (I=inconsistencia) (N=negatividad).

Inconsistencia aceptable: ≤ 7 ; Negatividad aceptable: ≤ 4 .

DISCUSIÓN

En este estudio sobre la prevalencia de TDAH en niños en régimen de acogimiento residencial, se ha utilizando como metodología psicométrica los test de Vanderbilt y de BRIEF y la evaluación clínica de los menores, de acuerdo con los criterios establecidos por el DSM-5. En los 106 menores de la Centro Hogar “Cristo Rey” de Albuñol (Granada), con edades comprendidas entre los 5 y 17 años, la prevalencia encontrada fue del 17.9%. En lo referente al test de Vanderbilt, se observa coincidencia en un 90% entre los datos aportados por los cuidadores y los profesores en las subescalas de inatención e hiperactividad.

Siguiendo las recomendaciones, es necesario que se aplique esta escala para los cuidadores y los profesores con objeto de tener una visión más completa del conjunto de síntomas y, llegar a un diagnóstico más aproximado (10), de tal forma que se pueda demostrar la repercusión del niño con TDAH en varios ámbitos de su vida. Los análisis de correlación de ambas versiones del test de Vanderbilt muestran una elevada correlación tanto en la literatura (11), como en el presente trabajo. Como era de esperar, también observamos una correlación absoluta entre el test de Vanderbilt y el BRIEF, donde el T-score superior a 65 en el BRI se correspondió con rasgos de hiperactividad/impulsividad y el T-score superior a 65 en el MI con rasgos de inatención (12). Nuestros resultados se aproximaron a la relación 2:1 a favor del sexo masculino (21% frente a 13% en mujeres) para la composición de varones y mujeres descrita en los resultados de las estadísticas generales sobre TDAH realizadas en España (13). En contra de lo reflejado en la literatura, donde el subtipo combinado es el más frecuente, en nuestros participantes el subtipo predominante fue el inatento, subtipo que predominó de igual forma en el grupo mayoritario (edades comprendidas entre 7 y 11 años, con un total de 65 participantes), si bien es cierto que hay series que reflejan que el subtipo inatento puede ser el predominante en estas franjas de edad. Los resultados obtenidos en el test de Vanderbilt en relación a los síntomas emocionales (ansiedad/depresión), trastornos de conducta y trastorno oposicionista-desafiante constituyen un despistaje inicial de estas comorbilidades del TDAH, y se precisa una valoración más compleja y la utilización de escalas específicas para su confirmación diagnóstica. Estas subescalas nos han resultado útiles para hacer el diagnóstico diferencial del TDAH con estas

alteraciones, que bien pueden presentarse aisladas o como comorbilidad de TDAH.

El DSM-5 refiere que la prevalencia de TDAH en la población infantil se encuentra entre el 5 y el 7% (5), aunque estos datos de prevalencia son variables según los criterios diagnósticos empleados, el origen de las muestras, la metodología, las edades y el sexo escogidos. En Europa, se estima un 5% de prevalencia en niños y adolescentes (14), siendo la prevalencia en España similar a la europea (15). En la literatura podemos encontrar que los niños en régimen de acogimiento residencial presentan tasas más elevadas de trastornos psiquiátricos. Steele et al. (16), en su estudio epidemiológico sobre niños en régimen de acogimiento en Utah, concluyeron que casi la mitad de estos niños tienen un problema de salud mental diagnosticable, frente a cifras inferiores al 10% en niños de entre 4 y 16 años de la población general. En lo referido a la prevalencia de TDAH en niños en régimen de acogimiento residencial, DosReis et al. (17) estimaron una prevalencia del 16% en niños de entre 4 y 16 años, mientras que Harman et al. (18), obtuvieron una prevalencia cercana al 18% en niños con edades comprendidas entre los 5 y los 17 años. La prevalencia obtenida en nuestro estudio, notablemente superior a la de la población infantil general, es compatible con los resultados que han sido obtenidos en estudios previos.

No existe un claro consenso en relación a los métodos de evaluación y criterios diagnósticos que deben ser empleados en niños en los que se sospecha TDAH. El TDAH es una patología cuyo diagnóstico es clínico, y este hecho da lugar a variaciones en la estimación de la prevalencia de TDAH, conduciendo a un sobrediagnóstico en determinadas zonas y a una infraestimación de esta prevalencia en otras según los procedimientos utilizados. Nuestro objetivo ha sido determinar la prevalencia de TDAH de acuerdo con los criterios del DSM-5 y mediante escalas validadas internacionalmente, tratando de detectar aquellos casos en los que esta patología provocara una disfunción significativa en el niño, pero somos conscientes de que los métodos empleados para estudiar la prevalencia de TDAH en este trabajo pueden diferir de los empleados en otros estudios, lo que constituye una limitación y dificultad adicional a la hora de determinar una prevalencia de TDAH con exactitud y que ésta pueda ser comparada con la obtenida en otros estudios que utilizaron procedimientos distintos. De cualquier manera, creemos que tanto el test de Vanderbilt

como el de BRIEF, son cuestionarios validados, con suficientes garantías para ser aplicados y por tanto admitir la prevalencia encontrada como un hallazgo de interés que debe ser atendido y tratado adecuadamente. Como hemos ido desarrollando en anteriores apartados, tenemos claro que hay evidencia de que los niños en régimen de acogimiento residencial tienen con más frecuencia problemas de salud y éstos son más complejos que los que se presentan en niños que no se encuentran en estas circunstancias. Entre estos problemas, destacan los de la esfera psicológica, donde se incluye el TDAH. Esta prevalencia, muy por encima de la media estimada en niños de la población general, podría estar relacionada, por una parte con factores derivados de las circunstancias familiares en que se desarrollan los menores (ambientes familiares inadecuados, negligencia de cuidados, conflictos familiares, etc.). También podrían influir factores derivados de la institucionalización (trastornos emocionales relacionados con el estrés y la separación familiar, el cambio de vivienda y circunstancias). Por otra parte, es probable que haya factores derivados de la propia personalidad del niño y relacionados con la heredabilidad de esta patología, que puedan desencadenar la aparición del TDAH ante circunstancias determinadas (en este caso, la institucionalización).

Otras de las limitaciones que encontramos en este estudio es que éste haya sido realizado en un único centro de acogimiento residencial, lo que limita la extrapolabilidad de los resultados. Nuestro objetivo es ampliar este estudio al resto de centros de acogimiento residencial en la provincia, y creemos que también sería necesario elaborar un mapa a nivel de otras provincias, autonómico y nacional para conocer la prevalencia de TDAH en centros de acogimiento residencial, de tal forma que pudiéramos detectar de forma precoz esta patología en dichos colectivos de riesgo y tratar de solventar los problemas y necesidades de los niños con TDAH, teniendo en cuenta que el tratamiento no siempre será farmacológico, pero en el que sin duda deberemos incluir intervenciones complementarias de apoyo y orientación en el contexto escolar y en el del propio centro. Otra consideración importante debe ser la continuidad en la línea de investigación de comorbilidades asociadas al TDAH reconocidas por la literatura internacional (19) que pueden empeorar el pronóstico e incrementar el deterioro funcional de los niños de este colectivo (trastornos del sueño, de conducta, trastornos de ansiedad, depresión,

trastornos en la comunicación y el aprendizaje, epilepsia, etc.). Según los últimos datos, publicados por el Observatorio de la Infancia en 2017 (20), estamos asistiendo a un incremento en el número de menores atendidos en los diferentes programas de protección, entre los que se encuentra el acogimiento residencial. Sin embargo, el conocimiento que tenemos acerca de los problemas y necesidades de los niños de estos centros es escaso en líneas generales y, especialmente en el TDAH. Creemos, por tanto, que es necesario continuar profundizando en este ámbito, dado el importante grado de repercusión que puede llegar a tener el TDAH en los diferentes ambientes de la vida del niño en régimen de acogimiento residencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliván-Gonzalvo G. Características sociales y estado de salud de los menores que ingresan en Centros de Acogida. *An Pediatr* 1999; 50 (2): 151-155.
2. Rodríguez J, Rivera M, Marín L, Muñoz A. Atención sanitaria a menores en régimen de acogimiento residencial. En: Díaz J, Marín L, Muñoz A, coordinadores. *Manual de Pediatría Social*. 1a ed. Málaga: Ediciones del Genal; 2013.p.97-105.
3. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2015; 387 (10024): 1240-1250.
4. Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sánchez E. Estudio de Crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio Transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbeago ed; 2011.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
6. Wolraich ML. Vanderbilt ADHD Parent Rating Scale (VADPRS). Cambridge: American Academy of Pediatrics and The National Initiative for Children's Health Care Quality; 2003.
7. Wolraich ML. Vanderbilt ADHD Teacher Rating Scale (VATPRS). Cambridge: American Academy of Pediatrics and The National Initiative for Children's Health Care Quality; 2003.
8. Gioia GA, Isquith, PK, Guy, SC, Kenworthy, L.

- Behavior rating inventory of executive function. Odessa: Psychological Assessment Resources; 2000.
9. García T, González-Pienda JA, Rodríguez C, Álvarez D. Psychometric characteristics of the BRIEF scale for the assessment of executive functions in Spanish clinical population. *Psicothema* 2014; 26 (1): 47-54.
 10. Mont M, Rollins V. What is the most effective diagnostic tool for ADHD in school-age children in the primary care setting? *J Evid Based Pract* 2010; 13 (11): 7.
 11. Kądziela-Olech H. The measurement of the symptoms of ADHD in the NICHQ Vanderbilt Assessment Scale for Parent (VADPRS) and for Teacher (VADTRS). *Psychiatr Psychol Klin* 2014; 14 (4): 277-283.
 12. García T, González-Castro P, Rodríguez C, Cueli M, Álvarez D, Álvarez L. Alteraciones en el funcionamiento ejecutivo en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y sus subtipos. *Psicol Educ* 2014; 1 (20): 23-32.
 13. Catalá-López F, Peiró S, Ridao M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá M. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiat* 2012; 12 (1): 1.
 14. Young S, Fitzgerald M, Postma MJ. Libro Blanco sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): propuestas políticas para abordar el impacto social, el coste y los resultados a largo plazo en apoyo a los afectados. Bruselas: European Brain Council (EBC) y GAMIAN-Europe (Global Alliance of Mental Illness Advocacy Networks); 2013.
 15. Alda JA, Fernández M. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2010.
 16. Steele JS, Buchi KF. Medical and Mental Health of Children Entering the Utah Care System. *Pediatrics* 2008; 122 (3): 703-709.
 17. Dos Reis S, Zito JM, Safer DJ, Soeken KL. Mental health services for youths in Foster care and disables youths. *Am J Public Health* 2001; 91 (7): 1094-1099.
 18. Jeffrey S, Harman P, George E, Childs BA, Kelly J, Kelleher MD. Mental Health Care Utilization and Expenditures by Children in Foster Care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154 (11): 1114-1117.
 19. López-Soler C, Romero-Medina A, coordinadores. TDAH y trastornos del comportamiento en la infancia y la adolescencia: clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento. 1ª ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2014.
 20. Dirección General de Servicios para la Familia y la Infancia, Boletín de datos estadísticos de medidas de protección a la infancia (datos 2015). Boletín Estadístico 18. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017.