

Lema:

¡Vamos!

Título:

Valoración del factor neuronal derivado de cerebro (BDNF) como mediador neuroendocrino de la mejoría clínica por metilfenidato de liberación sostenida en niños con Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad

Autores:

Antonio Molina-Carballo, María José Ruiz-Ramos, Isabel Cubero-Millán, Ana Naranjo-Gómez, Fuensanta Justicia-Martínez, Laura Moreno-García, Irene Sofía Machado-Casas, Francisco Contreras-Chova, Francisco Moreno-Madrid, María del Carmen Augustin-Morales

Unidad de Gestión Clínica de Pediatría

Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Facultad de Medicina,
Universidad de Granada.

Dirección:

Dr. Antonio Molina-Carballo. Facultad de Medicina. Avda de Madrid 12. 18012-Granada.. Tfno: +34-958240740. Fax: +34-958246661. E-mail:

amolinac@ugr.es

Lema:

¡Vamos!

Título:

Valoración del factor neuronal derivado de cerebro como mediador neuroendocrino de la mejoría clínica por metilfenidato de liberación sostenida en niños con Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad

Resumen.

La etiología del Trastorno por Déficit de Atención con/sin Hiperactividad (TDAH) es multifactorial y heterogénea con una importante contribución de los factores genéticos. Como tratamiento farmacológico, los estimulantes son los fármacos de elección, en primer lugar el metilfenidato. A pesar de su empleo generalizado desde hace decenas de años, los mecanismos que subyacen su eficacia no son bien conocidos. Por otra parte, distintos estudios neuropsicológicos, neurofisiológicos y de neuroimagen demuestran una “inmadurez” anatomofuncional en los niños afectados de TDAH. Uno de los factores neurotróficos, el derivado del cerebro o BDNF (“Brain Derived Neurtrophic Factor”) es el candidato ideal como mediador de los cambios fisiológicos madurativos que resultan incrementados por el tratamiento con metilfenidato.

Objetivo. Conocer si la eficacia clínica del metilfenidato de liberación sostenida (MFLS) está relacionada y en que medida, con las posibles modificaciones en la concentración y variabilidad diaria del BDNF, en niños diagnosticados y tratados por TDAH.

Método. En un ensayo clínico abierto, cuasi-experimental y controlado, hemos incluido 148 niños/as (115 varones y 33 mujeres), de 9.77 (2,56) años, con una edad

comprendida entre 5 - 14 años [media: 9.57 ± 2.6]: Grupo TDAH: n= 111 pacientes (88 varones, 23 mujeres) diagnosticados según los criterios del DSM-IV-TR. Grupo control: (n=37; 27 varones, 10 mujeres), formado por hermanos sanos de los pacientes, n= 42. Todos los sujetos tenían una puntuación de un test abreviado de inteligencia (KBIT) > 84, y carecían de antecedentes de epilepsia o de trastorno del sueño.

Se tomaron muestras de sangre a las 20:00 y 09:00 h en ambos grupos; y la orina emitida entre las 21:00-09:00 h. Idéntico protocolo de estudio se repitió, solo en el grupo TDAH, después de 4.63 ± 2.3 meses de tratamiento continuado con metilfenidato de liberación sostenida (preparación OROS). Previo a la inclusión, en todos los casos se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres/tutores, y de los propios pacientes/controles mayores de 12 años. Valoración: Exploración física con somatometría, tensión arterial y frecuencia cardiaca. Exploraciones complementarias: hemograma completo, bioquímica, TSH, según técnicas habituales. BDNF mediante ELISA. Estadística: básica y estadística inferencial mediante análisis factorial (STATA 12.0).

Resultados. El 84.7% de los pacientes experimenta una mejoría clínica, muy importante en aproximadamente en el 50% de los casos, con reducción de la sintomatología depresiva. El conjunto de pacientes TDAH tiene una producción menor de BDNF en relación con el grupo control.

Conclusiones. El tratamiento crónico con metilfenidato no restaura la menor concentración de BDNF observada en relación con los controles. En el subtipo con predominio de déficit de atención, incluso disminuye aún más dicha concentración hasta igualarla con los pacientes con subtipo de predominio hiperactivo-impulsivo/trastorno de conducta. Por tanto, el BDNF no parece mediar la constatada mejoría de la inmadurez anatómica, neuropsicológica y funcional que resulta potenciada por el MFLS.

Índice Temático	
1. Introducción	5
1.1. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.....	5
1.2. TDAH, serotonina y melatonina	9
1.3. Factor neuronal derivado del cerebro (BDNF)	10
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	12
2.1. Justificación.....	12
2.2. Objetivos.	12
3. MATERIAL Y MÉTODO	14
3.1. Material.	14
3.2. Selección de la muestra	14
3.4. Método	16
3.5. Método clínico.....	16
3.6. Test psicométricos.....	18
3.7. Tratamiento	22
3.8. Método analítico.....	22
3.9. Parámetros bioquímicos	22
3.10. Método estadístico.	23
4. RESULTADOS	25
4.1. Respuesta clínica.	25
4.2. Repercusión neuroendocrina en suero: Factor neuronal derivado del cerebro (BDNF).....	31
5. DISCUSIÓN.....	37
6. BIBLIOGRAFÍA.....	46

1. Introducción

1.1. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

El cuadro clínico es la 6ª 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).

El déficit de atención/hiperactividad (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. Con índices de prevalencia de un 8% de la población infantil y un 5% de la población adulta según la OMS, y ratios en función del género de 3 a 1 (varón/mujer), es clásico establecer la existencia de tres subtipos (inatento, hiperactivo-impulsivo y combinado). Aunque el TDAH se presenta como un trastorno aislado en una minoría de sujetos, habitualmente es comórbido con otros trastornos de conducta y trastornos emocionales; más frecuentemente con el trastorno oposicional-desafiante, el trastorno de conducta y el consumo de drogas de abuso.

La alteración neurobiológica subyacente es, en gran medida, un déficit dopaminérgico y noradrenérgico en los circuitos frontoestriatales (prefrontal-estriatal-talámico-cortical) que afectan al funcionamiento ejecutivo en el rendimiento cognitivo. Por funciones ejecutivas, que se sitúan en el nivel más elevado de la jerarquía cognitiva, entendemos las capacidades mentales necesarias para la formulación de objetivos y la planificación de estrategias idóneas para alcanzarlos optimizando el rendimiento. La memoria de trabajo, la capacidad de inhibición de respuesta y el lenguaje, son habilidades que, en mayor o menor grado y de forma distinta, están alteradas en el TDAH, en el trastorno específico del lenguaje, en la dislexia, en el TANV y en los trastornos del espectro autista (TEA).

El diagnóstico del TDAH, puesto que no disponemos de un marcador biológico, depende en la actualidad exclusivamente de los síntomas, según 18 criterios diagnósticos basados en encuestas y entrevistas en profundidad, criterios propuestos por los grupos de expertos internacionales agrupados en el DSM-IV y en la CIE-10. Además, para llegar a un diagnóstico preciso se deben descartar otras enfermedades, como hipoacusia, retraso mental, autismo, ansiedad o depresión, etc.; y los síntomas deben estar presentes, como mínimo, durante 6 meses, y algunos de ellos, incluso desde antes de los 6 años de edad; debiendo presenciarse en, al menos, dos entornos diferentes (vg: en el colegio y en el hogar). Se exige cada vez más apoyar el diagnóstico clínico con pruebas objetivas de laboratorio y en registros de observación conductual.

La valoración clínica habitual de un sujeto con sospecha de TDAH debe empezar con una anamnesis que recoja los antecedentes vinculados con la hiperactividad (p. ej., bajo peso al nacer, trastornos del sueño y llanto e inquietud durante el periodo de lactancia, familiares con el mismo cuadro, etc.), y los aspectos sociofamiliares y educativos (rendimiento escolar). Debe continuar con un examen clínico-neurológico (en búsqueda de signos menores como déficits motores y dificultades de la coordinación motora -sincinesias, equilibrio, tono muscular, reflejos asimétricos, etc.-). Para algunos autores, posteriormente debe realizarse un EEG para detectar alteraciones bioeléctricas y/o de dominio de la actividad lenta theta, test neuropsicológicos. En la mayoría de los Servicios de Pediatría sólo en pacientes seleccionados se realiza una valoración neuropsicológica especializada, EEG y pruebas de imagen. Es de reseñar el interés que tiene a este respecto la valoración del intervalo QTc en el ECG. Los fármacos para el TDAH son agentes simpaticomiméticos, y en pacientes tratados hay un pequeño incremento aunque significativo de la tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y de los parámetros del ritmo cardíaco. El QTc es un marcador del riesgo de acontecimientos adversos y de muerte súbita. Si en las mujeres y niños se considera

prolongado un QTc >460 ms (puesto que este valor representa como máximo un 1% de la distribución normal del QTc [valor normal en varones adultos: 300-450 ms]), la frecuencia de dicha prolongación es del 0.27% de pacientes pediátricos TDAH tratados.

Los criterios de diagnóstico del TDAH establecidos en el DSM-IV se utilizan desde hace más 15 años y aportaciones recientes inciden en su valoración y revisión a fin de precisarlos así como y su aplicabilidad a las distintas poblaciones de pacientes. Actualmente se describe el TDAH como un trastorno del desarrollo que consiste en dos dimensiones de síntomas: déficit de atención (DA) y un comportamiento hiperactivo-impulsivo (HI); requiriéndose para el diagnóstico al menos seis de los nueve síntomas de cada dimensión, que a su vez permitirán subclasificarlo en tres tipos: combinado (C), DA o HI.

Aunque la base neurobiológica subyacente a los trastornos del desarrollo permanezca, la expresión sintomática cambia con la edad, aunque pueda permanecer el mismo nivel de gravedad (léase, el mismo grado de inadecuación al momento de desarrollo) (Barkley, 2009). Algunos items de hiperactividad que son valiosos para detectar la fase temprana en la infancia, no son necesarios en la edad adulta, puesto que los síntomas de la HI se presentan antes que los síntomas del DA y disminuyen más rápidamente a lo largo del desarrollo. Además, el conjunto de síntomas del TDAH disminuyen en frecuencia en la población general conforme avanza la edad.

Actualmente la edad de inicio del TDAH está especificada en los 7 años de edad en los criterios de diagnóstico del DSM-IV, sugiriendo que el TDAH es un trastorno caracterizado por un inicio en la infancia. Un 35% de los niños que cumplen los criterios para uno de los subtipos del trastorno tienen menos de 7 años de edad. Se ha propuesto indicar que el trastorno se inicia en algún punto de 'la infancia a la adolescencia' y antes de los 16 años de edad, así como que más importante que un nivel absoluto de frecuencia del síntoma, este

debería ser también excesivo en relación con otros niños de la misma edad y en el mismo contexto.

Aproximadamente el 30-50% de los niños situados en el tipo DA puede constituir un tipo separado de TDAH o incluso un trastorno aparte: el trastorno del aprendizaje no verbal (TANV; NLD por sus siglas en inglés) invocado por algunos autores. Estos niños, que ahora se describen como representantes de un tiempo cognitivo lento, manifiestan problemas cualitativamente diferentes con la atención (distráido, sueña despierto, se pone nervioso con frecuencia, se confunde con facilidad, etc.), opuesto a la hiperactividad (letargo, lentitud, se mueve de forma lenta, etc.), proceso lento de la información, aislamiento social, un riesgo posiblemente mayor de sufrir ansiedad y, quizá, un respuesta reducida a los estímulos.

A diferencia del enfoque del DSM-IV, para algunos investigadores el TDAH podría subclasificarse mejor sobre la base de algunos de sus trastornos concomitantes, como el trastorno de la conducta (Jain et al., 2007), ansiedad, depresión o trastorno bipolar. El TDAH con trastorno de la conducta parece constituir un subtipo más grave, que tiene una evolución, un patrón de antecedentes familiares, unas respuestas psicológicas y otras características diferentes de las que se encontrarían si simplemente ambos trastornos coexistieran juntos. El TDAH con trastorno de conducta se presenta a una edad más precoz, con peor rendimiento académico, alta proporción de varones, mayor riesgo de alcoholismo y de consumo de drogas de abuso, desarrollo de personalidad antisocial y menor probabilidad de remisión, en comparación con pacientes con TDAH aislado. Sin embargo, los signos parecen mucho menos sólidos como para constituir subtipos basados en la ansiedad, la depresión o el trastorno bipolar (Power et al., 2004). Hasta un 87% de los casos el TDAH coexiste con otros trastornos o patologías como el Autismo, Trastornos Específicos del Lenguaje (TEL), Trastornos del Desarrollo de la Coordinación, Depresión, Retraso madurativo mental y Síndrome de Tourette.

Los estimulantes como el metilfenidato son el tratamiento más eficaz y tienen un buen perfil de seguridad. Más de 2/3 de los pacientes tratados con Metilfenidato de acción sostenida (MFLS), mejoran en todos sus síntomas. No mejora la capacidad cognitiva, que no es un síntoma de TDAH. No obstante, para que un tratamiento sea adecuado debe ser multidisciplinar, y englobar una parte psicoeducativa y el apoyo afectivo de la familia, además de la terapia farmacológica. El tratamiento psicopedagógico debe incluir a la familia, tanto si dicho tratamiento se lleva a cabo en el entorno escolar como en el sanitario. Con la participación de psicólogos, pedagogos, terapeutas ocupacionales,....

Otra preocupación frecuente en los padres surge del conocimiento de los estimulantes como fármacos derivados de las anfetaminas, y el recelo de que el tratamiento puede favorecer que caigan en adicciones con drogas y delincuencia al llegar la adolescencia. Dicho temor ha sido desterrado en los últimos años, al comprobarse que la inclinación al consumo de drogas de abuso es un rasgo propio de los pacientes TDAH, que expresan en una significativa menor proporción si han seguido un tratamiento adecuado durante la etapa escolar. 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).

1.2. TDAH, serotonina y melatonina

Aunque se ha establecido que el mecanismo neuroendocrino predominante en el TDAH es un déficit dopaminérgico en la corteza prefrontal, también está implicado un déficit noradrenérgico. De hecho, los fármacos disponibles inducen un aumento de la concentración de dopamina y noradrenalina en el espacio sináptico.

También se han involucrado otras hormonas/neurotransmisores, como la serotonina y la melatonina. Nuestro grupo de trabajo ha podido definir que los pacientes TDAH tienen una

menor concentración sérica matutina de serotonina que los niños control, junto con un predominio también matutino de la concentración de melatonina, y una mayor excreción urinaria de su principal metabolito, la 6-sulfatoxi-melatonina. En conjunto, estos datos podrían indicar que los pacientes TDAH son portadores de una desincronización de su medio interno, con un mayor requerimiento metabólico de sustancias reguladoras como la melatonina.

1.3. Factor neuronal derivado del cerebro (BDNF)

El factor neuronal derivado del cerebro es un miembro de la familia de factores de crecimiento neural (neurotrofinas), que participan en el desarrollo cerebral pre- y post-natal (Lewin & Barde, 1996; Bernd, 2008). Como neurotrofina más, el BDNF es importante para la supervivencia neuronal, mantenimiento de distintas funciones neurales, modulación de la liberación de neurotransmisores, plasticidad neuronal, así como en la intermediación de la potenciación a largo plazo y la fijación de la memoria (Thoenen, 1995; Spedding & Gressens, 2008; Bekinschtein et al., 2008). Ejerce sus funciones por unión al receptor de la tropomiosin kinasa B (TrkB), (Barbacid, 1995).

En controles sanos, la concentración sérica de BDNF se incrementa en los primeros años de vida, descendiendo ligeramente en la edad adulta tras alcanzar la concentración máxima (Katoh-Semba et al., 2007), habiéndose apreciado en correlación positiva con el recuento de plaquetas, y negativa con la edad y con el índice de masa corporal (IMC). La concentración es menor en varones púberes que en prepúberes y que en mujeres prepúberes y púberes (Iughetti et al., 2011).

Se han descrito cambios en los niveles séricos de BDNF en pacientes con enfermedades psiquiátricas, incluyendo los principales trastornos depresivos, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, autismo y enfermedad de Alzheimer; también en el dolor y en el asma.

En los cuadros depresivos, esquizofrenia y trastornos alimentarios, los niveles séricos de BDNF son inferiores a los niveles en controles (Toyooka et al., 2002; Nakazato et al., 2003; Shimizu et al., 2003). En cambio, la producción de BDNF es mayor en casos de autismo y durante el período neonatal (Nelson et al., 2001; Miyazaki et al., 2004), pero disminuye en pacientes varones jóvenes adultos (Hashimoto et al., 2006). Independientemente de si está aumentado o descendido, las alteraciones de los niveles séricos de BDNF parecen estar asociadas con una función cerebral afectada.

El factor neurotrófico derivado del cerebro, teóricamente podrían ser un eslabón importante en el TDAH, puesto que en experimentación animal el BDNF incrementa la neurogénesis, la plasticidad y la supervivencia neuronal. A diferencia de otras neurotrofinas, el BDNF la secreción del BDNF es actividad-dependiente, es decir se secreta en función de las necesidades actuales (agudas) de regulación sináptica, en un modo altamente regulado (Allen & Dawbarn, 2006).

Respecto de otra neurotrofina, el NGF (factor de crecimiento nervioso), hay evidencias acerca de que su “secuestro” (retención) es capaz de invertir los síntomas derivados del dolor inflamatorio y del asma, en modelos animales. La fisiopatología, tanto en el dolor como en el asma, conlleva un incremento del NGF endógeno, con el incremento subsiguiente (NGF dependiente) del BDNF (Allen & Dawbarn, 2006).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Tras la obesidad y el asma, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es la patología pediátrica crónica más prevalente, como cuadro primario o asociado a otras patologías, no conociéndose adecuadamente el perfil de pacientes respondedores a fármacos (Chahbouni et al., 2010).

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

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

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

2.2. Objetivos.

En este apartado distinguimos entre objetivos clínicos y objetivos experimentales respecto de las variaciones inducidas en los parámetros neuroendocrinos analizados.

Objetivos clínicos. En pacientes con TDAH tratados con MFLS:

1. Cuantificar la magnitud de la modificación pondoestatural (peso, talla, índice de masa corporal –IMC-), serie roja, metabolismo del hierro y hormonas tiroideas.
2. Cuantificar la magnitud y calidad de la respuesta sobre los distintos subtipos TDAH mediante la escala EDAH cumplimentada por los padres.
3. Valorar la modificación en las puntuaciones del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) consecuencia del tratamiento.
4. Valorar la modificación en las puntuaciones del d2 (test de atención).
5. Cuantificar la magnitud y calidad de la modificación en las puntuaciones CDI.

Objetivos experimentales.

Mediante dos determinaciones en suero (09:00 y 20:00 h) valorar la oscilación diaria en la concentración de BDNF, en el conjunto de pacientes TDAH, antes y después del tratamiento con MFLS. Y su comparación con un grupo de niños control.

1. Cuantificar la concentración sérica de BDNF en niños sanos, y su posible variación diaria entre el día (09:00 h) y la noche (20:00 h).
2. Medir la concentración sérica de BDNF en el conjunto de niños diagnosticados de TDAH, y su posible variación diaria entre el día (09:00 h) y la noche (20:00 h).
3. Cuantificar si hay diferencias en la concentración basal entre los dos subtipos fundamentales de TDAH, i.e: predominantemente inatento (PDA) o predominantemente hiperactivo/impulsivo (PHI).
4. Valorar la repercusión del tratamiento con metilfenidato sobre la concentración sérica de BDNF en el grupo global y si es diferente entre los dos subtipos fundamentales de TDAH.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Material.

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

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

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

3.2. Selección de la muestra

En nuestro estudio fueron específicamente excluidos del análisis de datos los pacientes TDAH tratados con otro fármaco (v.g. atomoxetina) o diferente forma de presentación del metilfenidato (formas de liberación rápida o intermedia), así como aquellos actualmente tratados con fármacos anticonvulsivantes o con antecedente de tratamiento previo por epilepsia o crisis febriles. También fueron excluidos del análisis (Fig.- 1) los pacientes con una puntuación total en el test abreviado de inteligencia (KBIT) menor de 85.

3.3. Criterios de inclusión

3.3.1. Grupo TDAH

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

3.3.2. Grupos control

- Edad: 5 a 14 años.

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

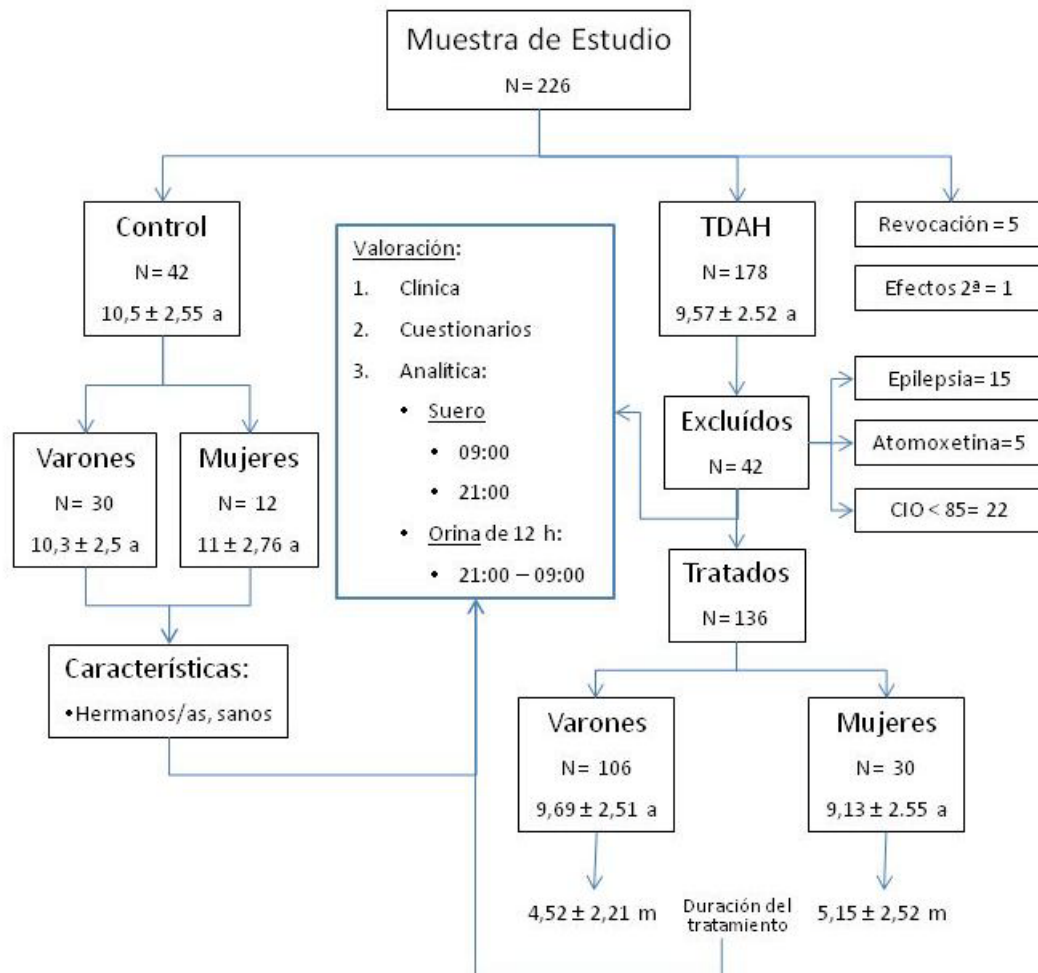


Fig. 1: Muestra inicial de sujetos susceptibles de inclusión en el protocolo, y algoritmo del estudio, incluyendo en cada grupo número de casos, edad, sexo y tiempo medio de tratamiento (en su caso).

De la muestra total de estudio, en el estudio del BNDF se incluyeron un total de 148 sujetos, de los cuales 115 eran varones y 33 mujeres, con una edad media de $9,77 \pm 2,56$ años. El grupo control ($n=37$) estuvo formado por 27 varones y 10 mujeres; mientras que en el grupo TDAH ($n=111$) se integraron 88 varones y 23 mujeres.

3.3.3. Criterios de inclusión

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

Los criterios generales de exclusión fueron: Probabilidad escasa de seguimiento de los pacientes o de la obtención de los datos necesarios para la cumplimentación del protocolo del estudio.

- Enfermedades agudas graves y/o aquellas que comprometan la vida del individuo.
- No es criterio de exclusión los antecedentes familiares de los cuadros descritos.
- Tratamiento médico con corticoides y/o inmunosupresores.
- Tratamiento continuado con fármacos en los tres meses anteriores a la entrada del estudio.

3.4. Método

3.5. Método clínico

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

La valoración inicial se hizo de modo independiente de la inclusión posterior o no en el protocolo de tratamiento y obtención de muestras para estudio. Se obtuvo una historia clínica personal y exploración física completa. Confirmando la ausencia de patología orgánica y de medicación habitual se entregaban los test psicométricos habitualmente empleados en la

Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil, para su cumplimentación por el tutor escolar, padres o por el propio paciente en caso de tener al menos 12 años.

Una vez completado el protocolo clínico y una vez comparadas las puntuaciones obtenidas respecto a los estándares y establecido el diagnóstico, se propuso la participación en el protocolo de investigación a los padres/tutores y a los propios participantes de edad igual o superior a 12 años. Asimismo, se propuso a los padres la realización de una valoración idéntica en algún hermano del paciente, explicándoles su utilidad a efectos comparativos de los resultados que se obtuviesen, dado que comporten carga genética, alimentación y pautas de conducta familiar. La respuesta por parte de los padres fue muy positiva, accediendo a la petición la práctica totalidad de los padres que tenían otro(s) hijo(s) en el rango de edad susceptible de ser incluidos en el protocolo. A continuación se obtenía el consentimiento informado para cada uno de los participantes, tanto pacientes como posibles controles. Ningún sujeto control fue tratado con fármaco alguno, y en ellos solo se realizó una valoración, con dos extracciones de muestras en un periodo de 24 horas, de modo simultáneo al protocolo realizado en el hermano.

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

Iniciado el protocolo de estudio y seguimiento, sólo 5 pacientes revocaron el Consentimiento informado previo razón por la que fueron excluidos. Y en un caso más, el motivo de exclusión fue la presencia de efectos secundarios intolerables para los padres, en concreto la anorexia intensa con pérdida de peso con la aparición de ferropenia sin anemia (Tabla: 1).

Tabla: 1.- Número y causas de abandono del protocolo de estudio.

	Varón	Mujer	Total	
Abandono	no	100	27	127
	Revocación	4	1	5
	Efectos 2 ^a	1	0	1
Total inicial	105	28	133	

3.6. Test psicométricos

Tras la cumplimentación de los criterios DSM-IV, y tras obtener la valoración de la Escala EDAH por profesores y padres, y una vez completado el protocolo clínico, sólo los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos fueron clasificados en función de la valoración (puntuación) de los padres de la Escala EDAH.

Puesto que no disponemos de un marcador biológico, el diagnóstico del TDAH depende en la actualidad exclusivamente de los síntomas, según 18 criterios diagnósticos basados en encuestas y entrevistas en profundidad, criterios propuestos por los grupos de expertos internacionales agrupados en el DSM-IV y en la CIE-10. Además, para llegar a un diagnóstico preciso se deben descartar otras enfermedades, como hipoacusia, retraso mental, autismo, ansiedad o depresión. (Taylor, 1998).

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

3.6.1. EDAH

El instrumento utilizado, la EDAH, es la versión castellana revisada (Farré-Riba & Narbona, 1997) de la escala de conducta de Conners para profesores en población infantil (6-12 años). Su finalidad es recoger información sobre la conducta habitual de los niños en el aula, con un método estructurado de observación para el profesor, compuesto de 20 elementos. Éstos se desglosan en una escala global y cuatro subescalas: ‘hiperactividad’ (H, con 5 ítems), ‘déficit de atención’ (DA, con 5 ítems), ‘hiperactividad con déficit de atención’ (H + DA) y ‘trastornos de conducta’ (TC, con 10 ítems), que pueden coexistir con el síndrome. Este último factor hace referencia a los problemas de negativismo desafiante, agresividad y problemas de relación. Cada ítem puntúa de 0 a 3 [(0) nunca, (1) a veces, (2) a menudo, (3) casi siempre], y las puntuaciones más altas son indicativas de presencia del síntoma. Para la suma de los ítems de hiperactividad y de déficit de atención, el punto de corte (percentil 95) es de 10 para cada subescala; de 11 (percentil 91) para la escala del trastorno del conducta. Respecto de las escalas combinadas, el percentil 95 se sitúa en 18 puntos para el trastorno mixto de déficit de atención más hiperactividad (cumple los criterios tanto de DA como de H), y de 30 puntos para el trastorno definido como global (Farré-Riba & Narbona, 1997). 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) (Sánchez et al., 2010).

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

Los 25 ítems del cuestionario comprenden 5 escalas con 5 ítems cada una. Las escalas son: 1) Síntomas emocionales; 2) problemas de conducta; 3) hiperactividad (suma ítems de hiperactividad y déficit de atención), 4) problemas con los compañeros; y 5) conducta

prosocial [<http://www.sdqinfo.com/d29.html>]. El primer paso para su puntuación es puntuar cada una de las 5 escalas. "Un tanto cierto" se puntúa siempre como 1, pero las puntuaciones de "No es cierto" y "Absolutamente cierto" varían según cada ítem. Las puntuaciones para cada uno de ellos se incluyen en el apartado Anexos. También se puede autocumplimentar en la web por los padres o los adolescentes, obteniéndose el correspondiente informe. Para cada una de las 5 escalas la puntuación puede variar desde 0 hasta 10 si se fueron completaron 5 ítems, pudiéndose prorratear las puntuaciones si solamente faltan uno o dos ítems por contestar.

3.6.3. Cuestionario de Depresión Infantil (CDI)

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

El punto de corte se puede utilizar tanto con población general como con población clínica y se aplica a la puntuación global de depresión. El valor de corte más utilizado, tanto en población española como extranjera es 19. En nuestro estudio empleamos el valor de 18 por incluir nuestra muestra un menor número de adolescentes, y de sexo femenino, que tienen un punto de corte mayor.

El CDI se utiliza como instrumento de cribado para localizar a niños que presentan alta sintomatología depresiva. Se puede aplicar también el CDI, como es nuestro caso, para evaluar la eficacia de un tratamiento y la evolución de los sujetos sometidos a una evaluación terapéutica.

3.6.4. Test de Atención (d2)

Editado en España por TEA Ediciones, fue diseñado por Rolf Brickenkamp en 1962, y se puede aplicar de modo individual o colectiva, en mayores de 8 años, adolescentes y adultos. Evalúa la atención selectiva y la concentración. Esta prueba ofrece una medida concisa de la velocidad de procesamiento, la atención selectiva y la concentración mental, mediante una tarea consistente en realizar una búsqueda selectiva de estímulos relevantes.

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 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.

3.6.5. 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. 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 *crystalizado*) 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 *fluidido*) a partir de la aptitud del sujeto para percibir relaciones y completar analogías.

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.

3.7.Tratamiento

El fármaco empleado en nuestro estudio es el metilfenidato (MF) de liberación sostenida o prolongada, preparación también conocida como “OROS” (“osmotic release oral system”). 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. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-8 horas, posteriormente y de forma gradual disminuyen los niveles plasmáticos..

3.8.Método analítico.

Para la iniciación del protocolo de estudio los padres y pacientes eran citados sobre las 20:00 h del día, procediéndose a la recogida de información faltante o complementaria. Posteriormente se procedía a instruir a los padres y pacientes acerca de la recogida de orina entre las 21:00 y 09:00 h del día siguiente, y a la extracción de una muestra de sangre por parte del personal de enfermería. A las mañana siguiente, se citaba les citaba a las 09:00 h para la orina recogida, y proceder a una extracción de sangre en ayunas. 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.

3.9.Parámetros bioquímicos

3.9.1.Determinación de BDNF en suero.

El kit BDNF ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) es un inmunoensayo in vitro útil para la medición cuantitativa de BNF humano en suero, plasma, sobrenadante de cultivos celulares y orina. Fabricado por IBL International, ref. RB59041, con una

sensibilidad típica, mínimo detectable, de 80 pg/ml, CV intraensayo <10% e CV interensayo <12%; y elevada especificidad, por ausencia de reactividad cruzada con ninguna de las citokinas testadas.

3.10.Método estadístico.

Con objeto de alcanzar los objetivos del estudio se llevaron a cabo los análisis factoriales que a continuación se señalan.

- Variables psicométricas. Al ser variables cualitativas se emplearon test no paramétricos. El test U de Mann-Whitney (contraste de dos muestras independientes, en función de un par de grupos de la variable de agrupación), H de Krukall-Wallis (contraste de varias muestras independientes, en función de un par de rangos de la variable de agrupación), Wilcoxon (comparación de un par de muestras relacionadas) y Friedman (contraste entre variables de varias muestras relacionadas).

- Variable BDNF. 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 pacientes que pertenecían a dichos subgrupos; 3º) Hora con dos niveles, Día y Noche cruzado con el factor subtipo y 4º) Instante, con dos niveles: antes de empezar el tratamiento, y al cabo de 4.61 ± 2.3 meses de tratamiento, estando este nivel cruzado con el subtipo y el factor Hora. El subtipo, la hora y el instante son factores de efectos fijos, mientras que el factor paciente es un factor de efectos aleatorios. En todos los casos se construyó la tabla del ANOVA y se empezó inspeccionando las interacciones de más alto nivel de forma que cuando una resultaba significativa se pasaba a realizar las comparaciones por parejas para los distintos niveles que teníamos aplicando la penalización de Bonferroni. Además del estudio sin ajustar se llevó el mismo análisis pero por la metodología del ANCOVA para controlar por Edad y Sexo que eran variables de las que se conocía que podían influir en las diferentes variables de interés.

Para la comparación de casos y controles y dado que el factor Instante (antes y después del tratamiento) 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 caso y la única medida en los controles. Este análisis fue el de un modelo factorial con 3 factores: 1º) Grupo con tres categorías: Controles, Predominio déficit de atención, Predominio hiperactividad-impulsividad / trastorno de conducta. 2º) Anidado en él los pacientes que pertenecían a dichos subgrupos y los controles; y 3º) Hora con dos niveles, Día y Noche cruzado con el factor subtipo. El subtipo y la hora son factores de efectos fijos, mientras que el factor paciente es un factor de efectos aleatorios. En todos los casos se construyó la tabla del ANOVA y se empezó inspeccionando las interacciones de más alto nivel de forma que cuando una resultaba significativa se pasaba a realizar las comparaciones por parejas para los distintos niveles que teníamos aplicando la penalización de Bonferroni. Además del estudio sin ajustar se llevó el mismo análisis pero por la metodología del ANCOVA para controlar por Edad y Sexo que eran variables de las que se conocía que podían influir en las diferentes variables de interés.

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

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

4. RESULTADOS

Se considera que la magnitud práctica de la 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. En los resultados que presentamos a continuación se han incluido los datos de los pacientes TDAH con una puntuación combinada del test abreviado de inteligencia (KBIT) mayor de 84.

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

4.1. Respuesta clínica.

Tabla: 2. 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	



Fig.- 2. Percepción de los padres acerca de la respuesta al tratamiento farmacológico.

Tabla: 3. Puntuación media EDAH por subtipos diagnósticos

	Antes		Después	
	Media \pm DT	Rango	Media \pm DT	Rango
DA	10,85 \pm 2,390	3 – 15	8,53 \pm 2,962	1 – 15
H	9,14 \pm 3,300	0 – 15	7,40 \pm 3,087	0 – 14
TC	13,17 \pm 6,306	1 – 29	10,35 \pm 6,156	1 – 24
DA + H	19,98 \pm 4,017	18 – 30	16,58 \pm 7,759	3 – 70
Global	33,23 \pm 9,183	30 – 58	25,99 \pm 10,743	0 – 47

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 test 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 (escriinin) 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.

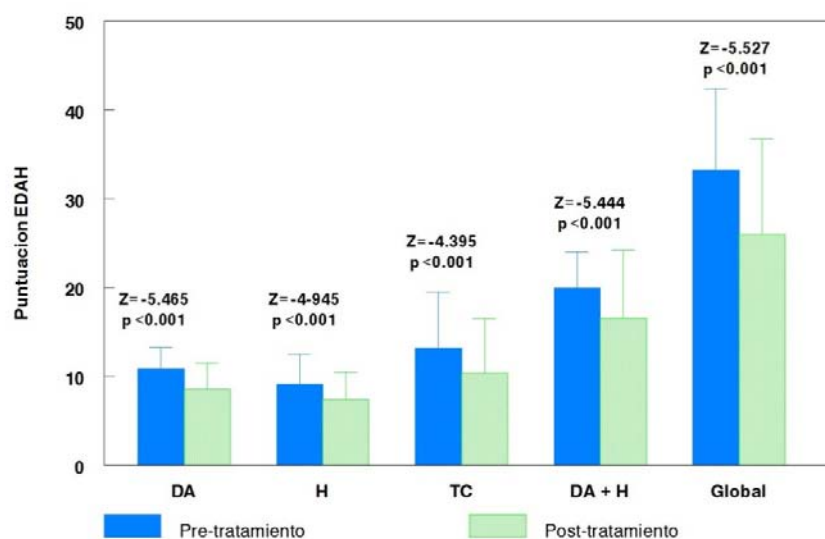


Fig.-3 . Cambio en la puntuación de la escala EDAS para los distintos subtipos TDAH entre la primera y la segunda valoración (Z de Krukall-Wallis)

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.

Variables 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.

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

	Control (n= 42)	TDAH (n= 136)	Estadística	
			t	p
Edad (años)	10,52 ± 2,55	9,45 ± 2,57	2,394	0,018 *
Sexo (M/F)	29/12	102/28	-	-
Talla (m)	1,47 ± 0,18	1,37 ± 0,16	3,218	0,002 **
Peso (kg)	45,68 ± 15,49	36,94 ± 15,04	2,986	0,003 **
IMC (kg/m ²)	20,34 ± 3,63	18,88 ± 4,18	1,863	0,064
FC (lpm)	79,23 ± 13,05	79,27 ± 10,42	0,017	0,987
TAmáx (mmHg)	106,4 ± 14,76	102,03 ± 13,8	1,599	0,112
TAmín (mmHg)	65,29 ± 8,66	64,80 ± 12,65	0,210	0,834
Hb (g/L)	13,87 ± 0,86	14,09 ± 2,76	0,490	0,625
VCM (fl)	79,15 ± 8,04	79,21 ± 8,24	0,035	0,972
Hierro (mg%)	82,29 ± 26.4	83,65 ± 30,37	0,246	0,806
Ferritina (ng/L)	37,86 ± 13,04	42,12 ± 21,71	1,136	0,258
TSH (uUI/L)	2,48 ± 1,30	2,97 ± 1,36	1,895	0,060

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.

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.

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). 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 49 a 28.6% del total de la muestra, y 22 casos pasan a puntuar en rango del grupo control (31.4% del total).

Tabla: 4. Porcentaje de cambio de los subtipos como resultado del tratamiento

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

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

Cuestionario de Dificultades y Capacidades (SDQ), versión en castellano. Únicamente la relación con sus pares y sus actividades de ocio no mejoran significativamente bajo MFLS, aún persistiendo diferencias significativas respecto del grupo control (Tabla: 5).

Tabla: 5. Comparación de los distintos ítems del SDQ-Cas antes y después del tratamiento (Z= Z de Wilcoxon).

	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

Cuestionario de Depresión Infantil (CDI). 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 (Tabla: 6).

Tabla: 6. Comparación de la puntuación de Disforia, Autoestima negativa y Total del CDI antes y después del tratamiento (Z= Z de Wilcoxon).

	CDI		
	Disforia	Autoestima	Total
Z de Wilcoxon	-2,856	-3,534	-3,688
Sig. asintótica (bilateral)	0,004	<0,001	<0,001

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: 7. Variación tras tratamiento de los distintos ítems del d2 (Z= Z de Wilcoxon).

	Intentos	Aciertos	Omisiones	Comisiones	Punt 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	<0,00<	<0,001	0,460

Salvo la variabilidad en el n° de intentos por fila entre distintas filas, y un n° 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.

4.2.Repercusión neuroendocrina en suero: Factor neuronal derivado del cerebro (BDNF).

Tabla: 7: Valores medios de BDNF en los dos grupos de estudio.

Grupo Control		Grupo TDAH			
		Pre-MFLS		Post-MFLS	
Día	Noche	Día	Noche	Día	Noche
36.36±11.62	31.78±11.92	31.96±12.57	28.4±12.5	29.43±12	26.73±12.32

BDNF= ng/ml ± desviación estándar

Como se puede observar, la concentración de BDNF es mayor en el GC que en el grupo TDAH. El MFLS induce un ligero descenso de dicha concentración, tanto en la mañana como por la noche. La concentración obtenida es mayor durante la mañana, con diferencias significativas respecto a la concentración nocturna (Fig.-4).

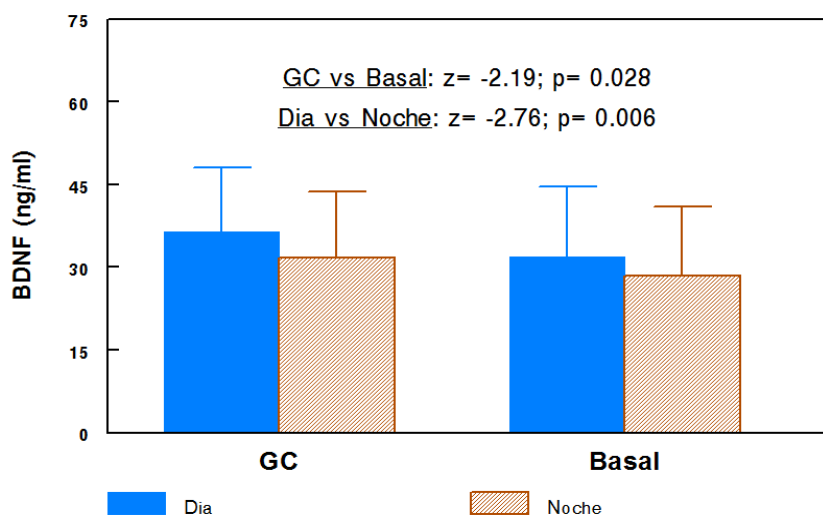


Fig.- 4. Comparación entre la concentración sérica de BDNF entre el grupo control (GC) y el grupo TDAH antes de tratamiento (basal), tanto durante la mañana (09:00 h) como en la noche (20:00 h).

El grupo control muestra una concentración de BDNF significativamente mayor ($p=0.028$) que el grupo TDAH (medición basal: antes de tratamiento). Apreciándose asimismo un predominio significativo de la concentración matutina sobre la vespertina ($p=0.006$). Las diferencias significativas permanecen inalteradas tras hacer el análisis factorial ajustando (ANCOVA) por edad y sexo.

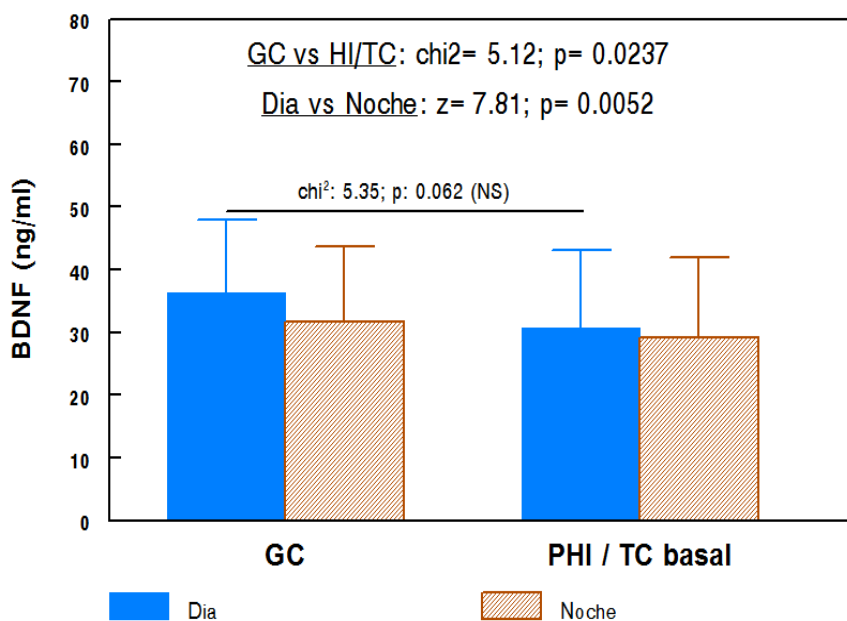


Fig.- 5. Comparación entre la concentración sérica de BDNF entre el grupo control y el subtipo predominantemente hiperactivo-/impulsivo/trastorno de conducta antes de tratamiento (PHI/TC basal) del grupo TDAH, tanto durante la mañana (09:00 h) como en la noche (20:00 h).

Comparados con el grupo control, los pacientes TDAH con predominio de síntomas de hiperactividad-impulsividad/trastorno de conducta (HI/TC) tienen una reducción de la concentración sérica matutina de BDNF en relación con el grupo control ($p=0.0237$). Esta

menor concentración matutina hace desaparecer la fluctuación diaria en el subgrupo PHI/TC, puesto que se iguala a la medida durante la noche en el grupo control. Aunque permanece la variabilidad día/noche en el conjunto de datos ($p= 0.052$), a expensas de la variabilidad del grupo control.

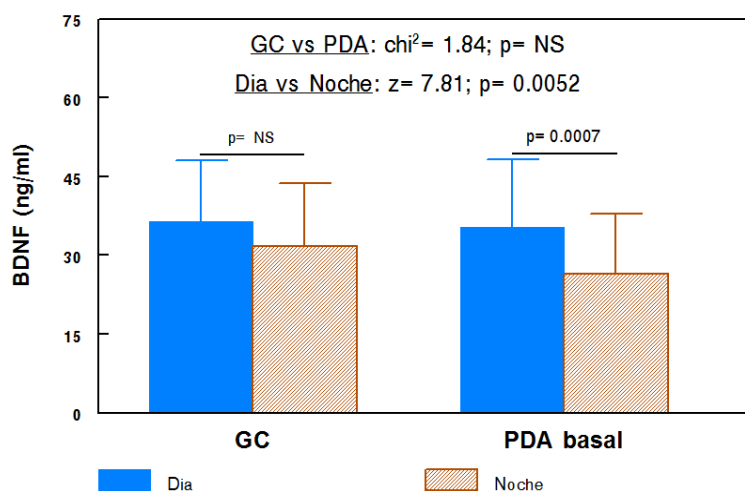


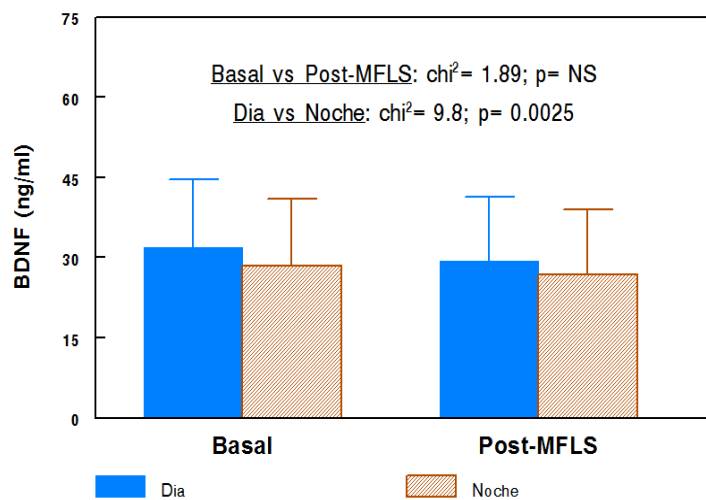
Fig.- 6. Comparación entre la concentración sérica de BDNF entre el grupo control (GC) y el grupo de pacientes TDAH con predominio déficit de atención antes del tratamiento (PDA basal), tanto durante la mañana (09:00 h) como en la noche (20:00 h).

A diferencia de lo observado en el subtipo PHI/TC, la concentración matutina de BDNF en el subtipo PDA es casi idéntica a la presente en el grupo control, siendo debida la presencia de variación entre la mañana y la noche ($p= 0.0007$) al ligero descenso (no significativo) de la concentración nocturna. En el conjunto de datos se mantiene el predominio de la concentración matutina ($p= 0.0052$).

4.2.1. Grupo TDAH: comparación antes y después del tratamiento, global y subtipos

En el conjunto del grupo TDAH, la comparación antes vs después de tratamiento, y eEn contra de lo esperado, muestra que el MFLS no incrementa la concentración la concentración de BDNF que permanece inalterada ($p= NS$) o incluso ligeramente inferior tanto en el día

como en la noche. Permanece en cambio la significación estadística de la fluctuación diaria



del BDNF ($p= 0.025$).

Fig.- 7. Comparación entre la concentración sérica de BDNF en el grupo TDAH antes de tratamiento (basal), y después de tratamiento con metilfenidato de liberación sostenida (post-MFLS) durante la mañana (09:00 h) como en la noche (20:00 h).

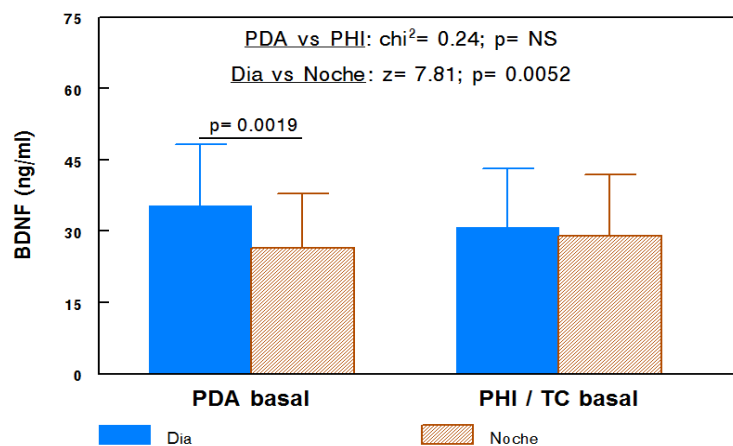


Fig.- 8. Comparación entre la concentración sérica de BDNF entre los subtipos del grupo TDAH: PDA vs PHI/TC, basal, durante la mañana (09:00 h) y en la noche (20:00 h).

La comparación directa de la concentración basal entre los dos subtipos TDAH muestra una ausencia de diferencias significativas ($\chi^2= 0.24$, $p= NS$) Probablemente, el sensiblemente menor número de pacientes con subtipo PDA, impide la observación de

diferencias estadística. Se mantiene la variabilidad diaria a expensas del subtipo PDA ($p=0.0019$). En el subtipo con PHI/TC tanto el valor medio como la desviación estándar son casi idénticos en el día y en la noche.

4.2.2. Grupo TDAH: comparación BDNF (concentración y fluctuación diaria) intra-subtipo antes y después del tratamiento

4.2.2.1. BDNF en suero en TDAH, predominio déficit de atención

Pre-MFLS		Post-MFLS	
Día	Noche	Día	Noche
35.31±12.85	26.41±11.55	26.97±10.31	25.05±10.21

BDNF= ng/ml ± desviación estándar

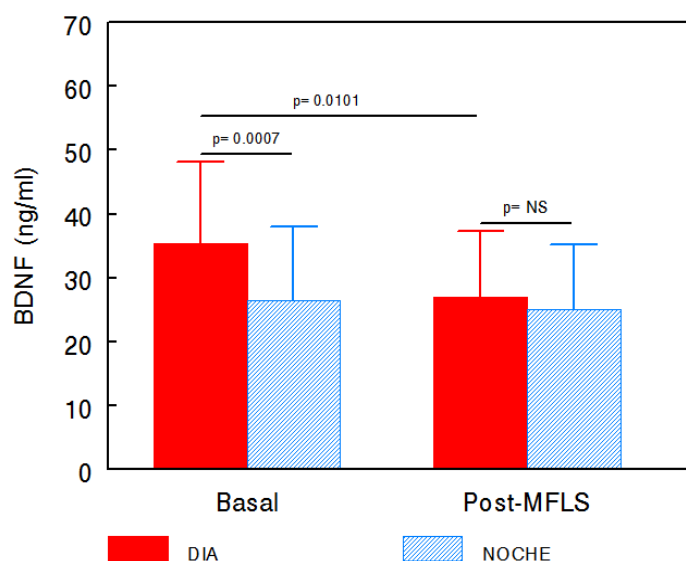


Fig.- 9. Respuesta al tratamiento crónico con metilfenidato de liberación sostenida en pacientes con TDAH predominantemente inatento (PDA).

El tratamiento con MFLS literalmente desaparece las diferencias de concentración y variabilidad del BDNF respecto al grupo HI/TC, por descenso de la concentración matutina; detectándose incluso concentraciones ligeramente inferiores a las del subtipo HI/TC y ausencia completa de variabilidad día/noche. En la Fig.- 9 queremos resaltar el distinto perfil de

concentración y variabilidad diaria del BDNF entre los dos subtipos fundamentales del TDAH. En los pacientes PDA (a pesar de que en nuestra muestra su n° es considerablemente inferior al de PHI/TC) encontramos tanto una mayor concentración como variabilidad diaria, ambas altamente significativas. La proporción de pacientes fue aprox 3 : 1 (PHI/TC : PDA).

El tratamiento con MFLS literalmente desaparecieron dichas diferencias respecto al grupo HI/TC, detectándose incluso concentraciones ligeramente inferiores.

4.2.2.2. BDNF en suero en TDAH, predominio hiperactivo-impulsivo/trastorno de conducta

Tabla: 9. Concentración sérica (ng/ml) de BDNF y respuesta al MFLS en el subtipo PHI/TC			
Pre-MFLS		Post-MFLS	
Día	Noche	Día	Noche
30.76±12.34	29.09±12.82	30.29±12.51	27.25±12.93

BDNF= ng/ml ± desviación estándar

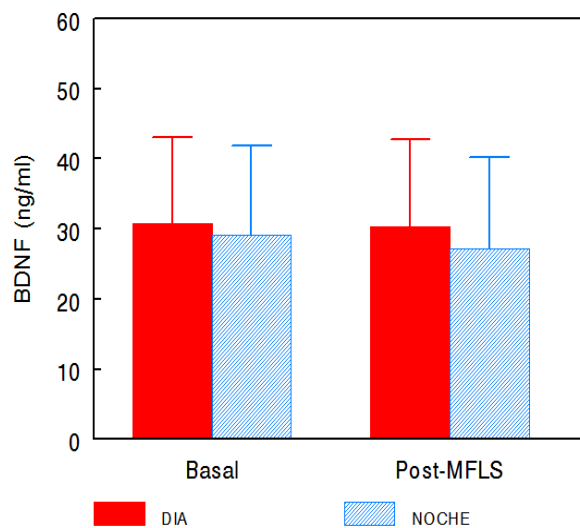


Fig.- 10. Respuesta al tratamiento crónico con metilfenidato de liberación sostenida en pacientes con TDAH predominantemente hiperactivo-impulsivo/trastorno de conducta (PHI/TC).

En cambio en el subtipo PHI/TC no ocurre ningún cambio en la concentración de BDNF tras el tratamiento crónico con MFLS.

5. DISCUSIÓN

Como un trastorno del desarrollo el TDAH debe ser visto en el contexto de lo que es apropiado para el desarrollo y debe dar cuenta de los cambios relacionados con la edad en la neurobiología de los pacientes (Nigg & Casey, 2005). Un déficit neuronal mediado genéticamente puede conducir a trastornos funcionales/ psicológicos secundarios que no derivan directamente de los insultos neuronales primarios. La fisiopatología del TDAH (Kelly et al., 2007) se teoriza en la disregulación de la actividad inhibitoria frontocortical noradrenérgica ejercida sobre las estructuras estriatales dopaminérgicas (Wiltschko et al., 2010). Los síntomas por hiperactividad predominan al comienzo de la etapa escolar, evolucionando hacia un predominio de la inatención al avanzar la pubertad-adolescencia. No obstante, solo un 30% de los TDAH son trastornos “puros”, no asociados a otras patologías o “comorbidades”. Las comorbidades se pueden englobar en dos grandes grupos: los trastornos del aprendizaje y los trastornos neuropsiquiátricos. Entre los primeros ocupan un lugar destacado los trastornos de lectoescritura. Entre los segundos, los síntomas emocionales.

Aportamos por vez primera la respuesta “basal” (fuera del horario de concentración sérica eficaz) al tratamiento con MFLS. La concentración de BDNF es menor en el conjunto de niños TDAH y permanece inalterada después del tratamiento crónico con MFLS. Son resultados en cierta medida sorprendentes, porque aunque el descenso pre-tratamiento es esperable en base a los mecanismos fisiopatológicos conocidos (Tsai, 2007), cabría esperar un incremento de la concentración sérica en respuesta a metilfenidato, puesto que como factor trófico neuronal, podría mejorar la inmadurez neuropsicológica y orgánica, comprobada esta última en estudios de RM volumétrica (el tratamiento crónico con MF induce un aumento de volumen –incremento del nº de neuronas- en distintas zonas cerebrales).

El análisis por subtipos del TDAH muestra diferencias tanto en la concentración de BDNF como en la respuesta al tratamiento. El subtipo PHI/TC presenta un descenso de la

concentración respecto del grupo control, que no se modifica en respuesta al tratamiento con MFLS. Por contra, en el subtipo PDA la tasa de BDNF es muy similar a la de los controles, y el MFLS, la disminuye hasta equipararla a la observada en el subtipo PHI/TC. Respecto a la fluctuación diaria, hay un predominio de la concentración matutina en los grupos control y PDA, y ausencia de diferencias en el grupo PHI/TC.

La depresión mayor, una de las comorbidades más frecuentemente asociada al TDAH también cursa con un descenso del BDNF. Si el descenso del BDNF en un subgrupo de pacientes con TDAH (HI/CD en nuestro caso) tiene su paralelismo en una disminución de su concentración intracerebral, especialmente en áreas mesencefálicas, este factor neurotrófico podría ser el vínculo entre el TDAH y la depresión mayor, y aportar una nueva vía para el desarrollo de fármacos para el TDAH (Tsai, 2007). No obstante, y a diferencia de lo que nuestros datos muestran en el TDAH, el tratamiento eficaz de la depresión mayor se asociaría a un incremento de BDNF. En consecuencia, el MFLS no parece intermediar el importante beneficio clínico por MFLS (84.23% de casos). O alternativamente, los distintos subtipos y/o las comorbidades del TDAH podrían tener una base neuroendocrina diferente.

Para algunos autores el subtipo TDAH inatento es una entidad diferente del TDAH hiperactivo-impulsivo. Más relacionada con el llamado “síndrome de hemisferio derecho –no dominante–” por contraposición con las funciones ejecutivas localizadas en la corteza frontoestriatal izquierda.

Nuestros datos apoyan la hipótesis de un descenso central del BDNF en el TDAH, complementaria a la hipótesis catecolaminérgica previa. Se ha propuesto que en la realización de una tarea, un mecanismo mediante el cual el BDNF regula la memoria de trabajo es el mantenimiento de la actividad neural persistente en la corteza prefrontal; junto con los sistemas de la dopamina, NMDA y GABA (Galloway et al., 2008).

La única aportación previa al respecto (Shim et al., 2008) indica, no obstante, un incremento de BDNF en niños TDAH no tratados, respecto a los controles. Esta aportación no analiza por subtipos, y por tanto desconocemos la proporción relativa entre ello, aparte de que utiliza una metodología analítica diferente. Es concordante con nuestras aportaciones en lo relativo a la mayor concentración relativa en pacientes inatentos (PDA, en nuestro caso), puesto que dichos autores una asociación directa entre la gravedad de los síntomas de inatención con la mayor concentración de BDNF. Un estudio reciente indica que la hiperactividad tiene una especificidad de género, en cuanto en experimentación animal se ha observado que ratones con carencia genética (knockouts) de BDNF, exhiben hiperactividad los machos, mientras las hembras tienen conductas depresivas (Monteggia et al., 2007). Aunque en apariencia discordantes, los datos analizados ponen de relieve la presencia de alteraciones centrales o periféricas en la concentración de BDNF específicas para el TDAH.

La función serotoninérgica también se ha implicado en la génesis de TDAH. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que los niños control exhiben una mayor concentración sérica matutina de serotonina, en comparación con el grupo TDAH, con diferencias estadísticamente significativas. Además, encontramos una variación durante el día en la concentración de serotonina, que es mayor en la mañana respecto al valor vespertino. No conocemos estudios previos en niños que evalúen la fluctuación diaria de BDNF ni de serotonina, y menos aún la posible existencia de un ritmo circadiano puesto que precisaría de repetidas determinaciones repartidas a lo largo de las 24 horas. No obstante, para la serotonina se acepta ampliamente el predominio de la concentración vespertina, puesto que la actividad física adecuada (Kohyama, 2009) y la exposición matutina a la luz del sol activan el sistema serotoninérgico. En nuestros pacientes TDAH la concentración sérica de serotonina es inferior a la del grupo control, y la fluctuación diaria es inversa, esto es, ocurre con mayor tasa vespertina aunque sin alcanzar la significación estadística. El tratamiento con MFLS no altera la concentración

matutina, que persiste baja comparada con el grupo control, pero disminuye ligeramente la concentración vespertina hasta situarse por debajo de la matutina, recuperándose una fluctuación similar (aunque de menor entidad y no significativa) a la del grupo control.

El triptófano y sus metabolitos como la serotonina y la melatonina puede regular la ingesta de alimento, la reproducción, inmunidad, la función neurológica (Molina-Carballo et al., 2007), y las respuestas anti-estrés (Muñoz-Hoyos et al., 2011). Si bien los niveles de los metabolitos de monoaminas excretados en el TDAH a menudo se correlacionan, las investigaciones indican una actividad de 5-HT anormalmente alta o más baja, mientras que para DA los niveles son generalmente más bajos de lo normal. Ambas situaciones pueden corresponder a diferentes subgrupos diagnósticos del TDAH, en las que las características de impulsividad reflejan un comportamiento de externalización o impulsividad cognitiva (Oades, 2008). Los fármacos que son capaces de modificar la concentración de dopamina (DA) o la neurotransmisión por 5-HT pueden ejercer efectos beneficiosos sobre las funciones cognitivas, aunque la mejora del trastorno motor, del estado de ánimo y de los trastornos de conducta sean los objetivos principales del tratamiento farmacológico (Olvera-Cortes et al., 2008). Varios subtipos de receptores 5-HT facilitan la liberación de DA, mientras que el receptor 5-HT_{2C} media un efecto inhibitorio de la 5-HT en la liberación de DA. La mayoría de los subtipos del receptor 5-HT sólo modulan la liberación de DA en las neuronas 5-HT y / o DA son estimuladas, pero el 5-HT_{2C} receptor media un efecto inhibitorio de la 5-HT en la liberación de DA. La mayoría de los subtipos del receptor 5-HT sólo modulan la liberación de DA cuando son estimuladas las neuronas 5-HT y / o DA, y sin embargo, el receptor 5-HT_{2C} se caracteriza por altos niveles de actividad constitutiva, inhibiendo tanto la liberación tónica como la estimulada de DA (Esposito et al., 2008).

Durante el neurodesarrollo la concentración de serotonina puede alterarse por múltiples factores, como los nutritivos (Serfaty et al., 2008), el estrés (Gollan et al., 2005),

infecciones, polimorfismos/mutaciones genéticas (Halmoy et al., 2010), y fármacos (Figuerola, 2010) como los ISRS (Daubert & Condron, 2010).

Se ha publicado la probable asociación entre una función serotoninérgica endógena baja con un elevado consumo de alcohol (Naranjo & Knoke, 2001), asociadas a un gran descenso en el consumo en alcohólicos tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que incrementan la concentración cerebral de serotonina. Por otro lado, pero íntimamente relacionado, los problemas de atención y de inhibición son comunes a los niños TDAH y a aquellos portadores de un trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF) (Autti-Ramo, 2002). En niños adoptados procedentes de Europa del este, ocurre una elevada incidencia de la asociación de un síndrome alcohólico fetal clínicamente definido con un TDAH y con el síndrome de Tourette (Fernández-Mayoralas et al., 2010). Un descenso de la neurotransmisión serotoninérgica condicionada desde la vida fetal puede ser el vínculo neuroendocrino entre ambos trastornos (Riikonen et al., 2005). En niños con TEAF, el TDAH suele ser de inicio más precoz, del subtipo inatento y asociado a patologías médicas, psiquiátricas y del desarrollo. Y puesto que estos niños no tienen únicamente un trastorno neuroquímico cerebral, sino incluso un daño estructural (por ej.; del cuerpo caloso), su respuesta a la medicación psicoestimulante estándar puede ser bastante impredecible (O'Malley & Nanson, 2002); y pueden desarrollar un perfil neuropsicológico diferente (Kooistra et al., 2010).

La deficiencia materna (gestacional) de serotonina, debida a vulnerabilidad genética, inflamación crónica, malnutrición, uso farmacológico de potentes inhibidores de la actividad de la TPH1 y TPH2 (Liu et al., 2008) u otros procesos (Bateson et al., 2004), puede predisponer al padecimiento de distintos trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo el TDAH (Sari & Zhou, 2004;Halmoy et al., 2010).

Además, la exposición al alcohol durante el desarrollo provoca anomalías sutiles en los ritmos circadianos (Sei et al., 2003)(Sher, 2004)., puesto que el núcleo supraquiasmático (NSQ) contiene la máxima densidad de terminales serotoninérgica del cerebro (Morin, 1999).

Nuestros datos sugieren que el tratamiento con MFLS induce un predominio de la concentración matutina de serotonina, cambio que va asociado a una menor puntuación en todas las subescalas de la EDAH, a menor puntuación del CDI, y a una mejor calidad del sueño; datos clínicos similares a los publicados por otros autores (Gurkan et al., 2010).

Respecto de la melatonina, el grupo TDAH presenta una oscilación diaria con mayor concentración matutina que vespertina, con diferencia que alcanza la significación estadística, antes de tratamiento. Este patrón de melatonina está presente en el grupo control. El metilfenidato induce una tendencia hacia menores concentraciones matutinas, con un incremento simultáneo de la concentración vespertina, hasta desaparecer la variabilidad diaria, aún persistiendo el predominio matutino; modificaciones podrían indicar que el MFLS induce un adelanto de la fase nocturna de secreción de melatonina. El patrón de oscilación diaria de melatonina tan similar en el grupo control respecto del grupo TDAH se podría explicar por la elevada heritabilidad de la secreción de melatonina (Hallam et al., 2006).

En el análisis por subtipos TDAH, los pacientes con PDA presentan una mayor concentración de BDNF en suero, y que en cambio los de subtipo PHI/TC presentan una mayor concentración de melatonina. En respuesta al MFLS desciende la tasa de BDNF en inatentos hasta igualarse al grupo de PHI/TC, y aunque no se modifica la concentración de melatonina, sí disminuye significativamente la excreción nocturna de su principal metabolito, 6-sulfatoxi-melatonina, menor grado de metabolización en probable relación con menores necesidades de estabilización del medio interno. Consecuentemente, el retraso de fase de melatonina no estaría relacionado con los síntomas nucleares del TDAH puesto que está

presente en el grupo control; síntomas que tampoco estarían relacionados con el retraso de la fase del sueño que se observa en un subgrupo de pacientes con TDAH.

En individuos sanos, el ritmo de melatonina está íntimamente relacionado con el ciclo sueño/vigilia (Gordijn et al., 1999); y en sujetos con insomnio primario, su concentración nocturna tiende a ser menor que en controles sanos. Al menos un 30% de los pacientes con TDAH sufren trastornos del crónicos sueño como “el retardo de fase del sueño” (Konofal et al., 2010). La melatonina se ha usado con éxito para tratar el insomnio de los niños con TDAH (Bendz & Scates, 2010) o epilepsia (Uberos et al., 2011). En una mayoría de adultos, el TDAH parece estar presidido por un trastorno de inducción del sueño típico del trastorno por retraso de la fase del sueño (TRFS) (Van Veen et al., 2010), así como en un subgrupo de niños con TDAH asociado a insomnio conciliación crónico e idiopático (van der Heijden et al., 2005). En los trastornos circadianos del sueño, como el TRFS la melatonina induce un avance de fase del ritmo sueño/vigilia (Pandi-Perumal et al., 2007). La suspensión del tratamiento habitualmente provoca una recaída en el insomnio de conciliación incluso después de varios años de uso continuado (Hoebert et al., 2009). Por otro lado, y como hemos indicado, la alteración del sueño debida a retardo de fase no es suficiente para provocar la inatención e hiperactividad del TDAH (Walters et al., 2008).

Además de la depleción de serotonina, el consumo materno de alcohol también afecta a la secreción de melatonina (Weinberg et al., 2008). Más del 50% de alcohólicos crónicos presentan una secreción muy baja de melatonina durante la noche (Schmitz et al., 1996), con una disrupción de la ratio fisiológica entre los valores nocturnos y diurnos, puesto que la mayor concentración de melatonina ocurre durante el día (Danel et al., 2009).

En nuestro estudio no hemos cuantificado la excreción diurna de melatonina (ni de su principal metabolito, 6-sulfatoxi-melatonina) pero la excreción nocturna es mayor que en el

grupo control, posiblemente indicando una mayor metabolización debido a un incremento de las necesidades fisiológicas; v.g.: depurador de radicales libres (Muñoz-Hoyos et al., 2007).

Nuestros resultados, tanto para serotonina como melatonina, están en concordancia con el concepto de desincronización (Kohyama, 2009), que implica alteraciones de los ritmos biológicos con oscilación circadiana. Como principales desencadenantes de la asincronización, se incluyen una combinación de exposición nocturna a la luz, un descenso de la secreción de melatonina, y la ausencia de exposición matutina a la luz, que impediría la sincronización normal del reloj biológico con el ciclo de 24 horas, junto con un descenso de la actividad del sistema serotoninérgico (Kohyama, 2011).

Las mutaciones del elemento modulador respondedor a adenosin monofosfato cíclico (CREM) (Maldonado et al., 1999), inducen comportamientos similares a los síntomas descritos en el TDAH. Lahti et al. (Lahti & Partonen, 2009) han documentado una mayor producción nocturna (pineal) de melatonina y distintas características de un estrés crónico, como la depleción de melatonina. Y, en modo concordante con nuestros resultados, que el tratamiento con metilfenidato en una reducida muestra de pacientes adultos con TDAH disminuye la excreción nocturna de melatonina (Lahti & Partonen, 2009). La concentración sérica de melatonina es muy similar en el grupo TDAH respecto de los controles, con una mayor excreción nocturna de 6-sulfatoxi-melatonina, quizá por un incremento de los requerimientos fisiológicos de melatonina a nivel intracelular, dadas sus propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias y de neuroprotección, además de las sedantes.

Nuestra aportación aporta posibles mecanismos complementarios que subyacen a la utilidad clínica del metilfenidato, junto al incremento sináptico de la concentración de dopamina y noradrenalina documentados en estudios de neuroimagen funcional tras el tratamiento. En un estudio de seguimiento prospectivo durante 10 años hasta el inicio de los primeros años de la juventud en sujetos con TDAH, hay evidencias acerca de que el

tratamiento estimulante disminuye el riesgo de padecer posteriormente trastornos psiquiátricos comórbidos junto a un descenso del fracaso académico (Biederman et al., 2009).

Al igual que los antidepresivos para incrementar la concentración de BDNF, uno de ellos, la agomelatina, es un agonista de receptores melatoninérgicos y antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c} (de Bodinat et al., 2010), que induce cambios neuroendocrinos similares a los aquí descritos, podría ser útil mejorando los síntomas nucleares del TDAH, los síntomas depresivos y los trastornos del sueño. El antagonismo de los receptores 5-HT_{2c} facilita la transmisión adrenérgica y dopaminérgica frontocortical (Aloyo et al., 2009). Además, junto a sus propiedades sobre la regulación del sueño, el tratamiento con melatonina puede tener propiedades neuroprotectoras (Ueda et al., 2008).

Como limitaciones de nuestro estudio debemos señalar su diseño abierto y con ausencia de aleatorización. Con un menor número de casos control que en el grupo TDAH, aunque en las comparaciones por subtipos el número de sujetos se aproxima notablemente. Como cualquier muestra recogida en un ámbito hospitalario, contiene una sobrerrepresentación de niños con trastorno de conducta. Además, muchos otros factores relevantes en el estudio de neurotransmisores no han sido analizados (Arnold et al., 2000).

Finalmente, y a modo de conclusiones, podemos indicar que:

1. El BDNF no parece mediar el efecto beneficioso del MFLS.
2. El descenso del BDNF en pacientes PHI/TC se sumaría al descenso de 5HT y al incremento de aMT.
3. Nuestros datos apoyan la hipótesis de un descenso central del BDNF en el TDAH, complementaria a la hipótesis catecolaminérgica previa.
4. Los subtipos fundamentales del TDAH con/sin trastornos comórbidos podrían tener una base neuroendocrina diferente.
5. Nuestros datos apoyan la hipótesis de un descenso central del BDNF en el TDAH, complementaria a la hipótesis catecolaminérgica previa.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clinical Science* 2006; 110:175-191.
- Aloyo VJ, Berg KA, Spampinato U, Clarke WP, Harvey JA. Current status of inverse agonism at serotonin_{2A} (5-HT_{2A}) and 5-HT_{2C} receptors. *Pharmacol Ther.* 2009; 121:160-173.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson, 2002.
- Autti-Ramo I. Foetal alcohol syndrome--a multifaceted condition. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:141-144.
- Barbacid M. Neurotrophic factors and their receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1995; 7:148-155.
- Barkley RA. Avances en el diagnóstico y la subclasificación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: qué puede pasar en el futuro respecto al DSM-V. *Rev Neurol.* 2009; 48:S101-S106.
- Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Lahr MM, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG, Sultan SE. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004; 430:419-421.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. Reviews: BDNF and memory formation and storage. *Neuroscientist* 2008; 14:147-156.
- Benz LM, Scates AC. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother.* 2010; 44:185-191.
- Bernd P. The role of neurotrophins during early development. *Gene Expr.* 2008; 14:241-250.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. *Pediatrics* 2009; 124:71-78.
- Chahbouni M, Escames G, Venegas C, Sevilla B, García JA, López LC, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Acuña-Castroviejo D. Melatonin treatment normalizes plasma pro-inflammatory cytokines and nitrosative/oxidative stress in patients suffering from Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Pineal Research* 2010; 48:282-289.
- Danel T, Cottencin O, Tisserand L, Touitou Y. Inversion of melatonin circadian rhythm in chronic alcoholic patients during withdrawal: preliminary study on seven patients. *Alcohol Alcohol* 2009; 44:42-45.
- Daubert EA, Condrón BG. Serotonin: a regulator of neuronal morphology and circuitry. *Trends Neurosci* 2010; 33:424-434.

- de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9:628-642.
- Esposito E, Di Matteo V, Di Giovanni G. Serotonin-dopamine interaction: an overview. *Prog. Brain Res.* 2008; 172:3-6.
- 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.
- Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Jaén A, Muñoz-Jareño N, Calleja Pérez B, Arroyo-González R. Fetal alcohol syndrome, Tourette syndrome, and hyperactivity in nine adopted children. *Pediatr Neurol* 2010; 43:110-116.
- Figuroa R. Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav. Pediatr.* 2010; 31:641-648.
- Gollan JK, Lee R, Coccaro EF. Developmental psychopathology and neurobiology of aggression. *Dev Psychopathol.* 2005; 17:1151-1171.
- Gordijn MC, Beersma DG, Korte HJ, van den Hoofdakker RH. Effects of light exposure and sleep displacement on dim light melatonin onset. *J Sleep Res* 1999; 8:163-174.
- Gurkan K, Bilgic A, Turkoglu S, Kilic BG, Aysev A, Uslu R. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms and quality of life in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) during three-month methylphenidate treatment. *Journal of Psychopharmacology* 2010; 24:1810-1818.
- Hallam KT, Olver JS, Chambers V, Begg DP, McGrath C, Norman TR. The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:867-875.
- Halmoy A, Johansson S, Winge I, McKinney JA, Knappskog PM, Haavik J. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in offspring of mothers with impaired serotonin production. *Arch Gen. Psychiatry.* 2010; 67:1033-1043.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009; 47:1-7.
- Iughetti L, Casarosa E, Predieri B, Patianna V, Luisi S. Plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in children and adolescents. *Neuropeptides.* 2011; 45:205-211.
- Jain M, Palacio LG, Castellanos FX, Palacio JD, Pineda D, Restrepo MI, Muñoz JF, Lopera F, Wallis D, Berg K, Bailey-Wilson JE, Arcos-Burgos M, Muenke M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbid Disruptive Behavior Disorders: evidence of pleiotropy and new susceptibility loci. *Biol. Psychiatry* 2007; 61:1329-1339.
- Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T, Shigemi H, Miyazaki N, Ito H, Kumagai T, Tsuzuki M, Shigemi K, Yoshida F, Nakayama A. Age-related changes in BDNF protein levels in human

- serum: differences between autism cases and normal controls. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2007; 25:367-372.
- Kelly AM, Margulies DS, Castellanos FX. Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr.Psychiatry Rep.* 2007; 9:401-407.
- Kohyama J. A newly proposed disease condition produced by light exposure during night: asynchronization. *Brain Dev* 2009; 31:255-273.
- Kohyama J. Sleep health and asynchronization. *Brain Dev* 2011; 33:252-259.
- Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med* 2010; 11:652-658.
- Kooistra L, Crawford S, Gibbard B, Ramage B, Kaplan BJ. Differentiating attention deficits in children with fetal alcohol spectrum disorder or attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:205-211.
- Lahti TA, Partonen T. CREM mutations and ADHD symptoms. *Medical Hypotheses* 2009; 72:544-545.
- Lewin GR, Barde YA. Physiology of the Neurotrophins. *Annual Review of Neuroscience* 1996; 19:289-317.
- Liu Q, Yang Q, Sun W, Vogel P, Heydorn W, Yu XQ, Hu Z, Yu W, Jonas B, Pineda R, Calderon-Gay V, Germann M, O'Neill E, Brommage R, Cullinan E, Platt K, Wilson A, Powell D, Sands A, Zambrowicz B, Shi ZC. Discovery and characterization of novel tryptophan hydroxylase inhibitors that selectively inhibit serotonin synthesis in the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Exp.Ther.* 2008; 325:47-55.
- Maldonado R, Smadja C, Mazzucchelli C, Sassone-Corsi P. Altered emotional and locomotor responses in mice deficient in the transcription factor CREM. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1999; 96:14094-14099.
- Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Uberos-Fernández J, Moreno-Madrid F, Acuña-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics* 2007; 38:122-125.
- Morin LP. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity. *Ann.Med* 1999; 31:12-33.
- Muñoz-Hoyos A, Bonillo-Perales A, Avila-Villegas R, González-Ripoll Garzón M, Uberos-Fernández J, Florido-Navío J, Molina-Carballo A. Levels of melatonin in the first week of life: its relationship with the antioxidant response in the perinatal period. *Neonatology* 2007; 92:209-216.
- Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Augustin-Morales MC, Contreras-Chova F, Naranjo-Gómez A, Justicia-Martínez F, Uberos-Fernández J. Psychological dwarfism: Psychopathological and putative neuroendocrine markers. *Psychiatric Research* 2011; 188:96-101.
- Naranjo CA, Knoke DM. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *J Clin.Psychiatry* 2001; 62 Suppl 20:18-25.

- Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol.* 2005; 17:785-806.
- O'Malley KD, Nanson J. Clinical implications of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Can.J Psychiatry* 2002; 47:349-354.
- Oades RD. Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prog.Brain Res.* 2008; 172:543-565.
- Olvera-Cortes ME, Anguiano-Rodriguez P, Lopez-Vazquez MA, Alfaro JM. Serotonin/dopamine interaction in learning. *Prog.Brain Res* 2008; 172:567-602.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. *CNS.Drugs* 2007; 21:995-1018.
- Power TJ, Costigan TE, Eiraldi RB, Leff SS. Variations in anxiety and depression as a function of ADHD subtypes defined by DSM-IV: do subtype differences exist or not? *J Abnorm.Child Psychol.* 2004; 32:27-37.
- Riikonen RS, Nokelainen P, Valkonen K, Kolehmainen AI, Kumpulainen KI, Kononen M, Vanninen RL, Kuikka JT. 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* 2005; 57:1565-1572.
- Sánchez CR, 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.
- Sari Y, Zhou FC. Prenatal alcohol exposure causes long-term serotonin neuron deficit in mice. *Alcohol Clin.Exp.Res* 2004; 28:941-948.
- Schmitz MM, Sepandj A, Pichler PM, Rudas S. Disrupted melatonin-secretion during alcohol withdrawal. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry* 1996; 20:983-995.
- Sei H, Sakata-Haga H, Ohta K, Sawada K, Morita Y, Fukui Y. Prenatal exposure to alcohol alters the light response in postnatal circadian rhythm. *Brain Res* 2003; 987:131-134.
- Serfaty CA, Oliveira-Silva P, Faria Melibeu AC, Campello-Costa P. Nutritional tryptophan restriction and the role of serotonin in development and plasticity of central visual connections. *Neuroimmunomodulation.* 2008; 15:170-175.
- Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ, Jeong HY, Lee BH, Lee HJ, Kim YK. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry.* 2008; 32:1824-1828.
- Spedding M, Gressens P. Neurotrophins and cytokines in neuronal plasticity. *Novartis Foundation symposium* 2008; 289.
- Taylor E. Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav.Brain Res* 1998; 94:11-24.
- Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science.* 1995; 270:593-598.

- Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses*. 2007; 68:896-899.
- Uberos J, Augustin-Morales MC, Molina-Carballo A, Florido-Navío J, Narbona-López E, Muñoz-Hoyos A. Normalization of the sleep-wake pattern and aMT and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin for children with severe epilepsy. *Journal of Pineal Research* 2011; 50:192-196.
- Ueda S, Sakakibara S, Kadowaki T, Naitoh T, Hirata K, Yoshimoto K. Chronic treatment with melatonin attenuates serotonergic degeneration in the striatum and olfactory tubercle of zitter mutant rats. *Neurosci Lett*. 2008; 448:212-216.
- van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol.Int*. 2005; 22:559-570.
- Van Veen MM, Kooij JJ, Boonstra AM, Gordijn MC, Van Someren EJ. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol.Psychiatry* 2010; 67:1091-1096.
- Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, Chandrashekariah R, Konofal E. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders. *J Clin.Sleep Med* 2008; 4:591-600.
- Weinberg J, Sliwowska JH, Lan N, Hellems KG. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *J Neuroendocrinol*. 2008; 20:470-488.
- Wiltschko AB, Pettibone JR, Berke JD. Opposite Effects of Stimulant and Antipsychotic Drugs on Striatal Fast-Spiking Interneurons. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:1261-1270.