



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

Facultad de Psicología

Grado en Psicología

Trabajo de Fin de Grado

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA RELACIÓN ENTRE METILFENIDATO Y CAFEÍNA EN PACIENTES CON TDAH

Presentado por: Samuel Ruiz Ramírez

Tutor/a: María José Jorqués Infante

Valencia, a 1 de Julio de 2020

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA RELACIÓN ENTRE METILFENIDATO Y CAFEÍNA EN PACIENTES CON TDAH

Trabajo Final de Grado presentado por: **Samuel Ruiz Ramírez**

bajo la dirección de: **Dra. María José Jorques Infante**

Universidad Católica de Valencia, San Vicente Mártir

Facultad de Psicología

Sede Padre Jofré – 46100, Burjasot

Resumen

Introducción: La población clínica de TDAH ha aumentado en los últimos años, hoy día ocupa una gran parte de la población adolescente e infantil lo que sitúa al TDAH en el ranking de las psicopatologías más diagnosticadas. Existen numerosos fármacos que ayudan a paliar los aspectos más incapacitantes de la enfermedad y, con ayuda de la psicoterapia, pueden llegarse a conseguir grandes cambios de forma permanente, sin embargo, los fármacos de primera elección no están disponibles para algunos pacientes debido a que su perfil psicopatológico les hace más sensibles a las medicaciones derivadas de la anfetamina; por lo que es importante conocer otros tipos de medicaciones que sean capaces de otorgar al paciente los efectos terapéuticos deseados. En el presente trabajo se realiza una revisión de la literatura científica actual y pasada en busca de similitudes y diferencias entre el metilfenidato y la cafeína para proponer a la misma como una posible terapia alternativa para el tratamiento del TDAH.

Metodología: Para la búsqueda de artículos científicos se hizo uso de las bases de datos *Pubmed*, *EBSCO* y *wos*, y otras fuentes documentales de interés como manuales y *Google Académico* de antes y después del año 2000 recogiendo así, antiguas y nuevas perspectivas en las investigaciones seleccionadas. Se excluyeron aquellos artículos que no incluyesen una muestra representativa de algunos aspectos incapacitantes del TDAH.

Resultados: se seleccionan un total de 7 artículos de los que se desprende que la cafeína, pese a no ser tan potente como el metilfenidato, también ofrece resultados terapéuticos significativos.

Conclusión: investigar nuevos tratamientos para el TDAH es crucial para mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes que no pueden seguir un hilo terapéutico normotípico. El número de artículos encontrados ha sido escaso por lo que será necesario una mayor investigación en el campo.

Palabras clave: “metilfenidato”, “cafeína”, “TDAH”, “neurofeedback”, “atención”

Abstract

Introduction: The clinical population of ADHD has increased in recent years, today it occupies a large part of the child's and adolescent population which places ADHD in the ranking of the most diagnosed psychopathologies. There are numerous drugs that help alleviate the most disabling aspects of the disease and, with the help of psychotherapy, great changes can be achieved on a permanent basis, however, first-choice drugs are not available to some patients because their psychopathological profile makes them more sensitive to amphetamine-derived medications; so it is important to know other types of medications that are able to give the patient the desired therapeutic effects. In this work a review of the current and past scientific literature is carried out in search of similarities and differences of methylphenidate and caffeine to propose to it as a possible alternative therapy for the treatment of ADHD. **Methodology:** For the search of scientific articles, the Pubmed, EBSCO and WoS databases were used, and other documentary sources of interest such as manuals and Google Academics before and after the year 2000 collecting, new perspectives on selected research. Excluded articles that did not include a representative sample of some disabling aspects of ADHD. **Results:** A total of 7 items are selected from which it is apparent that caffeine, although not as potent as methylphenidate, also offers significant therapeutic results. **Conclusion:** Researching new treatments for ADHD is crucial to improving the quality of life of those patients who can't follow a normotypic therapeutic thread. The number of items found has been scarce so further research in the field will be needed.

Keywords: "methylphenidate", "caffeine", "ADHD", "neurofeedback", "attention"

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
1. Definición de TDAH	1
1.1 Evolución del Término	1
1.2 Comorbilidades	2
1.3 Aspectos Biológicos del TDAH	3
1.4 Problemas de Sueño en TDAH	8
1.5 Tratamiento del TDAH	9
2. Definición de Cafeína	10
2.1 Aspectos Biológicos de la Cafeína	11
II. METODOLOGÍA	12
Palabras clave	12
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	13
III. RESULTADOS	16
IV. DISCUSIÓN	19
Conclusiones	22
Referencias Bibliográficas	27
Anexos	28

Lista de abreviaturas

<i>Abreviatura</i>	<i>Significado</i>
TDAH	Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad
APA	American Psychological Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TND	Trastorno Negativista Desafiante
TLP	Trastorno Límite de la Personalidad
TUS	Trastorno Uso de Sustancias
FE	Función Ejecutiva
MG	Materia Gris
CCA	Córtex Cingulado Anterior
DT	Desarrollo Típico
CPFm	Córtex Prefrontal medial
CPFdl	Córtex Prefrontal dorsolateral
MB	Materia Blanca
LC	Locus Coeruleus
NA	Noradrenalina
MAO-A	Monoaminoxidasa A
DBH	Betahidroxilasa
PNMT	Feniletanolamina N-metiltransferasa
COMT	Catecol O-metiltransferasa
HAm	Habénula Medial
Mn	Manganeso
BPA	Bisfenol A
PLP	Potenciación a Largo Plazo
ABL	Amígdala Basolateral
FNDC	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
PSN	Polimorfismo de un Solo Nucleótido
DA	Dopamina
TC	Trastorno de Conducta
Pb	Plomo
MTD	Metilfenidato
ATV	Área Tegmental Ventral

SNC	Sistema Nervioso Central
NAc	Núcleo Accumbens
ATX	Atomoxetina
CPM	Córtex Premotor
CF	Circunvolución Frontal
TAE	Trastorno Afectivo Estacional
ANF	Anfetamina



I. INTRODUCCIÓN

1. Definición del TDAH

El trastorno por déficit de atención es un trastorno del neurodesarrollo que se manifiesta en la infancia, es caracterizado por un patrón persistente de inatención o hiperactividad del cual se desprenden tres subtipos: 314.00 (F90.0) Presentación predominante con falta de atención, 314.01 (F90.1) Presentación predominante hiperactiva/impulsiva y 314.01 (F90.2) Presentación combinada. (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013).

El TDAH es uno de los trastornos mentales con mayor prevalencia en la infancia, se estima que entre el 5% y el 10% de la población padece este trastorno (Frodl T y Skokauskas, 2011) y de esos casos entre el 50% y el 80% persiste hasta la edad adulta por lo que entre el 3% y 4% de los adultos padecen TDAH (Kessler et al., 2005).

1.1 Evolución del Término

Pese a que el trastorno por déficit de atención realizó su primera aparición oficial en 1845 en un libro llamado *Struwwelpeter* redactado por el médico alemán Heinrich Hoffman (Hoffman, 1845) ya en la cultura anglosajona se pueden encontrar referencias de alteraciones conductuales que cursan con problemas atencionales en niños de la mano de autores como Crichton en 1798 (Navarro González y García-Villamizar, 2010).

En 1908 el catedrático español Augusto Vidal Perera cambia el sentido de los trastornos de la conducta al abordar los mismos como una enfermedad e instando a maestros y pedagogos a no castigar a los alumnos que tuviesen la presentación clásica de la enfermedad (Vidal Parera, 1908; Fernandes, Blanco y Vázquez-Justo, 2017). En 1934 Hohman, Khan y Cohen confirman las observaciones de Still y Perera en pacientes con daño cerebral sobrevenido por lo que el cuadro clínico pasó a llamarse síndrome de Impulsividad orgánica (Lorente et al., 1997). Clements y Peters en 1962 añaden otros síntomas descubiertos como fracaso escolar, labilidad emocional y agresividad (Clements, 1966).

En 1968 la APA elimina la hiperactividad de las lesiones cerebrales estableciendo la reacción hiperkinética de la infancia. La Dra. Douglas en 1970 impulsó el término TDAH, tras su impulso la APA aceptó el término impulsado por la Dra. Douglas y en 1980 introduce el trastorno por déficit de atención con y sin hiperactividad en el DSM-III. La OMS propone en la CIE-10 el término hiperkinético; dos años después, en 1994 la APA incluye en el DSM-IV los tres subtipos que se mantienen, hoy día, en el DSM-5 (Douglas, 1983; Douglas, 1989).

1.2 Comorbilidades

En contextos clínicos la presentación del TDAH puede darse junto a otras patologías y trastornos como TND cuando el TDAH se da en su variante combinada, esto ocurre en la mitad de los casos que son diagnosticados y en cerca de una cuarta parte de los niños y adolescentes con presentación predominantemente inatenta. (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013).

Stepp, Burke, Hipwell y Loeber (2012) partiendo de la teoría biosocial de Crowell hallaron que, si se da TDAH y TND a los 8 años el paciente puede desarrollar TLP a la edad de 14 años, además, la severidad del TDAH en niñas de 8 años predijo la severidad del TLP a los 14 años. Anteriormente, ningún estudio había dado con esta correlación debido a que todos los estudios suelen centrarse en las comorbilidades dadas por pacientes con TDAH varones y no por mujeres (Stepp, Burke, Hipwell y Loeber, 2012).

Investigaciones muestran correlaciones entre entornos socioeconómicos desfavorables y TC (Fontaine, 2009); en estudios posteriores se observaron asociaciones prospectivas entre entornos familiares disfuncionales, pobreza y TLP (Cohen, 2018) por lo que la identificación de TDAH, TND y entornos disfuncionales familiares y su posterior intervención podrían prevenir las formas más graves de TLP e incluso evitarlo.

Los estudios de Lieb, Zanarini, Schmahl, Linehan y Bohus (2004) sugieren que las interacciones anteriormente explicadas podrían tener mecanismos neurobiológicos subyacentes comunes, esta hipótesis fue confirmada por los estudios de Lampe, Konrad, Kroener, Kunert y Herpertz (2007) que encontraron disfunciones en regiones frontolímbicas compartidas entre el TDAH, algunos trastornos de la conducta como el TND y el TLP subrayando el papel de los lóbulos frontales en la autorregulación, impulsividad y desinhibición ligadas a la agresividad.

Parece que el TND se establece como eje central para el posterior desarrollo de TLP, pero si se concibe el TDAH como el primer eslabón de la cadena, la impulsividad, los problemas atencionales y la baja tolerancia a la frustración pueden dar como resultado altos niveles de ansiedad y de desmoralización que son manifestados prematuramente lo que deriva en posteriores problemas internalizantes y al desarrollo del TND (Galán, Wang, Shaw y Forbes, 2019).

El TUS presenta una alta comorbilidad con el TDAH en aquellos individuos que no reciben tratamientos a edades tempranas debido a que la medicación actúa de forma profiláctica ante el desarrollo del TUS (Bisgaard y Steinhausen, 2013; Dalsgard, Mortensen, Frydenberg y Thomsen, 2014). La característica esencial del TUS es la asociación de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que la persona continúa consumiendo la sustancia a pesar de los problemas significativos relacionados con dicha sustancia, además, la aparición del TUS suele presentar comorbilidad ante otros trastornos por lo que su aparición suele ser indicativo de rasgos patológicos de la personalidad o trastornos subyacentes e interferir en su gravedad, diagnóstico y tratamiento (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013).

1.3 Aspectos Biológicos del TDAH

El TDAH ha sido relacionado con anomalías en el volumen de los lóbulos frontales por lo que las FEs están gravemente afectadas en la presentación psicopatológica del trastorno (Castellanos et al., 2002). Tareas como la autorregulación y la metacognición están deterioradas (Demir, 2019) lo que actúa como predictor del fracaso escolar (Vulkman y Licardo, 2009).

En la actualidad se conoce más sobre en qué vías corticales descansa el funcionamiento de las FEs; la red cíngulo-opercular y la red frontoparietal son coactivadas cuando se exige a sujetos tareas relacionadas con las FEs (Engelhardt, Harden, Tucker-Drob, y Church, 2018). La red cíngulo-opercular se ocupa principalmente del procesamiento rápido de las palabras (Vaden et al., 2013) mientras que la red frontoparietal orquesta los mecanismos subyacentes a las FEs ya que las regiones fronto-lateral y la dorsal están conectadas y se activan cuando se requiere que el sujeto realice tareas vinculadas al control atencional, realización de planes, estrategias y a la inhibición de las respuestas (Reiter, 2017).

El dimorfismo sexual presente en el TDAH podría ocasionar varias expresiones fenotípicas de la patología; las niñas con TDAH tienen mayores índices de MG en el CCA ventral en comparación con las chicas con DT (Villemonteix, 2015) lo que provoca síntomas internalizantes como excesiva negatividad y preocupación (Dina, Cottone y McCabe, 2019). Las niñas suelen presentar mayores déficits en FE debido a anomalías anatómicas en áreas como el CPFm y CPFdl, dichas áreas están relacionadas con la planificación de las tareas y regulación emocional (Lahey et al., 2007).

Los niños con TDAH presentan menores índices de MG en el CCA en comparación con los niños de DT (Villemonteix, 2015) lo que ha sido relacionado con síntomas externalizantes como la agresión (Boes, Tranel, Anderson y Nopoulos, 2008), estos hallazgos explican las comorbilidades de TDAH y TND en niños (véase tabla 1). Problemas asociados al TDAH en niños como la hiperactividad son explicados por las anomalías del CPM (Cole, Mostofsky, Larson, Denckla, y Mahone, 2008) junto con un menor volumen en la amígdala (Frodl, Stauber y Schaaff, 2010). Los dimorfismos en la presentación del TDAH aparecen en la infancia por lo que el seguimiento académico del sujeto es vital (Lenroot, 2007; Dina, Cottone y McCabe, 2019).

Ciertas anomalías en los índices de MG en CCA persisten durante la edad adulta (Amicoa, Stauber, Koutsouleris y Frodl, 2011) así como disfunciones en la CF superior, medial e inferior encargadas de tareas como la inhibición conductual, memoria de trabajo y planificación motora (McCarthy, Skokauskas y Frodl, 2013).

En un reciente metaanálisis transversal, Hoogman et al., (2017) estudió una muestra de 3242 pacientes no medicados repartida entre 1713 casos y 1529 controles representativa de tres rangos de edad; 14 años o menos, adolescentes de entre 15-21 años y adultos de 22 años o más. El estudio halló reducciones de volumen en el núcleo accumbens, amígdala, hipocampo hallándose las reducciones más significativas en caudado y putamen. No obstante, los mayores volúmenes en las anteriores estructuras se alcanzan en los grupos de mayor edad por lo que las diferencias sustanciales en el volumen cerebral se observan con mayor claridad en los niños con TDAH en comparación con los controles ya que en los adultos, aunque existen diferencias, éstas no son significativas por lo que el TDAH alcanza su etapa más incapacitante a edades tempranas por ello su detección temprana es fundamental (véase tabla 2).

En otro metaanálisis sobre potenciales evocados Kaiser et al., (2020) obtuvo resultados que indican que los individuos con TDAH muestran en promedio menores

amplitudes Cue-P300, mayores latencias Go-P300, menores amplitudes NoGo-P300, mayores latencias NoGo-P300 en comparación con los sujetos que no tienen TDAH además de un almacén de memoria visual a corto plazo menor que los controles sanos (Wiegand, 2016). Estos hallazgos indican déficits centrales en etapas posteriores de procesamiento cognitivo de orden superior y podrían representar posibles biomarcadores del TDAH (Kaiser et al., 2020).

Estudios tractográficos destacan anomalías en las regiones cerebrales frontal, estriada y cerebelosa, esta última localizada en el vermix cerebeloso (Hong et al., 2013; Zeeuw, Mandl y Durston, 2010; Silk, Vance, Rinehart, Bradshaw y Cunnington, 2008). Van Ewijk et al., (2012) identificó en su estudio cinco grupos en los que clasificó las diferentes vías afectadas en pacientes con TDAH, corona radiata anterior derecha (con fibras del fascículo longitudinal superior), MB cerebelosa izquierda, cápsula interna derecha e izquierda y fórceps menores derechos además del fascículo longitudinal superior (Silk, Vance, Rinehart, Bradshaw y Cunnington, 2009) por lo que se concluyó que el TDAH comparte una fisiopatología cerebral similar a algunas leucoencefalopatías.

Los pacientes con TDAH presentan un menor número de subredes frontoestriatales incluyendo regiones bilaterales inferiores, medias y orbitofrontales además de regiones precentrales, el giro temporal superior, el giro supramarginal, cíngulo y putamen. Presentan vías demasiado largas por lo que no hay una optimización a nivel topológico de la red neural por lo que la comunicación entre las distintas regiones es ineficiente (Beare et al., 2017; Sidlauskaitea et al., 2015; Cao, 2013).

Los sistemas de neurotransmisión están afectados en el TDAH. La noradrenalina es un neurotransmisor producido en el LC, esta estructura posee afinidades a la CPF (Caballero y Nahata, 2003); la reducción en la liberación de NA por parte del LC supondría déficits como baja concentración, incremento de la actividad motora y menor autocontrol (Hawi et al., 2012). Los estudios realizados por Brookes et al., (2006) demuestran una correlación entre el transportador de la NA, el SLC6A2 (NET1), los receptores adrenérgicos ADRA1A, ADRB2 y la monoaminooxidasa A (MAO-A), concretamente, el SLC6A2 presenta dos haplotipos relacionados con el TDAH, el primero relacionado con PSN hallados en las regiones rs36009, rs1800887, rs8049681, rs2242447 y rs9930182; el segundo haplotipo está localizado en rs3785157, rs5568, rs8047672, rs5569 y rs36009 (Hawi et al., 2012; Kim et al., 2008).

En cuanto al gen ADRA1B codifica los receptores $\alpha 1B$ y sin estos receptores los efectos de la cocaína, d-anfetamina y morfina se ven drásticamente reducidos (Drouin et al., 2002) por lo que la estimulación de estos receptores es vital para incrementar el arousal y mejorar los síntomas atencionales. Otros receptores como ADRA2A and ADRA2C también han sido relacionados con el TDAH (Hawi et al., 2012).

Se encuentran anomalías en diversos receptores y genes dopaminérgicos; el receptor D2 codificado en el gen DRD2, D4 (DRD4), D5 (DRD5), el transportador de dopamina (DAT1), la enzima DBH, la PNMT y COMT son algunas de las alteraciones funcionales encontradas. (Comings et al., 2000; Bonvicini, Faraone y Scassellati, 2016). Un reciente estudio realizado por Arfuso, Salas, Castellanos y Roy (2019) relaciona la conectividad de la HAM y la motivación.

Algunos neurotóxicos pueden provocar el cuadro clínico del TDAH; el Manganese ocasiona alteraciones en D1, D2, y DAT en la corteza prefrontal, núcleo accumbens y el estriado dorsal a una dosis de 50 mg Mn/kg/día, en los estudios realizados con Mn se observaron problemas relacionados con conductas de FE tales como la impulsividad, hiperreactividad y flexibilidad cognitiva (McDougall et al., 2008; Kern, Stanwood y Smith, 2010).

El Bisfenol A ha sido asociado a la sintomatología característica expresada en el TDAH, estas asociaciones son más fuertes en niños que en niñas (Tewar et al., 2016). El BPA se encuentra en el interior de las latas de alimentos, bebidas y algunos recipientes de plástico duro para alimentos los cuales están marcados con el número “7” o “PC” en biberones y botellas para deportistas, plásticos elásticos para envolver alimentos o empaquetar comida, algunos recibos como los de cajas registradoras y pompas de gasolina (Biedermann, Tschudin y Grob, 2010; National Institute of Environmental Health Sciences.24/04/2020. www.hhs.gov/safety/bpa/;). La exposición perinatal de BPA afecta al desarrollo de los sistemas GABAérgico y dopaminérgico; La reducción de la inhibición GABAérgica en la vía de la córtex-ABL induce la hiperexcitabilidad de las neuronas basolaterales lo que facilita la LTP dependiente de NMDAR en ratas expuestas a BPA (Zhou et al., 2011); La facilitación de la LTP en la vía del cortex-ABL está involucrada en el estrés (Vouimba et al., 2004) y adicción a las drogas (Pu et al., 2002).

Investigaciones han encontrado alteraciones en los sistemas serotoninérgicos, concretamente en el 5-HTTLPR considerada una región polimórfica del SERT y que ha sido vinculada a la expresión fenotípica del TDAH (Manor et al., 2001). Otras

asociaciones de genes menos comunes y aún en investigación son el gen BDNF (Sánchez-Mora et al., 2010) y el CDH13 (Mavroconstantil, Johansson, Winge, Knappskog y Haavik, 2013).

Los trastornos mentales se definen en relación con las normas y valores culturales, sociales y familiares; la cultura proporciona marcos interpretativos que dan forma a la experiencia y expresión de los síntomas, signos y comportamientos que constituyen criterios para el diagnóstico (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013). En 1993 Hartman formuló una teoría conocida como “Hunter-Farmer theory” en la que proponía que los pacientes con TDAH poseían una mutación en genes como DAT, DBH, DRD1, DRD2, DRD4, DRD5, SERT, HTR1B, NET1 y SNAP-25 (Khan y Faraone, 2006) poseían habilidades superiores para la caza y defensa territorial y una respuesta más rápida ante el peligro.

Estas mutaciones se conservaron filogenéticamente consolidándose el perfil del cazador. Un cambio de necesidades por parte de la sociedad para tareas relacionadas con la atención sostenida y configuración de planes adquieren gran importancia por lo que las personas que presentaban la ventaja filogenética del “cazador” la pierden y se convierten en individuos mal adaptados por lo que la ventaja pasa a los “granjeros” que presentan genotipos dados a tareas de alto rendimiento en FE (adriani et al., 2011).

La perspectiva de Hartman fue confirmada por los experimentos de Eisenberg et al., (2008) los cuales encontraron dos polimorfismos en los hombres de una tribu del norte de Kenya llamada Ariaal, el polimorfismo DRD4/48BP y el DRD4/7R; el último de ellos confería a los individuos portadores niveles de impulsividad elevados, búsqueda de novedad, agresión, violencia e hiperactividad además de preferencia por estilos de vida nómada (adriani et al., 2011).

1.4 Problemas de Sueño en TDAH

Los problemas relacionados con el sueño son característicos del TDAH, alrededor de un 54% de los niños diagnosticados con TDAH reportan problemas con el sueño, en adultos más del 83% (Baird y Louise, 2011) ya que la corteza frontal es esencial para algunos procesos del sueño (Kirov et al., 2004). Investigaciones vinculan algunos pacientes con síntomas predominantes de inatención e hiperactividad con problemas como la apnea obstructiva y con ronquidos (Lim et al., 2008), el TDAH también ha sido asociado con el movimiento periódico de las extremidades y síndrome

de piernas inquietas (Baird y Louise, 2011), en otros estudios estos movimientos han sido asociados a la falta de DA en los receptores D2 lo que es fácilmente tratado con agonistas dopaminérgicos (Walter et al., 2000).

Junto a la patología se han hallado PSN en la sección rs1801260 del gen CLOCK asociado a cronotipos de preferencia nocturna (Baird y Louise, 2011) por ello los pacientes suelen presentar síndrome de fase retardada (Coogan y McGowan, 2016). Deficiencias en niveles de melatonina han sido asociadas con la gravedad del TC en niños con TDAH (Paclt et al., 2011). Otros estudios postulan perturbaciones en el ritmo de la melatonina lo que llevar a alteraciones de ritmo circadiano, temperatura y frecuencia cardíaca (Baird y Louise, 2011). Además, se ha demostrado una asociación entre el tamaño anatómico de la glándula pineal en una muestra de 74 adultos y TDAH (Bumb et al., 2016). En algunos casos el TAE puede darse conjuntamente al TDAH (Amons et al., 2006). Otros sistemas como aquellos relacionados con el cortisol están afectados lo que conlleva una respuesta deficiente del mismo (Lackschewitz et al., 2008).

Neurotóxicos como el Plomo pueden afectar a los ritmos circadianos, se ha demostrado que la exposición a valores considerados como seguros en momentos perinatales y neonatales producen desregulaciones de la enzima GSK-3B que se encarga de regular dos de los clock genes más importantes el TIMELESS y el PERIOD (Gassowska et al., 2016), este mecanismo de acción también fue descubierto en el litio (Padiath, Paranjpe, Jain y Sharma, 2005).

1.5 Tratamiento del TDAH

El TDAH es un trastorno que puede ser abordado desde múltiples perspectivas, desde la psicoterapia y el tratamiento farmacológico hasta terapias de neuroeducación. Los psicoestimulantes como el metilfenidato, dextroanfetamina y las sales de anfetamina mezcladas son consideradas las primeras líneas de tratamiento, otros medicamentos como los antidepresivos tricíclicos y el bupropión también son utilizados (Gibson, Bettinger, Patel y Crismon, 2006). El psicoestimulante que suele ser recetado como primera opción es el MTD que actúa como agonista dopaminérgico inhibiendo la recaptación de catecolaminas en el ATV y LC (Karim, Reyes-Vazquez y Dafny, 2017).

El MTD tiene una estructura molecular similar a la cocaína y a la anfetamina, además comparten mecanismos de acción similares lo que explica su uso recreativo (Calipari et al., 2014). Las tres sustancias actúan en la vía mesolímbica, este sistema participa en la sensibilización y tolerancia de los psicofármacos y drogas que actúan en el SNC, además es el principal sistema de refuerzo del cerebro (Yang, 2006; Jones y Dafny, 2014). En el ATV y NAc se encuentran receptores dopaminérgicos D1 y D2 encargados de la excitación y la inhibición respectivamente; la exposición crónica causa sensibilización y tolerancia a la droga según aumenta la expresión de los receptores D1 o D2; además también se encuentran sobreexpresados factores de transcripción como el Δ FosB asociado a la sensibilización y cAMP (CREB) asociado a la tolerancia, estos hallazgos ocurren de forma independiente a la dosis de MTD administrada (Broussard, Reyes-Vazquez y Dafny, 2019).

Debido al potencial adictivo de MTD se han introducido otros psicofármacos que han demostrado grandes efectos terapéuticos en pacientes con TDAH como la Atomoxetina que al no seguir los mecanismos de acción que el MTD es una medicación ampliamente recomendada para pacientes con patología dual (Gibson, Bettinger, Patel y Crismon, 2006), bloquea la recaptación de NA lo que se traduce en el aumento de ésta en las vías noradrenérgicas como en la corteza occipital, el hipotálamo lateral, hipocampo dorsal y el cerebelo, también potencia los niveles de DA en la CPF pero no lo hace en el NAc y en el estriado por lo que el potencial adictivo es muy limitado (Aman et al., 2015). El metabolismo de la ATX es hepático y está mediado por la enzima CYP450-2D6 (Sauer et al., 2005; Yu, Guo-Fu Li y Markowitz, 2016).

El estudio de Snircova et al., (2016) demostró que pese a que el MTD y la ATX reducen los niveles de ansiedad en pacientes con TDAH a las 8 semanas la ATX produjo niveles más bajos de ansiedad que el MTD a las 4 semanas de tratamiento además también es capaz de reajustar los ritmos circadianos (O'Keeffe, 2010). La investigación sugiere que existe una relación entre FEs, autorregulación, metacognición y demora del refuerzo (Barkley, 2001), sin embargo, el cerebro sigue un proceso dinámico así que si se deja que madure estos problemas se atenúan (Stuss y Alexander, 2000; Alvarado, Puente, Jiménez y Arrebillaga, 2011; Dörr y Perels, 2019).

La terapia farmacológica es la más efectiva a corto plazo, pero unida a la terapia cognitivo conductual se consiguen cambios a largo plazo y se potencia la efectividad del fármaco, por lo que la terapia combinada es la intervención más eficaz contra el TDAH (Catalá-López et al., 2017).

2. Definición de Cafeína

La cafeína, la teobromina y la teofilina son un grupo de alcaloides de la familia de las metilxantinas que se encuentran en alimentos como el café, el té, yerba mate, refrescos y el chocolate y sus derivados (Winston, Hardwick y Jaber, 2005). La cafeína o 1, 3, 7-trimetilxantina es el psicoestimulante más consumido alrededor del mundo (Fredholm, Battling, Holmen, Nehlig y Zwartau, 1999), su consumo oscila entre 76 y 238 mg/persona por día de cafeína y más de 400 mg/persona por día en países como Reino Unido (Caulia y Morellia, 2005).

El mayor consumidor de café es Europa, pero Estados Unidos supera a cualquier país en consumo de bebidas carbonatadas o energéticas con alto contenido en cafeína por lo que EE. UU. encabeza las listas de mayores consumidores de cafeína del mundo (Véase figura 3) (Reyes y Cornelis, 2018). En España la producción de bebidas energéticas alcanza los 4.200 millones de litros anuales de los cuales el 99% se destina a consumo nacional, en los envases de los fabricantes adjuntan la cantidad de cafeína añadida pero no tienen en cuenta la cafeína incluida en las demás sustancias (Díaz, Botello y Dragoi, 2013).

La naranja amarga al combinarse con otras sustancias como Cafeína y Guaraná forma una estructura molecular similar a la Adrenalina y Noradrenalina por lo que es necesario el estudio de los efectos combinados de las sustancias psicoactivas que integran la bebida energética (Clauson et al., 2008).

2.1 Aspectos Biológicos de la Cafeína

La cafeína se metaboliza en un 95% en el hígado y es convertida en paraxantina en un 81,5% mediante la enzima CYP1A2 principalmente, otras como CYP2E1, CYP2A6 y CYP1A1 escinden la molécula en teobromina y teofilina (Perera, Grossa, Xua y McLachlana, 2011). Este compuesto tiene una vida media de 5 horas, pero su coingesta con alcohol puede alargar la vida media hasta un 72% (Díaz, Botello y Dragoi, 2013), así mismo, el tabaco reduce la vida media de la cafeína (Benowitz, Peng y Jacob, 2003). Otras investigaciones demuestran que la cafeína presenta afinidad por los receptores D2 y D3 localizados en el Putamen dorsal y en el Estriado ventral cuando se administra una dosis de 200 mg (Véase figura 1) además, la cafeína es antagonista de

los receptores A2A lo que potencia sus efectos dopaminérgicos (Volkow et al., 2015); el bloqueo de los receptores de la adenosina provoca la estimulación de los receptores adrenérgicos lo que desencadena una respuesta simpaticomimética (Winston, Hardwick y Jaber, 2005).

El sistema cannabinoide también se ve potenciado por los efectos de la cafeína por lo que al acentuarse los efectos antagónicos de este sistema sobre el estrés se potencia la memoria de trabajo, la memoria a corto plazo y la transmisión estriatal e hipocampal (Douglass et al., 2019; Ryo y Roh, 2019). Varios genes han sido identificados y relacionados con aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, aunque todavía se sigue especulando sobre qué interacciones se presentan entre los mismos y su papel en el ciclo de la cafeína (Véase figura 2) (Cornelis et al., 2014). Un estudio posterior de Cornelis et al., (2016) identificó los genes relacionados con aspectos farmacocinéticos, concretamente con los metabolitos de la cafeína en sangre estableciendo que los alelos 7p21 y 15q24 estaban asociados con un metabolismo más lento de la cafeína lo que provoca que los individuos con estos polimorfismos necesiten menores niveles de cafeína.

En pacientes psiquiátricos se ha reportado un consumo significativamente elevado de metilxantinas, en concreto de cafeína lo que podría añadir variables extrañas a la terapia (Cauli y Morelli, 2005; Delacrétaz et al., 2018)

El objetivo de este estudio es recoger aquellas investigaciones que comparen los efectos terapéuticos de la cafeína y del metilfenidato en muestras que sean representativas de los aspectos psicopatológicos del TDAH. Además, se pretende dar a conocer ciertos aspectos de la cafeína y del TDAH que no se suelen tener en cuenta durante la terapia psicológica.

Se establece la hipótesis de que la cafeína, pese a no tener el rango terapéutico que el metilfenidato, obtendrá efectos positivos en la muestra y podrá establecerse como una molécula con gran potencial terapéutico o como complemento al metilfenidato si el perfil psicopatológico del paciente así lo requiere.

II. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica empieza en enero de 2020 y acaba en junio de 2020, se consultaron las bases de datos Pubmed, EBSCO y wos; los documentos rescatados se complementaron con artículos de Google académico y manuales dedicados al conocimiento del TDAH o de las Metilxantinas. El objeto de búsqueda han sido cada uno de los apartados recogidos en el índice del trabajo.

Palabras clave

- Descriptores y palabras clave respecto a la búsqueda sobre TDAH: ``ADHD``, ``frontal lobes``, ``executive function``, ``cortical activity``, ``term evolution``, ``polymorphism``, ``genetic variation``, ``pharmacological therapy``.
- Descriptores y palabras clave respecto a la búsqueda sobre cafeína: ``methylxanthines``, ``caffeine``, ``goal setting``, ``polymorphism caffeine``, ``dopaminergic pathways``, ``adenosine pathways``.

Estas palabras clave y descriptores se han modificado en función a la estrategia de búsqueda para formular aquellas ecuaciones que menor ruido documental generasen; se han utilizado fuentes primarias como obras de referencia, libros, enciclopedias de psicología y manuales además de fuentes terciarias como la bibliografía de bibliografías para complementar la búsqueda documental.

Criterios de inclusión

- a) Artículos que contengan una muestra representativa de la sintomatología del TDAH o rasgos asociados.
- b) Ensayos controlados aleatorizados.
- c) Artículos en inglés y español.

Respecto a la revisión histórica y conceptual de los términos o palabras clave del trabajo se especificó:

- a) Título
- b) Autor
- c) Tema

d) Palabras clave

Criterios de exclusión

- a) Artículos que no hayan contenido una muestra representativa de la sintomatología del TDAH o rasgos asociados.
- b) Aquellos estudios no controlados aleatoriamente.
- c) Estudios de caso único.
- d) Estudios de idiomas distintos al inglés o español.

A continuación, siguiendo los criterios de selección y la ecuación de búsqueda se obtuvieron un total de 19 artículos, de los cuales tras una primera lectura y comprobación de que los criterios establecidos se cumpliesen, se seleccionaron 3 considerados relevantes para el presente trabajo.

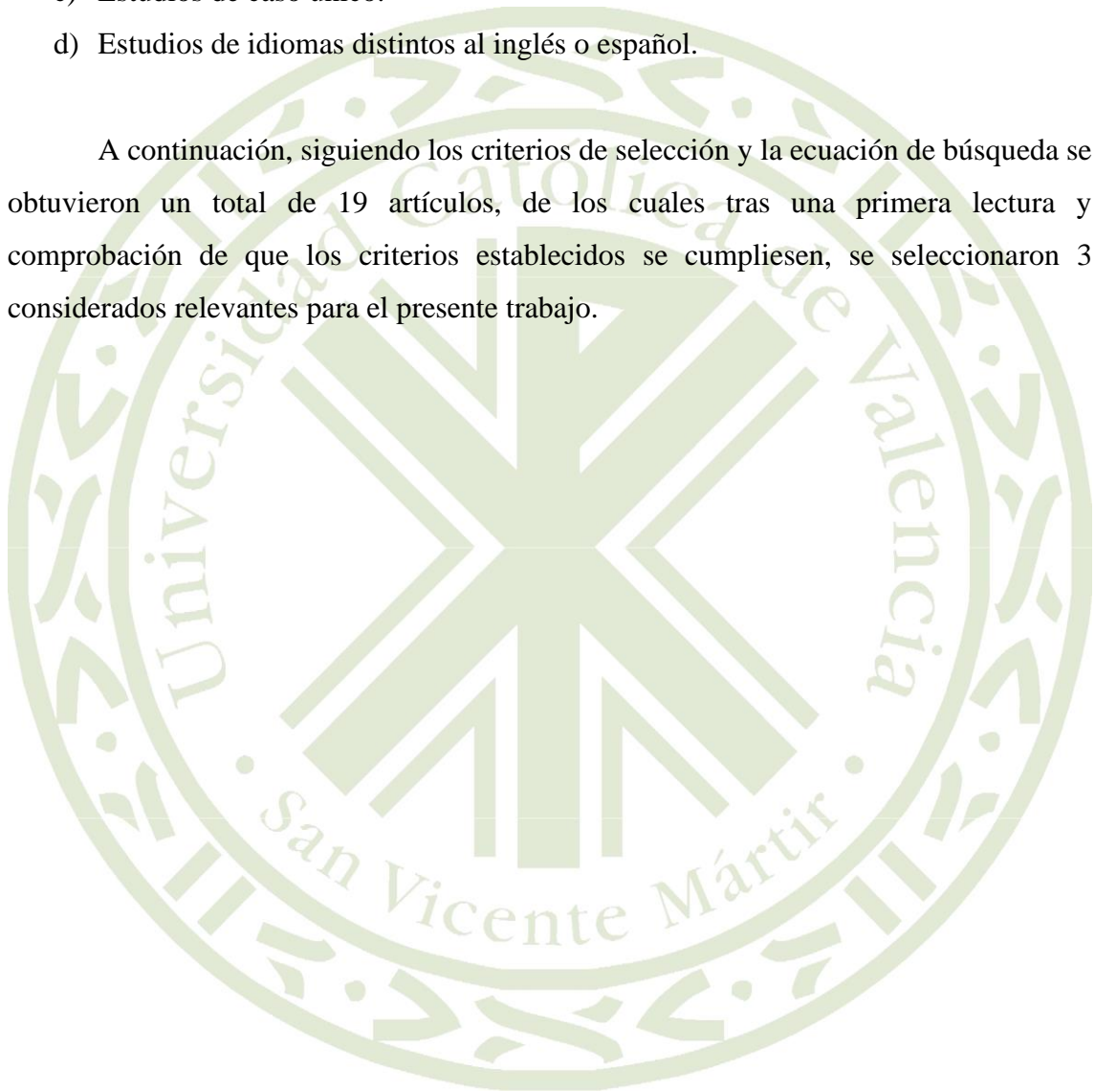


Tabla 4

Resumen artículos relevantes

<i>Autor/es, año</i>	<i>Metodología</i>	<i>Objetivos</i>	<i>Conclusiones</i>
(Garfinkel, Webster & Sloman, 1975)	10 mg de metilfenidato, 150 mg de cafeína & 100 mg de lactosa (placebo). Lista de control del comportamiento para maestros de Conner's de 39 ítems. Doble ciego y crossover.	Comprobar si el metilfenidato y la cafeína tienen efectos similares en la muestra.	La ansiedad, sociabilidad e impulsividad no fueron mejoradas por ningún psicofármaco. La cafeína se establece en niveles menores en comparación con el metilfenidato pese a que ambos ofrecen efectos terapéuticos en los sujetos.
(Huestis, Arnold & Smeltzer, 1975)	80 mg cafeína, 5 mg de <i>d</i> -anfetamina y 10 mg de MTD. Doble ciego y crossover. Los instrumentos utilizados fueron la lista de síntomas elaborada por Arnold y Smeltzer, lista de control del comportamiento para maestros de Conner's, escala de clasificación hiperkinética de David (padres y maestros).	Comparar la cafeína con el metilfenidato para mostrar una nueva línea de investigación en el tratamiento de la disfunción cerebral mínima. Corroborar los ajustes de dosis realizados en investigaciones anteriores.	La cafeína obtuvo puntuaciones menores frente al metilfenidato y a la <i>d</i> -anfetamina. En lista de control del comportamiento para maestros de Conner's la cafeína logró mayores efectos terapéuticos que los otros psicofármacos.
(Arnold, Christopher, Huestis & Smeltzer, 1978)	Clorhidrato de metilfenidato, 10 mg; sulfato de dextroanfetamina, 5 mg; y cafeína, 80 mg. Doble ciego y crossover. Los instrumentos utilizados fueron la lista de síntomas elaborada por Arnold y Smeltzer, lista de control del comportamiento para maestros de Conner's, escala de clasificación hiperkinética de David (padres y maestros).	Validar el modelo de Schnackenberg de la cafeína (200 a 300 mg/día para conseguir efectos terapéuticos). Comprobar si la cafeína puede establecer efectos similares al metilfenidato o a la dextroanfetamina.	La cafeína muestra efectos terapéuticos significativos, pero cuando se compara con el MTD o con la dextroanfetamina éstos quedan reducidos a los de los últimos dos psicofármacos. 80 mg de cafeína pueden conseguir efectos terapéuticos en pacientes con disfunción cerebral mínima.
(Barry, Garfinkel, Christopher, Webster & Sloman, 1981)	Placebo (100 mg), Cl (158.6 mg), Ch (308.6 mg), MTD (10 mg). Administradas durante 5 días a la semana (descanso fin de semana) durante 13 semanas. Doble ciego. Escala de calificación de profesores de Conners.	Comprobar los resultados obtenidos por otros investigadores. Determinar los efectos de las dosis altas y bajas de cafeína.	10 mg de cafeína fueron añadidos a la dosis baja de cafeína (Cl) obteniendo los resultados más significativos. Los efectos entre la dosis alta de cafeína (Ch) y los 10 mg de MTD no provocaron diferencias significativas.

Nota: fuente de elaboración propia.

Tabla 5

Resumen artículos relevantes

<i>Autor/es, año</i>	<i>Metodología</i>	<i>Objetivos</i>	<i>Conclusiones</i>
(Franke et. al, 2017)	Estudio aleatorizado, doble ciego. 2x200 mg modafinilo, 2x20 mg metilfenidato y 2x200 mg cafeína. Todas las dosis fueron administradas mediante la vía oral en cápsulas idénticas.	Evaluar si el metilfenidato, el modafinilo y la cafeína afectan al rendimiento en el ajedrez.	No mejoran la calidad del pensamiento o toma de decisiones, pero sí la capacidad de dedicar más tiempo a realizar cálculos exhaustivos por lo que mejora la atención.
(Flood, Zuvich, Marino & Gasior, 2009)	Se administra sulfato de d-anfetamina, clorhidrato de metilfenidato (10, 30 y 100 mg/kg), cafeína (30 and 100 mg/kg en salino), además de 10 y 30 mg/kg de sidnocarb 30 minutos antes del test PPI. Todas las dosis fueron mezcladas con salino. Doble ciego.	Determinar si los ratones DBA/2 responden como otros modelos de PPI a los psicoestimulantes.	Las dosis efectivas fueron 3 mg/kg de d-anfetamina, 30 mg/kg de metilfenidato, 30 mg/kg de sidnocarb y 100 mg/kg de cafeína. Las dosis más altas de d-anfetamina (10 mg/kg) y metilfenidato (100 mg/kg IP) disminuyeron el IPP.
(Bizarro, Patel, Murtagh & Stolerman, 2004)	Nicotina (0.025; 0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg), anfetamina (0.1, 0.2, 0.4 y 0.8 mg/kg), cafeína (2.5, 5, 10 y 20 mg/kg), metilfenidato (2.5, 5, 10 y 20 mg/kg). Todas las dosis fueron mezcladas con salino. Doble ciego.	Determinar si la anfetamina, la cafeína y el metilfenidato podrían mejorar el rendimiento. Comparar el perfil de los efectos de estos estimulantes a través de diferentes índices de respuesta con el de la nicotina.	La nicotina, la anfetamina y el metilfenidato aumentaron la precisión, disminuyeron la latencia de las respuestas correctas y aumentaron el número de refuerzos obtenidos. La nicotina y la cafeína también redujeron el porcentaje de errores de omisión en pequeñas dosis y aumentaron la tasa de respuesta anticipada.

Nota: fuente de elaboración propia.

IV. RESULTADOS

- Garfinkel, Webster & Sloman, (1975)

El estudio incluye 10 niños de entre 6 y 10 años que cumplen los criterios para disfunción cerebral mínima. Dos niños fueron eliminados por presentar enfermedades médicas incompatibles con el experimento. El estudio duró 9 semanas de las cuales los pacientes eran medicados durante 5 días con 10 mg de metilfenidato, 150 mg de cafeína & 100 mg de lactosa (placebo), los padres de los sujetos, así como los mismos participantes fueron avisados de mantener una dieta libre de alimentos que contuviesen cafeína, se administró lista de control del comportamiento para maestros de Conner's de 39 ítems a los padres para comprobar los efectos terapéuticos del MTD en los sujetos; de este procedimiento se desprenden los siguientes resultados. Cuatro de los ocho niños mostraron efectos terapéuticos similares a las dos sustancias (cafeína y metilfenidato) aunque la cafeína mostró resultados de menor intensidad. Otro de los sujetos tuvo una respuesta muy baja al MTD y nula a la cafeína, otro de los sujetos no mejoró con ninguna de las dos medicaciones y los otros dos tuvieron efectos terapéuticos con el placebo por lo que sus resultados no se incluyeron en el apartado de conclusiones, pero sí en el de resultados.

- Huestis, Arnold & Smeltzer, (1975)

Tras las dos semanas iniciales de uso del doble placebo se procedió a administrar los psicofármacos a una muestra de 18 sujetos (12 chicos y 6 chicas) cuya edad media es 8,5 años. Tras la aleatorización y el descarte de dos sujetos (por mostrar efectos terapéuticos en la prueba del doble placebo) se administró 80 mg cafeína, 5 mg de *d*-anfetamina y 10 mg de MTD. Se dejaron tres días en los cuales las dosis se fueron variando para hallar la dosis óptima según las pruebas administradas y contrastadas con las pruebas (la lista de síntomas elaborada por Arnold y Smeltzer, lista de control del comportamiento para maestros de Conner's, escala de clasificación hiperkinética de David para padres y maestros). Tras las modificaciones de dosis dadas por los resultados en las pruebas se concluyó que las mejores dosis eran 300 mg/día de cafeína, 20 mg/día *d*-anfetamina y 40 mg de metilfenidato; estas dosis se conservaron durante la última semana del estudio. La cafeína obtuvo puntuaciones menores frente al metilfenidato y a la *d*-anfetamina, sin embargo, En lista de control del comportamiento para maestros de Conner's la cafeína logró mayores efectos terapéuticos que los otros

psicofármacos. Pese a que la cafeína no muestra los mismos efectos que los otros psicofármacos todos ellos mejoraron a los pacientes con disfunción cerebral mínima.

- Arnold, Christopher, Huestis & Smeltzer, (1978)

29 sujetos (22 chicos y 7 chicas) son aleatorizados y administrados diferentes psicofármacos en función de su grupo asignado. Cada periodo de administración dura tres semanas exceptuando el del placebo que duró dos semanas, el primero que se administra es el placebo, de este no se obtienen respuestas. Posteriormente se administran clorhidrato de metilfenidato, 10 mg; sulfato de dextroanfetamina, 5 mg; y cafeína, 80 mg. Tras el transcurso de dos semanas se realiza un cambio de dosis, para 25 de los 29 sujetos se sube la dosis de cafeína de 80 mg a 300 mg al día, para dos la dosis se ajusta a 240 mg al día y para otros dos a 160 mg/día. Tras la administración de las pruebas detalladas en la tabla X se obtienen los siguientes resultados; los únicos pacientes que lograron mantener su peso fueron los que tomaron cafeína, los que tomaron d-anfetamina y metilfenidato adelgazaron hasta una proporción de 0.48 kg, el MTD y la d-anfetamina mostraron efectos superiores a la cafeína en intensidad, pero los efectos hallados fueron los mismos.

- Barry, Garfinkel, Christopher, Webster & Sloman, (1981)

El estudio duró 13 semanas y se administró cada droga por un periodo de 15 días, al cambiar de psicofármaco el grupo era aleatorizado. Las dos primeras semanas fueron dedicadas al placebo (P) de lactosa a una dosis de 100 mg, sucesivamente se administró la dosis baja de cafeína (C_L) 158.6 mg, la dosis alta (C_H) de 308.6 mg y 10 mg de MTD. Después se hicieron combinaciones con los anteriores psicofármacos; P+MTD, C_L +MTD y C_H +MTD. Durante las semanas del estudio se avisó de que los alimentos que contuviesen cafeína estaban prohibidos. Después de cada fármaco se administró la Escala de calificación de profesores de Connors para comprobar los efectos terapéuticos de cada sustancia administrada. Tras las 13 semanas se obtuvieron los resultados de los cuales se desprenden las siguientes conclusiones; los 10 mg de MTD fueron superiores a cualquier psicofármaco sin combinar, sin embargo, cuando se comparó la C_H y el MTD no se pudieron diferenciar los efectos de ambos, la combinación que mostró mayores efectos terapéuticos fue C_L +MTD. Pese a la superioridad del MTD la cafeína también logró atenuar los aspectos psicopatológicos más característicos de la enfermedad, pero ningún psicofármaco logró actuar sobre los índices de ansiedad y sociabilidad.

- Franke et. al, (2017)

El objetivo del estudio es comparar qué psicofármaco es mejor potenciando la atención de los ajedrecistas; para ello hombres de entre 18 y 60 años con un ELO de 1978 jugaron 10 partidas de 9:00 a 13:00. A las 15:30 a 17:00 se realizaron diferentes test como la prueba de vigilancia psicomotriz, Trail-Making-Test (TMT-A y TMT-B), test de Stroop, WCST, BART y el ToH. Las partidas fueron jugadas contra un módulo y se limitó el tiempo a 15 minutos por jugador. El desayuno y la comida fue administrada a todos por igual y los niveles en plasma de los psicofármacos fueron vigilados para asegurar la correcta absorción de los psicofármacos en la sesión de la mañana y de la tarde. Los resultados muestran que el metilfenidato tiene mayores efectos sobre la atención seguido del modafinilo y la cafeína (ver tabla X) durante las 10 partidas realizadas; en las pruebas realizadas la distribución es más irregular alternando la dominancia de los fármacos.

- Flood, Zuvich, Marino & Gasior, (2009)

El reflejo de sobre salto se produce cuando un bebé percibe un estímulo exterior amenazante y está alterado en numerosas patologías incluyendo un amplio abanico de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Para estudiar el fenómeno se escogen ratas DBA/2 debido a que tienen una baja respuesta natural al reflejo de sobresalto. Se administra d-anfetamina (0.3, 1, 3, y 10 mg/kg), metilfenidato (10, 30 y 100 mg/kg), cafeína (30 and 100 mg/kg en salino) , además de 10 y 30 mg/kg de sidnocarb 30 minutos antes del test PPI, para provocar el sobresalto se utiliza un altavoz que emite un sonido a 65 dB durante la fase de aclimatación, tras concluir esta fase se vuelve a emitir el mismo sonido a intervalos (70, 75, 80, or 85 dB cada 10 ms). Las dosis efectivas fueron 3 mg/kg de d-anfetamina, 30 mg/kg de metilfenidato, 30 mg/kg de sidnocarb y 100 mg/kg de cafeína. Las dosis más altas de d-anfetamina (10 mg/kg) y metilfenidato (100 mg/kg) disminuyeron el IPP.

- Bizarro, Patel, Murtagh & Stolerman, (2004)

Se escogen 24 ratas macho y se dividen en dos grupos (control y experimental) de 12 ratas cada uno, se administra Nicotina (0.025; 0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg), anfetamina (0.1, 0.2, 0.4 y 0.8 mg/kg), cafeína (2.5, 5, 10 y 20 mg/kg), metilfenidato (2.5, 5, 10 y 20 mg/kg); para cada psicofármaco se asignan cuatro dosis mezcladas en salino y se administra la prueba de tiempo de reacción en serie de cinco opciones (5-CSRTT) para

cada una de las dosis y cada uno de los fármacos. más dosis de nicotina, anfetamina y el metilfenidato aumentó la precisión, disminuyeron la latencia de las respuestas correctas y aumentó los números de refuerzos ganados. Ninguna de estas drogas disminuyó la latencia de las respuestas incorrectas en cualquier dosis. La nicotina y la cafeína también redujeron el porcentaje de errores de omisión en pequeñas dosis y aumentó la tasa de respuesta anticipada, mientras que la anfetamina y el metilfenidato redujeron la respuesta anticipada. Las mayores dosis probadas de anfetamina y la cafeína aumentaron las omisiones y redujo los refuerzos ganado.

Del análisis de las investigaciones seleccionadas se desprenden varias similitudes y diferencias además de otros puntos a destacar. En todas las investigaciones la cafeína mostró efectos terapéuticos relevantes para la psicopatología del TDAH y pese a no igualar al metilfenidato ni a otros psicofármacos como el modafinilo en la reducción de síntomas sí que mostró aspectos terapéuticos relevantes e incluso, en ciertos campos la cafeína mostró una clara dominancia respecto a éstos en reducción de errores de omisión y en anticipación de respuesta (Bizarro, Patel, Murtagh & Stolerman, 2004).

IV. DISCUSIÓN

El objetivo del trabajo es recoger aquellas investigaciones que comparen los efectos terapéuticos de la cafeína y del metilfenidato en muestras que sean representativas de los aspectos psicopatológicos del TDAH y dar a conocer ciertos aspectos de la cafeína y del TDAH que no se suelen tener en cuenta durante la terapia psicológica. Tras la búsqueda bibliográfica de artículos que comparasen estos dos psicofármacos se dan por cumplidos los objetivos presentados con anterioridad. Pese a que la comparación se ha llevado a cabo mediante artículos que cotejaban la cafeína junto a otras sustancias además del metilfenidato se desprenden resultados de interés.

Los artículos comprendidos hasta el año 1999 pese a carecer de los protocolos y pruebas estandarizadas fiables de las que se disponen hoy día ya exponen de forma prematura los beneficios de la cafeína y el potencial terapéutico de la misma frente a otras sustancias como el MTD y las ANF que aunque muestran efectos terapéuticos superiores en población clínica se ven sobrepasados por la cafeína en algunos aspectos anteriormente mencionados como en la lista para maestros de Cornners (Huestis,

Arnold y Smeltzer, 1975). Otros artículos como el de Garfinkel, Webster y Sloman, (1975) ya exponen el problema que tienen los psicofármacos para mejorar las habilidades sociales, la ansiedad y la motivación.

En el estudio de Franke et al., (2017) pese a que los tres psicofármacos provocan efectos terapéuticos sobre la atención (a dosis de 2x200 mg modafinilo, 2x20 mg metilfenidato y 2x200 mg cafeína) éstos no lo hacen sobre la calidad del pensamiento; la tabla 3 muestra resultados muy significativos, los fármacos alcanzan niveles óptimos en sangre antes de empezar la partida, sin embargo, dicha tabla muestra una evolución dinámica del efecto terapéutico a lo largo de toda la partida. Los primeros movimientos en una partida de ajedrez son movimientos de gran peso teórico y mecánicos, desde el movimiento 1-5 hasta el 11-15 no hay diferencias significativas entre el metilfenidato, cafeína y modafinilo únicamente se aprecia una brecha entre ellos cuando se llega a la mitad de la partida; este momento es el preferido de gran parte de los ajedrecistas pues en él se desarrolla el juego dinámico y estratégico que todo aficionado del ajedrez busca; los sujetos están motivados.

La excitación dura hasta llegar al periodo 16-20 dónde el medio juego termina y se empiezan a dar situaciones predecibles y simplificadas sin gran interés, esta evolución del juego sigue siendo dinámica y así se refleja la efectividad del fármaco, de hecho, en el movimiento 25 la cafeína sigue manteniendo ligeramente motivados a los sujetos por encima del MTD o el modafinilo hasta llegar a los movimientos finales donde el ajedrez se reduce a leyes básicas y cálculo sencillo de variables.

Los ajedrecistas del experimento muestran mayor índice terapéutico de los psicofármacos cuando están más motivados ya que es en ese periodo dónde se registran los efectos diferenciadores de cada grupo, por tanto, la motivación de los sujetos es esencial para que el fármaco pueda actuar de forma efectiva sobre la concentración; ha sido demostrado que los sujetos que tienen TDAH presentan anomalías en la HAM lo que les lleva a unos índices de motivación bajos (Arfuso, Salas, Castellanos y Roy, 2019). Otros estudios han relacionado los bajos índices de motivación con bajas habilidades sociales, bajo conocimiento social y puntuaciones bajas en inteligencia social (Demir, 2019). Los problemas en habilidades sociales suelen aparecer junto al TDAH y pueden explicar las comorbilidades entre TDAH, TND, TC y TLP (Stepp, Burke, Hipwell y Loeber, 2012; Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013).

Otros estudios han encontrado asociaciones entre las patologías anteriormente mencionadas y entornos socioeconómicos bajos además de la pobreza (Fontaine, 2009; Cohen, 2018). Para romper esta cadena y conseguir que los fármacos administrados a

los pacientes tengan los efectos terapéuticos adecuados es fundamental que los pacientes estén motivados y para ello la terapia debe ser la piedra angular sobre la que se deberá sustentar el bien estar del paciente.

En la prueba de vigilancia psicomotriz, Trail-Making-Test (TMT-A y TMT-B) los sujetos que presentaban menos fatiga eran aquellos que habían sido tratados con MTD y cafeína. En el test Stroop únicamente se hallaron resultados significativos en la atención sostenida en los pacientes que recibían cafeína o metilfenidato (Franke et al., 2017).

En el estudio de Flood, Zuvich, Marino y Gasior, (2009) se estudia la inhibición previa al pulso (PPI) es un evento neurológico que se produce con anterioridad al reflejo de sobresalto en el cual el sujeto inhibe el reflejo de sobresalto que se producirá con posterioridad a otro estímulo que actúa como aviso de un evento clasificado como amenazante. Otras investigaciones han relacionado niveles bajos de PPI en pacientes con esquizofrenia, enfermedad de Huntington, Tourette, trastorno obsesivo compulsivo, Bipolaridad en estadios maniáticos y psicóticos y en el Autismo (Feiffel, Minassian y Perry, 2008); posteriormente otro estudio relacionó niveles bajos de PPI con el TDAH (Conzelmann et al., 2010).

El promedio del IPP en ratones ingenuos DBA/2 se incrementó con d-anfetamina (3 mg/kg), sidnocarb (30 mg/kg) y cafeína (100 mg/kg). El efecto del metilfenidato fue más débil que el de los demás psicoestimulantes, ya que 30 mg/kg de metilfenidato aumentó el PPI sólo en la menor intensidad de preimpulso (70 dB) y no en general para el PPI medio. Las dosis más altas de los psicoestimulantes tendieron a reducir el PPI. Las mayores reducciones del PPI se observaron con 100 mg/kg de metilfenidato. La cafeína logró incrementar ligeramente el PPI a dosis de 100mg/kg, sin embargo, la literatura menciona que dosis superiores incrementan el PPI en sujetos humanos (Flood, Zuvich, Marino y Gasior, 2009).

Por último, la investigación de Bizarro, Patel, Murtagh y Stolerman (2004) administran la prueba 5-CSRTT durante cuatro semanas, los jueves y los viernes se seleccionó un psicofármaco para que las ratas realizasen la prueba que habían estado entrenando los demás días de la semana junto a la dosis de 0.2 mg/kg para la habitación; proceso que se repite para cada psicofármaco utilizando la misma dosis en todos ellos.

Tras las cuatro semanas de pruebas se obtiene que la anfetamina y el metilfenidato mejoraron la precisión de la detección de estímulos en una o más dosis, redujo la latencia de las respuestas correctas y aumentó los números de refuerzos ganados; estos índices de rendimiento eran relativamente insensibles a la cafeína. La

nicotina y la cafeína aumentaron la tasa de respuesta anticipada, mientras que la anfetamina y el metilfenidato lo redujo. La cafeína tuvo un efecto bifásico en la omisión errores, disminuyéndolos a la dosis más pequeña probada (2,5 mg/kg) y aumentándola en la dosis más grande (20 mg/kg).

La anfetamina aumentó la precisión en 0,4 mg/kg y disminuyó la latencia de las respuestas correctas en 0,2 mg/kg. La mayor dosis de anfetamina ensayada alteró el rendimiento, como lo demuestran el aumento de los errores de omisión y la disminución del número de refuerzos obtenidos y de la tasa de respuestas anticipadas.

En conclusión, el MTD es superior en cuanto a efectos terapéuticos sobre los mecanismos atencionales se refiere, sin embargo, en ocasiones la cafeína se ha posicionado frente al MTD e incluso ha llegado a superar sus efectos terapéuticos (véase tabla 3).

Conclusiones

El uso de psicoestimulantes como el metilfenidato es la primera línea de elección para el tratamiento del TDAH y ha demostrado su efectividad en los aspectos más incapacitantes del trastorno, en el presente trabajo se ha realizado una revisión de la efectividad en población que presentan sintomatología característica del TDAH de la cafeína y el metilfenidato, los resultados obtenidos arrojan luz a un psicofármaco que ha sido olvidado y que podría actuar como una variable extraña durante la terapia, por ello es necesario que se controlen los niveles de cafeína o, al menos, preguntar a los pacientes por el consumo regular u ocasional de esta sustancia.

La balanza terapéutica se inclina hacia el metilfenidato por lo que la hipótesis establecida se cumple, sin embargo, sería un error pretender que ambas medicaciones tengan efectos terapéuticos similares ya que el metilfenidato es un compuesto obtenido en laboratorio derivado de la anfetamina (Wood et al., 2014) y la cafeína se encuentra en su forma libre en diversos alimentos mencionados anteriormente, por ello, un compuesto derivado de la molécula de la cafeína podría tener mayor especificidad y tener mayor poder terapéutico en los pacientes con síntomas característicos del TDAH.

Los artículos hasta el año 1999 exponen modestamente los efectos beneficiosos de la cafeína y esta tendencia ha ido en aumento según los años han ido trayendo nuevas evidencias, técnicas y pruebas que demostrasen que la cafeína es una molécula competente frente a otras medicaciones de vanguardia.

Durante la realización de este trabajo se han observado los distintos estudios que han demostrado los grandes efectos terapéuticos de la cafeína, algunos de estos estudios hablan de cómo la cafeína es capaz de mitigar la fatiga motora (Duinen, Lorist y Zijdewind, 2005; Cornell, Thompson, Kuhn y Gant, 2016) que es una de las principales quejas de los pacientes que sufren movimientos periódicos de las extremidades durante la noche o síndrome de piernas inquietas; los pacientes con TDAH presentan altas comorbilidades con los trastornos del sueño y en muchas ocasiones el dolor provocado por la tensión y el movimiento constante durante la noche puede exacerbar los síntomas de la hiperactividad que sufren, la cafeína podría mitigar estos síntomas y mejorar algunos aspectos de la hiperactividad.

El neurofeedback es un tipo de terapia psicológica en la cual se intenta que el paciente asocie un cierto tipo de actividad cerebral a un perfil específico de tareas de tal forma que el sujeto aprenda a autorregularse. Esta terapia necesita que los pacientes estén altamente motivados, normalmente la actividad utilizada suele ser suficiente, pero debido a que los pacientes con TDAH presentan problemas motivacionales (Arfuso, Salas, Castellanos y Roy, 2019) en algunos casos no es suficiente, anteriormente se ha mencionado que la cafeína actúa mejorando los niveles de motivación (Hilton et al., 2019) por lo que se podría utilizar cafeína para perfiles de pacientes con bajos niveles de motivación ya que la cafeína se puede adquirir hoy día sin receta.

La terapia de Neurofeedback tiene como propósito suplir una deficiencia ampliamente establecida por la investigación, la baja frecuencia de las ondas α y β en el cerebro de los pacientes de TDAH en tareas relacionadas con el arousal y la atención respectivamente (Brown, 2004). La cafeína aumenta los niveles de arousal y mejora la atención y actúa sobre la vía mesolímbica del cerebro por lo que podría ayudar a realizar el condicionamiento clásico necesario para la terapia.

En nuestra sociedad existe un “asesino silencioso”, durante años este es el nombre que ha recibido la hipertensión arterial, sin embargo, pronto este concepto podría ocupar un nuevo problema, la privación de sueño. En nuestros tiempos dormir es un lujo que muchos no se pueden permitir, se ha demostrado que los pacientes con TDAH tienen un cronotipo tardío por lo que sus fases de mayor agudeza mental ocurren por la noche, cuando estos periodos deberían reducirse. En un reciente experimento Hinton et al., (2019) demostró que las dosis crónicas de cafeína durante la adolescencia eran capaces de revertir el cronotipo de la muestra y promover los periodos de máxima actividad y agudeza mental durante el día.

De todos los sujetos diagnosticados de TDAH entre el 50% y el 80% persiste hasta la edad adulta por lo que entre el 3% y 4% del total de los adultos padecen TDAH (Kessler et al., 2005). Un problema comórbido con la edad es la hipertensión por lo que, si estos adultos deciden medicarse y tienen hipertensión, se deberá escoger el psicofármaco que menores índices de aumento de la presión sanguínea provoque. Popularmente se ha asociado el consumo de cafeína con el aumento de la presión arterial y el aumento de los accidentes cardiovasculares, sin embargo, esto no se debe a la cafeína si no al disolvente que la contiene, el café, ya que contiene cafestol y kaheol, dos compuestos que se encuentran de forma natural en los granos de café y que provocan el aumento del colesterol y de la presión sanguínea (Guessous, Eap y Bochud, 2014). En un estudio Hennissen et al., (2017) confirmaron que el tratamiento farmacológico de primera línea utilizado para el TDAH (MTD, ATX y ANF) aumentaba la presión arterial diastólica, presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, este efecto se regulaba a las 13.3 semanas, por otro lado, la cafeína produjo un ligero aumento que se normalizó a las dos semanas. Este estudio se realizó con una muestra de pacientes adolescentes con TDAH sin presentar niveles de tensión elevados por lo que los fármacos de primera elección resultarían fatales para pacientes que presentasen TDAH e hipertensión ya fuesen adultos o jóvenes.

Otros estudios han asociado el consumo de café con la reducción de accidentes cardiovasculares y con la mejora sintomática de enfermedades como la depresión, el suicidio, la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades hepáticas y la enfermedad de Parkinson exponiendo que, en realidad, es la cafeína la sustancia que actúa como factor neuroprotector de las enfermedades anteriormente expuestas (O'Keefe, DiNicolantonio y Lavie, 2018; Liang et al., 2018; Zhou1 y Hyppönen, 2019).

Por último, me gustaría dar a conocer una teoría que, modestamente, ha sido capaz de cambiar el mundo, nos ha permitido llegar a hacer predicciones muy precisas y gracias al esfuerzo de muchos científicos hoy día disfrutamos de predicciones del tiempo de hasta 10 días; hablo de la teoría de los sistemas dinámicos. En esencia, esta teoría nos habla de cómo el mundo está compuesto por sistemas dinámicos dónde interaccionan multitud de variables; las personas, las plantas y el tiempo son algunos ejemplos de sistemas dinámicos. Matemáticos de todo el mundo observaron la gran sensibilidad de estos sistemas a las condiciones iniciales de las cuales partían, tomando el ejemplo anterior, una persona que nace con una patología tendrá una vida diferente a otra que no la presente debido a esa sensibilidad de los sistemas a las condiciones

iniciales con las que emerge cada uno de ellos ya que, con el tiempo, todos los sistemas tienden hacia los movimientos caóticos, el caos determinista.

Durante todo este escrito se han trabajado y mencionado varios aspectos del TDAH, desde aquellos cualitativos como la inteligencia hasta aquellos más cuantitativos como las medidas fisiológicas de las FE, rescatemos lo anteriormente dicho; los sistemas dinámicos o las personas, son muy sensibles a las condiciones iniciales, por tanto, en investigación debemos tener en cuenta este sencillo principio, por lo que también debemos tener cuidado con identificar aquello que es TDAH y aquellos modelos animales que únicamente recrean aspectos funcionales de la hiperactividad y la atención ya que la sensibilidad anteriormente mencionada provocará que, con el tiempo, los datos presenten más y más caoticidad, hasta que las puntuaciones que obtendremos no tendrán sentido alguno si las cotejamos con los modelos humanos.

Líneas de investigación futura

Años atrás las comparaciones entre el MTD y la cafeína eran frecuentes, espero que en un futuro cercano se realicen más experimentos mostrando los beneficios y los peligros que entraña la cafeína, además de más comparaciones junto al MTD utilizando en ambos psicofármacos los sistemas OROS.

Creo que mayor investigación en el campo de la cafeína provocará que cada vez más científicos se sumen a la caza de una nueva molécula derivada de la cafeína que contenga, quizá, los efectos terapéuticos que muchos pacientes ansían.

Confío también en que los investigadores valoren la importancia de los hallazgos encontrados en el estudio de Broussard, Reyes-Vazquez y Dafny (2019) en el cual se habla de la expresión de receptores D1 y D2 y su rol en la sensibilización y la tolerancia de los fármacos, la sensibilización a un psicofármaco agonista de la dopamina como el MTD puede llevar a los pacientes a desarrollar una mayor respuesta y una mayor descarga dopaminérgica al mismo de tal forma que si el paciente prueba otro agonista de la dopamina años más tarde puede desarrollar adicción al mismo prematuramente ya que este sistema quedó regulado a la alza.

Anteriormente se han expuesto una serie de artículos que sugieren que la cafeína podría ser una buena opción para pacientes que presenten hipertensión y TDAH ya que los psicofármacos de primera elección como el metilfenidato, atomoxetina y anfetaminas presentan periodos de adaptación demasiado extensos, aún con ello, puede que un pequeño porcentaje de los pacientes adultos con TDAH presenten

hipersensibilidad a la cafeína por lo que se debería investigar si es posible administrar MTD, ATX o ANF junto a un fármaco antihipertensivo regulando así los efectos no deseados sobre la presión sanguínea.

En un principio este trabajo iba a tratar un aspecto muy interesante, el consumo de cafeína ha aumentado durante los últimos años, sobre todo en EE.UU y Europa, ergo hay un mayor índice de pacientes de TDAH que consumen cafeína; en un principio el propósito de este trabajo radicaría en cuantificar qué porcentaje de pacientes consume cafeína y en qué cantidades lo hacen, siguiendo con esa línea y de forma secundaria se quería observar el consumo de cafeína en pacientes medicados para ver si el MTD actúa de una forma competitiva ante la cafeína para demostrar que hay un consumo desmesurado de cafeína en población TDAH (aunque desafortunadamente los datos no serían muy relevantes debido a que existe mucha población sin diagnosticar), por otro lado se quería comprobar si los pacientes medicados con MTD tenían menor preferencia por la cafeína para establecer el MTD como factor de protección y proponer el MTD para el tratamiento a la adicción de cafeína.

Desgraciadamente esta idea no pudo llevarse a cabo debido a que no existen instrumentos estandarizados y la investigación se lleva a cabo mediante encuestas que justifican su fiabilidad con alfa de Cronbach; estas encuestas no son reveladas por los investigadores.

Finalmente, se expone en la introducción algunos aspectos de la motivación y cómo esta influye en las habilidades sociales y estas a su vez en el desarrollo de comorbilidades en el TDAH, en la investigación de Hinton et al., (2019) también se demuestra que la cafeína actúa en la motivación por lo que podría actuar como factor profiláctico ante las comorbilidades dadas por el perfil psicopatológico de los pacientes con TDAH.

Referencias bibliográficas

- Adriani, W., Canese, R., Podo, F., & Laviola, G. (2007). ¹H MRS-detectable metabolic brain changes and reduced impulsive behavior in adult rats exposed to methylphenidate during adolescence. *Neurotoxicology and teratology*, 29(1), 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.11.010>.
- Adriani, W., Zoratto, F., & Laviola, G. (2012). Brain processes in discounting: consequences of adolescent methylphenidate exposure. *Current topics in behavioral neurosciences*, 9, 113–143. https://doi.org/10.1007/7854_2011_156.
- Alegria, A. A., Wulff, M., Brinson, H., Barker, G. J., Norman, L. J., Brandeis, D., Stahl, D., David, A. S., Taylor, E., Giampietro, V., & Rubia, K. (2017). Real-time fMRI neurofeedback in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Human brain mapping*, 38(6), 3190–3209. <https://doi.org/10.1002/hbm.23584>.
- Alkadhi K. A. (2018). Neuroprotective Effects of Nicotine on Hippocampal Long-Term Potentiation in Brain Disorders. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 366(3), 498–508. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.247841>.
- Alvarado, J.M., Puente, A., Jiménez, V.S., & Arrebillaga, L. (2011). Evaluating reading and metacognitive deficits in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *The Spanish journal of psychology*, 14 1, 62-73.
- Aman, M. G., Smith, T., Arnold, L. E., Corbett-Dick, P., Tumuluru, R., Hollway, J. A., Hyman, S. L., Mendoza-Burcham, M., Pan, X., Mruzek, D. W., Lecavalier, L., Levato, L., Silverman, L. B., & Handen, B. (2014). A review of atomoxetine effects in young people with developmental disabilities. *Research in developmental disabilities*, 35(6), 1412–1424. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.006>.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5a Ed.)*. Washington, DC: APA. tomas E. Brown. (1ª ed., 2ª imp. (07/2006)). *Trastorno por déficit de atención: una mente desenfocada en niños y adultos*. Madrid: Elsevier Masson.

Amico, F., Stauber, J., Koutsouleris, N., & Frodl, T. (2011). Anterior cingulate cortex gray matter abnormalities in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry research*, 191(1), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.08.011>.

AMONS, P. J., KOOIJ, J. J., HAFFMANS, P. M., HOFFMAN, T. O. & HOENCAMP, E. 2006. Seasonality of mood disorders in adults with lifetime.

Arfuso, M., Salas, R., Castellanos, F. X., & Krain Roy, A. (2019). Evidence of Altered Habenular Intrinsic Functional Connectivity in Pediatric ADHD. *Journal of attention disorders*, 1087054719843177. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1087054719843177>.

Armstrong, L. E., Pumerantz, A. C., Roti, M. W., Judelson, D. A., Watson, G., Dias, J. C., Sökmen, B., Casa, D. J., Maresh, C. M., Lieberman, H., & Kellogg, M. (2005). Fluid, Electrolyte, and Renal Indices of Hydration during 11 Days of Controlled Caffeine Consumption, *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 15(3), 252-265. Retrieved Jun 30, 2020, from <https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsnem/15/3/article-p252.xml>.

Arnold, L. E., Christopher, J., Huestis, R., & Smeltzer, D. J. (1978). Methylphenidate vs dextroamphetamine vs caffeine in minimal brain dysfunction: controlled comparison by placebo washout design with Bayes' analysis. *Archives of general psychiatry*, 35(4), 463–473. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770280073008>.

Austin, C., Curtin, P., Curtin, A. et al. Dynamical properties of elemental metabolism distinguish attention deficit hyperactivity disorder from autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry* 9, 238 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0567-6>.

Baddeley, A. D., Wilson, B. A., & Watts, F. N. (Eds.). (1995). *Handbook of memory disorders*. John Wiley & Sons.

- Baird, A. L., Coogan, A. N., Siddiqui, A., Donev, R. M., & Thome, J. (2012). Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels. *Molecular psychiatry*, 17(10), 988–995. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.149>.
- Baird, Alison Louise (2011) Novel behavioural and molecular determinants and indicators of attention deficit-/hyperactivity disorder in adults.. thesis, Swansea University.<http://cronfa.swan.ac.uk/Record/cronfa42973>.
- Balzan, R. P., Mattiske, J. K., Delfabbro, P., Liu, D., & Galletly, C. (2019). Individualized Metacognitive Training (MCT+) Reduces Delusional Symptoms in Psychosis: A Randomized Clinical Trial. *Schizophrenia bulletin*, 45(1), 27–36. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby152>.
- Barkley R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, 121(1), 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>.
- Barkley R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, 121(1), 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>.
- Barkley R. A. (2001). The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology review*, 11(1), 1–29. <https://doi.org/10.1023/a:1009085417776>.
- Barkley, R. A., Grodzinsky, G., & DuPaul, G. J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *Journal of abnormal child psychology*, 20(2), 163–188. <https://doi.org/10.1007/BF00916547>.
- Barkley, Russell A.. (1997). ADHD and the Nature of Self Control. Estados Unidos: Guilford Press.

- Beare, R., Adamson, C., Bellgrove, M. A., Vilgis, V., Vance, A., Seal, M. L., & Silk, T. J. (2017). Altered structural connectivity in ADHD: a network based analysis. *Brain imaging and behavior*, 11(3), 846–858. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9559-9>.
- Beaulieu, J. M., Del'guidice, T., Sotnikova, T. D., Lemasson, M., & Gainetdinov, R. R. (2011). Beyond cAMP: The Regulation of Akt and GSK3 by Dopamine Receptors. *Frontiers in molecular neuroscience*, 4, 38. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00038>.
- Becker, S. P., Langberg, J. M., Eadeh, H. M., Isaacson, P. A., & Bourcstein, E. (2019). Sleep and daytime sleepiness in adolescents with and without ADHD: differences across ratings, daily diary, and actigraphy. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 60(9), 1021–1031. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13061>.
- Benjamín Climent Díaz, Marta C. Cancino Botello y Anka Dragoi. (15/11/2013). Bebidas energizantes. *Revista Española de Drogodependencias*, vol.4, 14.
- Benowitz, N. (2003). Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 74(5), 468–474. doi:10.1016/j.clpt.2003.07.001.
- Benowitz, N. L., Peng, M., & Jacob, P., 3rd (2003). Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 74(5), 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.07.001>.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K. A., Mick, E., Lehman, B. K., & Doyle, A. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry*, 150(12), 1792–1798. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.12.1792>.

- Biederman, J., Newcorn, J., & Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *The American journal of psychiatry*, 148(5), 564–577. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.5.564>.
- Biedermann, S., Tschudin, P., & Grob, K. (2010). Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 398(1), 571–576. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3936-9>.
- Bizarro, L., Patel, S., Murtagh, C., & Stolerman, I. P. (2004). Differential effects of psychomotor stimulants on attentional performance in rats: nicotine, amphetamine, caffeine and methylphenidate. *Behavioural pharmacology*, 15(3), 195–206.
- Bock, J., Breuer, S., Poeggel, G., & Braun, K. (2017). Early life stress induces attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)-like behavioral and brain metabolic dysfunctions: functional imaging of methylphenidate treatment in a novel rodent model. *Brain structure & function*, 222(2), 765–780. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1244-7>.
- Boeck, C. R., Marques, V. B., Valvassori, S. S., Constantino, L. C., Rosa, D. V., Lima, F. F., Romano-Silva, M. A., & Quevedo, J. (2009). Early long-term exposure with caffeine induces cross-sensitization to methylphenidate with involvement of DARPP-32 in adulthood of rats. *Neurochemistry international*, 55(5), 318–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.03.015>.
- Boes, A. D., Tranel, D., Anderson, S. W., & Nopoulos, P. (2008). Right anterior cingulate: A neuroanatomical correlate of aggression and defiance in boys. *Behavioral Neuroscience*, 122(3), 677–684. doi:10.1037/0735-7044.122.3.677.
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular psychiatry*, 21(7), 872–884. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.74>.

- Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, Aneey R, Franke B, Gill M, Ebstein R et al (2006) The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 11:934–953.
- Broussard, E., Reyes-Vazquez, C., & Dafny, N. (2019). Methylphenidate dose-response behavioral and neurophysiological study of the ventral tegmental area and nucleus accumbens in adolescent rats. *The European journal of neuroscience*, 50(4), 2635–2652. <https://doi.org/10.1111/ejn.14402>.
- Brown, C. R., Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Magee, C. (2005). Event-related potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder of the predominantly inattentive type: an investigation of EEG-defined subtypes. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 58(1), 94–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.03.012>.
- Bumb JM, Mier D, Noelte I, Schredl M, Kirsch P, Hennig O, Liebrich L, Fenske S, Alm B, Sauer C, Leweke FM, Sobanski E (2016) Associations of pineal volume, chronotype and symptom severity in adults with attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 26(7):1119–1126.
- Bundesen, C., Habekost, T., & Kyllingsbaek, S. (2005). A neural theory of visual attention: bridging cognition and neurophysiology. *Psychological review*, 112(2), 291–328. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.112.2.291>.
- Caballero J, Nahata MC (2003) Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 25 (12):3065–3083.
- Caballero, M., Núñez, F., Ahern, S., Cuffí, M. L., Carbonell, L., Sánchez, S., Fernández-Dueñas, V., & Ciruela, F. (2011). Caffeine improves attention deficit in neonatal 6-OHDA lesioned rats, an animal model of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience letters*, 494(1), 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.02.050>.

- Cao, Q., Shu, N., An, L., Wang, P., Sun, L., Xia, M. R., Wang, J. H., Gong, G. L., Zang, Y. F., Wang, Y. F., & He, Y. (2013). Probabilistic diffusion tractography and graph theory analysis reveal abnormal white matter structural connectivity networks in drug-naive boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(26), 10676–10687. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4793-12.2013>.
- Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS drugs*, 31(3), 199–215. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0410-7>.
- Catalá-López, F., Hutton, B., Núñez-Beltrán, A., Page, M. J., Ridao, M., Macías Saint-Gerons, D., Catalá, M. A., Tabarés-Seisdedos, R., & Moher, D. (2017). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS one*, 12(7), e0180355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355>.
- Cauli, O., & Morelli, M. (2005). Caffeine and the dopaminergic system. *Behavioural pharmacology*, 16(2), 63–77. <https://doi.org/10.1097/00008877-200503000-00001>.
- Chambaz, A., Meirim, I., & Décombaz, J. (2001). Urinary caffeine after coffee consumption and heat dehydration. *International journal of sports medicine*, 22(5), 366–372. <https://doi.org/10.1055/s-2001-15646>.
- Chardée A. Galán, Frances L. Wang, Daniel S. Shaw & Erika E. Forbes (2019): Early Childhood Trajectories of Conduct Problems and Hyperactivity/Attention Problems: Predicting Adolescent and Adult Antisocial Behavior and Internalizing Problems, *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, DOI: 10.1080/15374416.2018.1534206.

- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., Clarke, D. C., & Croft, R. J. (2003). Effects of stimulant medications on children with attention-deficit/hyperactivity disorder and excessive beta activity in their EEG. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(9), 1729–1737. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00112-3](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00112-3).
- Clauson, K., Shields, K., McQueen, C., Persad, N. (2008). Safety issues associated with commercially available energy drinks. *Journal of the American Pharmacists Association*, 48 (3), 55-67.
- Clements, S. D. (1966) Minimal brain dysfunction in children. Terminology and Identification (USPH Publication N° 1415) (Washington: Government Printing Office).
- Coffee and Caffeine Genetics Consortium, Cornelis, M. C., Byrne, E. M., Esko, T., Nalls, M. A., Ganna, A., Paynter, N., Monda, K. L., Amin, N., Fischer, K., Renstrom, F., Ngwa, J. S., Huikari, V., Cavadino, A., Nolte, I. M., Teumer, A., Yu, K., Marques-Vidal, P., Rawal, R., Manichaikul, A., ... Chasman, D. I. (2015). Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. *Molecular psychiatry*, 20(5), 647–656. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.107>.
- Cohen, P., Chen, H., Gordon, K., Johnson, J., Brook, J., & Kasen, S. (2008). Socioeconomic background and the developmental course of schizotypal and borderline personality disorder symptoms. *Development and Psychopathology*, 20, 633–650.
- Cohen, Ronald A.. (2014). *The Neuropsychology of Attention*. USA: Springer.
- Colby C. L. (1991). The neuroanatomy and neurophysiology of attention. *Journal of child neurology*, 6 Suppl, S90–S118. <https://doi.org/10.1177/0883073891006001s11>.

- Cole, W. R., Mostofsky, S. H., Larson, J. C., Denckla, M. B., & Mahone, E. M. (2008). Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. *Neurology*, 71(19), 1514–1520. doi: 10.1212/01.wnl.0000334275.57734.5f.
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Blake, H., Dietz, G., Saucier, G., & MacMurray, J. P. (2000). Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clinical genetics*, 57(3), 178–196. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.570304.x>.
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Blake, H., ... MacMurray, J. P. (2001). Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clinical Genetics*, 58(1), 31–40. doi:10.1034/j.1399-0004.2000.580106.x.
- Connell CJW, Thompson B, Kuhn G, Gant N (2016) Exercise-Induced Fatigue and Caffeine Supplementation Affect Psychomotor Performance but Not Covert Visuo-Spatial Attention. *PLoS ONE* 11(10): e0165318. doi: 10.1371/journal.pone.0165318.
- Conzelmann, A., Pauli, P., Mucha, R. F., Jacob, C. P., Gerdes, A. B., Romanos, J., Bähne, C. G., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., Alpers, G. W., Fallgatter, A. J., Warnke, A., Lesch, K. P., & Weyers, P. (2010). Early attentional deficits in an attention-to-prepulse paradigm in ADHD adults. *Journal of abnormal psychology*, 119(3), 594–603. <https://doi.org/10.1037/a0019859>.
- Coogan, A. N., & McGowan, N. M. (2017). A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 9(3), 129–147. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0214-5>.
- Coogan, A. N., Schenk, M., Palm, D., Uzoni, A., Grube, J., Tsang, A. H., Kolbe, I., McGowan, N. M., Wandschneider, R., Colla, M., Oster, H., Thome, J., & Faltraco, F. (2019). Impact of adult attention deficit hyperactivity disorder and medication status on sleep/wake behavior and molecular circadian rhythms.

Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 44(7), 1198–1206. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0327-6>.

- Cornelis, M. C., Kacprowski, T., Menni, C., Gustafsson, S., Pivin, E., Adamski, J., Artati, A., Eap, C. B., Ehret, G., Friedrich, N., Ganna, A., Guessous, I., Homuth, G., Lind, L., Magnusson, P. K., Mangino, M., Pedersen, N. L., Pietzner, M., Suhre, K., Völzke, H., ... Ingelsson, E. (2016). Genome-wide association study of caffeine metabolites provides new insights to caffeine metabolism and dietary caffeine-consumption behavior. *Human molecular genetics*, 25(24), 5472–5482. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw334>.
- Cortese, S., Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., Mouren, M. C., Darra, F., & Dalla Bernardina, B. (2005). Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep*, 28(8), 1007–1013. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.8.1007>.
- Cummins, T., Jacoby, O., Hawi, Z. et al. Alpha-2A adrenergic receptor gene variants are associated with increased intra-individual variability in response time. *Mol Psychiatry* 19, 1031–1036 (2014). <https://doi.org/10.1038/mp.2013.140>.
- D. A. Augusto Vidal Perera. (1908). compendio de psiquiatría infantil. Barcelona: SELENE EDITORIAL.
- Dafny, N., & Yang, P. B. (2006). The role of age, genotype, sex, and route of acute and chronic administration of methylphenidate: a review of its locomotor effects. *Brain research bulletin*, 68(6), 393–405. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.10.005>.
- Dalley, J. W., & Everitt, B. J. (2009). Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Seminars in cell & developmental biology*, 20(4), 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2009.01.002>.
- Dalsgaard, S., Mortensen, P. B., Frydenberg, M., & Thomsen, P. H. (2014). ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood -

a naturalistic long-term follow-up study. *Addictive behaviors*, 39(1), 325–328.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.09.002>.

De la Peña, I. C., Pan, M. C., Thai, C. G., & Alisso, T. (2020). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Subtype/Presentation: Research Progress and Translational Studies. *Brain sciences*, 10(5), 292.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10050292>.

De Sanctis, V., Soliman, N., Soliman, A. T., Elsedfy, H., Di Maio, S., El Kholy, M., & Fiscina, B. (2017). Caffeinated energy drink consumption among adolescents and potential health consequences associated with their use: a significant public health hazard. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 88(2), 222–231.
<https://doi.org/10.23750/abm.v88i2.6664>.

Delacrétaz, A., Vandenberghe, F., Glatard, A., Levier, A., Dubath, C., Ansermot, N., Crettol, S., Gholam-Rezaee, M., Guessous, I., Bochud, M., von Gunten, A., Conus, P., & Eap, C. B. (2018). Association Between Plasma Caffeine and Other Methylxanthines and Metabolic Parameters in a Psychiatric Population Treated With Psychotropic Drugs Inducing Metabolic Disturbances. *Frontiers in psychiatry*, 9, 573. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00573>.

Doğanay, Ö.D. (2019). An Investigation of Metacognition, Self-Regulation and Social Intelligence Scales' Level of Predicting Pre-Service Teachers' Lifelong Learning Trends. *The International Journal of Progressive Education*, 15, 131-148.
doi: 10.1016/j.pcad.2018.02.002.

Dörr, L., & Perels, F. (2019). Improving Metacognitive Abilities as an Important Prerequisite for Self-regulated Learning in Preschool Children. *International Electronic Journal Of Elementary Education*, 11(5), 449-459. Retrieved from <https://www.iejee.com/index.php/IEJEE/article/view/838>.

Douglas, V. I. (1983) Attention and cognitive problems, In: Rutter, M. (ed) *Developmental neuropsychiatry* (New York: Guilford), pp. 280-329.

- Douglas, V. I. (1989) Can skinnerian theory explain attention deficit disorder –a reply to Barkley, In: Bloomingdale, L. & Swanson, J. (eds) Attention deficit disorder: Current concepts and emerging trends in attentional and behavioral disorders of childhood (Oxford: Pergamon) , pp. 235-254.
- Driver, J., & Frackowiak, R. S. (2001). Neurobiological measures of human selective attention. *Neuropsychologia*, 39(12), 1257–1262. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00115-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00115-4).
- Drouin C, Darracq L, Trovero F, Blanc G, Glowinski J, Cotecchia S, Tassin JP (2002) Alpha1b adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci* 22(7):2873–2884.
- D'Souza M. S. (2019). Brain and Cognition for Addiction Medicine: From Prevention to Recovery Neural Substrates for Treatment of Psychostimulant-Induced Cognitive Deficits. *Frontiers in psychiatry*, 10, 509. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00509>.
- Dueck, A., Berger, C., Wunsch, K., Thome, J., Cohrs, S., Reis, O., & Haessler, F. (2017). The role of sleep problems and circadian clock genes in attention-deficit hyperactivity disorder and mood disorders during childhood and adolescence: an update. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 124(Suppl 1), 127–138. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1455-8>.
- Eiraldi, R. B., Power, T. J., & Nezu, C. M. (1997). Patterns of comorbidity associated with subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder among 6- to 12-year-old children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(4), 503–514. <https://doi.org/10.1097/00004583-199704000-00013>.
- Eisenberg, D. T., Campbell, B., Gray, P. B., & Sorenson, M. D. (2008). Dopamine receptor genetic polymorphisms and body composition in undernourished pastoralists: an exploration of nutrition indices among nomadic and recently settled Ariaal men of northern Kenya. *BMC evolutionary biology*, 8, 173. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-8-173>.

- Engelhardt LE, Harden KP, Tucker-Drob EM, Church JA. The neural architecture of executive functions is established by middle childhood. *Neuroimage*. 2019 Jan; 185:479-489. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.10.024.
- Enriquez-Geppert, S., Smit, D., Pimenta, M. G., & Arns, M. (2019). Neurofeedback as a Treatment Intervention in ADHD: Current Evidence and Practice. *Current psychiatry reports*, 21(6), 46. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1021-4>.
- Erblang, M., Drogou, C., Gomez-Merino, D., Metlaine, A., Boland, A., Deleuze, J. F., Thomas, C., Sauvet, F., & Chennaoui, M. (2019). The Impact of Genetic Variations in ADORA2A in the Association between Caffeine Consumption and Sleep. *Genes*, 10(12), 1021. <https://doi.org/10.3390/genes10121021>.
- Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B et al. The dopamine D4 gene 7-repeat allele is associated with ADHD in families ascertained through ADHD adults. *Am J Med Gen (Neuropsychol Genet)* 1998; 81: 458.
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 33(1), 159–180. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004>.
- Feifel, D., Minassian, A., & Perry, W. (2009). Prepulse inhibition of startle in adults with ADHD. *Journal of psychiatric research*, 43(4), 484–489. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.06.004>.
- Fernandes, S. M., Blanco, A. P. & Vázquez-Justo, E. (2017). Concepto, evolución y etiología del TDAH. In E. Vázquez-Justo & A.P. Blanco (Eds.) *TDAH y Trastornos Asociados* (pp. 21-19). Maribor: Lex Localis Press. doi.org/10.4335/978-961-6842-80-8.2. Disponible no Repositório UPT, <http://hdl.handle.net/11328/2091>.
- Fernando, A. B., Economidou, D., Theobald, D. E., Zou, M. F., Newman, A. H., Spoelder, M., Caprioli, D., Moreno, M., Hipólito, L., Aspinall, A. T., Robbins, T. W., & Dalley, J. W. (2012). Modulation of high impulsivity and attentional performance in rats by selective direct and indirect dopaminergic and

noradrenergic receptor agonists. *Psychopharmacology*, 219(2), 341–352.
<https://doi.org/10.1007/s00213-011-2408-z>.

Flood, D. G., Zuvich, E., Marino, M. J., & Gasior, M. (2010). The effects of d-amphetamine, methylphenidate, sydnocarb, and caffeine on prepulse inhibition of the startle reflex in DBA/2 mice. *Psychopharmacology*, 211(3), 325–336.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-1901-0>.

Fontaine, N., Carbonneau, R., Vitaro, F., Barker, E., & Tremblay, R. (2009). Research review: a critical review of studies on the developmental trajectories of antisocial behavior in females. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 363–385.

Franke B, Faraone SV, Asherson P et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol. Psychiatry* 2012; 17: 960–987.

Franke, A.G., et al., Methylphenidate, modafinil, and caffeine for cognitive enhancement in chess: A double-blind, randomised controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* (2017),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.01.006>.

Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE (1999) Action of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 51:83–13.

Frodl T, Stauber J, Schaaff N, et al. Amygdala reduction in patients with ADHD compared with major depression and healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 111–18.

Frodl, T., & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 125(2), 114–126.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x>.

- Fulgoni, V. L., 3rd, Keast, D. R., & Lieberman, H. R. (2015). Trends in intake and sources of caffeine in the diets of US adults: 2001-2010. *The American journal of clinical nutrition*, 101(5), 1081–1087. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.080077>.
- Garfinkel, B. D., Webster, C. D., & Sloman, L. (1975). Individual responses to methylphenidate and caffeine in children with minimal brain dysfunction. *Canadian Medical Association journal*, 113(8), 729–732.
- Garfinkel, B. D., Webster, C. D., & Sloman, L. (1975). Methylphenidate and caffeine in the treatment of children with minimal brain dysfunction. *The American journal of psychiatry*, 132(7), 723–728. <https://doi.org/10.1176/ajp.132.7.723>.
- Garfinkel, B. D., Webster, C. D., & Sloman, L. (1981). Responses to methylphenidate and varied doses of caffeine in children with attention deficit disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 26(6), 395–401. <https://doi.org/10.1177/070674378102600602>.
- Gąssowska M, Baranowska-Bosiacka I, Moczydłowska J, et al. Perinatal exposure to lead (Pb) promotes Tau phosphorylation in the rat brain in a GSK-3 β and CDK5 dependent manner: Relevance to neurological disorders. *Toxicology*. 2016 Mar;347-349:17-28. DOI: 10.1016/j.tox.2016.03.002.
- Gaub, M., & Carlson, C. L. (1997). Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(8), 1036–1045. <https://doi.org/10.1097/00004583-199708000-00011>.
- Gentzke, A. S., Creamer, M., Cullen, K. A., Ambrose, B. K., Willis, G., Jamal, A., & King, B. A. (2019). Vital Signs: Tobacco Product Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2018. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 68(6), 157–164. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6806e1>.
- Gerring, J. P., Brady, K. D., Chen, A., Vasa, R., Grados, M., Bandeen-Roche, K. J., Bryan, R. N., & Denckla, M. B. (1998). Premorbid prevalence of ADHD and

development of secondary ADHD after closed head injury. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(6), 647–654. <https://doi.org/10.1097/00004583-199806000-00015>.

Ghaderi, A. H., Nazari, M. A., Shahrokhi, H., & Darooneh, A. H. (2017). Functional Brain Connectivity Differences Between Different ADHD Presentations: Impaired Functional Segregation in ADHD-Combined Presentation but not in ADHD-Inattentive Presentation. *Basic and Clinical Neuroscience*, 8(4), 267-278. <https://doi.org/10.18869/nirp.bcn.8.4.267>.

Gibson, A. P., Bettinger, T. L., Patel, N. C., & Crismon, M. L. (2006). Atomoxetine versus stimulants for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *The Annals of pharmacotherapy*, 40(6), 1134–1142. <https://doi.org/10.1345/aph.1G582>.

Goldman-Rakic P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 71–83. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb38132.x>.

González & García-Villamizar. (diciembre 2010). El concepto de hiperactividad infantil en perspectiva: Breve análisis de su evolución histórica. *revista de historia de la psicología*, vol. 31, núm. 4, 14.

Gowing, L. R., Ali, R. L., Allsop, S., Marsden, J., Turf, E. E., West, R., & Witton, J. (2015). Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction* (Abingdon, England), 110(6), 904–919. <https://doi.org/10.1111/add.12899>.

Gregorio Gómez-Jarabo García. (1999). *Farmacología de la conducta manual básico para psicoterapeutas y clínicos*. Madrid: síntesis psicología.

Greven, C. U., Bralten, J., Mennes, M., O'Dwyer, L., van Hulzen, K. J., Rommelse, N., Schweren, L. J., Hoekstra, P. J., Hartman, C. A., Heslenfeld, D., Oosterlaan, J., Faraone, S. V., Franke, B., Zwiers, M. P., Arias-Vasquez, A., & Buitelaar, J. K. (2015). Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with

attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA psychiatry*, 72(5), 490–499. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3162>.

Grimm, O., Kittel-Schneider, S., & Reif, A. (2018). Recent developments in the genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 72(9), 654–672. <https://doi.org/10.1111/pcn.12673>.

Guessous, I., Eap, C. B., & Bochud, M. (2014). Blood pressure in relation to coffee and caffeine consumption. *Current hypertension reports*, 16(9), 468. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0468-2>.

Gvirts, H. Z., Lewis, Y. D., Dvora, S., Feffer, K., Nitzan, U., Carmel, Z., Levkovitz, Y., & Maoz, H. (2018). The effect of methylphenidate on decision making in patients with borderline personality disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *International clinical psychopharmacology*, 33(4), 233–237. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000219>.

H. McCarthy, N. Skokauskas and T. Frodl Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, Available on CJO 2013 doi:10.1017/S0033291713001037.

Harich, B., Klein, M., Ockeloen, C. W., van der Voet, M., Schimmel-Naber, M., de Leeuw, N., Schenck, A., & Franke, B. (2020). From man to fly - convergent evidence links FBXO25 to ADHD and comorbid psychiatric phenotypes. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 61(5), 545–555. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13161>.

Hasenhuetl, P. S., Bhat, S., Freissmuth, M., & Sandtner, W. (2019). Functional Selectivity and Partial Efficacy at the Monoamine Transporters: A Unified Model of Allosteric Modulation and Amphetamine-Induced Substrate Release. *Molecular pharmacology*, 95(3), 303–312. <https://doi.org/10.1124/mol.118.114793>.

Hawi, Z., Matthews, N., Barry, E., Kirley, A., Wagner, J., Wallace, R. H., Heussler, H. S., Vance, A., Gill, M., & Bellgrove, M. A. (2013). A high density linkage

disequilibrium mapping in 14 noradrenergic genes: evidence of association between SLC6A2, ADRA1B and ADHD. *Psychopharmacology*, 225(4), 895–902. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2875-x>.

Hennissen, L., Bakker, M. J., Banaschewski, T., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., Hollis, C., Kovshoff, H., McCarthy, S., Nagy, P., Sonuga-Barke, E., Wong, I. C., Zuddas, A., Rosenthal, E., Buitelaar, J. K., & ADDUCE consortium (2017).

Hinton, D. J., Andres-Beck, L. G., Nett, K. E., Oliveros, A., Choi, S., Veldic, M., & Choi, D. S. (2019). Chronic caffeine exposure in adolescence promotes diurnal, biphasic mood-cycling and enhanced motivation for reward in adult mice. *Behavioural brain research*, 370, 111943. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111943>.

Hoffmann, H. (1945) *Der Struwelpeter oder Lustiger Geschichten und Drolliger Bilder für Kinder von 3–6 Jahren* (Frankfurt: Literarische Anstalt) (Originally under pseudonym of Reimerich Kinderlieb).

Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L., van Hulzen, K., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P., Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., Oberwelland, E., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 4(4), 310–319. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4).

Hopfinger, J. B., Woldorff, M. G., Fletcher, E. M., & Mangun, G. R. (2001). Dissociating top-down attentional control from selective perception and action. *Neuropsychologia*, 39(12), 1277–1291. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00117-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00117-8).

Huang, J., Zhong, Z., Wang, M., Chen, X., Tan, Y., Zhang, S., He, W., He, X., Huang, G., Lu, H., Wu, P., Che, Y., Yan, Y. L., Postlethwait, J. H., Chen, W., & Wang, H. (2015). Circadian modulation of dopamine levels and dopaminergic neuron

development contributes to attention deficiency and hyperactive behavior. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(6), 2572–2587. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2551-14.2015>.

Huestis, R. D., Arnold, L. E., & Smeltzer, D. J. (1975). Caffeine versus methylphenidate and d-amphetamine in minimal brain dysfunction: a double-blind comparison. *The American journal of psychiatry*, 132(8), 868–870. <https://doi.org/10.1176/ajp.132.8.868>.

James H. O'Keefe, James J. DiNicolantonio, Carl J. Lavie, Jayanthi, L. D., & Ramamoorthy, S. (2005). Regulation of monoamine transporters: influence of psychostimulants and therapeutic antidepressants. *The AAPS journal*, 7(3), E728–E738. <https://doi.org/10.1208/aapsj070373>.

Jeong, S. H., Yu, J. C., Lee, C. H., Choi, K. S., Choi, J. E., Kim, S. H., & Joo, E. J. (2014). Human CLOCK gene-associated attention deficit hyperactivity disorder-related features in healthy adults: quantitative association study using Wender Utah Rating Scale. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(1), 71–81. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0443-y>.

Kaiser A, Aggensteiner P-M, Baumeister S, Holz NE, Banaschewski T, Brandeis D, Earlier versus later cognitive event-related potentials (ERPs) in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A meta-analysis, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.019>.

Karim, T. J., Reyes-Vazquez, C., & Dafny, N. (2017). Comparison of the VTA and LC response to methylphenidate: a concomitant behavioral and neuronal study of adolescent male rats. *Journal of neurophysiology*, 118(3), 1501–1514. <https://doi.org/10.1152/jn.00145.2017>.

Karin Bakracevic Vukman & Marta Licardo (2010): How cognitive, metacognitive, motivational and emotional self-regulation influence school performance in adolescence and early adulthood, *Educational Studies*, 36:3, 259-268 <http://dx.doi.org/10.1080/03055690903180376>.

- Kereszturi, E., Tarnok, Z., Bogнар, E., Lakatos, K., Farkas, L., Gadoros, J., Sasvari-Szekely, M., & Nemoda, Z. (2008). Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(8), 1431–1435. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30704>.
- Kern, C. H., Stanwood, G. D., & Smith, D. R. (2010). Prewaning manganese exposure causes hyperactivity, disinhibition, and spatial learning and memory deficits associated with altered dopamine receptor and transporter levels. *Synapse (New York, N.Y.)*, 64(5), 363–378. <https://doi.org/10.1002/syn.20736>.
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Barkley, R. A., Birnbaum, H., Greenberg, P., Johnston, J. A., Spencer, T., & Ustün, T. B. (2005). The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers. *Journal of occupational and environmental medicine*, 47(6), 565–572. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000166863.33541.39>.
- Khan, S. A., & Faraone, S. V. (2006). The genetics of ADHD: a literature review of 2005. *Current psychiatry reports*, 8(5), 393–397. <https://doi.org/10.1007/s11920-006-0042-y>.
- Kharas, N., Reyes-Vazquez, C., & Dafny, N. (2017). Locus coeruleus neuronal activity correlates with behavioral response to acute and chronic doses of methylphenidate (Ritalin) in adolescent rats. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 124(10), 1239–1250. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1760-5>.
- Kim S, Bobeica I, Gamo NJ, Arnsten AF, Lee D. Effects of α -2A adrenergic receptor agonist on time and risk preference in primates. *Psychopharmacology*. 2012 Jan;219(2):363-375. DOI: 10.1007/s00213-011-2520-0.

- Kim, J. W., Biederman, J., McGrath, C. L., Doyle, A. E., Mick, E., Fagerness, J., Purcell, S., Smoller, J. W., Sklar, P., & Faraone, S. V. (2008). Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD. *Molecular psychiatry*, 13(6), 624–630. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002090>.
- KIROV, R., KINKELBUR, J., HEIPKE, S., KOSTANECKA-ENDRESS, T., WESTHOFF, M., COHRS, S., RUTHER, E., HAJAK, G., BANASCHEWSKI, T. & ROTHENBERGER, A. 2004. Is there a specific polysomnographic sleep pattern in children with attention deficit/hyperactivity disorder? *J Sleep Res*, 13, 87-93.
- Kissling, C., Retz, W., Wiemann, S., Coogan, A.N., Clement, R.M., Hünnerkopf, R., Conner, A.C., Freitag, C.M., Rösler, M. and Thome, J. (2008), A polymorphism at the 3'-untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.*, 147B: 333-338. doi:10.1002/ajmg.b.30602.
- Kollins S. H. (2008). A qualitative review of issues arising in the use of psychostimulant medications in patients with ADHD and co-morbid substance use disorders. *Current medical research and opinion*, 24(5), 1345–1357. <https://doi.org/10.1185/030079908x280707>.
- Konrad, A., Dielentheis, T. F., El Masri, D., Bayerl, M., Fehr, C., Gesierich, T., Vucurevic, G., Stoeter, P., & Winterer, G. (2010). Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *The European journal of neuroscience*, 31(5), 912–919. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07110.x>.
- Korman, M., Palm, D., Uzoni, A., Faltraco, F., Tucha, O., Thome, J., & Coogan, A. N. (2020). ADHD 24/7: Circadian clock genes, chronotherapy and sleep/wake cycle insufficiencies in ADHD. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 21(3), 156–171. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1523565>.

- Kortmann, G. L., Contini, V., Bertuzzi, G. P., Mota, N. R., Rovaris, D. L., Paixão-Côrtes, V. R., de Lima, L. L., Grevet, E. H., Salgado, C. A., Vitola, E. S., Rohde, L. A., Belmonte-de-Abreu, P., & Bau, C. H. (2013). The role of a mineralocorticoid receptor gene functional polymorphism in the symptom dimensions of persistent ADHD. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263(3), 181–188. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0321-z>.
- Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 2004;56:803-7.
- Kristiaan B. van der Heijden, Marinus J. Blok, Kim Spee, Simon N. Archer, Marcel G. Smits, Leopold M. Curfs & W. Boudewijn Gunning (2005) No evidence to support an association of PER3 clock gene polymorphism with ADHD-related idiopathic chronic sleep onset insomnia, *Biological Rhythm Research*, 36:5, 381-388, DOI: 10.1080/09291010500218449.
- Lahey, B. B., Hartung, C. M., Loney, J., Pelham, W. E., Chronis, A. M., & Lee, S. S. (2007). Are there sex differences in the predictive validity of DSM-IV ADHD among younger children? *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 36(2), 113–126. doi:10.1080/15374410701274066.
- Lampe, K., Konrad, K., Kroener, S., Kunert, H. J., & Herpertz, S. C. (2007). Neuropsychological and behavioral disinhibition in adult ADHD compared to borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 37, 1717–1729.
- Leffa, DT, Ferreira, SG, Machado, NJ, et al. Caffeine and cannabinoid receptors modulate impulsive behavior in an animal model of attentional deficit and hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci*. 2019; 49: 1673– 1683. <https://doi.org/10.1111/ejn.14348>.
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., Wells, E. M., Wallace, G. L., Clasen, L. S., ... Giedd, J. N. (2007). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*, 36(4), 1065–1073. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.053.

- Liang, E. F., Lim, S. Z., Tam, W. W., Ho, C. S., Zhang, M. W., McIntyre, R. S., & Ho, R. C. (2018). The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1789. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081789>.
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, M. M., & Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *The Lancet*, 364, 453–461.
- LIM, C. G., OOI, Y. P., FUNG, D. S., MAHENDRAN, R. & KAUR, A. 2008. Sleep disturbances in Singaporean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann Acad Med Singapore*, 37,655-61.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Truong, N. L., Moulton, J. L., 3rd, Roizen, E. R., Howell, K. H., & Castellanos, F. X. (2008). Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *The American journal of psychiatry*, 165(5), 604–609. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07091465>.
- Manor, I., Eisenberg, J., Tyano, S., Sever, Y., Cohen, H., Ebstein, R.P., & Kotler, M. (2001). Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 91–95.
- Marco, E. M., Adriani, W., Ruocco, L. A., Canese, R., Sadile, A. G., & Laviola, G. (2011). Neurobehavioral adaptations to methylphenidate: the issue of early adolescent exposure. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(8), 1722–1739. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.011>.
- Mavroconstanti, T., Johansson, S., Winge, I., Knappskog, P. M., & Haavik, J. (2013). Functional properties of rare missense variants of human CDH13 found in adult attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) patients. *PloS one*, 8(8), e71445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071445>.

- McCarthy, H., Skokauskas, N., & Frodl, T. (2014). Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 44(4), 869–880. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001037>.
- McDougall, S. A., Reichel, C. M., Farley, C. M., Flesher, M. M., Der-Ghazarian, T., Cortez, A. M., Wacan, J. J., Martinez, C. E., Varela, F. A., Butt, A. E., & Crawford, C. A. (2008). Postnatal manganese exposure alters dopamine transporter function in adult rats: Potential impact on nonassociative and associative processes. *Neuroscience*, 154(2), 848–860. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.070>.
- Menéndez Benavente, I. (2001) Trastorno de déficit de atención con hiperactividad: clínica y diagnóstico. *Revista de psicopatología y salud mental del niño y del adolescente*, 4(1), pp. 92- 102.
- Merino Andreu M. Síndrome de piernas inquietas en niños. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2008. Madrid: Exlibris Ediciones; 2008. p. 67-73.
- Michaelides, M., Pascau, J., Gispert, J. D., Delis, F., Grandy, D. K., Wang, G. J., Desco, M., Rubinstein, M., Volkow, N. D., & Thanos, P. K. (2010). Dopamine D4 receptors modulate brain metabolic activity in the prefrontal cortex and cerebellum at rest and in response to methylphenidate. *The European journal of neuroscience*, 32(4), 668–676. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07319.x>.
- Mogavero, Floriana, Jager, Amanda, Glennon, Jeffrey C., Clock genes, ADHD and aggression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.002>.
- Murray, A. L., Booth, T., Eisner, M., Auyeung, B., Murray, G., & Ribeaud, D. (2019). Sex differences in ADHD trajectories across childhood and adolescence. *Developmental science*, 22(1), e12721. <https://doi.org/10.1111/desc.12721>.

- Nazari, M. A., Berquin, P., Missonnier, P., Aarabi, A., Debatisse, D., De Broca, A., & Wallois, F. (2010). Visual sensory processing deficit in the occipital region in children with attention-deficit / hyperactivity disorder as revealed by event-related potentials during cued continuous performance test. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 40(3), 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.03.001>.
- Niello, M., Cintulova, D., Hellsberg, E., Jäntschi, K., Holy, M., Ayatollahi, L. H., Cozzi, N. V., Freissmuth, M., Sandtner, W., Ecker, G. F., Mihovilovic, M. D., & Sitte, H. H. (2019). para-Trifluoromethyl-methcathinone is an allosteric modulator of the serotonin transporter. *Neuropharmacology*, 161, 107615. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.04.021>.
- Nunes, F., Pochmann, D., Almeida, A. S., Marques, D. M., & Porciúncula, L. O. (2018). Differential Behavioral and Biochemical Responses to Caffeine in Male and Female Rats from a Validated Model of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Molecular neurobiology*, 55(11), 8486–8498. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1000-5>.
- O'Keefe, S. M., Thome, J., & Coogan, A. N. (2012). The noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine phase-shifts the circadian clock in mice. *Neuroscience*, 201, 219–230. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.002>.
- Paclt I, Pta'cek R, Kuzelova' H, Cerma'kova' N, Trefilova' A, Kolla'rova' P, Ca'lkova' T, Csemy L, Ci'hal L (2011) Circadian rhythms of saliva melatonin in ADHD, anxious and normal children. *NeuroEndocrinol Lett* 32(6):790–798.
- Padiath, Q. S., Paranjpe, D., Jain, S., & Sharma, V. K. (2004). Glycogen synthase kinase 3beta as a likely target for the action of lithium on circadian clocks. *Chronobiology international*, 21(1), 43–55. <https://doi.org/10.1081/cbi-120027981>.
- Padilha, S., Virtuoso, S., Tonin, F. S., Borba, H., & Pontarolo, R. (2018). Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and

adolescents: a network meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*, 27(10), 1335–1345. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1125-0>.

Pålsson, E., Sellgren, C., Rydén, E., Kizza, R., Pelanis, A., Zetterberg, H., Blennow, K., & Landén, M. (2017). Cerebrospinal fluid monoamine metabolite profiles in bipolar disorder, ADHD, and controls. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 124(9), 1135–1143. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1746-3>.

Pandolfo, P., Machado, N. J., Köfalvi, A., Takahashi, R. N., & Cunha, R. A. (2013). Caffeine regulates frontocortico-striatal dopamine transporter density and improves attention and cognitive deficits in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(4), 317–328. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.011>.

Patrick de Zeeuw, P., Mandl, R. C. W., & Durston, S. (2010). Fronto-striatal structural connectivity in ADHD assessed using combined diffusion tensor and magnetisation transfer imaging. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, S84–S85. <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0117-5>.

Peacock, A., Leung, J., Larney, S., Colledge, S., Hickman, M., Rehm, J., Giovino, G. A., West, R., Hall, W., Griffiths, P., Ali, R., Gowing, L., Marsden, J., Ferrari, A. J., Grebely, J., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2018). Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction (Abingdon, England)*, 113(10), 1905–1926. <https://doi.org/10.1111/add.14234>.

Perera, V., Gross, A.S., Xu, H. and McLachlan, A.J. (2011), Pharmacokinetics of caffeine in plasma and saliva, and the influence of caffeine abstinence on CYP1A2 metrics. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63: 1161-1168. [doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01326.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01326.x).

Pérez de los Cobos, J., Siñol, N., Pérez, V., & Trujols, J. (2014). Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *British journal of clinical pharmacology*, 77(2), 337–356. <https://doi.org/10.1111/bcp.12045>.

- Picchiatti, D. L., Underwood, D. J., Farris, W. A., Walters, A. S., Shah, M. M., Dahl, R. E., Trubnick, L. J., Bertocci, M. A., Wagner, M., & Hening, W. A. (1999). Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 14(6), 1000–1007. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199911\)14:6<1000::aid-mds1014>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199911)14:6<1000::aid-mds1014>3.0.co;2-p).
- Pockett, C., & Kirk, V. (2006). Periodic limb movements in sleep and attention deficit hyperactivity disorder: Are they related?. *Paediatrics & child health*, 11(6), 355–358. <https://doi.org/10.1093/pch/11.6.355>.
- Polaino Lorente, A., Avila, C., Cabanyes, J., García, D. A., Orjales, L. & Moreno, C. (1997) *Manual de hiperactividad infantil* (Madrid: Unión editorial).
- Polańska, K., Jurewicz, J., & Hanke, W. (2012). Exposure to environmental and lifestyle factors and attention-deficit / hyperactivity disorder in children - a review of epidemiological studies. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 25(4), 330–355. <https://doi.org/10.2478/S13382-012-0048-0>.
- Pu, L., Bao, G.B., Xu, N.J., Ma, L., Pei, G., 2002. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *J. Neurosci.* 22, 1914e1921.
- Reiter, K. (2017). Aging, Executive Function, Fronto-Parietal Network Cortical Thickness: Insights from Cognitive Reserve.
- Reyes, C. M., & Cornelis, M. C. (2018). Caffeine in the Diet: Country-Level Consumption and Guidelines. *Nutrients*, 10(11), 1772. <https://doi.org/10.3390/nu10111772>.
- Robertson, S. D., Matthies, H. J., & Galli, A. (2009). A closer look at amphetamine-induced reverse transport and trafficking of the dopamine and norepinephrine

transporters. *Molecular neurobiology*, 39(2), 73–80.
<https://doi.org/10.1007/s12035-009-8053-4>.

Rubinson, M., Horowitz, I., Naim-Feil, J., Gothelf, D., Levit-Binnun, N., & Moses, E. (2019). Effects of methylphenidate on the ERP amplitude in youth with ADHD: A double-blind placebo-controlled cross-over EEG study. *PloS one*, 14(5), e0217383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217383>.

Ryu, K. Y., & Roh, J. (2019). The Effects of High Peripubertal Caffeine Exposure on the Adrenal Gland in Immature Male and Female Rats. *Nutrients*, 11(5), 951. <https://doi.org/10.3390/nu11050951>.

Saber, I., Milewski, A., Reitz, A. B., Rawls, S. M., & Walker, E. A. (2019). Effects of dopaminergic and serotonergic compounds in rats trained to discriminate a high and a low training dose of the synthetic cathinone mephedrone. *Psychopharmacology*, 236(3), 1015–1029. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05241-z>.

Sánchez-Mora C, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA et al. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153: 512–523.

Sari Gokten, E., Tulay, E. E., Beser, B., Elagoz Yuksel, M., Arikan, K., Tarhan, N., & Metin, B. (2019). Predictive Value of Slow and Fast EEG Oscillations for Methylphenidate Response in ADHD. *Clinical EEG and neuroscience*, 50(5), 332–338. <https://doi.org/10.1177/1550059419863206>.

Sauer J, Ring B, Witcher J. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005; 44:571–590. [PubMed: 15910008].

Scerif, G., & Baker, K. (2015). Annual research review: Rare genotypes and childhood psychopathology--uncovering diverse developmental mechanisms of ADHD risk. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 56(3), 251–273. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12374>.

- Sidlauskaite, J., Caeyenberghs, K., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H., & Wiersma, J. R. (2015). Whole-brain structural topology in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Preserved global - disturbed local network organization. *NeuroImage. Clinical*, 9, 506–512. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.10.001>.
- Sieminski, M., Pyrzowski, J., & Partinen, M. (2017). Periodic limb movements in sleep are followed by increases in EEG activity, blood pressure, and heart rate during sleep. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 21(2), 497–503. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1476-7>.
- Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R (2009): White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp* 30: 2757-2765.
- Silk, T. J., Vance, A., Rinehart, N., Bradshaw, J. L., & Cunnington, R. (2009). White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Human brain mapping*, 30(9), 2757–2765. <https://doi.org/10.1002/hbm.20703>.
- Simons, A., Eyskens, F., Glazemakers, I., & van West, D. (2017). Can psychiatric childhood disorders be due to inborn errors of metabolism?. *European child & adolescent psychiatry*, 26(2), 143–154. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0908-4>.
- Snircova E, Marcincakova-Husarova V, Hrtanek I, Kulhan T, Ondrejka I, Nosalova G. Anxiety reduction on atomoxetine and methylphenidate medication in children with ADHD. *Pediatr Int*. 2016;58(6):476-481. doi:10.1111/ped.12847.
- Soon-Beom Hong M.D., Ph.D., Andrew Zalesky Ph.D., Alex Fornito Ph.D., Subin Park M.D., Ph.D., Young-Hui Yang M.D., Min-Hyeon Park M.D., Ph.D., In-Chan Song Ph.D., Chul-Ho Sohn M.D., Ph.D., Min-Sup Shin Ph.D., Bung-Nyun Kim M.D., Ph.D., Soo-Churl Cho M.D., Ph.D., Doug Hyun Han M.D., Ph.D., Jae Hoon Cheong Ph.D., Jae-Won Kim M.D., Ph.D., Connectomic disturbances in attention-deficit/hyperactivity disorder: A whole brain tractography analysis, *Biological Psychiatry*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.013>.

- Sprich, S. E., Safren, S. A., Finkelstein, D., Remmert, J. E., & Hammerness, P. (2016). A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for ADHD in medication-treated adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 57(11), 1218–1226. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12549>.
- Steinhausen, H. C., & Bisgaard, C. (2014). Substance use disorders in association with attention-deficit/hyperactivity disorder, co-morbid mental disorders, and medication in a nationwide sample. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(2), 232–241. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.003>.
- Stepp, S. D., Burke, J. D., Hipwell, A. E., & Loeber, R. (2012). Trajectories of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder symptoms as precursors of borderline personality disorder symptoms in adolescent girls. *Journal of abnormal child psychology*, 40(1), 7–20. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9530-6>.
- Stevenson, J., Asherson, P., Hay, D., Levy, F., Swanson, J., Thapar, A., & Willcutt, E. (2005). Characterizing the ADHD phenotype for genetic studies. *Developmental science*, 8(2), 115–121. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2005.00398.x>.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*, 63(3-4), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s004269900007>.
- Surratt, C. K., Ukairo, O. T., & Ramanujapuram, S. (2005). Recognition of psychostimulants, antidepressants, and other inhibitors of synaptic neurotransmitter uptake by the plasma membrane monoamine transporters. *The AAPS journal*, 7(3), E739–E751. <https://doi.org/10.1208/aapsj070374>.
- Trujillo, N., & Pineda, D. (2008). *Función Ejecutiva en la Investigación de los Trastornos del Comportamiento del Niño y del Adolescente*.
- Vaden, K. I., Jr, Kuchinsky, S. E., Cate, S. L., Ahlstrom, J. B., Dubno, J. R., & Eckert, M. A. (2013). The cingulo-opercular network provides word-recognition benefit.

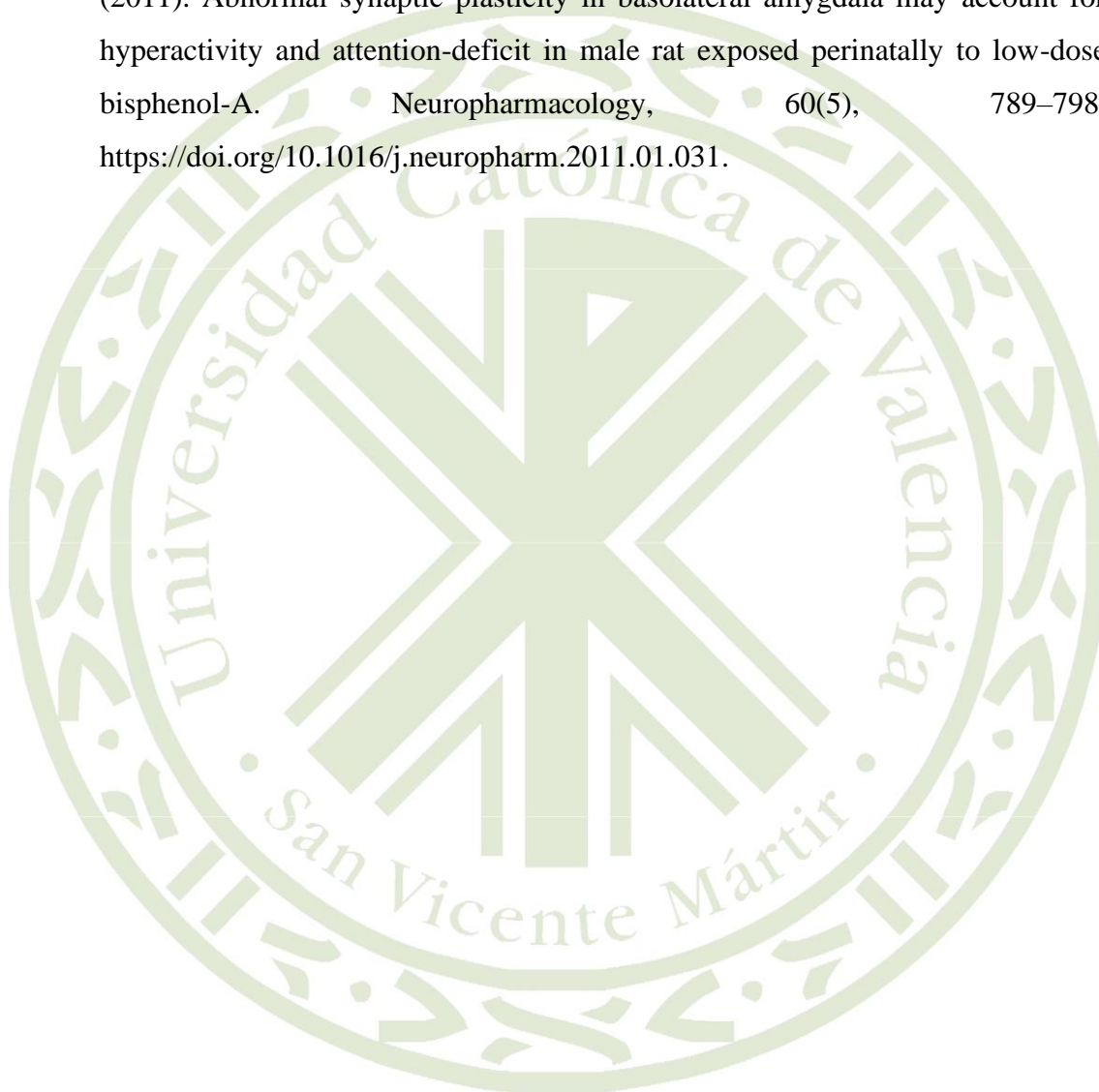
The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 33(48), 18979–18986.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1417-13.2013>.

- van Duinen, H., Lorist, M. M., & Zijdwind, I. (2005). The effect of caffeine on cognitive task performance and motor fatigue. *Psychopharmacology*, 180(3), 539–547. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2191-9>.
- van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J (2012): Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 36: 1093-1106.
- Villemonteix, T., De Brito, S. A., Slama, H., Kavec, M., Balériaux, D., Metens, T., ... Massat, I. (2015). Grey matter volumen differences associated with gender in children with attention deficit/hyperactivity disorder: A voxel-based morphometry study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 14, 32–37. doi: 10.1016/j.dcn.2015.06.001.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Logan, J., Alexoff, D., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Wong, C., Casado, V., Ferre, S., & Tomasi, D. (2015). Caffeine increases striatal dopamine D2/D3 receptor availability in the human brain. *Translational psychiatry*, 5(4), e549. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.46>.
- Vouimba, R.M., Yaniv, D., Diamond, D., Richter-Levin, G., 2004. Effects of inescapable stress on LTP in the amygdala versus the dentate gyrus of freely behaving rats. *Eur. J. Neurosci.* 19, 1887e1894.
- Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. *Dopaminergic Therapy Study Group. Pediatr Neurol.* 2000;22:182-6.
- Wang B, Zhou C (2020) Forecasting stock prices with long-short term memory neural network based on attention mechanism. *PLoS ONE* 15(1): e0227222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227222>.

- Wiegand, I., Hennig-Fast, K., Kilian, B., Müller, H. J., Töllner, T., Möller, H. J., Engel, R. R., & Finke, K. (2016). EEG correlates of visual short-term memory as neuro-cognitive endophenotypes of ADHD. *Neuropsychologia*, 85, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.011>.
- Wolk, Brian J.a; Ganetsky, Michaelb; Babu, Kavita M.c Toxicity of energy drinks, *Current Opinion in Pediatrics*: April 2012 - Volume 24 - Issue 2 - p 243-251 doi: 10.1097/MOP.0b013e3283506827.
- Yamaguchi T, Nagasawa M, Ikeda H, Kodaira M, Minaminaka K, Chowdhury VS, Yasuo S, Furuse M, Manipulation of dopamine metabolism contributes to attenuating innate high locomotor activity in ICR mice, *Behavioural Brain Research* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.001>.
- Yoo, S. J., Joo, H., Kim, D., Lim, M. H., Kim, E., Ha, M., Kwon, H. J., Paik, K. C., & Kim, K. M. (2020). Associations between Exposure to Bisphenol A and Behavioral and Cognitive Function in Children with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: A Case-control Study. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 18(2), 261–269. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.261>.
- Young, S., & Amarasinghe, J. M. (2010). Practitioner review: Non-pharmacological treatments for ADHD: a lifespan approach. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 51(2), 116–133. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02191.x>.
- Yu G, Li GF, Markowitz JS. Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(4):314-326. doi:10.1089/cap.2015.0137.
- Zhang M, Zhang D, Dai J, Cao Y, Xu W, He G, Wang Z, Wang L, Li R, Qiao Z, Paternal nicotine exposure induces hyperactivity in next-generation via down-regulating the expression of DAT, *Toxicology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152367>.

Zhou, A., & Hyppönen, E. (2019). Long-term coffee consumption, caffeine metabolism genetics, and risk of cardiovascular disease: a prospective analysis of up to 347,077 individuals and 8368 cases. *The American journal of clinical nutrition*, 109(3), 509–516. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy297>.

Zhou, R., Bai, Y., Yang, R., Zhu, Y., Chi, X., Li, L., Chen, L., Sokabe, M., & Chen, L. (2011). Abnormal synaptic plasticity in basolateral amygdala may account for hyperactivity and attention-deficit in male rat exposed perinatally to low-dose bisphenol-A. *Neuropharmacology*, 60(5), 789–798. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.031>.



Anexos

Tabla 1. Número de genes compartidos entre trastorno déficit de atención con hiperactividad, trastorno negativista desafiante y trastorno de conducta. Se aprecia una clara dominancia de genes noradrenérgicos entre los tres trastornos. Comings et al., 2000.

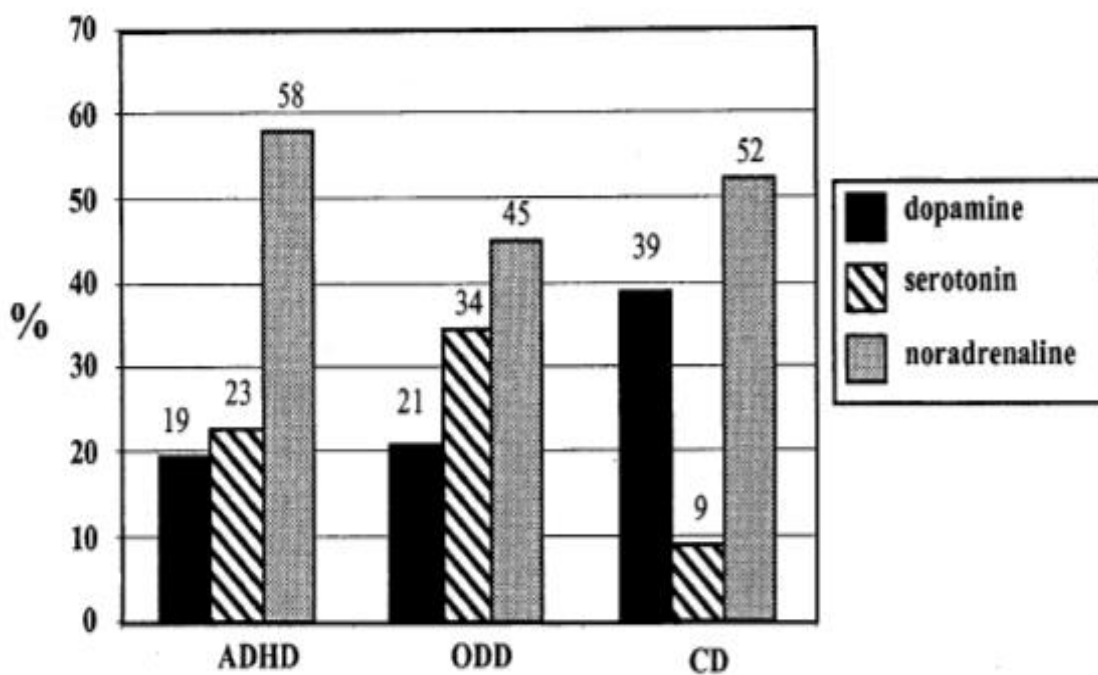


Tabla 2. Evolución volumen intracraneal en pacientes con TDAH, controles en color azul y pacientes TDAH en rojo. (Hoogman et al., 2017)

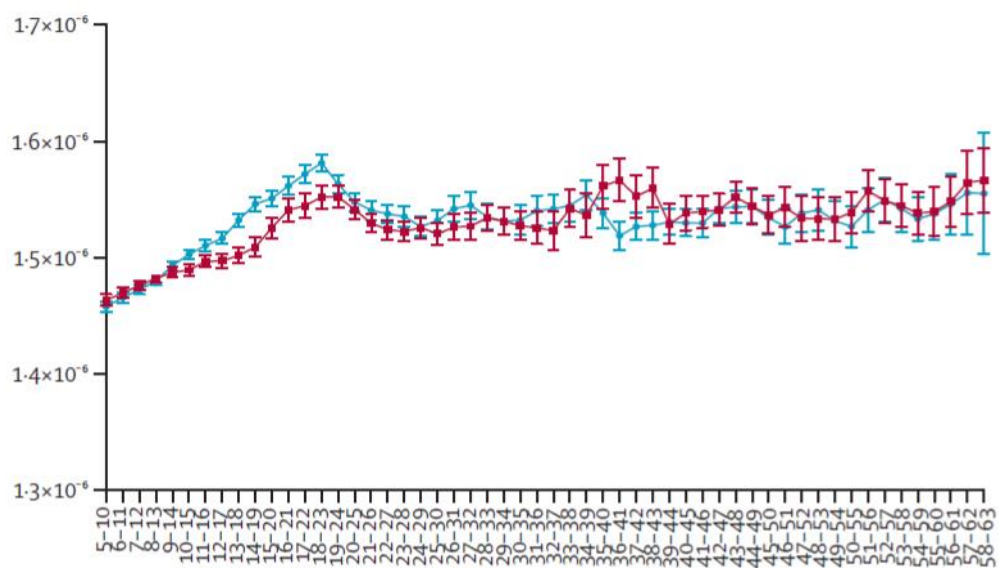


Tabla 3. Evolución de las partidas por movimientos y tiempo en conjunto con la acción de los psicofármacos. Franke et al., (2015).

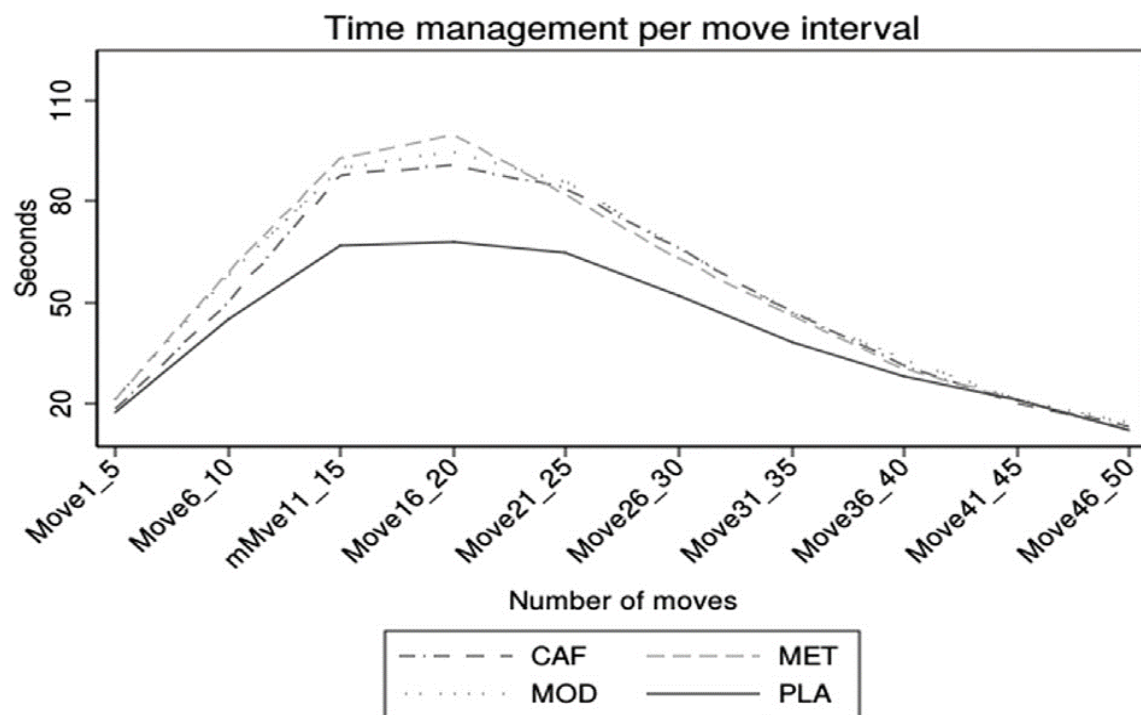


Figura 1. Estimulación de Putamen dorsal y Estriado ventral a 200 mg de cafeína (Volkow et al., 2015).

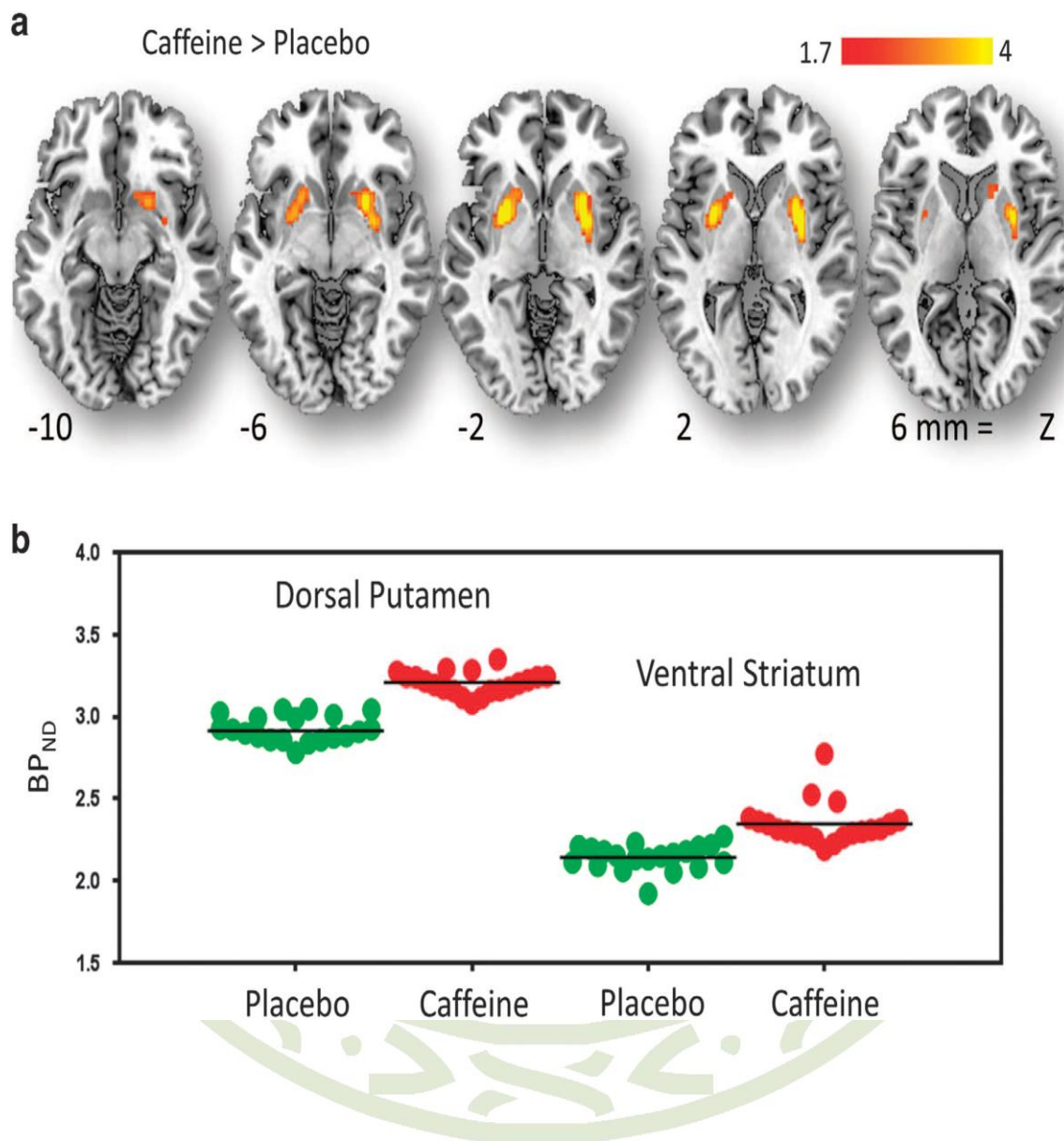


Figura 2. Genes farmacocinética y la farmacodinámica de la cafeína (Cornelis et al., 2014).

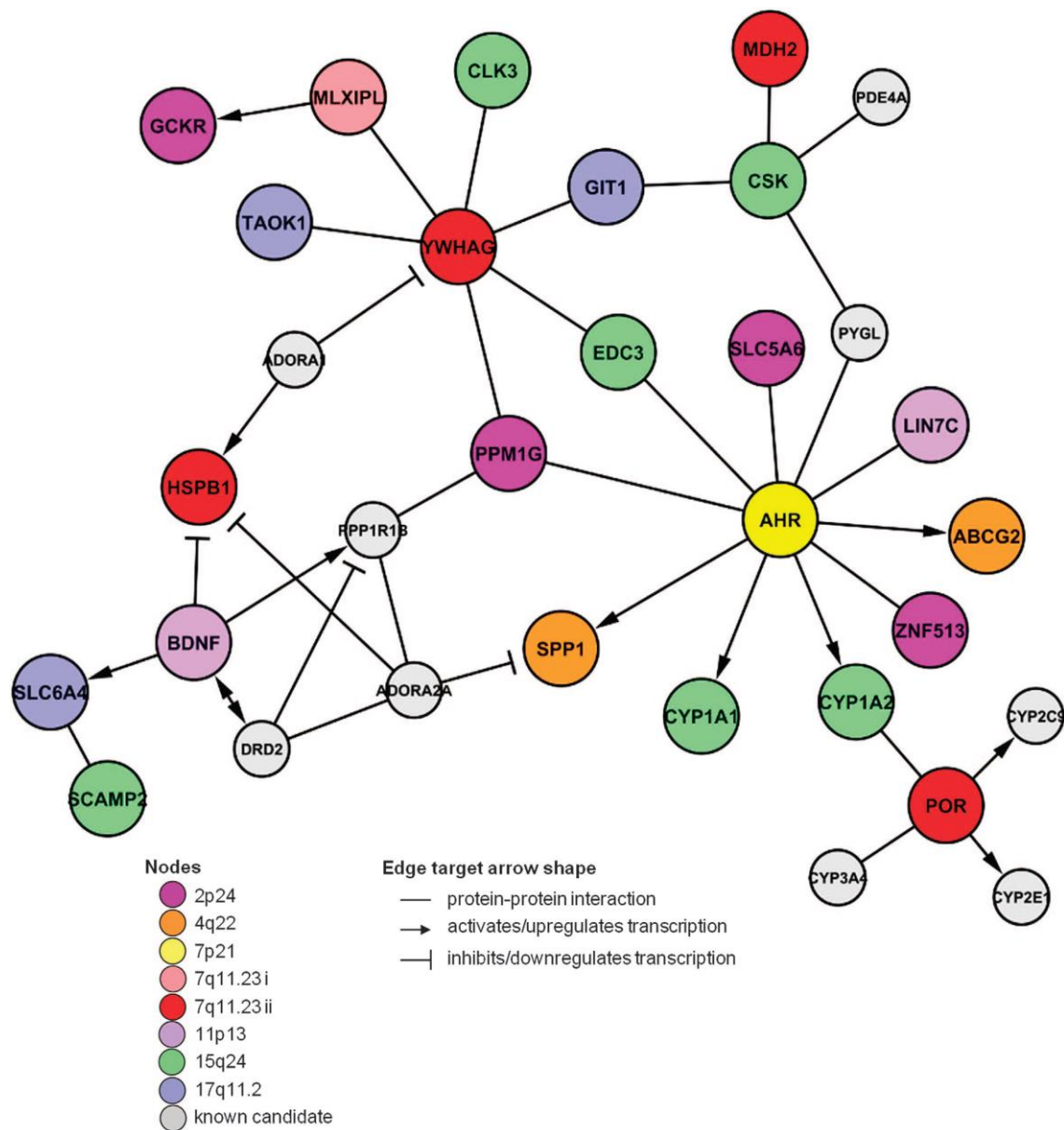


Figura 3. Consumo de derivados de la caféina a nivel mundial (Reyes y cornelis, 2018).

