



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Revisión sistemática de biomarcadores xenéticos e perfil sensorial en TDAH a tratamento con Metilfenidato.**

**Revisión sistemática de biomarcadores genéticos y perfil sensorial en TDAH a tratamiento con Metilfenidato.**

**Systematic review of genetic biomarkers and sensory profile in ADHD being treated with Methylphenidate**

**Autor/a/es/as:** Carla Brenlla Lorenzo

**Titor/a:** Ángel Carracedo

**Cotitores/as:** Montse Fernández Prieto e Olalla Maroñas Amigo

**Departamento:** Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica, Xinecoloxía e Obstetricia e Pediatría

(Xuño 2021)



## RESUMEN

**Justificación:** El Metilfenidato es el tratamiento farmacológico de elección para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), un trastorno del neurodesarrollo que interfiere de manera significativa con el funcionamiento normal del paciente. Múltiples estudios avalan que, independientemente de las comorbilidades, el TDAH presenta alteraciones en el procesamiento sensorial. Con el fin de lograr una mejor individualización terapéutica, este trabajo busca encontrar posibles biomarcadores farmacogenéticos y su relación con el perfil sensorial en pacientes diagnosticados de TDAH a tratamiento con Metilfenidato.

**Objetivos:** Primero, una revisión sistemática relacionada con el perfil sensorial de pacientes diagnosticados de TDAH a tratamiento con Metilfenidato. Segundo, una revisión sistemática de biomarcadores farmacogenéticos que permitan explicar la eficacia y/o efectos adversos relacionados con el perfil sensorial en pacientes con TDAH a tratamiento con Metilfenidato.

**Materiales y métodos:** Siguiendo la guía PRISMA, se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas de todos los artículos publicados entre 2000 y 2020 usando como bases de datos Pubmed, Web of Science, PsycInfo y Scopus.

**Resultados:** Seis artículos cumplieron los criterios establecidos para la primera revisión, que tenía como objetivo estudiar el perfil sensorial en pacientes diagnosticados de TDAH a tratamiento con Metilfenidato. Dos versaban sobre el olfato, uno sobre el dolor y tres sobre el sistema vestibular. Ningún artículo cumplió los criterios de la segunda revisión sobre biomarcadores farmacogenéticos.

**Conclusiones:** Niños y adolescentes con TDAH presentan alteraciones en el procesamiento olfativo y doloroso y peor control postural. Independientemente del dominio afectado, el Metilfenidato tiende a la normalización de las alteraciones sensoriales. No existen estudios sobre farmacogenética en población con TDAH europea que relacionen el perfil sensorial con el Metilfenidato.

**Palabras clave:** Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), metilfenidato (MFD), estimulantes, perfil sensorial, procesamiento sensorial, somatosensorial, olfato, dolor, vestibular, dopamina, farmacogenética, genética, eficacia, toxicidad, efectos adversos, revisión sistemática.

## RESUMO

**Xustificación:** O Metilfenidato é o tratamento farmacolóxico de elección para o tratamento do Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividade (TDAH), un trastorno do neurodesenvolvemento que interfere de maneira importante co funcionamento normal do paciente. Múltiples estudos avalan que, independentemente das comorbilidades, o TDAH presenta alteracións no procesamento sensorial. Co fin de lograr unha mellor individualización terapéutica, este traballo busca atopar posibles marcadores farmacoxenéticos e a súa relación co perfil sensorial en pacientes diagnosticados de TDAH a tratamento con Metilfenidato.

**Obxectivos:** Primeiro, unha revisión sistemática relacionada co perfil sensorial de pacientes TDAH a tratamento con Metilfenidato. Segundo, unha revisión sistemática de biomarcadores farmacoxenéticos que permitan explicar a eficacia e /ou efectos adversos relacionados co perfil sensorial en pacientes diagnosticados de TDAH a tratamento con Metilfenidato.

**Materiais e métodos:** Seguindo a guía PRISMA, leváronse a cabo dúas revisións sistemáticas de todos os artigos publicados entre 2000 e 2020 usando como bases de datos Pubmed, Web of Science, PyscInfo e Scopus.

**Resultados:** Seis artigos cumpriron os criterios establecidos para a primeira revisión que tiña como obxectivo estudar o perfil sensorial en pacientes TDAH a tratamento con Metilfenidato. Dous versaban sobre o olfacto, un sobre a dor e tres sobre o sistema vestibular. Ningún artigo cumpriu os criterios da segunda revisión sobre biomarcadores farmacoxenéticos.

**Conclusións:** Nenos e adolescentes con TDAH presentan alteracións no procesamento olfativo e doloroso e peor control postural. Independentemente do dominio afecto, o Metilfenidato tende á normalización das alteracións sensoriais. Non existen estudos sobre farmacoxenética en poboación con TDAH europea que relacionen o perfil sensorial co Metilfenidato.

**Palabras clave:** Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividade (TDAH), metilfenidato (MFD), estimulantes, perfil sensorial, procesamento sensorial, somatosensorial, olfacto, dor, vestibular, dopamina, farmacoxenética, xenética, eficacia, toxicidade, efectos adversos, revisión sistemática.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Methylphenidate is the treatment of choice for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), a neurodevelopmental disorder that interferes significantly with the normal functioning of the patient. Multiple studies support that, regardless of comorbidities, ADHD shows impairments in sensory processing. Therefore, this work seeks to find pharmacogenetic biomarkers and their association with the sensory profile in ADHD patients under treatment with Methylphenidate in order to achieve a better therapeutic management.

**Objectives:** First, a systematic review related to sensory profile of ADHD patients receiving Methylphenidate. Second, a systematic review of pharmacogenetic biomarkers that can explain the efficacy and/or adverse effects related to the sensory profile in ADHD patients receiving Methylphenidate.

**Methods:** Following PRISMA guidelines, two systematic reviews of all published articles between 2000 and 2020 were carried out using Pubmed, Web of Science, PyscInfo and Scopus as databases.

**Results:** Six articles met the criteria established for the first review that aimed to study the sensory profile in ADHD patients receiving Methylphenidate. Two articles were about smell, one about pain and three about vestibular system. No articles met the criteria of the second review about pharmacogenetic biomarkers.

**Conclusions:** ADHD Children and adolescents show alterations in olfactory and painful processing and worse postural control. Regardless of the domain affected, Methylphenidate tends to normalize sensory alterations. There are no studies on genetics in the European ADHD population that relate sensory profile to Methylphenidate.

**Keywords:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), methylphenidate (MFD), stimulants, sensory profile, sensory processing, somatosensory, smell, pain, vestibular, dopamine, pharmacogenetics, genetics, efficacy, toxicity, adverse effects, systematic review.

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	6
1.INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 INTRODUCCIÓN AL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD .....	10
1.1.1 Definición y epidemiología .....	10
1.1.2 Etiopatogenia.....	10
1.1.3 Clasificación.....	11
1.1.4 Clínica.....	12
1.1.5 Diagnóstico.....	12
1.1.6 Diagnóstico diferencial y comorbilidades .....	13
1.1.7 Tratamiento.....	14
1.1.8 Pronóstico .....	14
1.2 METILFENIDATO .....	15
1.3. GENÉTICA Y FARMACOGENÉTICA.....	17
1.3.1 <i>SLC6A3 / DAT1</i> (gen transportador de Dopamina).....	18
1.3.2. <i>SLC6A2 / NET</i> (gen transportador de Noradrenalina).....	19
1.3.3 <i>ADRA2A</i> (gen receptor adrenérgico $\alpha_2A$ ).....	19
1.3.4 <i>COMT</i> (gen catecol-O-metiltransferasa).....	19
1.3.5 <i>DRD4</i> (receptor D <sub>4</sub> dopamina) .....	20
1.3.6. Otros genes .....	20
1.3.7. Limitaciones de los estudios y perspectiva .....	20
1.4. PERFIL SENSORIAL .....	21
1.4.1 Teoría del procesamiento sensorial de Winnie Dunn.....	21
1.4.2 Alteraciones del perfil sensorial en TDAH .....	22

2. OBJETIVOS.....	24
3. METODOLOGÍA.....	25
3.1 INSTRUMENTO.....	25
3.2 DISEÑO (ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA) .....	25
3.2.1 Filtros.....	25
3.2.2 Palabras clave .....	25
3.2.3 Criterios de selección .....	25
4. RESULTADOS .....	27
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN .....	30
4.1.2. Métodos de valoración del perfil sensorial.....	31
4.1.3. Actividad cerebral y tareas visuales .....	31
4.1.4. Sensibilidad olfativa .....	32
4.1.5 Sensibilidad dolorosa.....	33
4.1.6 Sensibilidad vestibular.....	33
5. DISCUSIÓN.....	35
5.1 SENSIBILIDAD OLFATIVA.....	35
5.2. SENSIBILIDAD DOLOROSA .....	37
5.3 SENSIBILIDAD VESTIBULAR .....	38
5.4. PERSPECTIVA, LIMITACIONES Y FUTURO .....	40
6. CONCLUSIONES.....	42
7. BIBLIOGRAFÍA .....	43
AGRADECIMIENTOS.....	48

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ASRS: *Adult ADHD Self Report Rating Scale*
- CBT: Terapia de Comportamiento Cognitivo
- CI: Coeficiente intelectual
- CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
- CoP: Centro de presiones del cuerpo
- CPIC: Consorcio para Implementación de la Farmacogenética en la Clínica
- CT: Tiempo de Cancelación
- DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (V, IV, IV-TR)
- DMN: Red neuronal por defecto
- DPWG: *Dutch Pharmacogenetics Working Group*
- ECG: Electrocardiograma
- EEG: Electroencefalograma
- GWAS: *Genome Wide Association Studies*
- FDA: *U.S Food and Drug Administration*
- fNIRS: Espectroscopia Funcional de Infrarrojo Cercano
- KiGGS: *German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents*
- K-SADS: *Kiddie Schedule for Affective disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version*
- MFD: Metilfenidato
- PET: Tomografía por Emisión de Positrones
- PI: Índice de Potencia
- PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*



- QUORUM: *Quality of Reporting of Meta-Analyses*
- SCT: Tiempo Cognitivo Lento
- SDQ: Cuestionario de Cualidades y Dificultades
- SNPs: Polimorfismos de un sólo nucleótido
- SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único
- TC: Trastorno de Conducta
- TEA: Trastorno del Espectro Autista
- TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
- TOD: Trastorno Oposicional Desafiante
- TBR: Aumento de radio ondas theta/beta
- VNTR: Repetición en tándem variable
- VPT: Umbrales de vibración percibida
- WURS: *Wender-Utah Rating Scale*

# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1 INTRODUCCIÓN AL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

### 1.1.1 Definición y epidemiología

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) se considera el trastorno más frecuente del neurodesarrollo en la edad pediátrica (1), con posible persistencia o incluso diagnóstico en la adultez. Aunque, como su nombre indica, sus síntomas principales implican hiperactividad, problemas en la atención e impulsividad; se caracteriza por una presentación heterogénea, con síntomas dependientes del contexto, asociado a diferentes comorbilidades y superposición con otros trastornos, lo que dificulta su diagnóstico y manejo (2).

Se estima una prevalencia mundial en la infancia del 5%, en adultos del 2,8% (2) y de síntomas de TDAH en población general de un 10% (3) (es decir, que un 10 % de la población general presenta rasgos de TDAH, pero sin llegar a cumplir criterios diagnósticos).

La prevalencia mundial se ha mantenido estable en los últimos 30 años (4) y las variaciones que se encuentran de la misma en diversas regiones podrían atribuirse a diferencias culturales y al uso de distintos métodos diagnósticos.

En cambio, aun siendo más frecuente en varones, la relación de género sí que ha variado en los últimos años, con un aumento del diagnóstico en niñas (infraestimado este trastorno previamente en ellas). Así, en las guías actuales del DSM-5 (“Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales”, 5º versión, 2013) la relación varón: mujer en la infancia es 2:1 y en adultos 1,6:1 (5).

### 1.1.2 Etiopatogenia

El TDAH es un trastorno con etiología multifactorial (factores ambientales asociados a predisposición genética y variables biológicas), que sigue siendo en gran parte desconocida a día de hoy (6). Por eso, es un campo abierto en la investigación la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico y la respuesta al tratamiento (el problema, en este caso debido a la heterogeneidad del trastorno, es que los biomarcadores y las causas pueden diferir entre los diversos pacientes) (7).

Las alteraciones neuroquímicas en el TDAH están ampliamente estudiadas y su regulación es el objetivo del tratamiento farmacológico. En el TDAH existe una alteración en las vías de señalización dopaminérgicas, noradrenérgicas, y en menor medida, serotoninérgicas (6).

Entre los cambios neuroanatómicos se observan anomalías en la sustancia gris y en tractos de la sustancia blanca cerebral (8), un descenso del volumen cerebral total hasta un 5 % (a mayores síntomas de TDAH en población general, menor volumen cerebral), con alteraciones en la maduración cortical y subcortical (2). Se han encontrado alteraciones en la DMN (red neuronal por defecto) (2); mediante SPECT, menor flujo sanguíneo en regiones frontales derechas; y mediante PET, disminución del metabolismo de glucosa a nivel frontal (6). Aunque sólo se presenta en un subgrupo de pacientes, estudios mediante EEG postularon al TBR (aumento del radio ondas theta/beta) como posible marcador de ayuda en el diagnóstico (ya aprobado por la FDA en Estados Unidos) (2). Los cambios estructurales cerebrales en el TDAH implican alteraciones en redes neuronales a gran escala y no sólo en regiones específicas (8).

Un 70-80% de la etiología del TDAH se atribuye a factores genéticos (9), los cuales podrían estar implicados en la persistencia del trastorno en la adultez (4). Estudios llevados a cabo en familiares y gemelos mostraron una heredabilidad cercana al 70% (4,8), por lo que se sugiere una herencia poligénica multifactorial en el TDAH (6).

Los factores de riesgo ambientales podrían contribuir en un 20-30% a la etiopatogenia del trastorno (9), por ejemplo: la exposición a tabaco o alcohol en el embarazo (5), infartos cerebrales infantiles o lesiones cerebrales traumáticas, recién nacidos con bajo peso o pretérmino (triplican el riesgo de padecer TDAH), influencia del metabolismo del hierro y ácidos grasos esenciales (6), exposición a neurotóxicos (plomo (7) y manganeso (4)) y presencia de otros trastornos de la infancia (aunque sus orígenes sean distintos, la asociación de varios trastornos podría orientar a una genética similar) (2).

### 1.1.3 Clasificación

Cada vez más autores hacen referencia a la teoría que explica el TDAH como un continuo (1,8), de tal forma se podría representar una línea en la que en un extremo estaría el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, que cumple criterios diagnósticos, y a lo largo de esa línea, la población general (ese 10% que se estimaba) que presenta síntomas de TDAH sin cumplir criterios diagnósticos (7).

Otro cambio importante en los últimos años fue dejar de lado la clasificación en subtipos del DSM-IV (“Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales”, 4º edición, 1994) y del DSM-IV-TR (versión revisada de la 4º edición, 2000), para pasar a hablar en el DSM-5 de “presentaciones”, ya que, en el transcurso del tiempo, los pacientes solían variar de subtipo (1) (predominio de hiperactividad en la época pre-escolar y de inatención en la escolar) (5). Es decir, se considera un trastorno dinámico.

Existen cuatro presentaciones, cada una requiere un mínimo de 6 síntomas en cada esfera durante por lo menos 6 meses. Se habla de presentación predominantemente con falta de atención, presentación predominantemente hiperactiva/compulsiva, presentación combinada (la más frecuente, aquí se cumplen los criterios de dos dominios) y presentación en remisión parcial (es decir, en el momento actual los síntomas producen deterioro en el funcionamiento, sin llegar a cumplir criterios, pero sí cumpliéndolos en el pasado).

### 1.1.4 Clínica

El TDAH afecta predominantemente a las funciones ejecutivas. Desde el punto de vista neuropsicológico, se consideran déficits de control inhibitorio, memoria de trabajo, (6) velocidad de procesamiento, fluidez verbal y mantenimiento de la atención (1). El resto de los dominios neuropsicológicos también muestran afectación (alteraciones emocionales, sociales y de perfil sensorial [las últimas, el objetivo de nuestro trabajo]), lo cual podría implicar defectos en el procesamiento básico y en el control cognitivo descendente (2). No se ve afectada ni la inteligencia ni la capacidad de razonamiento (10).

Según el DSM-5, la hiperactividad se considera una actividad motora exagerada e inapropiada; la impulsividad, reacciones imprevistas que pueden poner en peligro al paciente; y la inatención, una tendencia a la desorganización (5). En adultos, la sintomatología pasa más desapercibida, por lo que resulta interesante remarcarla. Por ejemplo, olvidarse de hacer llamadas, tener problemas en compromisos laborales, conducir más rápido de lo permitido y olvidarse de hacer pagos, entre otros (1).

Existe controversia sobre si los constructos Tiempo Cognitivo Lento o SCT (baja energía, somnolencia, abstracción mental) y Disregulación Emocional (pueden asociarla hasta un 75% de niños) son un rasgo más del trastorno o un problema sobreañadido (2).

### 1.1.5 Diagnóstico

Actualmente no hay ninguna alteración en la exploración física (aunque sí que pueden presentar alteraciones físicas menores con más frecuencia que la población general) o bien en pruebas de laboratorio que sean específicas o que puedan caracterizar al trastorno (11), por lo que su diagnóstico sigue siendo puramente clínico.

Para llevarlo a cabo se realiza una entrevista clínica con los padres, recogiendo información del funcionamiento en la escuela, y relación con amigos y familia. Existen entrevistas semiestructuradas específicas que ayudan al diagnóstico basadas en el DSM como la K-SADS (*Kiddie Schedule for Affective disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version*), o escalas de cribado y evaluación como la Escala de Conners para padres y profesores (6,12). En adultos disponemos de herramientas diferentes, por ejemplo, la escala WURS (*Wender-Utah Rating Scale*) que permite la valoración retrospectiva de síntomas de TDAH durante la infancia y es útil para la identificación de comorbilidades (2,13), o la escala ASRS (*Adult ADHD Self Report Rating Scale*), reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una herramienta válida de cribado (8).

Los criterios vigentes y más actualizados son los del DSM-5 (5):

- Criterio A: presencia de seis o más síntomas de inatención y/o hiperactividad-impulsividad durante seis o más meses. En adultos o mayores de 17 años, se requieren cinco síntomas de cada dimensión.
- Criterio B: alguno de los síntomas aparece antes de los 12 años.
- Criterio C: alteraciones en dos o más ambientes (escuela, hogar, trabajo e interacciones sociales).

- Criterio D: los síntomas interfieren con el funcionamiento normal.
- Criterio E: los síntomas no se explican mejor por otros trastornos mentales (ansiedad, disociativo, del estado de ánimo, etc.) o no se presentan exclusivamente durante el curso de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.

La otra clasificación vigente es la elaborada por la CIE-10 (“Clasificación Internacional de Enfermedades” 10ª edición, 1990) (la 11ª versión ya está publicada en formato electrónico desde 2018 y entrará en vigor en 2022), que cataloga al TDAH o bien como trastorno hiperactivo de la infancia (criterios más restrictivos, requieren alteraciones en las tres dimensiones para su diagnóstico) o bien como trastorno hiperactivo de la conducta (síntomas de TDAH asociados a Trastorno de Conducta [TC] o Trastorno Oposicional Desafiante [TOD])(2).

El DSM-5 supuso una serie de cambios con respecto a clasificaciones anteriores. Para empezar, para el diagnóstico basta con que los síntomas disminuyan el funcionamiento normal del individuo (sin necesidad de que haya un deterioro marcado e importante como establecían la CIE-10 y el DSM-IV). La edad de aparición de síntomas se amplía de los 7 a los 12 años (porque los síntomas de inatención solían pasar desapercibidos en esta franja de edad) (1), se incluye en los criterios a los adultos y adolescentes mayores de 17 años y, sobre todo, deja de ser criterio de exclusión presentar otros trastornos generalizados del desarrollo (por ejemplo, presentar Trastorno del Espectro Autista [TEA]). No obstante, el DSM-5 no incorporó dentro de sus criterios diagnósticos las alteraciones del perfil sensorial (14).

Un volumen total cerebral reducido, un retraso en la maduración cortical de posterior a anterior, irritabilidad, labilidad emocional, retraso en la adquisición motora o en el desarrollo social y un EEG con aumento de ondas lentas, son datos que sirven de apoyo, pero que resultan insuficientes para el diagnóstico (5).

### **1.1.6 Diagnóstico diferencial y comorbilidades**

Uno de los principales problemas del TDAH es distinguir entre los trastornos coexistentes, diagnósticos diferenciales y comorbilidades.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con patologías orgánicas como epilepsia, alteraciones tiroideas, trastornos del sueño, interacciones farmacológicas, etc. (2); y otras patologías neuropsiquiátricas como el trastorno negativista desafiante, trastorno de ansiedad, depresivo, bipolar, TEA, trastornos del consumo de sustancias, específicos del aprendizaje, etc.(5)

Una complicación del TDAH es que muchos de estos diagnósticos diferenciales pueden, a su vez, coexistir como comorbilidad (es difícil diferenciar qué es comórbido o qué es diagnóstico diferencial). Por ejemplo, se estima que un 45 % de pacientes presentan ansiedad y depresión, un 75-80% TEA (2) (que ya no es criterio de exclusión para el diagnóstico de TDAH), hasta un 50% trastorno negativista desafiante, trastornos del aprendizaje, de conducta, de personalidad antisocial, etc.

### 1.1.7 Tratamiento

El tratamiento del TDAH se basa en un abordaje multimodal (psicológico, ocupacional y educativo) asociado o no a tratamiento farmacológico (el más usado en Europa, y del que se hablará más adelante, el Metilfenidato). Si bien es cierto que la terapia multimodal no demostró ser superior a la monoterapia farmacológica, sí que permitía una reducción de dosis (2).

Los fármacos disponibles en España para el tratamiento del TDAH se subdividen en estimulantes (Metilfenidato y Lisdexanfetamina) y no estimulantes (Atomoxetina y Guanfacina). De primera línea son el Metilfenidato y la Atomoxetina (15). Dentro del grupo de estimulantes, la Lisdexanfetamina es una dextroanfetamina aprobada en España en niños mayores de seis años como terapia de segunda línea al Metilfenidato, con el cual comparte efectos secundarios (16).

Dentro de los no estimulantes, la Atomoxetina inhibe la recaptación de Noradrenalina a nivel presináptico; es un fármaco bien tolerado, con buen perfil de seguridad, efectos secundarios leves y de utilidad en cualquier rango de edad (16). Por último, la Guanfacina y Clonidina (este último no aprobado en España para tratamiento del TDAH), son agonistas parciales  $\alpha_2$  adrenérgicos. La Guanfacina, dado sus efectos adversos hipotensores y cardiovasculares y su moderada eficacia, se emplea como fármaco de segunda línea ante fracaso o intolerancia de estimulantes en niños entre 6 y 17 años (15).

El tratamiento farmacológico sólo está indicado en mayores de cinco años cuando los síntomas son incapacitantes a pesar de la terapia multimodal. Antes de iniciar el fármaco estimulante es importante una buena historia clínica, medir el peso y la talla, valorar factores de riesgo cardiovascular, frecuencia cardíaca, tensión arterial y realizar un ECG en pacientes con síntomas cardiovasculares (riesgo de alteraciones en el intervalo QT). Es conveniente revisar el tratamiento anualmente, pero existe controversia sobre realizar descansos del mismo (peor tolerabilidad y eficacia, mayor riesgo de accidentes, etc.) (2,16).

Algunas de las terapias que se han intentado probar son la CBT (Terapia de Comportamiento Cognitivo), entrenamientos cognitivos como el *neurofeedback* y estimulación transcraneal magnética, aunque el uso de estos dos últimos y su aplicación son todavía controvertidos. Otras herramientas como ejercicio físico, yoga, *mindfulness* o una dieta baja en ácidos grasos pueden ser complementarios, pero nunca como tratamiento de forma exclusiva (2).

Un correcto abordaje terapéutico busca aliviar la sintomatología ligada al trastorno, y, por lo tanto, un mejor rendimiento en actividades diarias y educativas, mejor adaptación social y una mejoría en las alteraciones conductuales (15).

### 1.1.8 Pronóstico

La remisión en la adultez es controvertida, no se conoce si las alteraciones cerebrales existentes en la infancia se normalizan tras la maduración, o bien si persisten y lo que remite son las alteraciones del comportamiento (2).

El TDAH aumenta el riesgo de trastornos del sueño, migraña, epilepsia (2), enfermedades autoinmunes (8), obesidad, abuso de sustancias, aumento de la criminalidad, lesiones accidentales y de riesgo de muerte antes de los 40 años (4). En la juventud, mayor riesgo de suicidio y fracaso escolar (5,7). En la adultez, se relaciona con baja tasa de empleo, comportamiento antisocial y accidentes de tráfico (7).

Tanto por el propio TDAH como por las comorbilidades asociadas, es esencial un correcto y temprano diagnóstico y abordaje, ya que esto mejora el pronóstico (1).

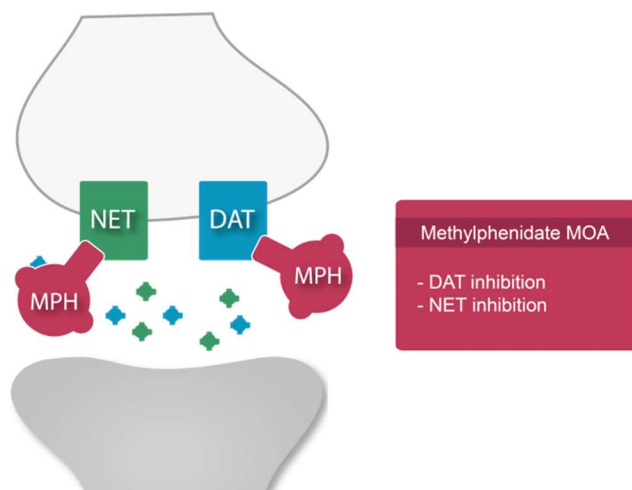
### 1.2 METILFENIDATO

El Metilfenidato (MFD) es el psicoestimulante del sistema nervioso central (usado también para el tratamiento de la narcolepsia) (17) de elección en Europa para el tratamiento del TDAH (2), remontándose su uso a más de medio siglo atrás (4). Se estima que hasta un 75% de los pacientes responden de forma favorable al fármaco (16).

En cuanto a la farmacocinética, el MFD presenta absorción gastrointestinal, metabolización hepática a ácido ritalínico (metabolito inactivo) y eliminación principalmente renal. No se ve influido por el complejo enzimático citocromo P450 y debido a su carácter lipofílico atraviesa bien la barrera hematoencefálica (16).

La forma más frecuente de administración es a través de comprimidos de liberación inmediata (duración estimada del efecto 4 horas), liberación prolongada por pellets (entre 8 y 9 horas) y liberación prolongada por sistema osmótico (entre 10 y 12 horas de duración); aunque también están comercializados parches transdérmicos (16).

A pesar de que su mecanismo de acción sigue siendo en parte desconocido, su función principal se atribuye al bloqueo de la recaptación de neurotransmisores como Dopamina (principalmente) y Noradrenalina, aumentando la disponibilidad de estos en el espacio sináptico. Su efecto sobre el córtex prefrontal, entre otras regiones sobre las que actúa, sería el responsable de la mejoría en las funciones ejecutivas (4,18) (Figura 1) (18). A mayores de las dos catecolaminas mencionadas, se ha observado también un efecto sobre el transportador de Serotonina, lo cual podría indicar que la mejoría del trastorno gracias a este tratamiento se debe a sus múltiples mecanismos de acción (17).



**Figura 1.** Figura elaborada por F.Guzman (18) sobre el mecanismo de acción del Metilfenidato (bloquea los transportadores presinápticos DAT de dopamina y NET de noradrenalina).

Es importante señalar que, a diferencia del Metilfenidato, el mecanismo de acción de las Anfetaminas consiste en aumentar la Dopamina a nivel sináptico mediante su liberación recién sintetizada desde la terminal nerviosa, y no por inhibición de su recaptación (17).

El Metilfenidato reduce los síntomas principales del trastorno, mejora el funcionamiento social, la memoria y la concentración (3). Se ha asociado, además, a un descenso del riesgo de accidentes, suicidio, criminalidad y abuso de sustancias. A pesar de todo, siguen sin conocerse actualmente la magnitud de sus efectos (4).

Entre los efectos adversos más frecuentes del fármaco encontramos alteraciones del sueño, dolores de cabeza, aumento de peso, hipertensión, taquicardia y problemas de crecimiento; pero también se ha asociado a trastornos del estado de ánimo, psicosis, complicaciones cardíacas graves y riesgo de muerte súbita (4,8) (Tabla 1) (8,17). El Metilfenidato es un agente simpaticomimético por lo que el aumento de la tensión arterial y frecuencia cardíaca se pueden considerar propiedades intrínsecas a su mecanismo farmacológico (19). Los preparados que se usan habitualmente en España contienen el isómero [d,l]-treo-MFD, a la que se le atribuyen los efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular y disminución del apetito (en otros países ya se comercializan preparaciones con sólo el isómero d-treo-MFD, al que se le atribuyen los efectos terapéuticos (17)).

Con todo ello, el Metilfenidato es un medicamento eficaz, seguro y bien tolerado, cuyos efectos adversos más frecuentes (insomnio o disminución de apetito) pueden manejarse cambiando la dosificación del fármaco (19).



Sistema	Más frecuente	Menos frecuente
Cardiovascular	Hipertensión, taquicardia	Angina, arritmias
Sistema nervioso central	Insomnio, nerviosismo	Cefalea, vértigo
Gastrointestinal	Anorexia	Náuseas, dolor abdominal, pérdida de peso
Dermatológico		Rash, urticaria

**Tabla 1.** Tabla recogida de Challman et al.(17) con algunos de los efectos adversos del Metilfenidato.

En la revisión sistemática de Storebø et al.(4) ya hacían referencia a lo complicado que sigue siendo actualmente calcular los efectos adversos derivados de este fármaco (los estudios publicados hasta la fecha no son de buena calidad, hay investigaciones que se contradicen entre sí y, además, es difícil diferenciar qué es efecto adverso provocado por el tratamiento o qué es originado por el propio trastorno). Como señalan Storebø et al. (4), y siendo uno de los motivos por los que se realiza este trabajo, es importante en un trastorno tan heterogéneo como el TDAH saber diferenciar qué subgrupo de pacientes se pueden beneficiar del tratamiento y cuál no.

### 1.3. GENÉTICA Y FARMACOGENÉTICA

Uno de los campos de estudio abiertos en la actualidad sobre el TDAH es el de la farmacogenética, cuyo objetivo es encontrar genes que sean capaces de predecir la eficacia, dosis y efectos adversos del tratamiento farmacológico. Esta línea de investigación no es exclusiva del TDAH, y organismos como el CPIC (Consortio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica) y el DPWG (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*) buscan elaborar guías universales que permitan la prescripción de fármacos basados en genotipos (20).

PharmGKB (*Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base*) es una base de conocimiento que proporciona información sobre el impacto de las variaciones genéticas en la respuesta a fármacos y que incorpora las guías clínicas elaboradas por el CPIC, el DPWG y otras organizaciones. Actualmente, según la ficha de PharmGKB sobre el Metilfenidato, no existen anotaciones farmacogenéticas en la etiqueta del medicamento y todas las notas clínicas de asociación de diferentes genotipos con toxicidad, eficacia, dosificación y metabolismo del fármaco son de nivel 3 (bajo nivel de evidencia que apoye dicha asociación, con datos de un único estudio o de varios estudios que no han podido replicar dicha asociación) o nivel 4 (la

evidencia existente no apoya dicha asociación). Según la guía de 2018 del DPWG, el metabolismo del Metilfenidato no se ve influido por diferentes genotipos del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) (21).

En el caso del Metilfenidato antes de alcanzar el cerebro, el metabolismo sistémico se encarga de regular sus concentraciones plasmáticas. Diversos estudios comprobaron que, pese a administrar dosis estándar del fármaco, las concentraciones plasmáticas presentaban variaciones significativas entre pacientes (22). Los factores genéticos no sólo podrían ser responsables de hasta un 80% de la etiología del TDAH (9), sino también jugar un papel importante en la variabilidad interindividual que se observa en la respuesta al Metilfenidato (22).

En la revisión sistemática reciente de Elsayed et al. (20) (2020) se hace referencia de hasta 28 genes que podrían ser responsables de las variaciones en la eficacia del Metilfenidato en niños, con resultados inconsistentes en todos ellos y en el resto de revisiones sobre genética y TDAH (9,22).

Por ello, voy a remarcar los genes que mostraron ser estadísticamente significativos en el metaanálisis de Myer et al. (22), ya que este tipo de estudios son los que muestran mayor impacto científico (Tabla 2).

Genes estadísticamente significativos	Genes posibles candidatos, no estadísticamente significativos
<p>SLC6A2 (rs5569 y rs28386840)</p> <p>ADRA2A (rs1800544)</p> <p>COMT (rs4680)</p> <p>DRD4 (VNTR 4)</p> <p>SLC6A3 (VNTR 10)</p>	<p>LPHN3 (rs1947274 y rs6551665)</p> <p>DRD4 (VNTR 7)</p>

Tabla 2. Genes estudiados en el metaanálisis de Myer et al.(22) con posible relevancia clínica.

### 1.3.1 *SLC6A3 / DAT1* (gen transportador de Dopamina)

Transportador responsable de la recaptación de Dopamina del espacio sináptico (20), considerado uno de los principales involucrados en la fisiopatología del TDAH y una de las dianas del MFD (22). Se encuentra principalmente en núcleo estriado y córtex prefrontal (9).

En el metaanálisis de Myer et al. (22) y en el de Purper-Ouakil et al. (23) encontraron significativo el polimorfismo 3’UTR VNTR (repetición en tándem variable):

- 10R/ 10R (la homocigosis de 10 repeticiones) se asocia a una peor eficacia del MFD en un 26%. Una falta del alelo 10R podría aumentar la respuesta al tratamiento.
- La homocigosis 9R/9R se ha asociado en adultos a un incremento de la tensión arterial, por lo que el subgrupo de pacientes portadores del alelo 9R podría tener incrementado el riesgo cardiovascular y requerir menor dosificación de MFD (24).

### 1.3.2. *SLC6A2* / *NET* (gen transportador de Noradrenalina)

Es uno de los candidatos más sensibles, ya que en el metaanálisis de Myer et al. (22) fue el gen que más se correlacionó con la eficacia del MFD en niños diagnosticados de TDAH. No sólo es la principal diana de la Atomoxetina, sino que se conoce que el MFD es un inhibidor potente de *NET*. Además, juega un papel más importante en la recaptación de Dopamina en el córtex prefrontal que el propio transportador de dopamina (20).

Myer et al.(22) encontraron significativos dos SNPs (polimorfismos de un sólo nucleótido).

- G1287A; rs5569: homocigosis G/G mejor respuesta al MFD que los portadores del alelo A
- -3081(A/T); rs28386840: homocigosis T/T mejor respuesta al MFD que los portadores del alelo A.

### 1.3.3 *ADRA2A* (gen receptor adrenérgico $\alpha_2A$ )

Autorreceptor que limita la liberación de Noradrenalina (20). Es diana principal de la Clonidina y Guanfacina y sobre el que también ejerce activación el MFD (22).

Aunque no hay resultados consistentes acerca de su relación con la etiología del trastorno (9), se han relacionado mutuamente porque antagonistas  $\alpha_2$  disminuyen los efectos del MFD (20) y porque estos receptores tienen relación con las funciones ejecutivas (atención y control inhibitorio) (22).

Myer et al.(22) encontraron un SNP significativo:

- -1291C>G; rs1800544: el alelo G se asociaba a un aumento de eficacia del MFD (el alelo C empeora en un 69% la respuesta al tratamiento)

### 1.3.4 *COMT* (gen catecol-O-metiltransferasa)

Codifica la enzima encargada de la degradación de catecolaminas. Se ha asociado a la etiología del TDAH porque en el córtex prefrontal se encarga del catabolismo dopaminérgico (debido a la poca presencia de transportadores de Dopamina) (20).

Como en el resto de estudios, los resultados son inconsistentes. Según Myer et al.(22) el SNP estadísticamente significativo en su metaanálisis fue:

- Val158Met; rs4680: la homocigosis Val se asociaba a una disminución de cuatro veces la actividad de la *COMT*, y a un aumento de la eficacia del MFD en un 40%

en comparación con portadores de Met.(22). El alelo Met se ha asociado a un aumento de la *COMT*, implicando un descenso de actividad del lóbulo frontal ya estudiado en esquizofrenia (9).

### 1.3.5 *DRD4* (receptor D<sub>4</sub> dopamina)

Receptor que influye en la síntesis y liberación de Dopamina (20). Es importante señalar que existe variación étnico-racial en la expresión de este receptor (22).

Myer et al.(22) encontraron un VNTR en el exón 3 estadísticamente significativo:

- 4R/4R (homocigosis de 4 repeticiones): aumento en un 66% la probabilidad de eficacia del MFD

Aunque no obtuvieron resultados estadísticamente significativos con la variante 7R postularon que tendrían una disminución de *DRD4* y, por lo tanto, peor eficacia del MFD (versus la variante 4R que lograría mayor respuesta) (22). El metaanálisis de 2006 de Li et al. (25) sí que halló diferencias significativas en las variantes 7R y 5R asociadas a un incremento del riesgo de padecer TDAH.

### 1.3.6. Otros genes

Otro de los genes en los que no encontraron impacto fue el gen codificante de Latrofilina 3 (*LPHN3* rs6551655 y rs1947274) pero que, aun así, se postula como otro de los posibles predictores de respuesta al tratamiento. Implicado en la transmisión gabaérgica, ya ha sido asociado a susceptibilidad al TDAH con variaciones étnicas (22) (se ha encontrado un haplotipo de riesgo en los paisas de Colombia y otras poblaciones caucásicas, entre ellos una de adultos española (9)).

Otros como el *CESI* (carboxilesterasa), catalizador de sustratos (9), se ha asociado a mayor riesgo de anorexia con el Metilfenidato si se presenta el alelo G (rs3815583; -75T>G) y a menor necesidad de dosis en el caso de presentar heterocigosis C/T Gly143Glu (22).

Sobre el impacto de otros genes dopaminérgicos en la respuesta al tratamiento como *DRD1*, *DRD2*, *DRD3* y *DRD5*, existen menos estudios (26,27). Por ejemplo, la variante de *DRD2* (rs6275), se ha asociado al grado de intolerancia y discontinuación del tratamiento (27).

### 1.3.7. Limitaciones de los estudios y perspectiva

Son múltiples las causas por las que los resultados de los estudios genéticos son inconsistentes: limitaciones por su diseño, cuentan con tamaños muestrales pequeños, existen pocos estudios a doble ciego aleatorizados controlados con placebo (27), tampoco tienen en cuenta la dosificación del MFD, ni cómo los factores ambientales pueden influir en la modulación génica (26), ni variaciones étnico-raciales, ni comorbilidades. Además, se centran en genes concretos de forma aislada sin tener en cuenta la interacción entre los mismos o la influencia de la epigenética (20).

A pesar de que existen múltiples estudios en investigación básica que han propuesto posibles variantes genéticas asociadas al TDAH y su tratamiento, ninguno ha podido ser

replicado a gran escala en estudios de asociación de genoma completo (GWAS) (15). Por todo ello, a día de hoy, no ha sido posible encontrar ningún biomarcador genético candidato a predecir la respuesta al tratamiento (20). Esto no quiere decir que no siga siendo importante, porque encontrar marcadores nos permitiría predecir de antemano qué personas se benefician del fármaco y cuáles no y, a mayores, una mejor adherencia al mismo (22). El estudio de la farmacogenética en el TDAH también podría combinarse con tests neuropsicológicos y técnicas de neuroimagen con el fin de comprender el mecanismo de acción del fármaco y la fisiopatología del trastorno (24). Actualmente el MFD se usa de forma empírica con pruebas de ensayo-error, por lo que puede pasar mucho tiempo hasta conseguir dosis óptimas que reduzcan síntomas o bien puede que los pacientes acaben abandonando la medicación por efectos adversos (20).

Cabe señalar que los genes relacionados con neurotransmisores sólo parecen explicar una pequeña parte de la variedad del trastorno (8) y que todavía no se conoce bien la neurofisiología que subyace al tratamiento del TDAH, por lo que es complicado encontrar polimorfismos genéticos que sean predictores de la eficacia y/o efectos adversos (20). Dada la heterogeneidad del trastorno, es difícil encontrar un único marcador de respuesta al tratamiento, por lo que una de las soluciones podría ser usar como herramienta los genes anteriormente expuestos en un predictor multivariante que tuviera traslación clínica (22).

#### **1.4. PERFIL SENSORIAL**

El procesamiento sensorial es la forma que tiene nuestro sistema nervioso central de recibir, modular, integrar y organizar información para generar una respuesta a estímulos externos e internos (28). La adecuada integración sensorial permite usar nuestro cuerpo en concordancia con el ambiente (29) por lo que una correcta percepción somatosensorial es clave en el neurodesarrollo (30).

Alteraciones en el perfil sensorial podrían ser marcadores de disfunción del desarrollo (se estima que entre un 40-88% de trastornos del desenvolvimiento tienen alterada la integración sensorial (29)). Es sumamente importante tenerlos en cuenta ya que problemas sensoriales implican cambios de comportamiento en los niños, dificultad para relacionarse con el entorno, problemas de aprendizaje y retos en el día a día (14,31).

Por eso, cada vez hay más estudios que hablan de las alteraciones sensoriales del TDAH, pudiendo ser en parte las responsables del deterioro del trastorno en múltiples esferas (32). Dando un paso más allá, se cree que la Dopamina juega un papel importante en el perfil sensorial (al igual que en la etiopatogenia del trastorno), aunque todavía no se ha podido demostrar relación con las alteraciones estructurales encontradas en el TDAH (33).

##### **1.4.1 Teoría del procesamiento sensorial de Winnie Dunn**

A diferencia del Trastorno del Espectro Autista, en el que ya se recogen en el DSM-5 las alteraciones del perfil sensorial (en este trastorno se encuentran alteraciones en todos los dominios; hipersensibilidad táctil y olfativa y alteraciones auditivas y gustativas) (29), no ocurre lo mismo en el TDAH, donde todavía no se incluyen dentro de los criterios diagnósticos a pesar de considerarse altamente prevalentes (14).

El primer cuestionario que valoró los problemas de procesamiento sensorial para diagnosticar el TDAH, aunque no es exclusivo para este trastorno, fue el Sensory Profile de Dunn (1999) (31), un cuestionario que rellenan los padres o cuidadores donde se puntúa en un gradiente desde 0 (nunca) a 5 (siempre) las experiencias sensoriales. Tan sólo usando el Sensory Profile, Erner y Dunn (34) demostraron que se podría llegar a hacer un diagnóstico diferencial entre TDAH, TEA y personas sanas con casi un 90% de precisión.

Según la Teoría del procesamiento sensorial de Dunn, la respuesta de las personas a la información sensorial depende del umbral al que la detectan (alto o bajo) y cómo autorregulan esos estímulos (pasivo o activo). Esto origina cuatro patrones: evitación (bajo umbral y autorregulación activa), sensibilidad (bajo umbral y autorregulación pasiva), búsqueda (alto umbral y activo) y registro (alto umbral y pasivo) (14). Por ejemplo, el patrón de búsqueda se relaciona con la hiperactividad (31).

El Sensory Profile 2 (2014) (35) se divide en varias partes, de las que señalamos por un lado esos cuatro patrones y por otro la sección sensorial (dominios auditivo, visual, táctil, corporal, movimiento y oral).

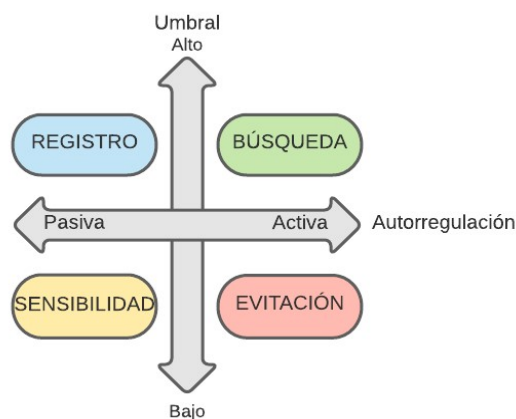


Figura 2. Representación de los 4 patrones de perfil sensorial según la Teoría de W.Dunn.

### 1.4.2 Alteraciones del perfil sensorial en TDAH

En la revisión sistemática de Ghanizadeh et al. de 2011 (33) se resumen las principales alteraciones encontradas en el perfil sensorial en niños.

- a. Equilibrio: un tercio de los pacientes asociaban alteraciones en el equilibrio y coordinación (sobre todo la presentación combinada), aunque había pocos estudios en este ámbito (33). Alteraciones en esta esfera podrían ser las causantes de los problemas motrices de los pacientes (29).
- b. Auditivo: a pesar de las pocas investigaciones al respecto, el perfil auditivo no parece depender del género. El problema residiría en la localización y discriminación de sonidos. En función de las comorbilidades puede predominar hipo o hipersensibilidad

auditiva (por ejemplo, hipersensibilidad si existe comorbilidad con ansiedad, o hiposensibilidad si es comórbido con trastorno oposicional desafiante) (33).

c. Visual: se encuentran alteradas las tareas que requieren atención con estímulos visuales (reflejando el síntoma principal de inatención) (31). Los fármacos estimulantes podrían alterar los campos visuales o inducir hipersensibilidad en determinados casos (33).

d. Olfato: los niños con TDAH presentan menor umbral olfativo, con aumento de este tras la administración del Metilfenidato. Hay controversia de si se encuentra alterada la identificación del olor (33).

e. Táctil: En el dominio táctil puede existir “búsqueda táctil” en la que se consideran placenteros estímulos inocuos o bien la defensividad táctil en la cual existen respuestas exageradas a estímulos inofensivos (30). Los niños con TDAH muestran hipersensibilidad táctil, aunque sigue siendo controvertida si es mayor en niñas o si no existe diferencia en función del género (33).

f. Gustativo: Este dominio no ha sido incluido dentro de la revisión de Ghanizadeh et al. (33). Aunque existen pocos estudios al respecto, Weiland et al. (36) encontraron un aumento de la sensibilidad al sabor amargo en pacientes adultos TDAH (sus resultados son especialmente interesantes ya que el sabor amargo se hereda como rasgo dominante mediante el gen *TAS2R38*). Investigaciones futuras que tengan en cuenta alteraciones en los SNPs de este gen y su relación con la respuesta al Metilfenidato podrían ayudar en la búsqueda de biomarcadores para el TDAH.

En líneas generales, no parece que existan diferencias significativas entre las distintas presentaciones de TDAH (32) ni en función del género (29). Sí que se encontraron diferencias en la edad, y aunque hay pocos estudios que la analicen, es importante tenerla en cuenta porque los comportamientos sensoriales podrían cambiar a lo largo del tiempo (incluso en personas sanas). Por ejemplo, en el caso del TDAH, una sensibilidad sensorial temprana podría ser un marcador de riesgo para el diagnóstico (14,29).

En el caso de adultos se ha visto que estaban alterados hasta tres de los cuatro cuadrantes del Sensory Profile (todos menos el patrón de evitación) y el resto de las esferas sensitivas (excepto gusto y olfato) (28).

## 2. OBJETIVOS

Las alteraciones del procesamiento sensorial se consideran altamente prevalentes y posibles causantes del deterioro en la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de TDAH. La farmacogenética es una de las ramas en auge en investigación para encontrar biomarcadores que permitan una mejor individualización terapéutica (qué pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento y cuales no). Actualmente no existe ningún biomarcador que permita diagnosticar o predecir la respuesta al tratamiento en el TDAH. El objetivo principal de este trabajo fue elaborar una revisión sistemática de biomarcadores farmacogenéticos que permitieran correlacionar el perfil sensorial de pacientes diagnosticados de TDAH y su tratamiento con Metilfenidato (con especial interés en la eficacia y/o efectos adversos).

Los objetivos específicos fueron:

- Primero, una revisión sistemática del perfil sensorial en pacientes diagnosticados de TDAH a tratamiento con Metilfenidato (ver cómo afectaba el tratamiento a las alteraciones del perfil sensorial o si éste provocaba efectos adversos en la esfera sensitiva).
- Segundo, una revisión sistemática de biomarcadores farmacogenéticos que permitan correlacionar la eficacia y/o efectos adversos relacionados con el perfil sensorial de pacientes diagnosticados de TDAH a tratamiento con Metilfenidato.



## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1 INSTRUMENTO**

Se llevaron a cabo dos revisiones de la literatura científica de forma sistemática siguiendo la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (37). La declaración PRISMA publicada en 2009 es la revisión de la declaración previa QUOROM (*Quality of Reporting of Meta-Analyses*). PRISMA aporta una guía de pasos a seguir basados en evidencia para la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis, mejorando la calidad de las mismas (38), minimizando sesgos (39) y garantizando su posterior reproducibilidad.

Para la obtención de los artículos se usaron las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science y PsycInfo.

### **3.2 DISEÑO (ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA)**

#### **3.2.1 Filtros**

Para las dos revisiones, los filtros usados en todas las bases de datos de nuestro estudio fueron: (a) publicaciones entre el 1 enero de 2000 y el 29 diciembre de 2020, (b) estudios publicados en inglés, (c) formato tipo artículo y/o artículo revisado por pares (d) publicados en revistas (*journal*).

Ambas revisiones tomaron como límite cronológico los últimos veinte años, ya que uno de los objetivos de nuestra búsqueda era encontrar marcadores genéticos que se pudieran asociar al perfil sensorial en pacientes a tratamiento con Metilfenidato (consideramos el inicio de los años 2000 como punto de partida del auge de la genética en investigación).

#### **3.2.2 Palabras clave**

Las palabras clave usadas en las revisiones y en todas las bases de datos fueron las siguientes: (adhd OR attention deficit hyperactivity disorder) AND (sensor\* OR sensory processing OR sensory profile OR somatosens\*) AND (methylphenidate OR mfd).

#### **3.2.3 Criterios de selección**

Los criterios de exclusión usados en la primera revisión para descartar artículos en la etapa de cribado fueron: (a) publicación con formato diferente a artículo revisado por pares publicado en revistas científicas (por ejemplo: revisiones sistemáticas, metaanálisis, comunicaciones

cortas, *case reports*, resúmenes, etc.) (b) artículo cuya muestra no tenga TDAH como diagnóstico principal, (c) artículo no focalizado en el estudio del perfil sensorial, (d) estudio relacionado con genética y posibles biomarcadores genéticos y (e) artículo con muestra no humana.

En la segunda revisión, los criterios de exclusión usados en la fase de cribado para descartar artículos fueron: (a) publicación con formato diferente a artículo revisado por pares publicado en revistas científicas (por ejemplo: revisiones sistemáticas, metaanálisis, comunicaciones cortas, *case reports*, resúmenes, etc.) (b) artículo cuya muestra no tenga TDAH como diagnóstico principal, (c) artículo no focalizado en el estudio del perfil sensorial y (d) artículo con muestra no humana.

El siguiente paso consistió en aplicar los criterios de selección/elegibilidad, que, en el caso de la primera revisión, fueron: (a) TDAH como trastorno principal (diagnosticado mediante DSM-5/DSM-IV/DSM-IV-TR/CIE-10), (b) Metilfenidato como tratamiento principal y (c) población europea.

En el caso de la segunda revisión, los criterios de elegibilidad fueron: (a) TDAH como trastorno principal (diagnosticado mediante DSM-5/DSM-IV/DSM-IV-TR/CIE-10), (b) Metilfenidato como tratamiento principal, (c) población europea y (d) estudios relacionados con genética y biomarcadores genéticos.

## 4. RESULTADOS

La búsqueda en las diferentes bases de datos para la revisión de nuestro primer objetivo específico obtuvo como resultado un total de 1083 artículos brutos. Tras la eliminación de 106 estudios duplicados, 977 artículos fueron seleccionados para la fase de cribado (revisión de título y resumen). Después de aplicar los criterios de exclusión, 39 estudios pasaron a la fase de elegibilidad (lectura completa). Sólo 6 artículos cumplieron los criterios de inclusión, y fueron los finalmente incluidos en la primera revisión sistemática (Tabla 3) (Figura 3).

En nuestra segunda revisión (con la que se pretendía encontrar una asociación entre los resultados obtenidos en la primera revisión y posibles marcadores farmacogenéticos), la búsqueda en las distintas bases de datos tuvo como resultado un total de 1083 artículos. Tras la eliminación de 106 artículos duplicados, 977 artículos se cribaron mediante los criterios de exclusión, pasando 39 resultados a la fase de lectura completa. De esos 39 estudios, ninguno cumplía nuestros criterios de elegibilidad por lo que no se encontraron artículos que pudieran ser incluidos en la revisión de nuestro segundo objetivo específico (Figura 4).

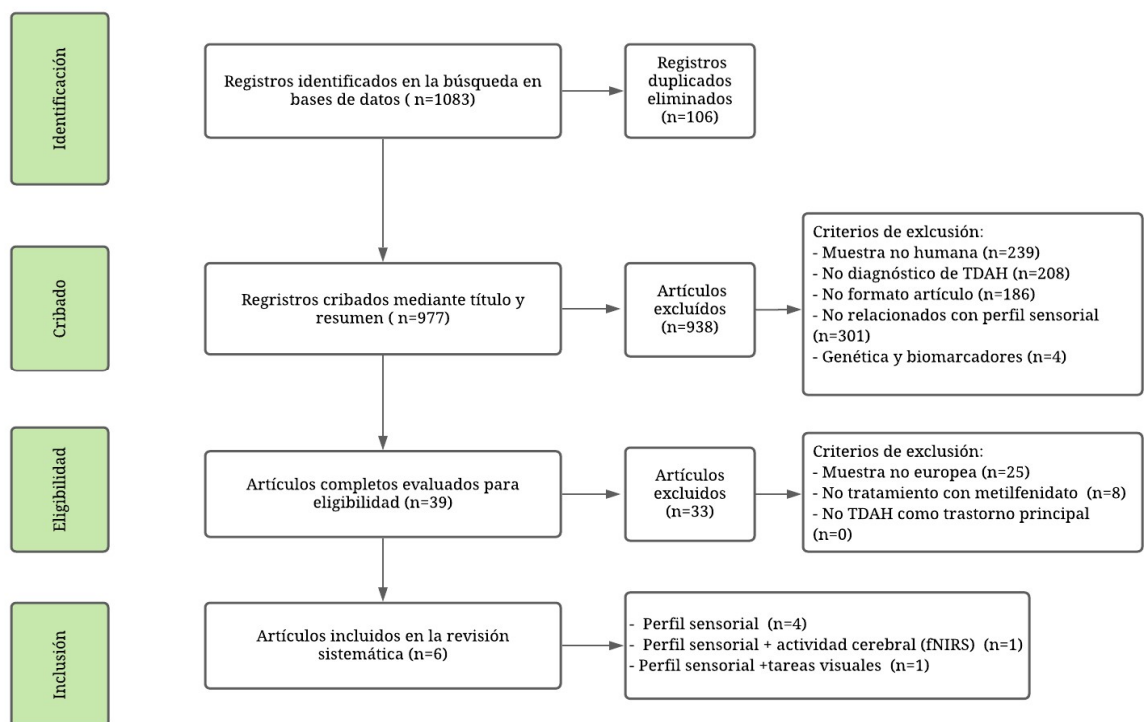


Figura 3. Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda para la primera revisión sistemática.

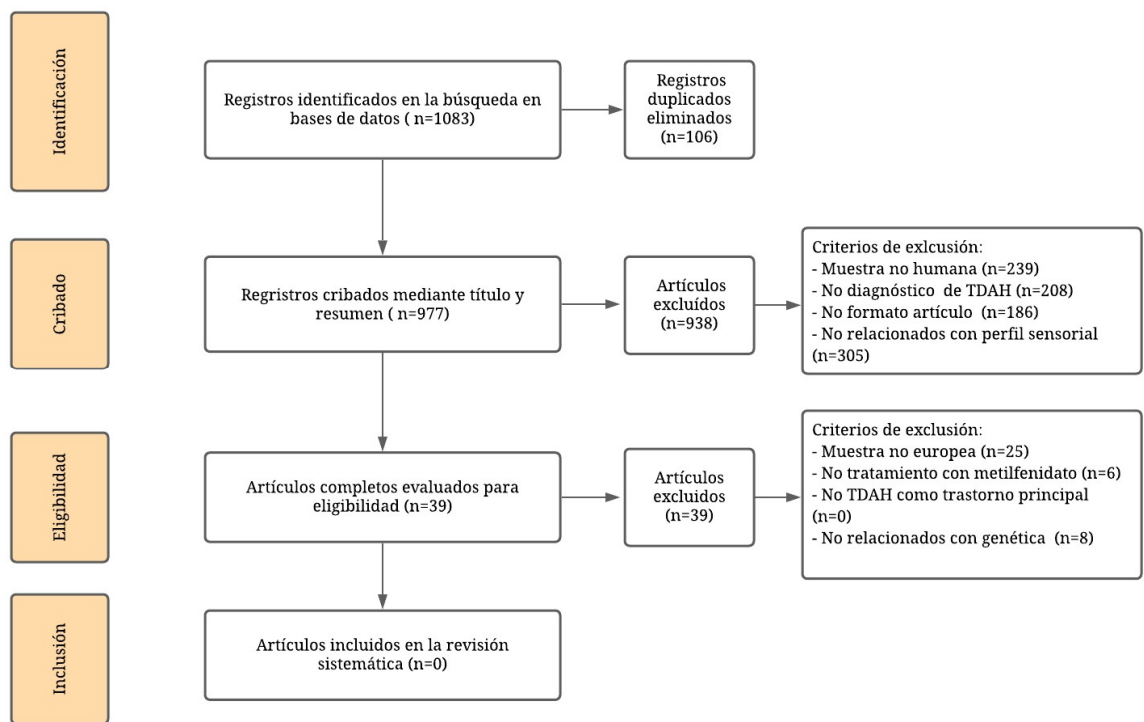


Figura 4. Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda para la segunda revisión sistemática.

ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRAL	MEDIA/RANGO DE EDAD	VARIABLE SENSORIAL	MÉTODOS	CONCLUSIONES
Romanos et al. (2008) (40)	20 CS 20 TDAH+M 20 TDAH+N (30 V/30 M)	10.2 CS 9.1 TDAH+M 10.8 TDAH+N	Olfato	Sniffin' Sticks de Bughart	-Aumento de sensibilidad olorosa en TDAH+N  -No diferencias en discriminación o identificación
Shecklmann et al. (2011) (41)	22 CS 27 TDAH: -13 con/sin MFD -14 sin/con MFD	12.4 CS 12.7 TDAH (Rango 10-16 años)	Olfato	Sniffin' Sticks de Bughart	-No diferencias entre MFD y controles  -Tras retirada del MFD, aumento de la discriminación olfativa  -Disminución de la oxigenación cerebral en pacientes sin MFD  -Tendencia a la normalización de la actividad en el córtex temporal tras toma de MFD.

## RESULTADOS

<b>Wolff et al. (2016)(42)</b>	130 CS 65 TDAH+M 65 TDAH+N  (en grupo TDAH sólo 24.6% M)	7-10 años (eran un 47.7%)  11-13 años (31.5%)  14-17 años (21.2%)	Dolor	Cuestionarios del estudio KiGGS	-TDAH+N menos percepción de dolor  -No diferencias en el tipo de dolor
<b>Schlee et al. (2012)(43)</b>	25 CS 7 TDAH+N  13 TDAH+MA  (100% V del grupo TDAH)	13.5 CS  12.7 TDAH	Equilibrio y control postural	-Tira Vib vibration exciter  -GKS-1000	- No alteraciones en la sensibilidad plantar  - Mejor control postural en TDAH en tareas simples  - Sin diferencias en base a toma o no de medicación
<b>Bucci et al. (2014)(44)</b>	14 CS 14 TDAH+N 14 TDAH+M  (100% V de los CS)	9.75 CS  9.63 TDAH	Equilibrio y control postural	Plataforma de TechnoConcept	- Peor control postural en TDAH  - Mejor control postural con movimientos sacádicos en TDAH  - Mayor número de sacadas intrusivas en la tarea de fijación en el grupo TDAH  - MFD mejora la calidad de la fijación
<b>Bucci et al. (2016) (45)</b>	38 CS 12 TDAH+N  26 TDAH+M	9.7 CS  9.82 TDAH	Equilibrio y control postural	Multitest Equilibre de Framiral	- Peor control postural en TDAH  - MFD mejora el rendimiento postural en los dominios espacial y temporal  - Alteraciones procesamiento sensorial por disfunción cerebelosa

*\*CS: controles sanos / TDAH+M: pacientes a tratamiento con metilfenidato /TDAH+MA: pacientes a tratamiento con Metilfenidato + Atomoxetina/ TDAH+ N: pacientes sin tratamiento con metilfenidato (naive)/ MFD: metilfenidato / V: varones / M: mujeres*

**Tabla 3.** Características de los estudios de la primera revisión sistemática.

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

Como se observa en la Tabla 1, el rango de publicación de los estudios se sitúa entre 2008 y 2016. Todos los artículos están en inglés e involucran pacientes europeos. De los 6 artículos encontrados, 4 trabajaban con población alemana y 2 con francesa. Los tamaños muestrales oscilan entre 42 y 66 en todos los estudios excepto en el de Wolff et al.(42), que cuentan con la muestra más amplia de 260 participantes (debido al uso de datos del estudio KiGGs [*German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents*]). Todos los artículos se realizaron en niños y adolescentes. En cuanto al perfil sensorial, tres de las publicaciones valoraban el equilibrio y control postural, dos el sentido del olfato y una la percepción del dolor.

En el estudio de Romanos et al. (40), los pacientes cumplían criterios diagnósticos del DSM-IV para el subtipo combinado. Toda la muestra fue emparejada por CI (coeficiente intelectual) y género. El grupo de pacientes tratados llevaba al menos dos meses con Metilfenidato bajo dosis de 0.5-1mg/kg peso corporal.

En el estudio de Shecklmann et al. (41) los pacientes fueron evaluados mediante el cuestionario K-SADS-EP, cumpliendo criterios diagnósticos del DSM-IV, sin encontrar diferencias significativas en función del subtipo, CI, edad, diestro/zurdo. Se consideró como covariable el género y se incluyeron comorbilidades (TOD, trastorno de eliminación y fobias). Todos los pacientes tomaban de forma crónica el Metilfenidato, así que para comprobar el efecto con/sin medicación, se sometió a 13 pacientes a una primera valoración del olfato con MFD y se repitió tras un tiempo de lavado del fármaco de mínimo 14 semividas de eliminación (el mismo procedimiento se realizó con los 14 pacientes restantes, pero a la inversa).

Wolff et al. (42) obtuvieron los datos de pacientes TDAH a través del estudio KiGGS (un cuestionario de salud nacional realizado en Alemania entre 2003 y 2006 a partir del cual se elaboró una base de datos con 17.641 niños y adolescentes), y su correlación sintomatológica mediante el cuestionario SDQ (Cuestionario de Cualidades y Dificultades). No había diferencias significativas en base al género. Se consideraba que tomaban Metilfenidato a aquellos pacientes que tenían reflejado en la base de datos su prescripción por un médico.

Los pacientes con TDAH en el estudio de Schlee et al. (43) participaron por recomendación de su terapeuta y los controles por recomendación de su escuela. Ningún participante padecía polineuropatías que pudieran interferir con la medición de la sensibilidad plantar. Valoraron mediante el test de Mann-Whitney las diferencias en base al género y a la toma de medicación (que, en este caso, es el único de los estudios incluidos en el que los pacientes tomaban Metilfenidato en combinación con Atomoxetina), sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos en todas las variables (equilibrio y umbral de vibración).

En el estudio de Bucci et al. de 2014 (44), los pacientes fueron diagnosticados por médicos mediante examen clínico, entrevistas a padres, profesores y niños y cumplimentación del cuestionario Conners por los cuidadores. Ningún participante presentaba comorbilidades neurológicas o motoras y no se tuvo en cuenta el subtipo de TDAH. La mitad de los pacientes estaban bajo tratamiento crónico con Metilfenidato (a la otra mitad se le prescribió el fármaco una vez finalizado el estudio).

En el artículo que publican en 2016 (45), los pacientes fueron diagnosticados siguiendo el DSM-5 y mediante la escala de K-SADS-EP. Los controles eran equiparables en edad, CI y

género. Se establecieron grupos por edad (ya que la estabilidad postural aumenta con el tiempo). Primero se valoró a los 38 pacientes sin tratamiento y tras un mes de toma de Metilfenidato, se volvió a valorar a 26 de ellos.

#### 4.1.2. Métodos de valoración del perfil sensorial

Los dos estudios que en esta revisión valoraban el olfato (40,41) usaron los *Sniffin Sticks* para medir la discriminación, identificación y sensibilidad olorosa (esta última mediante 2-feniletanol, olor procesado exclusivamente por la vía olfativa y no por vía trigeminal (46)). En el artículo de Shecklmann et al. (41) los pacientes tenían los ojos cerrados.

Para la valoración del dolor, Wolff et al. (42) obtuvieron los datos del estudio KiGGS (en el que una parte del cuestionario consistía en que los padres o los niños mayores de 11 años respondieran sobre la distribución y percepción del dolor en los últimos 3 meses). Al obtener sus resultados exclusivamente de esta base de datos, es el único estudio de esta revisión que no realizó ninguna medición objetiva del perfil sensorial.

Los restantes tres estudios de la revisión medían el control postural (perfil vestibular). Schlee et al. (43) recogieron, por un lado, el umbral de vibración percibido ( $\mu\text{m}$ ) con el *Tira Vib* en tres regiones plantares (hallux, talón y primera cabeza metatarsal), estableciendo como umbral 200 Hz ya que es el mínimo al que funcionan los corpúsculos de Vater-Pacini. Por otro, midieron mediante la placa de fuerza *GSK-1000* el equilibrio (desplazamiento en mm, velocidad en mm/s y la superficie desplazada en  $\text{mm}^2$  sobre el Centro de Presiones del Cuerpo (CoP)) con ojos abiertos en tres condiciones (bipedestación y apoyo con una única pierna de cada vez).

Bucci et al. (44) usaron una plataforma con dos zuecos dinámicos de TechnoConcept midiendo el área y la velocidad media del CoP siguiendo tareas de atención visual. En su estudio de 2016 (45) usaron la plataforma de Framiral en condiciones estables e inestables y en tres supuestos visuales (ojos abiertos fijados en una diana, ojos cerrados y ojos abiertos con estimulación optocinética). Analizaron el dominio espacial (como ya habían hecho en 2014) y el dominio temporal, con un análisis de ondas para la frecuencia de los desplazamientos del CoP (se contemplaron tres frecuencias con implicaciones fisiológicas: baja/visuo-vestibular de 0-0.5; medio/cerebelosa 0.5-1.5; alta/propioceptiva >1.5).

#### 4.1.3. Actividad cerebral y tareas visuales

Dos de los estudios incluidos en esta revisión plantearon objetivos no relacionados directamente con el perfil sensorial (tareas de atención visual y análisis de oxigenación cerebral) cuyos resultados se exponen a continuación.

Shecklmann et al. (41) analizaron mediante espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS), la oxigenación en el córtex cerebral infero-frontal y temporal tras presentar a los participantes 2-feniletanol al 16%. Emplearon un sistema de ondas multicanal con dos longitudes de onda (695 nm y 830 nm) para detectar cambios en la concentración de oxihemoglobina y desoxihemoglobina como indicadores de actividad cerebral (un aumento de

la cantidad de oxihemoglobina se considera mayor activación). Se establecieron cuatro regiones de interés (córtex temporal y córtex infero-frontal derechos e izquierdos).

Mientras que los controles presentaron activación cerebral tras el estímulo olfativo en las regiones de interés que establecieron, los pacientes (independientemente de la toma o no del tratamiento), mostraron un descenso en el período de estimulación con ligeros picos de actividad tras el mismo. Los controles registraron más activación cerebral en las cuatro regiones con respecto a pacientes sin tratamiento y en las regiones infero-frontales con respecto al grupo que tomaba Metilfenidato (sin diferencias en las cortezas temporales). Los pacientes con medicación sólo diferían de forma estadísticamente significativa de aquellos que no tomaban Metilfenidato en el córtex temporal izquierdo (menos descenso de la oxigenación,  $p=0.044$ ). Únicamente encontraron correlación significativa entre la oxigenación de áreas infero-frontales ( $p=0.037$ ) y temporales izquierdas ( $p=0.023$ ) y la discriminación olfativa en los pacientes TDAH sin tratamiento (a mayor activación, peor discriminación).

En el estudio de Bucci et al. (44) se llevaron a cabo tareas de atención visual (prosacadas, antisacadas, fijación y búsqueda) proyectadas en una pantalla de ordenador. Todos los niños tenían una agudeza visual y exploración oftalmológica normal (exceptuando la peor capacidad de divergencia del grupo de pacientes TDAH).

En la tarea de fijación, el número de sacadas intrusivas fue estadísticamente significativo en niños TDAH (independientemente de la toma o no del tratamiento) con respecto al grupo control ( $p<0.03$  y  $p<0.006$  sin y con MFD respectivamente). En las latencias de la tarea de prosacadas y antisacadas, en los errores de la tarea de antisacadas o en el número de sacadas de alcance en la tarea de búsqueda, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos. Sí que fue estadísticamente significativa la latencia en función del tipo de tarea, de tal forma que el ejercicio de antisacadas presentaba mayor tiempo de latencia que la de prosacadas ( $p<0.00001$ ).

#### 4.1.4. Sensibilidad olfativa

En el estudio de Romanos et al. (40) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos analizados (controles, TDAH sin tratamiento, TDAH con Metilfenidato) con respecto a la discriminación e identificación olfativa, pero sí en la sensibilidad. Los pacientes sin Metilfenidato tenían mayor sensibilidad olfativa (ergo, menor umbral olfativo) con respecto a los pacientes con tratamiento y grupo control ( $p<0.004$ ;  $d$  de Cohen=1.273). En todos los grupos las niñas mostraron peor discriminación olfativa que los niños ( $p<0.01$ ).

En el estudio de Shecklmann et al. (41) no se encontraron diferencias significativas en ningún dominio olfativo entre pacientes bajo tratamiento con Metilfenidato y controles, pero sí tras el lavado de la medicación, el cual implicó una mejoría en la discriminación olfativa con respecto al grupo control ( $p=0.009$ ) y el que seguía tomando el fármaco ( $p=0.0068$ ) (sin cambios en la identificación y sensibilidad olfativa).



#### 4.1.5 Sensibilidad dolorosa

Wolff et al. (42) no encontraron diferencias significativas en función del tipo de dolor principal (cefalea, dolor de espalda, de estómago, etc.) en base al diagnóstico de TDAH, toma del fármaco, edad o género (todos con  $p > 0.05$ ). En lo que se refiere a la percepción del dolor, los pacientes con TDAH sin Metilfenidato mostraron menor percepción con respecto a controles ( $p = 0.015$ ) y pacientes bajo tratamiento ( $p = 0.014$ ). No había diferencias significativas en la percepción entre controles sanos y toma del fármaco ( $p = 0.782$ ). En el análisis de la variable en función de si pudiera influir si eran los padres o los pacientes los que contestaban al cuestionario, se comprobó que ambos grupos llegaban a la misma conclusión por separado que de forma conjunta.

#### 4.1.6 Sensibilidad vestibular

En la valoración de la sensibilidad vibratoria, Schlee et al. (43) no encontraron diferencias significativas en los VPT (umbrales de vibración percibida) en cualquiera de las localizaciones entre el grupo control y el grupo de TDAH. Tampoco encontraron diferencias en función del género o la toma o no de medicación (Metilfenidato asociado a Atomoxetina). En cuanto al equilibrio sí que encontraron que, en bipedestación, los pacientes diagnosticados de TDAH (independientemente de la toma o no del fármaco), tenían menor desplazamiento (mm) y área de desplazamiento (mm<sup>2</sup>) del CoP (ambas  $p < 0.01$ ), pero sin diferencias en la velocidad media.

En cuanto al control postural, el estudio de Bucci et al. (44) obtuvo que la media de la superficie desplazada del CoP era mayor en niños con TDAH sin tratamiento que bajo efectos del Metilfenidato ( $p < 0.02$ ) y que controles ( $p < 0.001$ ); y también, que la velocidad media del CoP era mayor en pacientes con TDAH (con o sin tratamiento) con respecto a controles ( $p < 0.0003$ ,  $p < 0.006$  respectivamente).

En lo que se refiere a las tareas visuales y cómo éstas influían en el control postural, sus resultados fueron que el área desplazada del CoP era menor en tareas de prosacadas y antisacadas en comparación con fijación y búsqueda (efecto de la tarea visual  $p < 0.0003$ ), y que la velocidad media del CoP era menor si ejecutaban prosacadas que cualquier otro de los ejercicios visuales ( $p < 0.007$ ).

En 2016, Bucci et al. elaboraron otro estudio (45) en el que analizaron dos dominios posturales (espacial y temporal). En el espacial encontraron un aumento del área y de velocidad media del CoP en pacientes con TDAH versus controles, aumentando ambas también en condiciones inestables independientemente del grupo y en supuestos visuales de estimulación optocinética y de ojos cerrados (todas  $p < 0.001$ ). Tras un mes de tratamiento con Metilfenidato, tanto el área como la velocidad disminuyeron en las seis condiciones supuestas del estudio (aunque no todas fueron estadísticamente significativas).

En el dominio temporal se analizó, por un lado, el PI (Índice de Potencia, cantidad de energía empleada en un supuesto, representa la integración de las variaciones de superficie del CoP; cuanto más bajo, mejor control postural). Fue mayor en pacientes con TDAH, en condiciones inestables independientemente del grupo, con ojos cerrados y estimulación optocinética, y a baja frecuencia del CoP (todos  $p < 0.001$ ). Tras la administración de

Metilfenidato el PI disminuyó en todas las condiciones y frecuencias. Por otro lado, se estudió el CT (Tiempo de Cancelación, tiempo en el que el balanceo del cuerpo es eliminado por mecanismos de control postural; cuanto más alto, mejor control), que fue menor a bajas y medias frecuencias en pacientes con TDAH versus controles y más alto en condiciones de ojos abiertos y plataforma estable con respecto al resto de situaciones (todos  $p < 0.001$ ). Tras la toma del Metilfenidato el CT aumentó para frecuencias bajas y medias sin llegar a ser estadísticamente significativo.

## 5. DISCUSIÓN

Debido a la importancia creciente del papel del perfil sensorial y de la genética en el TDAH, el objetivo principal de este estudio era la búsqueda de predictores de eficacia y/o efectos adversos del Metilfenidato a través de la farmacogenética relacionada con el procesamiento sensorial. El primer objetivo específico de este trabajo fue elaborar una revisión sistemática sobre el perfil sensorial en pacientes con un diagnóstico de TDAH a tratamiento con Metilfenidato. El segundo, una revisión sistemática de biomarcadores farmacogenéticos que relacionaran el procesamiento sensorial del TDAH con el Metilfenidato. Todos los artículos incluidos en este trabajo cumplían los criterios del primer objetivo específico, pero ninguno cumplió los del segundo. Los dominios estudiados en las investigaciones incluidas fueron la sensibilidad olfativa, dolorosa y vestibular por lo que son los que se comentarán en la presente discusión.

Los pacientes diagnosticados de TDAH tienen peor control postural, pero existe controversia sobre si presentan una mayor o menor sensibilidad olfativa y dolorosa. El Metilfenidato permite la normalización de las alteraciones sensoriales hasta valores cercanos al grupo control. No existen marcadores farmacogenéticos para población europea con TDAH que relacionen el perfil sensorial con la eficacia y/o efectos adversos del Metilfenidato, aunque podría ser un campo interesante para realizar investigaciones en el futuro.

### 5.1 SENSIBILIDAD OLFATIVA

A diferencia de la mayoría de enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas donde existen déficits olfativos (TEA, esquizofrenia, depresión, TOC y Enfermedad de Parkinson), (40) en los artículos analizados en esta revisión, niños y adolescentes con TDAH presentaban una hiperosmia que se normalizaba bajo el tratamiento con Metilfenidato (detectaron cambios en dos dominios: el cese agudo de la medicación aumentaba la capacidad discriminativa (41) y la toma de medicación crónica normalizaba el aumento de la sensibilidad olfativa observada en pacientes sin tratamiento (40)).

No todos los estudios que analizaron el olfato en niños y adolescentes con TDAH obtuvieron hiperosmia, sino que se llegaron a encontrar déficits olfativos (como ocurre en el resto de las enfermedades neurológicas). En el caso del artículo de Ghanizadeh et al. (46), concluyeron que niños diagnosticados con TDAH presentaban un déficit en la identificación y sensibilidad olfativa (no tuvieron en cuenta la toma o no de Metilfenidato).

Las investigaciones parecen concordar en la ausencia de alteraciones del olfato en adultos con diagnóstico de TDAH, independientemente de la toma o no de tratamiento y a pesar de que se considere que la función olfativa empeora con la edad (36).

Un metaanálisis reciente que valoraba las variaciones olfativas en diversos trastornos neuropsiquiátricos y que incluía todos los estudios mencionados anteriormente, obtuvo que las alteraciones en el TDAH eran pequeñas y heterogéneas, predominando los déficits olfativos,

pero sin diferencias en función del dominio analizado (sensibilidad, discriminación, etc.). Crow et al. (47) postulaban que eran necesarios más estudios para poder sacar mejores conclusiones.

Los problemas que encontramos en este tipo de investigaciones son su pequeño tamaño muestral, sus diferencias metodológicas, o no tener en cuenta si los pacientes toman o no el Metilfenidato y su posible modulación de la esfera sensorial (como en el caso de Ghanizadeh et al. (46) o del metaanálisis de Crow et al. (47))

La dopamina no sólo juega un papel importante en la etiopatogenia del TDAH y en el mecanismo de acción del Metilfenidato, sino también en el olfato. De esta forma, en el bulbo olfatorio se encuentran interneuronas dopaminérgicas que modulan la transmisión olfativa al inhibir la excitación glutamatérgica mediante la activación de receptores D2 en la neurona presináptica. Es el caso de ciertos estudios animales que demostraron que déficits en *D2* y *DAT* producen peor discriminación de olores (40). Además, el bulbo olfatorio se considera una de las pocas regiones donde se produce neurogénesis en etapa adulta, consistente en la migración desde la región subventricular y posterior diferenciación de células madre a interneuronas dopaminérgicas en cuestión de semanas (41).

Partiendo del ejemplo de la enfermedad de Parkinson, estudios postmortem demostraron un aumento del 100% de interneuronas dopaminérgicas en el bulbo olfatorio de estos pacientes (40), lo que podría implicar que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el estriado (característica de esta enfermedad), produce una mayor neurogénesis y con ello un aumento del número de interneuronas inhibitorias olfativas, llegando a causar hiposmia en el 90% de los pacientes (40,41). Esta hipótesis podría servir para suponer, por un lado, que en el caso del TDAH existen también alteraciones en el estriado que impliquen un descenso de la síntesis neuronal y con ello un posible aumento del olfato (41), y por otro, que la normalización de la neurogénesis olfativa en adultos sea la responsable de no encontrar diferencias en este grupo con respecto a controles (40).

La reversión de las alteraciones encontradas tras la toma del Metilfenidato apoya la idea del papel principal que juega la Dopamina en este sistema. Una de las posibles causas de que en el estudio de Sheckleman et al. (41) la retirada del Metilfenidato no produjera un aumento en la sensibilidad olorosa (lo que hubiera concordado con los resultados de la investigación de Romanos et al.(40)), podría atribuirse al corto período de tiempo en el que se valoraron los cambios con/sin medicación (41).

A favor de la hipótesis de la hiperosmia en el TDAH, no sólo tenemos la reversión a valores olfativos cercanos a controles que supone el Metilfenidato, sino la medición mediante fNIRS del estudio de Sheckleman et al. (41) que obtuvo una disminución de la activación bilateral del córtex temporal, y su casi normalización tras la toma de Metilfenidato (estas regiones son las áreas implicadas en procesos complejos olfativos como la discriminación). Sin la toma de la medicación se produce una menor activación temporal y por lo tanto peor discriminación.

En conclusión, las alteraciones del olfato podrían ser uno de los principales candidatos a biomarcadores, por su relación con la dopamina (y por tanto con la etiopatogenia del trastorno y el tratamiento con Metilfenidato) y por ser un sistema sensorial que presenta pocas sinapsis entre corteza y receptores periféricos (lo que conlleva una relación directa entre ambiente y cerebro) (46). Los resultados sobre su aumento o disminución siguen siendo discordantes a día de hoy, por lo que hacen falta más estudios, con metodologías similares, con valoración de

diferencias en el procesamiento olfativo tras añadir Metilfenidato y con mayores tamaños muestrales. Posibles genes candidatos serían *DAT* y *D2* por su relación con las interneuronas dopaminérgicas del bulbo olfatorio.

## 5.2. SENSIBILIDAD DOLOROSA

Cada vez existe más evidencia acerca de la relación de la Dopamina con el sistema opioide y el procesamiento del dolor, postulándose que déficits dopaminérgicos se asocian a dolor crónico y que aumentando la liberación de Dopamina se podría mejorar la analgesia (48,49). Como ejemplos cabe mencionar la hiperalgesia que presentan los pacientes con Parkinson, la analgesia que producen los agonistas dopaminérgicos en estudios animales o la vinculación de enfermedades caracterizadas por dolor crónico (como la fibromialgia) con alteraciones en este neurotransmisor (42,48). También, el sistema opiáceo se ha vinculado con la impulsividad, motivación y recompensa (alteraciones típicas del TDAH) (42).

En lo que respecta al Metilfenidato, se ha asociado a propiedades analgésicas en pacientes con dolor crónico como Parkinson y cefalea en racimos y a una mejoría de las propiedades antinociceptivas de la Morfina en estudios animales (48,49).

Los artículos que analizan el dolor en el TDAH presentan resultados contradictorios. Por un lado, los realizados en niños y adolescentes (como el incluido en esta revisión), encontraron una menor percepción del dolor, pero por otro, estudios llevados a cabo en adultos, encontraron una percepción del dolor aumentada con respecto a controles. Independientemente de la edad, el Metilfenidato conseguía revertir estas alteraciones. (42)

El estudio de Wolff et al. (42), fue el primero llevado a cabo con una muestra tan amplia en niños y adolescentes que valoraba la sensibilidad dolorosa. Sus resultados sobre la disminución del dolor en TDAH hay que tomarlos con precaución, ya que la evaluación de este se hizo mediante el cuestionario y base de datos del estudio KiGGS y no a través de una medición objetiva. De todas formas, estudios previos demostraron también una disminución del dolor tras punción venosa en niños con TDAH en comparación con controles sanos.

Investigaciones en adultos con diagnóstico de TDAH concuerdan en la mayor percepción del dolor en este trastorno (80% de dolor crónico en TDAH en comparación con 17,4% de controles) (48). Un estudio poblacional en Inglaterra encontró que, a mayor sintomatología de TDAH en personas sanas, mayor asociación a dolor extremo (sin que esto pudiera explicarse por presentar comorbilidades como ansiedad o depresión) (50). Treister et al. (48) encontraron que adultos con un diagnóstico de TDAH presentaban menor umbral y menor tolerancia al frío y que la administración de Metilfenidato conseguía mejorar los mismos. Pud et al. (51), dieron un paso más allá y vieron que el Metilfenidato aumentaba la tolerancia al frío en adultos sanos, pero no la tolerancia a estímulos auditivos adversos, lo que consideraron que implicaba que el MFD tenía propiedades analgésicas específicas y no un efecto general sobre las diferentes modalidades sensoriales.

Por un lado, la disminución de la percepción del dolor encontrada en pacientes pediátricos concuerda con el riesgo de accidentes y exposición a situaciones peligrosas asociadas al TDAH, pudiendo ser una de las explicaciones de la disminución de dicho riesgo con el que se ha involucrado el Metilfenidato (42). Por otro lado, el aumento del dolor en adultos concuerda con los mecanismos fisiológicos que relacionan el sistema opioide con el dopaminérgico (de tal forma que el aumento de Dopamina aumente la liberación de opioides y que por ello el Metilfenidato produzca efectos analgésicos). La mayoría de los estudios realizados en población adulta tienen como punto a favor que usan medidas objetivas para valoración del dolor (umbrales y tolerancia al frío o calor).

Integrando todas estas diferencias podría resultar que la percepción del dolor se encuentre aumentada o disminuida en función del tipo de estímulo (como ocurre en el Trastorno de Espectro Autista (42)).

Futuras investigaciones deberían de realizarse empleando medidas objetivas que valoren la sensibilidad al dolor, mismas metodologías, mayores tamaños muestrales, tener en cuenta la toma o no de tratamiento, la edad y la presencia de comorbilidades (altamente prevalentes en TDAH y que podrían estar influyendo en los resultados de estos estudios). Sería recomendable realizar un metaanálisis para aclarar estos resultados discordantes.

Aunque no hubo ningún artículo que cumpliera nuestros criterios para el objetivo de marcadores genéticos, hay una serie de estudios interesantes de cara a realizar nuevas investigaciones. El artículo de Treister et al. (52) en adultos sanos analizó alteraciones en genes dopaminérgicos y su relación con la sensibilidad al dolor. Los individuos con homocigosis 4R en el *MAO-A* (gen de la monoaminoxidasa A, enzima encargada de degradación catecolaminérgica) y con homocigosis 10R y 11R en *DAT-1* presentaban menor tolerancia al frío (sin diferencias significativas en intensidad o umbral para calor o frío). Si extrapolamos estos resultados a pacientes con TDAH y los relacionamos con los obtenidos en el metaanálisis de Myer et al. (22) en el que una homocigosis 10R en *DAT-1* se asociaba a peor respuesta al Metilfenidato, podría surgir la hipótesis de que un subgrupo de pacientes TDAH con alelo 10R presente menor tolerancia al frío y menor respuesta al tratamiento (la valoración de la tolerancia al frío podría ser un marcador de aquellos pacientes que van a tener peor respuesta al fármaco).

El gen *MAO-A* no se encuentra dentro de los genes que demostraron ser estadísticamente significativos en el metaanálisis de Myer et al. (22), pero podría ser interesante abordar la relación de pacientes portadores del alelo 4R, su menor tolerancia al frío y su respuesta al Metilfenidato.

Por otra banda, un gen que podría ser candidato es el *OPRM1*, diana de receptores opioides exógenos y endógenos, y que mutado se asocia a riesgo de abuso de sustancias (muy frecuente su asociación con el TDAH). Estudios futuros en pacientes TDAH podrían mostrar asociación entre este gen y las alteraciones dolorosas del trastorno (9).

### 5.3 SENSIBILIDAD VESTIBULAR

El equilibrio postural se obtiene a partir de la integración de varios sistemas sensoriales (visual, vestibular y somatosensorial), por lo que problemas en la integración de las señales de estos sistemas causarían déficits en el control postural y motor (43,45).

Cada vez más autores consideran que las alteraciones posturales podrían ser las causantes de los problemas motores asociados al TDAH (29). Esto no es de extrañar, ya que para lograr el equilibrio se requiere de atención (no es una tarea refleja simple). Además, la importancia de encontrar la posible causa de las alteraciones motoras y su mejor control en estos pacientes reside en que se han asociado a peor pronóstico (53).

Existe cierto consenso en las investigaciones de que los pacientes diagnosticados de TDAH presentan peor control postural y que este podría ser mejorado parcialmente mediante el tratamiento con Metilfenidato. Además, parece que existe una mayor inestabilidad a mayor gravedad del trastorno (45). Schlee et al. (43) no obtuvieron diferencias entre los pacientes (tomaran o no tratamiento) y grupo control en tareas simples, salvo mayor estabilidad (menor desplazamiento del CoP) en bipedestación en pacientes con TDAH. En ambos estudios de Bucci et al. (44,45) encontraron una mayor superficie de desplazamiento y mayor velocidad del CoP en pacientes con TDAH (peor control postural) y su posterior disminución tras la toma de Metilfenidato (mejor control postural).

El análisis del dominio temporal en el estudio de Bucci et al. (45) pudo comprobar que el mecanismo que usaban los pacientes para mejorar su control postural era una mayor frecuencia corporal (es decir, una mayor actividad muscular). Las alteraciones en el PI y el CT encontradas en los pacientes con TDAH sin tratamiento orientaban a déficits en señales visuales, vestibulares y cerebelosas (porque las frecuencias alteradas eran las bajas y medias) y su compensación parcial usando más la información propioceptiva (por mayores CT en frecuencias superiores). Tras la toma de Metilfenidato, se observó una mejoría en los valores de PI (menor consumo de energía muscular), lo que parece indicar que el tratamiento mejora la integración de estímulos sensoriales actuando sobre vías centrales y corticales, pero no sobre procesos automáticos porque no se encontró un aumento en los valores de CT.

Mientras que en varios estudios con tareas simples el equilibrio era similar a controles, los problemas de inestabilidad postural en el TDAH aparecen al realizar tareas motoras complejas (por ejemplo, al cerrar los ojos se disminuyen los estímulos sensitivos), indicando un fallo de integración entre la información sensorial y cognitiva. Se cree, por lo tanto, que en el TDAH tiene más importancia sobre el equilibrio la parte cognitiva que en sujetos sanos, lo que explicaría que en la tarea de bipedestación del estudio de Schlee et al. (43) los pacientes prestaran más atención a la postura y consiguieran una mayor estabilidad en comparación con el grupo control (que dependería más de una regulación automática).

En los tres estudios de esta revisión se comprueba una mejoría del control postural en pacientes con TDAH en tareas duales en comparación con tareas simples, basándose en la hipótesis de que la atención que requiere la segunda tarea puede alejar el foco sobre el control postural y que este último recaiga más sobre un control automático, logrando, por tanto, mayor estabilidad (44). Además, el modelo de interacción en forma de U no lineal propuesto por Huxhold et al. (54) (en el que el efecto de mejoría o de deterioro del equilibrio postural en la segunda actividad depende del tipo de tarea y grado de atención) explicaría que ejercicios que requieren más atención, como las sacadas, permitan que el control postural sea automático, a diferencia de las de fijación y búsqueda en las que es más complicado mantener dicha atención (44).

Las teorías que explican el deterioro del control postural en el TDAH consideran que podría deberse o bien a una alteración de los umbrales de receptores sensoriales periféricos o bien a una disfunción cerebelosa (44). Sobre la primera hipótesis, los mecanorreceptores plantares se han relacionado directamente con el control postural, pero el estudio de Schlee et al. (43) falló en encontrar diferencias significativas en los VPT del grupo TDAH independientemente de que tomaran o no tratamiento. Uno de los motivos que podrían explicar sus resultados, más que la posibilidad de que los pacientes con TDAH no tengan alteraciones en la estimulación aferente de los mecanorreceptores, sería que avisaban previamente a los participantes de los objetivos de la tarea, lo que podría mejorar la atención dirigida de los pacientes. Es el único estudio del que hay constancia hasta la fecha que valora la sensibilidad plantar en sujetos TDAH.

La segunda teoría se decanta por una disfunción cerebelosa. El cerebelo se encarga de la regulación del equilibrio y la integración sensoriomotora, haciendo los movimientos más precisos. En el TDAH no sólo se ha visto que está disminuido de volumen con respecto a controles, sino que, a mayor gravedad del trastorno, menor tamaño de vermis y de volumen cerebeloso en general y peor pronóstico clínico (53). El Metilfenidato podría influir en la neuroplasticidad del cerebelo porque tras el tratamiento se ha encontrado aumento de los volúmenes y actividad cerebelosa alcanzando valores similares a controles (45). Además, la hipótesis de que la mejoría de la disfunción cerebelosa en niños con TDAH tras la toma del fármaco sea la responsable del mejor control postural, concuerda con la hipótesis de Peterka de que cuando hay déficit de un estímulo sensorial, otros sistemas lo compensan adquiriendo un papel más importante (53).

A la hora de realizar estos estudios es clave tener en cuenta la edad de los pacientes ya que el momento en el que se espera alcanzar los valores adultos de control postural son los 12 años aproximadamente, y, por ejemplo, la media de edad del estudio de Schlee et al.(43) era de 13.5, lo que podría explicar las diferencias entre sus resultados y los de los otros dos artículos incluidos en la revisión.

Los estudios que relacionan el dominio vestibular con la genética son escasos incluso en modelos animales (53), por lo que es un campo desconocido a día de hoy y que podría ser interesante de explorar (por ejemplo, comprobar si existe relación entre la inestabilidad de los pacientes y las alteraciones genéticas del metaanálisis de Myer et al. (22)).

#### **5.4. PERSPECTIVA, LIMITACIONES Y FUTURO**

Existen varias limitaciones de los estudios incluidos en esta revisión, y en general de los realizados sobre perfil sensorial en pacientes con TDAH. Tamaños muestrales pequeños, diferencias metodológicas para la valoración del mismo dominio sensorial, en algunos estudios hay poca representación en función del género (43,44), no todas las investigaciones tienen en cuenta la toma o no de tratamiento (lo cual es importante ya que, como hemos visto, el Metilfenidato parece modular el perfil sensorial) y se tiene poca consideración sobre la presencia de comorbilidades. Deberían tenerse en cuenta trastornos internalizadores u otros coexistentes ya que podrían agravar los problemas de procesamiento sensorial o incluso actuar como factores de confusión (sin poder llegar a discernir qué parte de la alteración sensorial se debe al TDAH y cuál a sus comorbilidades).



Esta revisión sistemática también cuenta con limitaciones. Los estudios incluidos solo contaban con muestras de población pediátrica y adolescente, por lo que los resultados obtenidos no deberían ser extrapolados a poblaciones adultas (a día de hoy sigue existiendo cierta controversia sobre si el perfil sensorial en pacientes con TDAH empeora o mejora con la edad (14,29)). Por un lado, que uno de los criterios del estudio requiriera que la muestra fuera europea pudo suponer un sesgo de artículos interesantes que sí que llegaban a relacionar genética con el perfil sensorial de pacientes diagnosticados de TDAH a tratamiento con Metilfenidato, pero que, por otro, podrían no haber resultado válidos para el estudio de biomarcadores farmacogenéticos útiles en la población europea. No se obtuvieron artículos en la segunda revisión sistemática, pero este resultado, lejos de ser una limitación, podría resultar un incentivo para explorar un nuevo campo en la investigación de biomarcadores de respuesta al tratamiento en pacientes diagnosticados de TDAH. De hecho, una búsqueda en Pubmed con las palabras clave (adhd AND genetics) obtuvo como resultado 6.896 artículos, remarcando la importancia de la genética en el estudio de este trastorno.

Las investigaciones realizadas hasta la fecha sobre procesamiento sensorial obtienen conclusiones discordantes, por lo que la realización de metaanálisis que consigan un mayor grado de evidencia científica y una homogeneización de los resultados deberían plantearse en el futuro.

La importancia del procesamiento sensorial radica en que podría estar involucrando en la etiopatogenia, síntomas principales y deterioro del trastorno (32). Los problemas de perfil sensitivo se han asociado a mayor grado de agresiones y delincuencia, alteraciones cognitivas y peor rendimiento académico (33). Lograr una mejoría en estas alteraciones mediante un correcto abordaje terapéutico debería de ser uno de los objetivos a conseguir, pudiendo con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## 6. CONCLUSIONES

Hasta nuestro conocimiento, esta sería la primera revisión sistemática que tiene como objetivo establecer una correlación entre posibles biomarcadores farmacogenéticos relacionados con el perfil sensorial en pacientes diagnosticados de TDAH a tratamiento con Metilfenidato.

Niños y adolescentes con un diagnóstico de TDAH presentan alteraciones en el procesamiento olfativo y doloroso (existiendo discordancia sobre una hiper o hiposensibilidad) y peor control postural. Independientemente del dominio afectado, el Metilfenidato tiende a la normalización de las alteraciones sensoriales. Según los criterios de esta revisión, no existen estudios sobre genética que relacionen el tratamiento y el procesamiento sensorial en población europea con TDAH. Realizar futuras investigaciones en este ámbito sería interesante ya que, actualmente, el diagnóstico y abordaje del TDAH sigue siendo puramente clínico.

Aunque el Metilfenidato es un medicamento seguro y eficaz, hasta un 3% de los pacientes pueden padecer efectos adversos serios (22), por lo que la obtención de marcadores que permitan determinar qué subgrupo de pacientes se puede beneficiar o no del mismo es importante. Dada la implicación del perfil sensorial en la etiopatogenia y sintomatología del trastorno, su correcto manejo podría contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes. En conclusión, el estudio de las alteraciones en el perfil sensorial a través de la farmacogenética se postula como una de las maneras de lograr biomarcadores no invasivos para el diagnóstico y la respuesta al tratamiento en el TDAH.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bell AS. A critical review of ADHD diagnostic criteria: what to address in the DSM-V. *J Atten Disord* 2011 Jan;15(1):3-10.
- (2) Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics* 2020 Oct;51(5):315-335.
- (3) Papaseit E, García-Algar O, Simó S, Pichini S, Farré M. Methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: monitoring in biological matrices. *An Pediatr (Barc)* 2013 Feb;78(2):123.e1-123.10.
- (4) Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(5).
- (5) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5.<sup>a</sup> ed. Washington, DC; 2013. 5th ed. Washington, DC; 2013.
- (6) Quintero J, Mota C. Introducción y etiopatogenia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Pediatría Integral* 2014;XVIII:600-606.
- (7) Nigg JT. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Endophenotypes, Structure, and Etiological Pathways. *Curr Dir Psychol Sci* 2010;19(1):24-29.
- (8) Kooij JJS, Bijaal D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balázs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 2019 Feb;56:14-34.
- (9) Sanchez-Mora C, Ribases M, Mulas F, Soutullo C, Sans A, Pamias M, et al. Genetic bases of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 2012 Nov 16;55(10):609-618.
- (10) Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Servizo Galego de Saúde. Protocolo de consenso sobre TDAH na infancia e na adolescencia nos ámbitos educativo e sanitario. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Servizo galego de Saúde.; 2014.
- (11) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC; 1994.
- (12) Rodríguez PJ, Hidalgo MI. Herramientas de utilidad para evaluar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Pediatría integral* 2014;9:689-692.

- (13) Vélez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C, Zamora-Miramón I, Guzmán-Ramírez GM. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: de padres a hijos. *Neurología* 2017;32(3):158-165.
- (14) Little LM, Dean E, Tomchek S, Dunn W. Sensory Processing Patterns in Autism, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Typical Development. *Phys Occup Ther Pediatr* 2018 Aug;38(3):243-254.
- (15) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de guanfacina (Intuniv®) en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 2016.
- (16) Esperón CS, Gómez MÁ. Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia. *PediatríaIntegral*, XVIII 2014;9:634-642.
- (17) Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc* 2000 Jul;75(7):711-721.
- (18) Guzman F. Methylphenidate for ADHD: Mechanism of Action and Formulations. 2019; Available at: <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/methylphenidate-for-adhd-mechanism-of-action-and-formulations-2194#:~:text=Methylphenidate%20is%20a%20CNS%20stimulant,explain%20its%20efficacy%20in%20ADHD>. Accessed 9 abril, 2021.
- (19) Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, et al. 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* 2017 Mar;31(3):199-215.
- (20) Elsayed NA, Yamamoto KM, Froehlich TE. Genetic Influence on Efficacy of Pharmacotherapy for Pediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Overview and Current Status of Research. *CNS Drugs* 2020 Apr;34(4):389-414.
- (21) PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org/>. Accessed 31 mayo, 2021.
- (22) Myer NM, Boland JR, Faraone SV. Pharmacogenetics predictors of methylphenidate efficacy in childhood ADHD. *Mol Psychiatry* 2018 Sep;23(9):1929-1936.
- (23) Purper-Ouakil D, Wohl M, Orejarena S, Cortese S, Boni C, Asch M, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008 Dec 5;147B(8):1425-1430.
- (24) Contini V, Rovaris DL, Victor MM, Grevet EH, Rohde LA, Bau CH. Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Jun;23(6):555-560.

- (25) Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006 Jul 15;15(14):2276-2284.
- (26) Pagerols M, Richarte V, Sánchez-Mora C, Garcia-Martínez I, Corrales M, Corominas M, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response and tolerability in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenomics J* 2017 Jan;17(1):98-104.
- (27) McCracken JT, Badashova KK, Posey DJ, Aman MG, Scahill L, Tierney E, et al. Positive effects of methylphenidate on hyperactivity are moderated by monoaminergic gene variants in children with autism spectrum disorders. *Pharmacogenomics J* 2014 Jun;14(3):295-302.
- (28) Kamath MS, Dahm CR, Tucker JR, Huang-Pollock CL, Etter NM, Neely KA. Sensory profiles in adults with and without ADHD. *Res Dev Disabil* 2020 Sep;104:103696.
- (29) Cheung PP, Siu AM. A comparison of patterns of sensory processing in children with and without developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 2009;30(6):1468-1480.
- (30) Cascio CJ. Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord* 2010 Jun;2(2):62-69.
- (31) Dunn W, Bennett D. Patterns of Sensory Processing in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *OTJR: Occupation, Participation and Health* 2002;22(1):4-15.
- (32) Shimizu VT, Bueno OF, Miranda MC. Sensory processing abilities of children with ADHD. *Braz J Phys Ther* 2014;18(4):343-352.
- (33) Ghanizadeh A. Sensory processing problems in children with ADHD, a systematic review. *Psychiatry Investig* 2011 Jun;8(2):89-94.
- (34) Ermer J, Dunn W. The sensory profile: a discriminant analysis of children with and without disabilities. *Am J Occup Ther* 1998 Apr;52(4):283-290.
- (35) Dunn W. *Sensory Profile 2. User's manual*. Bloomington: Pearson; 2014.
- (36) Weiland R, Macht M, Ellgring H, Gross-Lesch S, Lesch KP, Pauli P. Olfactory and gustatory sensitivity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2011 Mar;3(1):53-60.
- (37) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
- (38) Hutton B, Catalá-López F, Moher D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)* 2016 Sep 16;147(6):262-266.

- (39) Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)* 2010 Oct 9;135(11):507-511.
- (40) Romanos M, Renner TJ, Schecklmann M, Hummel B, Roos M, von Mering C, et al. Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008 Dec 1;64(11):938-940.
- (41) Schecklmann M, Schaldecker M, Aucktor S, Brast J, Kirchgäßner K, Mühlberger A, et al. Effects of methylphenidate on olfaction and frontal and temporal brain oxygenation in children with ADHD. *J Psychiatr Res* 2011;45(11):1463-1470.
- (42) Wolff N, Rubia K, Knopf H, Hölling H, Martini J, Ehrlich S, et al. Reduced pain perception in children and adolescents with ADHD is normalized by methylphenidate. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2016 Jul 22;10:24-9. eCollection 2016.
- (43) Schlee G, Neubert T, Worenz A, Milani TL. Children with ADHD show no deficits in plantar foot sensitivity and static balance compared to healthy controls. *Res Dev Disabil* 2012;33(6):1957-1963.
- (44) Bucci MP, Seassau M, Larger S, Bui-Quoc E, Gerard CL. Effect of visual attention on postural control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil* 2014 Jun;35(6):1292-1300.
- (45) Bucci MP, Stordeur C, Acquaviva E, Peyre H, Delorme R. Postural Instability in Children with ADHD Is Improved by Methylphenidate. *Front Neurosci* 2016 May 4;10:163.
- (46) Ghanizadeh A, Bahrani M, Miri R, Sahraian A. Smell identification function in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig* 2012 Jun;9(2):150-153.
- (47) Crow AJD, Janssen JM, Vickers KL, Parish-Morris J, Moberg PJ, Roalf DR. Olfactory Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders: A Meta-analytic Review of Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *J Autism Dev Disord* 2020 Aug;50(8):2685-2697.
- (48) Treister R, Eisenberg E, Demeter N, Pud D. Alterations in pain response are partially reversed by methylphenidate (Ritalin) in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Pain Pract* 2015 Jan;15(1):4-11.
- (49) You Z, Ding W, Doheny JT, Shen S, Yang J, Yang L, et al. Methylphenidate and Morphine Combination Therapy in a Rat Model of Chronic Pain. *Anesth Analg* 2020 Feb;130(2):518-524.
- (50) Stickley A, Koyanagi A, Takahashi H, Kamio Y. ADHD symptoms and pain among adults in England. *Psychiatry Res* 2016 Dec 30;246:326-331.
- (51) Pud D, Broitman E, Hameed O, Suzan E, Aviram J, Haddad M, et al. Methylphenidate attenuates the response to cold pain but not to aversive auditory stimuli in healthy human: a double-blind randomized controlled study. *Pain Rep* 2017 Apr 14;2(3):e593.

(52) Treister R, Pud D, Ebstein RP, Laiba E, Gershon E, Haddad M, et al. Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans. *Pain* 2009 Dec 15;147(1-3):187-193.

(53) Bruchhage MMK, Bucci MP, Becker EBE. Cerebellar involvement in autism and ADHD. *Handb Clin Neurol* 2018;155:61-72.

(54) Huxhold O, Li SC, Schmiedek F, Lindenberger U. Dual-tasking postural control: aging and the effects of cognitive demand in conjunction with focus of attention. *Brain Res Bull* 2006 Apr 14;69(3):294-305.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a mi tutor, Ángel Carracedo, por permitirme realizar este trabajo y participar en este proyecto.

A Sabela Conde, María Tubío, Olalla Maroñas y a Montse Fernández, por ser tan pacientes conmigo, ayudarme en todo lo que necesitaba, explicarme y enseñarme. Ha sido un placer realizar este trabajo con vosotras y no podría estar más agradecida.

A mi familia y amigos, por escucharme y apoyarme siempre.