

Efectos del metilfenidato sobre la ansiedad

Ana M. Sánchez-Pérez, Álvaro García-Avilés, Héctor Albert Gascó, Julio Sanjuán, Francisco E. Olucha-Bordonau

Resumen. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es un trastorno neurológico ampliamente reconocido de etiología desconocida. La administración de metilfenidato es uno de los tratamientos más utilizados para la mejora sintomática del TDAH. Aunque es un medicamento en general muy bien tolerado por los pacientes, existen algunos efectos secundarios ajenos a los síntomas de la hiperactividad. En particular, esta revisión se centra en revisar los efectos que la administración aguda o crónica del metilfenidato induce en síntomas de ansiedad en humanos y en modelos animales experimentales. Tanto en modelos animales como en humanos, la administración aguda en adultos tiene un efecto ansiolítico. Por otro lado, en modelos animales, la administración crónica en el período posnatal y adolescentes genera estados de ansiedad en el adulto, aumentando, además, en algunos casos, aunque no en todos, la propensión a la drogodependencia de otras sustancias. Existe disparidad de resultados y serían necesarios más estudios para elucidar los mecanismos por los cuales el metilfenidato ejerce su acción.

Palabras clave. Adicción. Comportamiento. Corteza prefrontal. Dopamina. Modelos animales. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

Bases neurológicas de las alteraciones en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es un trastorno heterogéneo de etiología desconocida. Su prevalencia mundial se estima en el 5,3% entre los niños y adolescentes [1,2]. En muchos casos, el TDAH aparece junto con otras alteraciones del comportamiento, cambios bruscos en el estado de ánimo, ansiedad, incluso en ocasiones tics nerviosos (síndrome de Tourette) y problemas de personalidad [3,4]. Es, además, muy frecuente encontrar que los pacientes con TDAH presentan dificultades en el aprendizaje [5] y problemas para relacionarse socialmente [6]. Sólo en la mitad de los casos de pacientes con TDAH, los síntomas desaparecen con la edad, mientras que el otro 50% presenta síntomas en su adolescencia y madurez [3]. El TDAH es altamente hereditario [7-10]. No obstante, las complicaciones durante el embarazo o parto y situaciones de adversidad psicosocial constituyen factores de riesgo importantes [11,12].

Actualmente, se reconoce que el TDAH es un trastorno neurobiológico complejo. En la patofisiología del TDAH influye, fundamentalmente, un déficit en la señalización por dopamina, en particular en la corteza prefrontal [13]. Esta teoría se propuso inicialmente porque los fármacos usados para mejorar los síntomas –metilfenidato (MTF) y otras anfe-

taminas– interfieren en la señalización de dopamina. La corteza prefrontal presenta muchas conexiones recíprocas con el cuerpo estriado (núcleo caudado, putamen) y la corteza parietal. Estas áreas están involucradas en la atención y el control ejecutivo, y presentan un volumen más reducido en pacientes adultos con TDAH [10,14-18]. La corteza prefrontal es importante para mantener la atención y la inhibición de la distracción. Lesiones en la corteza prefrontal producen un perfil de distracción, olvido, impulsividad, mala planificación e hiperactividad locomotora [19,20]. El balance correcto de señalización de catecolaminas en la corteza prefrontal es crucial para su funcionamiento óptimo [21] (Fig. 1). Por ello, alteraciones en la transmisión de dopamina o neuroepinefrina en la corteza prefrontal dan lugar a problemas de concentración, síntomas similares a los encontrados en individuos con lesiones.

Paralelamente, en pacientes con TDAH se han observado importantes anomalías en las conexiones corticocorticales. Por un lado, utilizando técnicas de neuroimagen se ha podido demostrar una reducción del volumen de la sustancia blanca del cuerpo calloso a niveles medios del eje fronto-occipital en secciones sagitales de pacientes con TDAH (niños, adolescentes y adultos), en comparación con sus correspondientes controles [22-25]. Además, por resonancia magnética funcional durante la ejecución de tareas de rotación espacial de

Departamento de Fisiología (A.M. Sánchez-Pérez); Departamento de Anatomía y Embriología Humana, INCLIVA (A. García-Avilés, H.A. Gascó, F.E. Olucha-Bordonau); Departamento de Medicina, CIBERSAM, INCLIVA (J. Sanjuán); Facultad de Medicina; Universitat de València. Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. Francisco E. Olucha Bordonau. Departamento de Anatomía y Embriología Humana, INCLIVA. Facultad de Medicina. Universitat de València. Avda. Blasco Ibáñez, 15. E-46010 Valencia.

Fax:

+34 963 864 159.

E-mail:

francisco.olucha@uv.es

Conflictos de interés:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Nota:

A.G.V. y H.A.G. contribuyeron por igual al manuscrito.

Aceptado tras revisión externa:

31.07.12.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Pérez AM, García-Avilés A, Gascó HA, Sanjuán J, Olucha-Bordonau FE. Efectos del metilfenidato sobre la ansiedad. Rev Neurol 2012; 55: 499-506.

© 2012 Revista de Neurología

objetos, la actividad neuronal en los giros temporales superior y medio, corteza prefrontal medial superior y cingular posterior (áreas señaladas en gris oscuro; fig. 2a lateral, fig. 2b medial) se encontró aumentada en pacientes adolescentes con TDAH respecto a controles. Paralelamente, estos mismos pacientes mostraron una disminución de la actividad neural en el sistema de acción/atención en las áreas frontal y parietal superior (áreas en gris oscuro; fig. 2c lateral, 2d medial) [26]. Estas regiones forman parte de las vías de conexión entre las áreas prefrontal y parietooccipital con el cuerpo estriado [10, 24,27]. Es importante señalar que estos circuitos son mayoritariamente catecolaminérgicos [28-30].

Otros factores de riesgo en el TDAH

Además del déficit en transmisión de dopamina, se ha sugerido que el consumo excesivo de azúcar podría ser un factor en la patofisiología del TDAH [31, 32]. Esta teoría, por un tiempo olvidada, está adquiriendo nueva relevancia [33-35]. Sin embargo, no se conoce si existe una relación entre la alimentación, el consumo de azúcares y la transmisión dopaminérgica. Por otra parte, en estudios recientes se ha implicado el receptor de la guanilato ciclasa C (GC-C) como un nuevo factor en la etiología del TDAH. Cuando se descubrió este receptor, se pensó que sólo se expresaba en el intestino y, sin embargo, se ha encontrado específicamente expresado en las neuronas dopaminérgicas del cerebro. Estos receptores potencian la activación de respuestas excitatorias mediadas por los receptores de glutamato y la acetilcolina. Ratones en los que la GC-C ha sido suprimida presentan hiperactividad y déficit de atención. Curiosamente, sus fenotipos conductuales son revertidos por las terapias usadas para TDAH y también administrando un activador de la proteína cinasa G (PKG) [36]. Estos descubrimientos indican que cualquier factor que module la actividad de neuronas dopaminérgicas puede ser potencialmente un factor desencadenante de los síntomas del TDAH y, a la vez, una posible diana terapéutica.

Tratamiento del TDAH

En la actualidad, los medicamentos más prescritos para el tratamiento del TDAH son psicostimulantes como el MTF, la dextroanfetamina y la atomoxetina. El tratamiento con MTF suele darse durante períodos prolongados y actúa en el circuito motriz del cerebro, en particular en la corteza prefrontal y el

estriado, modulando el tono de la acción catecolaminérgica [37,38].

Los psicoestimulantes ejercen un efecto calmante en el comportamiento y mejoran la función cognitiva en el tratamiento de la atención con hiperactividad [39]. Cuando se administra en dosis bajas y clínicamente relevantes, los psicoestimulantes mejoran una variedad de procesos cognitivos y de comportamiento dependiente de la corteza prefrontal en sujetos con y sin TDAH [40]. A pesar del uso extendido en clínica de estos fármacos, los mecanismos neurales que subyacen a sus acciones terapéuticas y de mejora de las funciones cognitivas sólo se han comenzado a examinar recientemente. En general, los psicoestimulantes producen un aumento en los niveles extracelulares de las catecolaminas en el cerebro. En bajas dosis, la acción de los psicoestimulantes se restringe preferentemente a la corteza prefrontal, donde el efecto del aumento de los niveles de catecolaminas se traduce en una mejora de la función cognitiva [41,42].

Los psicoestimulantes aumentan los niveles de catecolaminas cerebrales inhibiendo la recaptación de la dopamina y la norepinefrina [43]. En particular, el MTF también une, pero con menos afinidad, los transportadores de serotonina [44]. Tiene, además, efecto en los receptores de dopamina, desinhibiendo los autorreceptores D_2 (inhibitorios) y activando los receptores D_1 (excitatorios) en la neuro-nina postsináptica [38].

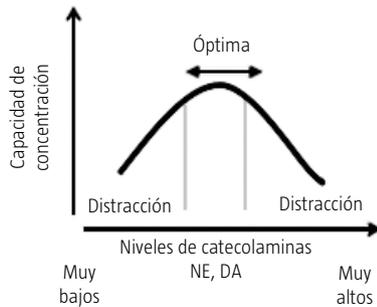
Alteraciones del comportamiento con la exposición al metilfenidato: la ansiedad

Aunque el MTF es una terapia normalmente bien tolerada, se han descrito numerosos efectos secundarios. En esta revisión nos centraremos en las consecuencias del tratamiento con MTF en la ansiedad y comportamientos relacionados.

Metilfenidato en modelos animales

Los modelos animales se han utilizado para estudiar los efectos de MTF como droga lúdica, dado el excepcional aumento de este uso experimentado en los últimos años [45,46]. Otro aspecto relevante del tratamiento con MTF es que empieza a edades muy tempranas, lo cual puede tener importantes consecuencias para el desarrollo normal del cerebro. Los efectos del MTF en modelos animales sobre la ansiedad están resumidos en la tabla. Para trasladar los efectos encontrados en modelos experimentales a humanos, hay que tener en cuenta que el MTF se

Figura 1. Para una función óptima de la transmisión adrenérgica y dopaminérgica, es necesario mantener el rango adecuado en los niveles del neurotransmisor. Alteraciones de estos niveles al alza o a la baja tienen efectos adversos similares.

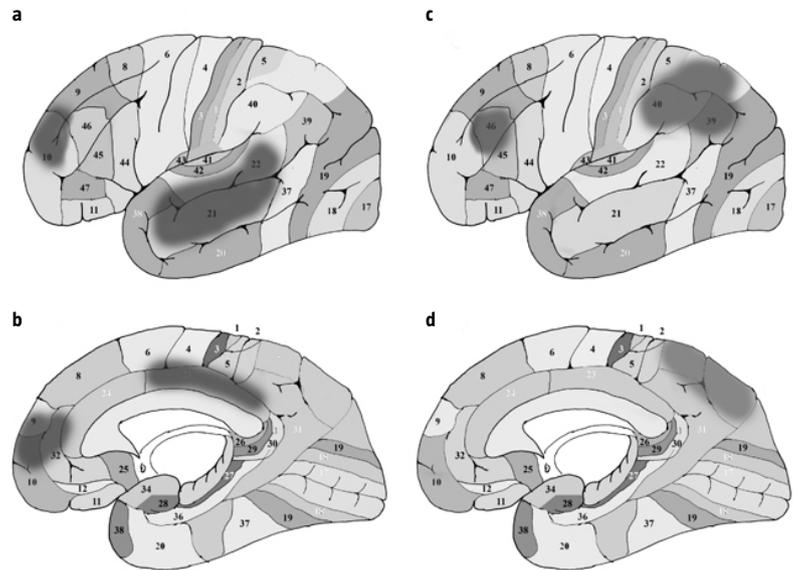


metaboliza en su forma menos activa (p-hidroximta) más fácilmente en ratas (15%) que en humanos (1-4%) [47], y que la administración intraperitoneal (usada habitualmente en animales) es dos veces más potente que la oral (utilizada en humanos, aunque a veces se recurre a la vía intranasal) [48].

Entre los distintos tests para estimar la ansiedad en ratas y ratones, los más utilizados son el *elevated plus maze* (laberinto en cruz elevado) y el *open field* (campo abierto). El *elevated plus maze* es un 'laberinto' en forma de cruz, descubierto en la parte superior, que tiene dos brazos abiertos sin paredes (horizontales en la fig. 3) y dos brazos con paredes (verticales en la fig. 3). Este laberinto está elevado sobre el suelo, de forma que un roedor se sentirá más seguro entre paredes y no en los brazos abiertos. El animal se coloca en el centro de la cruz al comienzo de la prueba y todos los movimientos se registran por videocámara instalada en la parte superior. Se cuantifica el porcentaje del tiempo total que el animal está en los brazos abiertos y la distancia que recorre. Más tiempo en los brazos abiertos y más distancia recorrida en ellos correlaciona con una menor ansiedad. Ilustramos el caso de una rata antes (Fig. 3a) y después (Fig. 3b) de la administración de un ansiolítico. Las líneas blancas centrales muestran el recorrido que ha hecho el animal durante los cinco minutos que dura la prueba. Se observa que, en la figura 3b, el ansiolítico aumenta el tiempo y el recorrido en los brazos abiertos (horizontales en la figura).

El *open field* registra los movimientos del animal en un campo abierto y diferencia el tiempo que pasa en el centro, donde se encuentra más expuesto y, por tanto, menos seguro, y el tiempo que pasa cerca

Figura 2. Ilustración de las áreas que muestran diferencias en la actividad neuronal en pacientes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad respecto a controles en una tarea de rotación espacial. Visión lateral (a,c) y medial (b,d). En gris claro difuminado, señaladas con línea discontinua, se muestran las zonas que disminuyen su actividad respecto a los controles (áreas de Brodmann 7, 40, 39 y 46), y en gris oscuro, rodeadas por líneas punteadas, las zonas que muestran aumento de actividad respecto a los controles (áreas de Brodmann 9, 10, 21, 22 y 23) [26].

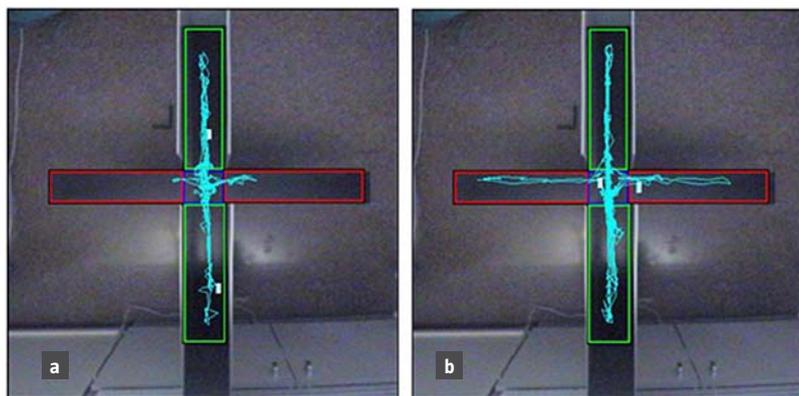


de las paredes. En este paradigma, pasar más tiempo en el centro del campo es indicativo de menos ansiedad.

Tratamiento agudo de metilfenidato

Como modelo de sobredosis (por ejemplo, el uso ilícito como droga lúdica), ratones adultos se trataron con una sola dosis de MTF 5 y 50 mg/kg por inyección intraperitoneal. Estas dosis, 30 minutos antes del test, no modifican la actividad locomotora y, sin embargo, sí tienen efectos ansiolíticos (medidos en el *elevated plus maze*). Curiosamente, la corteza prefrontal y el hipocampo muestran un aumento significativo de la densidad de receptores de adenosina A1; sin embargo, antagonistas de dicho receptor no evitan el efecto del MTF [49]. También en dosis mucho más bajas, 3 mg/kg por vía oral, se ha demostrado un efecto ansiolítico y de mejora cognitiva (aunque, en este caso, también un aumento en la capacidad locomotora) en ratas adultas [50, 51] y juveniles [52]. Estas dosis son clínicamente relevantes, con la ventaja de ser de administración oral, que no provoca estrés adicional a los animales y es comparable a la humana [53].

Figura 3. Ejemplo de un caso en el *elevated plus maze*. Los brazos delineados en verde son cerrados, los delineados en rojo son abiertos. Las líneas azules indican el recorrido del animal durante la prueba. Normalmente, los animales pasan muy poco tiempo en los espacios abiertos (a); sin embargo, el tratamiento con un ansiolítico aumenta el tiempo y la exploración en ellos (b).



Tratamiento crónico en edades tempranas, efectos en adultos

En algunos trabajos, la exposición crónica al MTF (0,5, 10, 20, 30 mg/kg, cada dos horas) en etapas tempranas del desarrollo (en roedores en el día postnatal del 11 al 20, que equivale a la tercera semana de desarrollo del cerebro humano) no afecta a la capacidad cognitiva en adultos, ni tampoco a su sistema de control de ansiedad (*elevated plus maze*) [54]. En otros, la exposición prenatal al MTF predispone a estados de menor ansiedad en adultos [55]. Sin embargo, otros autores muestran que los animales expuestos crónicamente al MTF en edades tempranas tienen secuelas adversas de adultos. En un modelo de TDAH se ha observado que la exposición crónica durante la adolescencia (2 mg/kg dos veces al día durante 16 días) provoca en adultos un mayor consumo de etanol en las hembras y más ansiedad en hembras y machos, medida por *open field*, (aunque sin cambios en el *elevated plus maze*) [56]. El mismo tratamiento de MTF causa mayor ansiedad en adultos y mayor sensibilidad a estímulos tanto adversos (test de natación forzado) como de recompensa (sacarosa). En este trabajo se demostró, además, que el efecto del MTF es medido por p-ERK en el área tegmental ventral: cuando el dominante negativo de p-ERK se sobreexpresa en el área tegmental ventral, se revierte el efecto causado por el MTF [57]. En cambio, cuando las dosis son bajas y se administran en ratas adultas, no se observa ningún efecto significativo en el *elevated plus maze* [58].

Relacionadas con la ansiedad están las respuestas a determinados estímulos externos (gratificantes o adversos), que pueden representar una predisposición a la drogodependencia. En ratas preadolescentes, el MTF disminuye la respuesta en adultos a los estímulos gratificantes o recompensas naturales (estímulos novedosos, alimento o relaciones sexuales). Es más, estas mismas ratas responden con más intensidad a estímulos adversos o de estrés [59]. Por otro lado, la exposición a MTF en ratas jóvenes (inyecciones intraperitoneales de 10-20 mg cinco veces a día) en tres grupos de edad diferentes las sensibiliza a los efectos de la cocaína en adultos [60]. Sin embargo, otros trabajos revelan cómo la exposición temprana (preadolescencia) al MTF o cocaína predispone a estados depresivos en el adulto, pero, contrariamente a los trabajos antes mencionados, aumenta la sensibilidad a la cocaína, haciendo pequeñas dosis repulsivas y mayores dosis menos gratificantes [61].

Efecto del MTF sobre la ansiedad en humanos

Si el tratamiento con MTF influye en la ansiedad en humanos tiene una interpretación a veces compleja, dada la subjetividad de algunas respuestas. Algunos trabajos indican una correlación inversa entre los efectos del MTF (0,5 mg/kg/día durante una semana) sobre la ansiedad y la mejoría de los síntomas del trastorno de hiperactividad. Los autores postulan, por tanto, que ambos mecanismos pueden tener bases moleculares diferentes y, además, sugieren que los resultados están posiblemente afectados por la subjetividad parental [62]. Por otra parte, el tratamiento de 24 semanas con MTF reduce el comportamiento compulsivo y otros síntomas emocionales medidos por diversos cuestionarios, como la *10-item Emotional Dysregulation Scale* y la *6-item Emotional Lability Scale*. En este trabajo no se encontraron cambios en síntomas de ansiedad, enfado o depresión [63]. En niñas y niños con TDAH que presentaban conjuntamente síntomas de ansiedad, el tratamiento con MTF (0,1, 0,3 y 0,5 mg/kg) durante dos semanas se asoció a mejoras en algunos aspectos, como el trastorno oposicional desafiante, pero no se observó un impacto en síntomas de ansiedad [64]. Otro estudio, sin embargo, sí encontró mejoras en síntomas de depresión y ansiedad después de tres meses de tratamiento con dosis de MTF que empezaron con 5 mg/día y se fueron ajustando progresivamente según la respuesta y los efectos secundarios. La media administrada fue de 24,2 mg/día [65]. En esta línea, es interesante el caso de una mujer adulta con síntomas graves de depre-

Tabla. Algunos de los efectos que se han publicado del metilfenidato sobre la ansiedad y comportamientos relacionados. Se especifican las dosis y el tipo de administración, la edad de tratamiento y la edad a la cual se lleva a cabo el test.

	Dosis y vía de administración	Patrón/edad de administración	Edad en el test de comportamiento	Efecto	Ref.
Campo abierto, actividad locomotora	5 y 50 mg/kg ip	Agudo/adulto	Adulto	Sin efecto	[49]
<i>Elevated plus maze</i> (ansiedad)	5 y 50 mg/kg ip	Agudo/adulto	Adulto	Ansiolítico	[59]
<i>Elevated plus maze</i> (ansiedad)	3 mg/kg oral	Agudo/adulto y juvenil	Adulto y juvenil	Disminuye la ansiedad	[52]
Aprendizaje espacial, <i>elevated zero maze</i>	0,5, 5,10, 20, 30 mg/kg ip cuatro veces al día	Crónico/posnatal P11-P20	Adulto	Sin efecto	[54]
Respuesta a estímulos agradables	2 mg/kg ip	Crónico/juvenil	Adulto	Disminuye	[59]
Respuesta a estímulos adversos, estrés	2 mg/kg ip	Crónico/juvenil	Adulto	Aumenta la sensibilidad	[59]
<i>Elevated plus maze</i> (ansiedad)	5 mg/kg madres ip	Crónico/prenatal E8-10, E12-14, E16-18	Adulto	Disminuye la ansiedad	[55]
<i>Open field, elevated plus maze</i>	2 mg/kg dos veces al día ip	Crónico/adolescente	Adulto	Más ansiedad (<i>open field</i> , no <i>elevated plus maze</i>)	[56]
Consumo de etanol	2 mg/kg dos veces al día ip	Crónico/adolescente	Adulto	Más consumo de etanol en las hembras	[56]
<i>Elevated plus maze</i>	2 mg/kg dos veces al día ip	Crónico/preadolescente PD 20-34	Adulto P94	Más ansiedad	[57]
Natación forzada	2 mg/kg dos veces al día ip	Crónico/preadolescente PD 20-34	Adulto P94	Más depresión (mayor inmovilidad)	[57]
Test de preferencia por sacarosa	2 mg/kg dos veces al día ip	Crónico/preadolescente PD 20-34	Adulto P94	Más preferencia por sabores dulces	[57]
<i>Elevated plus maze</i>	2 mg/kg una vez ip	Crónico/adulto P22-60	Adulto 28 días después	Sin efecto	[58]

ip: intraperitoneal.

sión que, no respondiendo bien a ningún antidepresivo, mejoró notablemente con 30 mg/día de MTF durante dos semanas. La paciente fue dada de alta y progresivamente el MTF se redujo hasta terminar el tratamiento [66]. Por el contrario, en niñas y niños donde el TDAH se encuentra asociado a otros síndromes como el de Williams, el MTF induce sensación de infelicidad y tristeza, sentimiento que desaparece al interrumpir el tratamiento [67].

Conclusiones

Existe un consenso general que considera que el TDAH es fundamentalmente causado por déficit en la transmisión de dopamina, que afecta los circuitos

y las conexiones de la corteza prefrontal [68]. Aunque mayoritariamente afecta a adolescentes, pueden darse algunos casos en adultos [69]. Las causas de este déficit son desconocidas hasta el momento. Los tratamientos habitualmente utilizados para el tratamiento del TDAH interfieren con la recaptación de dopamina [70], y uno de los más utilizados es el MTF. Aunque el MTF se considera un fármaco bien tolerado, existen numerosos efectos secundarios. Uno de ellos, aunque no el más extensivamente estudiado, es el efecto del MTF en la ansiedad. No parece existir pleno consenso en la bibliografía sobre si el MTF ejerce efectos ansiolíticos, ansiogénicos o si es completamente neutral. En general, en modelos animales, la administración aguda en adultos disminuye la ansiedad medida por el *elevated*

plus maze. También en humanos adultos se han publicado casos en los cuales altas dosis de MTF ejercen efectos ansiolíticos. Por el contrario, la administración crónica en el período posnatal y adolescentes tiene un efecto ansiogénico en el animal adulto, aumentando además en algunos casos, aunque no en todos, la propensión a la drogodependencia de otras sustancias. Los mecanismos que subyacen a los efectos del MTF sobre la ansiedad no se conocen en detalle. Es, por tanto, necesario abrir nuevas vías de investigación para elucidar estos mecanismos y, de esta forma, entender cómo mejorar los síntomas de ansiedad o depresión, evitando las consecuencias negativas que el tratamiento en edades tempranas induce en adultos.

Bibliografía

- Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-8.
- Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 386-92.
- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48.
- Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 564-77.
- Cutting LE, Koth CW, Mahone EM, Denckla MB. Evidence for unexpected weaknesses in learning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder without reading disabilities. *J Learn Disabil* 2003; 36: 259-69.
- DuPaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, VanBrakle J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 508-15.
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126: 51-90.
- Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2007; 37: 1681-92.
- Wallis D, Russell HE, Muenke M. Review: genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 1085-99.
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1361-9.
- Lavigne JV, Gibbons RD, Christoffel KK, Arend R, Rosenbaum D, Binns H, et al. Prevalence rates and correlates of psychiatric disorders among preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 204-14.
- Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1269-74.
- Rastmanesh R. Drug policy and treatment bias due to the dopamine-deficit theory of child attention-deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010; 2: 149-57.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriell DL, Kelkar K, et al. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1071-80.
- Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931: 33-49.
- Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007; 17: 1364-75.
- Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Thiel T, Haegele K, Hennig J, Ebert D. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2002; 328: 319-21.
- Emond V, Joyal C, Poissant H. Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Encephale* 2009; 35: 107-14.
- Rueckert L, Grafman J. Sustained attention deficits in patients with right frontal lesions. *Neuropsychologia* 1996; 34: 953-63.
- Woolgar A, Parr A, Cusack R, Thompson R, Nimmo-Smith I, Torralva T, et al. Fluid intelligence loss linked to restricted regions of damage within frontal and parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14899-902.
- Brennan AR, Arnsten AF. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: The influence of arousal on prefrontal cortical function. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 236-45.
- Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 433-44.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
- Makris N, Buka SL, Biederman J, Papadimitriou GM, Hodge SM, Valera EM, et al. Attention and executive systems abnormalities in adults with childhood ADHD: a DT-MRI study of connections. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1210-20.
- Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunningham R. White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2757-65.
- Silk T, Vance A, Rinehart N, Egan G, O'Boyle M, Bradshaw JL, et al. Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 282-3.
- Konrad A, Dielentheis TF, Masri DE, Dellani PR, Stoeter P, Vucurevic G, et al. White matter abnormalities and their impact on attentional performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262: 351-60.
- Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (Suppl 2): S39-45.
- Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e145-57.
- Oades RD, Sadile AG, Sagvolden T, Viggiano D, Zuddas A, Devoto P, et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Dev Sci* 2005; 8: 122-131.
- Kanarek RB. Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? *Nutr Rev* 1994; 52: 173-5.
- Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med* 1994; 330: 301-7.
- Kim Y, Chang H. Correlation between attention deficit hyperactivity disorder and sugar consumption, quality of diet, and dietary behavior in school children. *Nutr Res Pract* 2011; 5: 236-45.
- Blunden SL, Milte CM, Sinn N. Diet and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder: preliminary data in Australian children. *J Child Health Care* 2011; 15: 14-24.
- Johnson RJ, Gold MS, Johnson DR, Ishimoto T, Lanaspas MA, Zahniser NR, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption? *Postgrad Med* 2011; 123: 39-49.
- Gong R, Ding C, Hu J, Lu Y, Liu F, Mann E, et al. Role for the membrane receptor guanylyl cyclase-C in attention deficiency and hyperactive behavior. *Science* 2011; 333: 1642-6.

37. Díaz-Heijt R, Mulas F, Forsberg H. Alteraciones de los patrones de los marcadores de la dopamina en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 2): S19-23.
38. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (Supl 2): S46-53.
39. Berridge CW, Devilbiss DM. Psychostimulants as cognitive enhancers: the prefrontal cortex, catecholamines, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e101-11.
40. Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AF, Kelley AE, Schmeichel B, et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1111-20.
41. Devilbiss DM, Berridge CW. Cognition-enhancing doses of methylphenidate preferentially increase prefrontal cortex neuronal responsiveness. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 626-35.
42. Berridge CW, Shumsky JS, Andrzejewski ME, McGaughy JA, Spencer RC, Devilbiss DM, et al. Differential sensitivity to psychostimulants across prefrontal cognitive tasks: differential involvement of noradrenergic alpha(1)- and alpha(2)-receptors. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 467-73.
43. Vles JS, Feron FJ, Hendriksen JG, Jolles J, Van Kroonenburgh MJ, Weber WE. Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD). *Neuropediatrics* 2003; 34: 77-80.
44. Gatley SJ, Pan D, Chen R, Chaturvedi G, Ding YS. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci* 1996; 58: 231-9.
45. Swanson JM, Volkow ND. Increasing use of stimulants warns of potential abuse. *Nature* 2008; 453: 586.
46. Bogle KE, Smith BH. Illicit methylphenidate use: a review of prevalence, availability, pharmacology, and consequences. *Curr Drug Abuse Rev* 2009; 2: 157-76.
47. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, Jenkins ML, Holtzman SG, Cucinell SA, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 191: 535-47.
48. Gerasimov MR, Franceschi M, Volkow ND, Gifford A, Gatley SJ, Marsteller D, et al. Comparison between intraperitoneal and oral methylphenidate administration: a microdialysis and locomotor activity study. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 51-7.
49. Mioranza S, Botton PH, Costa MS, Espinosa J, Kazlauskas V, Ardais AP, et al. Adenosine A1 receptors are modified by acute treatment with methylphenidate in adult mice. *Brain Res* 2010; 1357: 62-9.
50. Zhu N, Weedon J, Dow-Edwards DL. Oral methylphenidate improves spatial learning and memory in pre- and periadolescent rats. *Behav Neurosci* 2007; 121: 1272-9.
51. Dow-Edwards DL, Weedon JC, Hellmann E. Methylphenidate improves performance on the radial arm maze in periadolescent rats. *Neurotoxicol Teratol* 2008; 30: 419-27.
52. Zhu N, Weedon J, Dow-Edwards DL. The multifaceted effects of oral administration of methylphenidate in juvenile rats: anxiety, activity, and attention. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 236-44.
53. Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: Insights from PET imaging studies. *J Atten Disord* 2002; 6 (Suppl 1): S31-43.
54. Amos-Kroohs RM, Williams MT, Vorhees CV. Neonatal methylphenidate does not impair adult spatial learning in the Morris water maze in rats. *Neurosci Lett* 2011; 502: 152-6.
55. McFadyen-Leussis MP, Lewis SP, Bond TL, Carrey N, Brown RE. Prenatal exposure to methylphenidate hydrochloride decreases anxiety and increases exploration in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 491-500.
56. Vendruscolo LF, Izidio GS, Takahashi RN, Ramos A. Chronic methylphenidate treatment during adolescence increases anxiety-related behaviors and ethanol drinking in adult spontaneously hypertensive rats. *Behav Pharmacol* 2008; 19: 21-7.
57. Warren BL, Iñiguez SD, Alcántara LF, Wright KN, Parise EM, Weakley SK, et al. Juvenile administration of concomitant methylphenidate and fluoxetine alters behavioral reactivity to reward- and mood-related stimuli and disrupts ventral tegmental area gene expression in adulthood. *J Neurosci* 2011; 31: 10347-58.
58. Gomes KM, Souza RP, Inacio CG, Valvassori SS, Reus GZ, Martins MR, et al. Evaluation of light/dark cycle in anxiety- and depressive-like behaviors after regular treatment with methylphenidate hydrochloride in rats of different ages. *Rev Bras Psiquiatr* 2011; 33: 55-8.
59. Bolanos CA, Barrot M, Berton O, Wallace-Black D, Nestler EJ. Methylphenidate treatment during pre- and periadolescence alters behavioral responses to emotional stimuli at adulthood. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1317-29.
60. Torres-Reverón A, Dow-Edwards DL. Repeated administration of methylphenidate in young, adolescent, and mature rats affects the response to cocaine later in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 181: 38-47.
61. Carlezon WA Jr, Mague SD, Andersen SL. Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1330-7.
62. Lee J, Grizenko N, Bhat V, Sengupta S, Polotskaia A, Joobar R. Relation between therapeutic response and side effects induced by methylphenidate as observed by parents and teachers of children with ADHD. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 70.
63. Rosler M, Retz W, Fischer R, Ose C, Alm B, Deckert J, et al. Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 709-18.
64. Gadow KD, Nolan EE. Methylphenidate and comorbid anxiety disorder in children with both chronic multiple tic disorder and ADHD. *J Atten Disord* 2011; 15: 246-56.
65. Gurkan K, Bilgic A, Turkoglu S, Kilic BG, Aysev A, Uslu R. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms and quality of life in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) during three-month methylphenidate treatment. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1810-8.
66. Huang CC, Shiah IS, Chen HK, Mao WC, Yeh YW. Adjunctive use of methylphenidate in the treatment of psychotic unipolar depression. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 245-7.
67. Green T, Avda S, Dotan I, Zarchi O, Basel-Vanagaita L, Zalsman G, et al. Phenotypic psychiatric characterization of children with Williams syndrome and response of those with ADHD to methylphenidate treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012; 159B: 13-20.
68. Montañés-Rada F, Gastaminza-Pérez X, Catalá MA, Ruiz-Sanz F, Ruiz-Lázaro PM, Herreros-Rodríguez O, et al; Grupo de Especial Interés en el TDAH (GEITDAH). Consenso del GEITDAH sobre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2010; 51: 633-7.
69. Ramos-Quiroga JA, Chalita PJ, Vidal R, Bosch R, Palomar G, Prats L, et al. Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1): S105-15.
70. Mulas F, Gandía R, Roca P, Etchepareborda MC, Abad L. Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 3): S41-53.

Effects of methylphenidate on anxiety

Summary. The attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH) is a widely recognized disorder of unknown etiology. Methylphenidate administration is one of the most commonly used treatments to improve symptoms associated with ADDH. Although it is generally a well tolerated drug, several secondary effects may occur. In particular, this paper will focus on the effects on anxiety, in humans and experimental animal models. It has been shown that acute administration of methylphenidate in adults reduces anxiety, in both animal models and humans. On the other hand, chronic treatment during early ages (postnatal and young subjects) results in higher anxiety in adults. In some cases this effect appears together with higher susceptibility of drug consumption. Thus, we find that, in the literature, methylphenidate is capable of inducing different and opposite effects. Thus, further experiments would be required to elucidate the mechanisms by which methylphenidate exert its actions.

Key words. Addiction. Animal models. Attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH). Behaviour. Dopamine. Pre-frontal cortex.