

Investigación empírica y análisis teórico

El temperamento media la actividad serotoninérgica y severidad del TDAH en niños: revisión de la literatura

The temperament mediates the serotonergic activity and severity of ADHD in children: Literature review

Davalos Almonací, Abraham¹; Aldrete-Cortez, Vania^{2*} y Manjarrez, Gabriel³

Resumen:

Existen numerosos reportes sobre la relación entre el sistema dopaminérgico y el temperamento en el trastorno por déficit de atención (TDAH), soslayando el estudio del sistema serotoninérgico. El objetivo fue conocer el estado del arte sobre el papel de la actividad serotoninérgica cerebral en el temperamento en niños TDAH de 0 a 12 años. Se realizó una búsqueda de trabajos publicados de 1998 al 2021 en Pubmed y Ovid Medline. Los campos de búsqueda fueron: título, palabras clave y resumen, mediante la combinación de las palabras: ADHD, temperament, serotonin. De los 61 trabajos identificados se incluyeron 2 donde participaron 412 niños de edad $m=7.36\pm 1.17$, el 55% fueron hombres y el 55% caucásicos. Los hallazgos principales indican que actividad serotoninérgica tiene un efecto directo en las dimensiones de afecto negativo y control del esfuerzo, dimensiones que moderan la presentación de los síntomas del TDAH. Considerar al temperamento como factor de vulnerabilidad en el TDAH, puede ser una herramienta útil en el diagnóstico e intervención, ya que podría servir como un predictor de psicopatología.

Palabras Clave: TDAH, temperamento, serotonina, 5-HT, afecto negativo.

Abstract:

There are numerous reports about the relationship between the dopaminergic system and temperament in attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) yet, these reports avoid the study of the serotonergic system. The objective was to evaluate the role of brain serotonergic activity in temperament in children with ADHD from 0 to 12 years old. A search was carried out in publications between 1998 to 2021 in the database Pubmed and Ovid Medline. The search fields were title, abstract with indexed titles in English and Spanish. The search term included items from three categories ADHD, temperament, and serotonin. Of the 61 identified publications, two papers were included involving 412 children of age $m = 7.36 \pm 1.17$, 55% were men, and 55% were Caucasian. The main findings indicate that serotonergic activity directly influences negative affect and effortful control, dimensions that moderate the presentation of ADHD symptoms. Considering temperament as a vulnerability factor in ADHD can be a valuable tool in diagnosis and intervention because it could serve as a predictor of psychopathology.

Keywords: ADHD, temperament, serotonin, 5-HT, negative affect.

¹Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

²Laboratorio de Neurociencias Cognitivas y Desarrollo, Escuela de Psicología, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México.

³Unidad de Investigación Médicas en Enfermedades Neurológicas. Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional, Siglo XXI

*Correspondencia: valdrete@up.edu.mx

El temperamento se considera una porción de la composición biológica del individuo, aunque está influido por la maduración y la experiencia, se considera un endofenotipo plausible ya que durante el desarrollo es estable, heredable y por tanto es un buen predictor para la psicopatología (Cloninger & Zwir, 2018; Rothbart & Derryberry, 1981; Li & Lee, 2014). El estudio del temperamento permite una mejor comprensión e identificación de la taxonomía y desarrollo de trastornos psiquiátricos, con el fin de evitar el desarrollo de síntomas más severos (De Pauw & Mervielde, 2010; De Pauw & Mervielde, 2011; Rettew & McKee, 2005).

Existen diversos modelos que buscan explicar la relación entre temperamento y psicopatología; el primero es denominado de vulnerabilidad, el cual propone al temperamento como probable causante de la aparición o severidad de alguna psicopatología. El segundo es el de complicación que argumenta que la psicopatología altera el temperamento temporal o permanentemente y el tercer modelo es el de espectro donde se argumenta que la psicopatología refleja un extremo más radical de la manifestación temperamental; es decir, el polo opuesto del temperamento normativo (De Pauw & Mervielde, 2010). Cabe señalar que la relación entre temperamento y psicopatología no es lineal, ni individualizada a una dimensión de temperamento y un trastorno (De Pauw & Mervielde, 2010), pues también depende de influencias externas (Rettew & McKee, 2005); sin embargo, el temperamento explica una parte sustantiva de un trastorno. No obstante, todavía se necesita esclarecer si los tipos de temperamento deben conceptualizarse como factores de riesgo generales, en etapas tempranas o formas patológicas bien diferenciadas del trastorno (Vergés & Gómez-Pérez, 2016).

Diversos investigadores han intentado

distinguir las propiedades básicas del temperamento. Por ejemplo: Cloninger (1993) propone que la búsqueda de la novedad está influida principalmente por dopamina, evitación al daño por serotonina y dependencia a la recompensa por noradrenalina, y a persistencia no le fue asignado ningún sistema de neurotransmisión específico (Cloninger, 1993; Van Gestel & Van Broeckhoven, 2003; Vaughn et al., 2013). Por otra parte, Rothbart (2007) señala 3 dimensiones; y pueden ser equivalentes a las que plantea Cloninger (1993, 1994), la dimensión de evitación al daño puede corresponder a la afectividad negativa puesto que en ambos modelos plantean la conformación de estas dimensiones por afectos como el miedo, tristeza, timidez, etc.; mientras que la persistencia correspondería a la dimensión de control de esfuerzo por características como nivel de actividad, ambición, entusiasmo, planeación, etc. y finalmente búsqueda de novedad y dependencia a la recompensa puede corresponder a la dimensión de surgencia, ya que ambas dimensiones se centran en la motricidad gruesa, exploración, comportamiento ante la novedad, reforzamiento y otros factores asociados con la sociabilidad (Clauss et al., 2015; Cloninger, 1993; Cloninger, 1994; Rothbart, 2007; Whittle et al., 2006).

Por otra parte, en niños con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se ha estudiado frecuentemente las alteraciones neuroanatómicas en corteza frontal y cíngulo anterior que impactan en la sintomatología del TDAH (Rothbart, 2007, Clauss et al., 2015; Whittle et al., 2006; Zald, Mattson, & Pardo, 2002). Además existen diversos reportes en alteraciones de sistemas de neurotransmisión, tal es el caso del sistema dopaminérgico (Lakatos et al., 2003) el cual ha sido ampliamente descrito como parte de la etiología en el TDAH ya que se describe

que existen alteraciones en el transportador de dopamina 1 (DAT1) y receptores de dopamina D2, D3 y D5 (Carlisi et al., 2015; Gizer et al., 2009; Li et al., 2006; Heiser et al. 2006; Quist et al., 2001; Ribasés et al., 2007; Rommelse et al., 2010; Smoller et al. 2006; Xu, et al., 2009), dichas alteraciones en el sistema dopaminérgico se le han relacionado con la dimensión del temperamento de búsqueda de la novedad asociada al TDAH (Donfrancesco et al., 2015). En contraste, se han estudiado menos la dimensión del temperamento relacionada con la serotonina como evitación al daño o afecto negativo, a pesar de que en últimos años se han identificado diversos genes del sistemas serotoninérgico implicados y asociados en la etiología del TDAH, como el transportador de serotonina (5-HTT), el polimorfismo promotor del transportador de serotonina (5-HTTPLR), receptores serotoninérgicos 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A y 5-HT2C y proteína asociada a sinaptosoma-25 (Carlisi et al., 2016; Gizer et al., 2009; Li et al., 2006; Heiser et al. 2006; Quist et al., 2001; Ribasés et al., 2007; Rommelse et al., 2010; Smoller et al. 2006; Xu, et al., 2009); de hecho, se han descrito comportamientos relacionados al TDAH después del agotamiento de triptófano (Zepf et al., 2010) y la disminución de síntomas de TDAH debido al uso de fluoxetina - fármaco antidepresivo de acción específica que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina de la neurona presináptica (Barrickman et al., 1991, Quintana et al., 2006) poniendo en evidencia la influencia de la 5-HT en los procesos de atención.

En ese sentido, existen algunos estudios han abordado la relación entre el TDAH y afecto negativo que describen que altos niveles de afecto negativo explican el 36% de los problemas conductuales de tipo internalizante como depresión o ansiedad en niños con TDAH de 6 a 14 años (De Pauw y Mervielde,

2011). Esto se puede atribuir a que individuos con dos copias cortas del alelo 5-HTTLPR exhiben mayor actividad en amígdala en respuesta a estímulos amenazantes, provocando ansiedad. (Li & Lee, 2014; Van Gestel & Van Broeckhoven, 2003). Se sugiere que diversos parámetros de concentración y metabolitos de 5-HT en regiones del tallo cerebral, talámicas-estriadas, amígdala y accumbens (Ray, Hansen, & Waters, 2006; Zald & Depue, 2001) subyacen a la reactividad ante estímulos; por lo tanto se plantea que la actividad serotoninérgica cerebral -la cual se encuentra modulando la regulación emocional- se asocia con el temperamento promoviendo un factor de vulnerabilidad para la presencia de un perfil de alto afecto negativo y búsqueda de la novedad, el cual se ha descrito en población con TDAH. Dado lo anterior, se hipotetiza que el temperamento se aproxima como un factor mediador para la constitución de los síntomas del TDAH y sus comorbilidades frecuentes, aún frente a diversos factores ambientales. Por lo que surge el interés de realizar una revisión de la literatura sobre el papel de la actividad serotoninérgica cerebral en el temperamento en niños TDAH de 0 a 12 años.

Método

La búsqueda de la literatura se realizó utilizando las siguientes bases de datos: Pubmed, y Ovid Medline, la búsqueda se limitó a los artículos publicados en inglés y español desde 1998 hasta 2021, con rangos de edad entre los 0 y 12 años. Los campos de búsqueda fueron el título, las palabras clave y el resumen, con títulos indexados en lengua inglesa. Las palabras utilizadas como motores de búsqueda se fueron “ADHD or attention deficit or hiperactiviy disorder” AND “temperament or novelty seeking or negative affect” AND “SEROTONIN” or “5-HT” or “5-HTTLPR”

or “serotonin reuptake inhibitors” or “brain serotonergic activity”.

En la búsqueda se obtuvieron un total de 61 trabajos identificados para su posible inclusión. Se leyeron los títulos de los artículos identificados y aquellos que no incluían ninguna de las palabras referentes a las variables de interés (TDAH, temperamento y serotonina) en el título y el resumen fueron descartados ($n=16$). Posteriormente se revisaron por completo los estudios restantes para confirmar que se relacionaran con el objetivo del presente estudio, se eliminaron los artículos de revisión ($n=12$), trabajos con otras poblaciones ($n=13$) y que no abordaran todas las variables de interés en conjunto ($n=18$). Finalmente, tras corroborar que se abordaban las tres variables en conjunto en población infantil, se incluyeron dos artículos en el presente estudio. Debido al número de artículos que cumplieron los criterios de inclusión, se consideró pertinente no eliminar ningún artículo por calidad según la guía de The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (von Elm et al., 2014). Posteriormente, se elaboró un formato para extraer y compilar la información relevante de los artículos: autores, año de publicación, objetivo del estudio, descripción de la muestra, método y resultados principales. El proceso de selección se muestra en la figura 1.

Resultados

Se encontraron dos estudios que abordaron en conjunto la serotonina, temperamento y TDAH en población infantil. Estos estudios fueron el de Li y Lee (2014) y el de Brammer y Lee (2013). Li y Lee (2014) al evaluar la asociación de 5-HTTLPR con los puntajes de depresión reportada por padres y maestros y dimensiones del temperamento en niños con

TDAH reportan que por cada copia adicional de alelo L predice negativamente a prosocialidad ($B = 1,14$, $SE = 0,52$, $p < 0,05$) y positivamente a afecto negativo ($B = 1,39$, $SE = 0,46$, $p < 0,01$). Adicionalmente, afecto negativo se asoció significativamente con una mayor depresión ($B = 0.18$, $SE = 0.04$, $p < 0.01$).

Por su parte, Brammer y Lee (2013) evalúan la asociación del 5HTTLPR con las dimensiones de temperamento y el TDAH y reportan que el número de alelos L predice inversamente a prosocialidad ($B=1.36$, $SE=0.58$, $p=.02$) y marginalmente a afecto negativo ($B=0.80$, $SE=0.43$, $p=.07$), y la prosocialidad predecía inversamente el número de síntomas de TDAH ($B=0.17$, $SE=0.06$, $p < .01$), mientras que el afecto negativo lo predecía positivamente ($B= 0.28$, $SE=0.08$, $p < 0.001$). Cabe destacar que la escala de audacia, no se encuentra mediando el efecto entre el 5-HTTLPR y el TDAH, pero se asocia con mayor depresión y síntomas de hiperactividad (Li y Lee, 2014; Brammer y Lee, 2013) (Ver tabla 1).

Discusión

El objetivo fue conocer el papel de la actividad serotoninérgica cerebral en el temperamento en niños TDAH de 0 a 12 años; la búsqueda arrojó dos estudios con estas variables. El estudio de Brammer y Lee (2013) y Li y Lee (2014). En dichos estudios se plantean que la variante larga (L) del polimorfismo del gen 5-HTTLPR tiene un efecto directo sobre el temperamento, el cual está mediando los síntomas de TDAH y sus comorbilidades como el TOD (Brammer & Lee, 2013) y la depresión (Li & Lee, 2014).

Los resultados de estos estudios indican la relevancia del temperamento y la actividad serotoninérgica en el desarrollo de psicopatologías, y, aunque la literatura no cuenta

Figura 1: *Proceso de selección de los artículos.*

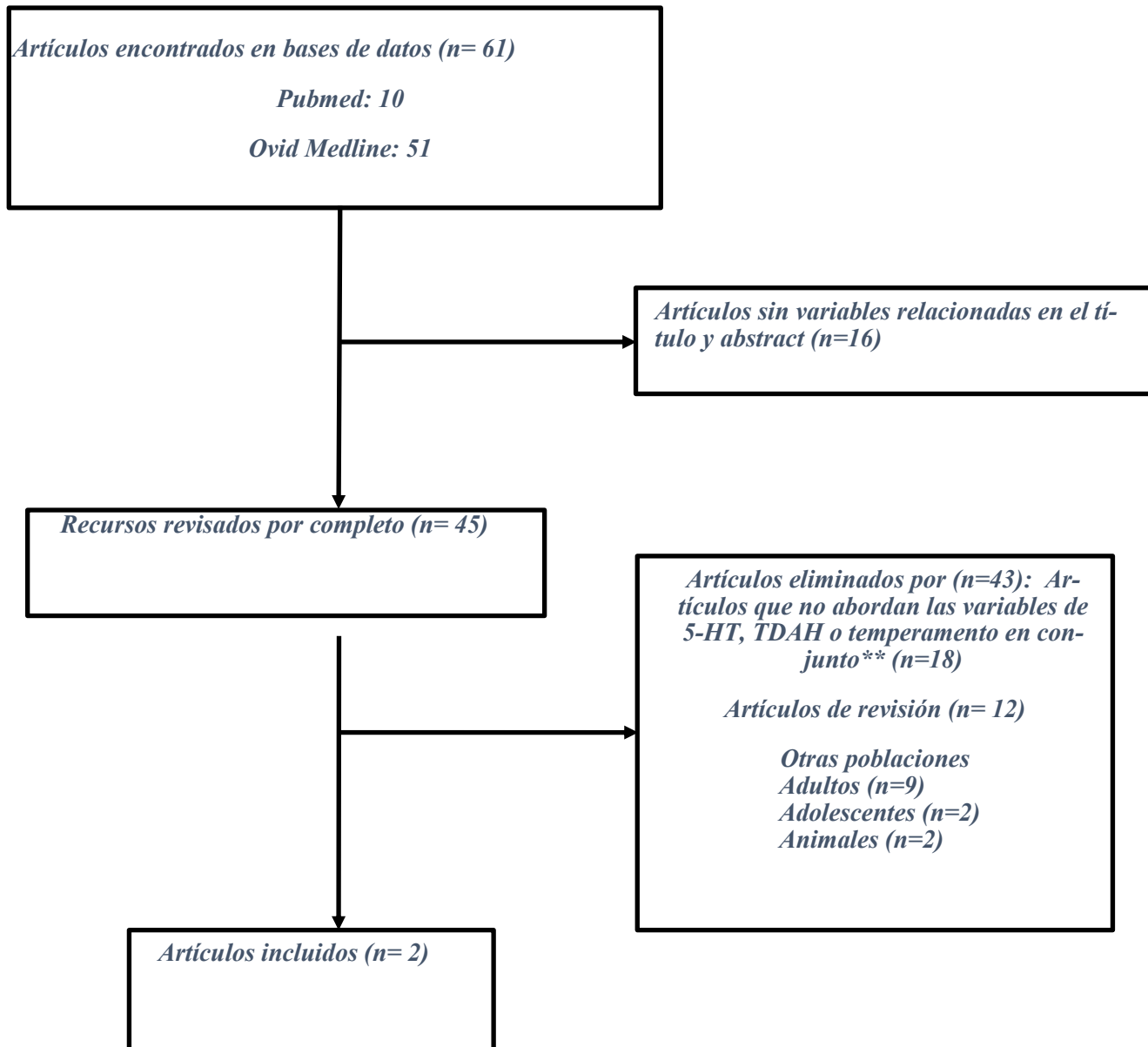


Tabla 1: Características de los estudios incluidos en la revisión de estado del arte

	Características de la muestra	Dimensiones del temperamento	Análisis 5-HT	Análisis estadístico	Objetivos	Otras Variables	Resultados
Li y Lee (2014)	218 niños de 6 a 9 años 103 con TDAH y 115 sin TDAH. Niños caucásicos con TDAH 56 y niños no caucásicos sin TDAH 65 Niños con TDAH con ingreso <70,000 USD 34 y niños sin TDAH con ingreso <70,000 34	Afecto negativo Afabilidad Audacia/Atrevimiento Prosociedad	Genotipado del polimorfismo del gen 5-HTTLPR	Modelo de mediación múltiple por Bootstrap	Examinar las diferencias individuales de las dimensiones de temperamento como potenciales mediadores del genotipo 5-HTTLPR y la depresión infantil en el TDAH	Depresión	Los niños con TDAH presentaron más síntomas de depresión Audacia se asoció moderadamente con mayor depresión en niños con TDAH. No se observó un efecto de 5-HTTLPR en la depresión. Cada copia adicional del alelo L del 5HTTLPR predijo negativamente a afabilidad, y positivamente a afecto negativo en niños con TDAH, cuando se controló por depresión.
Brammer y Lee (2013)	194 niños de 6 a 9 años 101 niños con TDAH y 93 sin TDAH Niños caucásicos 64 niños con TDAH y niños no caucásicos sin TDAH 56 TDAH: con ingreso <70,000 USD 48 y niños sin TDAH con ingreso <70,000 47	Afecto negativo Afabilidad Audacia/Atrevimiento Prosociedad	Genotipado del polimorfismo del gen 5-HTTLPR	Modelo de mediación múltiple por Bootstrap	Evaluar las dimensiones de prosociedad, afecto negativo y audacia como mediadores de la asociación del 5-HTTLPR con los puntajes de padres y maestros para TDAH y TOD	TOD	Afabilidad y afecto negativo mediaron significativamente la asociación de 5-HTTLPR y TDAH cuando se controló por TOD. Alelos L de 5-HTTLPR se asociaron positivamente con afecto negativo, y negativamente con afabilidad La audacia no media la asociación entre 5-HTTLPR y los síntomas de TDAH y TOD, pero se relaciona positivamente con síntomas de hiperactividad.

con un consenso definido sobre la participación de los polimorfismos como el del 5-HTTLPR y su interacción, se propone que actúan como factores de vulnerabilidad para presentación como el TDAH, TOD y depresión, además de que se considera que al menos un subgrupo de TDAH presenta un perfil de temperamento con altos niveles de afecto negativo y bajo control de esfuerzo, como mecanismos principales que contribuyen a la sintomatología del TDAH, debido a una baja autorregulación en la respuesta ante emociones negativas (De Pauw & Mervielde, 2010; Martel & Nigg, 2006; Martel et al., 2011; Ullsperger et al., 2016).

El temperamento como mediador entre alteraciones serotoninérgicas y TDAH

Se ha relacionado ampliamente la actividad del 5-HTTLPR y el temperamento inhibido, sujetos con este tipo de temperamento se les describe como personas más tímidas, tranquilas y cautelosas, y dicho temperamento se le ha asociado a un vasto número de rasgos de vulnerabilidad a depresión y ansiedad (Clauss et al., 2015). La evidencia indica que el transportador de serotonina (5-HTT) y el polimorfismo 5-HTTLPR tienen un papel preponderante en regular la neurotransmisión serotoninérgica y se les ha relacionado con el TDAH en la niñez, trastornos afectivos, de ansiedad y temperamento ansioso (Brammer & Lee, 2013; Gizer et al., 2009; Oler et al., 2009; Pezawas et al., 2005). Esto se asume porque en modelos de animales knockout para serotonina se asocian conductas relacionadas con afecto negativo, lo que demuestra al 5-HTTLPR como un candidato que impacta en conductas de aproximación social y en el perfil del temperamento (Brammer & Lee, 2013; Ray et al., 2006). Así también, se ha reportado que variaciones en 5-HTTLPR, ya sean la variante larga (L) o la variante corta (s), afectan la conectividad, estructura y función neu-

ronal de circuitos como amígdala-cíngulo (Oler et al., 2009; Pezawas et al., 2005); por lo que se sugiere que 5-HTTLPR puede afectar el temperamento vía el circuito neuronal que subyace la regulación emocional y conductual (Brammer & Lee, 2013).

De hecho, se ha demostrado que la forma del 5-HTTLPR se encuentra mediando diversas conductas de aproximación social y reactividad al entorno. En lactantes con al menos una copia de 7 repeticiones del alelo DRD4 de dopamina y la variante L del 5-HTTLPR, responden con menor ansiedad ante la presencia de un extraño, a comparación de los lactantes con 7 repeticiones del alelo DRD4 de dopamina y con la forma s (Lakatos et al. 2003). Además, se ha reportado que niños con la variante corta heterocigota (l/s) sus madres los clasificaron como más tímidos ante la interacción con extraños, sugiriendo que los portadores de la forma s presentan mayor vulnerabilidad a ansiedad o depresión, son más susceptibles a las influencias ambientales; a dicha variante s, también se le ha relacionado a la presentación de impulsividad, incluso detectable desde los 2 meses de edad (Auerbach et al., 2001; Hayden et al., 2007; Brammer & Lee, 2013; Clauss et al., 2015).

Existen diversos estudios que argumentan que la forma s del 5-HTTLPR favorece algunas características observadas en adolescentes y niños tanto sanos como con TDAH. Por un lado, los hallazgos indican que la forma corta favorece el perfil de altos niveles de afecto negativo y bajos niveles de control del esfuerzo y afabilidad, característica similar a persistencia; contribuyen y favorecen a la sintomatología presentada en el TDAH y sus comorbilidades frecuentes tales como TOD, ansiedad o depresión, ya que son factores mediadores que confieren una regulación emocional pobre, provocando una alta agresión y reactividad ante el entorno social,

impulsividad y problemas conductuales (Frodl-Bauch, et al., 1999; Nigg, 2006; Sur, & Sinha, 2009; Brammer & Lee, 2013; Clauss et al., 2015; Rangel-Gomez, & Meeter, 2016). Por el otro lado se reporta en niños sanos de 3 a 12 años que los portadores el polimorfismo del receptor 2A de serotonina (5HTR2A) expresan mayores rasgos de hiperactividad y altos niveles de hostilidad, sin llegar al grado de trastorno clínico, adicionalmente en adultos sanos de 24 a 33 años se reporta que portadores del polimorfismo del receptor 1A de serotonina (5HTR1A) son más sensibles y reactivos al ambiente, de igual manera sin llegar a grado de trastorno clínico; ya que esta variante del 5HTR1A se asocia a un mayor nivel de emocionalidad negativa y hostilidad (Keltikangas-Järvinen et al. 2008).

Ya que estos polimorfismos de serotonina ejercen una influencia en los rasgos de conductuales en la niñez y adultez, existen dos hipótesis sobre como la forma del alelo del 5-HTTLPR afecta a la conducta, temperamento y presentación de psicopatologías. La primera hipótesis propone que el alelo s del 5-HTTLPR se asocia a una transcripción, expresión y funcionalidad reducida del gen; y en consecuencia una menor recaptación de serotonina en el espacio sináptico, lo que se traduce en conductas como mayor timidez, impulsividad sensibilidad al estrés y por tanto mayor angustia, propensión a la depresión, ansiedad, TDAH y TOD, inadecuada regulación emocional, contribución a la presentación y mantenimiento de los síntomas de inatención e hiperactividad en el TDAH, así como un temperamento de altos niveles de afecto negativo y bajos en control de esfuerzo (ver tabla 2) (Auerbach et al., 1999; Battaglia

et al., 2005; Gadow et al., 2013). Sin embargo, el consenso en la literatura no es consistente ya que se ha reportado en niños de 12 meses de edad con la forma s mostraron menos angustia y mayor placer en situaciones novedosas, que los niños con una copia L del gen, ver tabla 2 (Auerbach et al., 2001).

Mientras que la segunda hipótesis propone que los portadores de la variante L se le ha asocia a una mayor funcionalidad del gen y por tanto con una actividad serotoninérgica óptima lo que se traduce en menor impulsividad y timidez, menor vulnerabilidad a la depresión, menor reactividad al entorno y sensibilidad al estrés, mayor regulación emocional y una asociación a un perfil de temperamento de bajo afecto negativo y alto control del esfuerzo y psicopatologías, ver tabla 2 (Tuominen et al., 2013; Karg et al., 2011; Kent et al., 2002; Oler et al., 2009; Rothbart, 2012; Schermerhorn & Bates, 2012; Trentacosta et al., 2009; Woodward et al., 2001). En contraste a lo que se menciona en otros estudios que señalan que la variante L del 5-HTTLPR, presentan propensión a la depresión, renuencia a la interacción con desconocidos, mayor ansiedad (Brammer & Lee, 2013; Hayden et al., 2007; Lakatos et al., 2003; Li & Lee, 2014). Estos hallazgos sugieren que la forma del 5-HTTLPR impacta a la presentación de diversos trastornos, reactividad al entorno y perfil de temperamento, aunque es necesaria mayor evidencia para que exista un consenso en la literatura sobre la participación de los polimorfismos y la interacción con perfiles de temperamento específicos lo que permitirá establecer bases sólidas sobre como la configuración genética de un individuo influye en su comportamiento.

La contribución del temperamento para el refinamiento del diagnóstico de subtipos de TDAH

Los perfiles y características del temperamento se proponen como mediadores del TDAH (Brammer & Lee, 2013) y comorbilidades frecuentes como el Trastorno Oposicionista-Desafiante (TOD) o la depresión (Li & Lee, 2014), este análisis de la asociación entre temperamento y TDAH permite escudriñar los mecanismos que subyacen al desarrollo de síntomas del TDAH, motivo por el cual se ha tratado de refinar y proponer una tipología diferente del TDAH al describir sus caracte-

rísticas de temperamento más relevantes. Karalunas et al. (2014) proponen tres subtipos de TDAH: 1) Leve caracterizado por síntomas de inatención e hiperactividad, determinado por la interacción del bajo control regulatorio emocional e inhibitorio determinado por el control del esfuerzo, altos niveles de impulsividad. 2) Surgent caracterizado por niveles extremos de aproximación y actividad en respuesta a estímulos emocionales positivos; características consistentes con las conductas de alta búsqueda de novedad y toma de riesgos dados por la dimensión de extraversión. y finalmente 3) irritables, con niveles extremos

Tabla 2: Diferencias de las variantes de 5-HTTLPR

Variante de 5-HTTLPR	Actividad 5-HT	Conducta asociada	Perfil de temperamento asociado	Psicopatología asociada
Hipótesis 1				
<i>Autores asociados Lakatos et al. 2003; Hayden et al., 2007; Clauss et al., 2015</i>				
Alelo corto (s)	↓ Transcripción, expresión y funcionalidad del gen ↓ Recaptación de serotonina en el espacio sináptico	↑ Timidez ↑ Impulsividad ↑ Vulnerabilidad a ansiedad o depresión. ↑ Reactividad ↑ Sensibilidad al estrés ↓ Regulación emocional	↑ Afecto negativo ↓ Control del esfuerzo y afabilidad	TDAH Depresión TOD Ansiedad
Hipótesis 2				
<i>Autores asociados Auerbach et al., 2001; Brammer & Lee, 2013; Schermerhorn & Bates, 2012; Li & Lee, 2014; Tuominen et al., 2013.</i>				
Alelo largo (L)	↑ Transcripción, expresión y funcionalidad del gen ↑ Recaptación de serotonina en espacio sináptico	↓ Timidez ↓ Impulsividad ↓ Vulnerabilidad a depresión. ↓ Reactividad ↓ Sensibilidad al estrés ↑ Regulación emocional	↓ Afecto negativo ↑ Control del esfuerzo y afabilidad	TDAH TOD

Nota: ↑ Indica niveles altos; ↓ indica niveles bajos.

de afecto negativo, los cuales tienen dos posibles resultados: a) agresión/enojo determinado por los altos niveles de afecto negativo, genera una propensión a problemas externalizantes traducidos en conductas antisociales, agresión y rompimiento de reglas y b) problemas de ansiedad, depresión, timidez y miedo, los cuales están determinados por el bajo control del esfuerzo que provoca una autorregulación emocional inadecuada y los puntajes altos en afecto negativo, observados en conductas de timidez, tristeza, miedo, irritabilidad, frustración y ansiedad generará que estos comportamientos se exacerben favoreciendo problemas internalizantes (Rothbart, 2012; Schermerhorn & Bates, 2012; Stringaris, Maughan, & Goodman, 2010; Trentacosta, Hyde, Shaw, & Cheong, 2009; De Pauw & Mervielde, 2011; Purper-Ouakil et al., 2010; Whittle et al., 2006).

Estas interacciones de las dimensiones del temperamento en subtipos tienen como base los siguientes mecanismos: reactividad, regulación y afecto negativo (Martel & Nigg, 2006). El primer mecanismo descrito se genera de modo que el nivel alto de reactividad contribuye a la alta excitabilidad del individuo. Debido a que la atención se logra por medio de las cualidades del estímulo per se; y gracias al control proactivo, el sujeto inhibe la respuesta próxima; en vez de responder solamente a los estímulos externos como sucede con el control reactivo (Aron, 2011; Miller & Buschman, 2007). De este modo, debido a la pobre inhibición, altos niveles de búsqueda de la novedad y un bajo control del esfuerzo, los niños con TDAH presentan altos niveles de reactividad y actividad, que generan una dificultad para suprimir las respuestas próximas (Oldehinkel et al., 2004; Olson et al., 2005). El segundo mecanismo propuesto es el control del esfuerzo, ya que es un componente autorregulatorio

que permite enfocar y cambiar la atención (Rothbart et al., 2007) y por tanto, su alteración subyace al desarrollo del síntoma de la inatención debido a una inadecuada modulación conductual, lo que resulta en poca atención sostenida y poca inhibición de los estímulos externos que irrumpen el desempeño apropiado de las funciones ejecutivas, que proveen el autocontrol y continuidad de la tarea (Barkley, 1997); lo que conlleva a un pobre desempeño cognitivo del TDAH (Martel & Nigg, 2006; Martel et al., 2011; Nigg, 2000; Rothbart et al., 2007). Finalmente, el tercer mecanismo es el afecto negativo en el que Nigg (2006) propone que los bajos niveles de control de esfuerzo y alta reactividad amplifica al afecto negativo por lo que se generan dos posibles resultados: 1) una baja afabilidad y alta agresión lo cual está relacionado a la presentación de conductas externalizantes que se asocian a síntomas de hiperactividad-impulsividad. 2) altos niveles de tristeza y miedo; que se relacionan con la presentación de conductas internalizantes, y estas a su vez, con síntomas de inatención (Martel et al., 2011; Nigg, 2006). Conocer los mecanismos implicados en el TDAH, permitirá un mejor entendimiento cuadro psicopatológico presentado en el TDAH, ya que estos mecanismos aumentarían el refinamiento y precisión para el diagnóstico clínico del trastorno.

Implicaciones y futuros estudios

Las implicaciones de considerar al temperamento como un factor de identificación temprano de vulnerabilidad en el TDAH y sus comorbilidades, podría ayudar a la reducción de severidad e incluso presentación de los síntomas.

Futuros estudios pudieran utilizar índices más puntuales de esta actividad en el SNC con mediciones a través de estudios de

neurofisiología (Manjarrez et al., 2005) y el genotipado del 5-HTTLPR. Por otra parte, utilizar modelos de temperamento más apropiados para la niñez como el de Rothbart (2007) además de considerar otros factores que moderan indirectamente la presentación y mantenimiento y severidad de los síntomas del TDAH como el estilo de crianza, escolaridad y temperamento de los padres (Yazici et al., 2017; Brammer & Lee, 2013; Cho et al., 2008; Ullsperger et al., 2016)

Este trabajo aproxima al estado del arte de la interacción entre las tres variables que se discutieron TDAH, temperamento y actividad serotoninérgica, sin embargo, la medición del temperamento a través de modelos diferentes, así como la cantidad limitada de artículos que aborasen las variables en población infantil no permitieron que se realizará un meta-análisis.

Conclusiones

La variación de 5-HTTLPR afecta estructura, conectividad, función, niveles de 5-HT involucrados en el afecto negativo, lo que impacta en sintomatología de TDAH. Relación mediada por dimensiones de temperamento tales como la búsqueda de la novedad y afecto negativo. Es probable que conductas de tristeza, miedo o el afecto negativo como tal, puedan preceder la sintomatología relacionada con la depresión, aspectos soslayados en el TDAH. Por lo que considerar al temperamento para la identificación de vulnerabilidades y fortalezas en el TDAH y sus comorbilidades, puede ser una herramienta más en el refinamiento del diagnóstico y en los factores que se deben considerar en la intervención multidisciplinaria de los niños con este trastorno.

Referencias

Auerbach, J., Geller, V., Lezer, S., Shinwell, E., Belmaker, R. H., Levine, J., & Ebstein, R. P.

(1999). Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants. *Molecular Psychiatry*, 4(4), 369-373. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000531>

Auerbach, J. G., Faroy, M., Ebstein, R., Kahana, M., & Levine, J. (2001). The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(6), 777-783. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00774>

Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: Developing a Richer model for stopping inappropriate responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), e55-e68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>

Barrickman, L., Noyes, R., Kuperman, S., Schumacher, E., & Verda, M. (1991). Treatment of ADHD with fluoxetine: A preliminary trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 30(5), 762-767. [https://doi.org/10.1016/s0890-8567\(10\)80011-5](https://doi.org/10.1016/s0890-8567(10)80011-5)

Battaglia, M., Ogliari, A., Zanoni, A., Citterio, A., Pozzoli, U., Giorda, R., Maffei, C., & Marino, C. (2005). Influence of the serotonin transporter promoter gene and shyness on children's cerebral responses to facial expressions. *Archives of General Psychiatry*, 62(1), 85. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.1.85>

Brammer, W. A., & Lee, S. S. (2013). Prosociality and negative emotionality mediate the association of serotonin transporter genotype with childhood ADHD and ODD. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 42(6), 809-819. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.840638>

Carlisi, C. O., Chantiluke, K., Norman, L., Christakou, A., Barrett, N., Giampietro, V., Brammer, M., Simmons, A., & Rubia, K. (2015). The effects of acute fluoxetine administration on temporal discounting in youth with ADHD. *Psychological Medicine*, 46(6), 1197-1209. <https://doi.org/10.1017/s0033291715002731>

Cho, S., Kim, J., Kim, B., Hwang, J., Park, M., Kim, S. A., Cho, D., Yoo, H., Chung, U., Son, J., & Park, T. (2008). No evidence of an association between norepinephrine transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 57(3), 131-138. <https://doi.org/10.1159/000138916>

- Clauss, J., Avery, S., & Blackford, J. (2015). The nature of individual differences in inhibited temperament and risk for psychiatric disease: A review and meta-analysis. *Progress in Neurobiology*, *127-128*, 23-45. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.03.001>
- Cloninger, C. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, *50*(12), 975. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>
- Cloninger, C. (1994). Temperament and personality. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*(2), 266-273. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90083-3](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90083-3)
- Cloninger, C. R., & Zvir, I. (2018). What is the natural measurement unit of temperament: Single traits or profiles? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *373*(1744), 20170163. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0163>
- De Pauw, S. S., & Mervielde, I. (2010). Temperament, personality and developmental psychopathology: A review based on the conceptual dimensions underlying childhood traits. *Child Psychiatry & Human Development*, *41*(3), 313-329. <https://doi.org/10.1007/s10578-009-0171-8>
- De Pauw, S. S., & Mervielde, I. (2011). The role of temperament and personality in problem behaviors of children with ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *39*(2), 277-291. <https://doi.org/10.1007/s10802-010-9459-1>
- Donfrancesco, R., Di Trani, M., Porfirio, M. C., Gianna, G., Miano, S., & Andriola, E. (2015). Might the temperament be a bias in clinical study on attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? Novelty seeking dimension as a core feature of ADHD. *Psychiatry Research*, *227*(2-3), 333-338. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.014>
- Frodl-Bauch, T., Bottlender, R., & Hegerl, U. (1999). Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology*, *40*(2), 86-94. <https://doi.org/10.1159/000026603>
- Gadow, K. D., DeVincent, C. J., Siegal, V. I., Olvet, D. M., Kibria, S., Kirsch, S. F., & Hatchwell, E. (2013). Allele-specific associations of 5-HTTLPR/rs25531 with ADHD and autism spectrum disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *40*, 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.019>
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*, *126*, 51-59. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Hayden, E. P., Dougherty, L. R., Maloney, B., Emily Durbin, C., Olino, T. M., Nurnberger, J. I., Lahiri, D. K., & Klein, D. N. (2007). Temperamental fearfulness in childhood and the serotonin transporter promoter region polymorphism: A multimethod association study. *Psychiatric genetics*, *17*(3), 135-142. <https://doi.org/10.1097/ypg.0b013e3280147847>
- Heiser, P., Dempfle, A., Friedel, S., Konrad, K., Hinney, A., Kiefl, H., Walitza, S., Bettecken, T., Saar, K., Linder, M., Warnke, A., Herpertz-Dahlmann, B., Schäfer, H., Remschmidt, H., & Hebebrand, J. (2006). Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. *Journal of Neural Transmission*, *114*(4), 513-521. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0584-5>
- Karalunas, S. L., Fair, D., Musser, E. D., Aykes, K., Iyer, S. P., & Nigg, J. T. (2014). Subtyping attention-deficit/hyperactivity disorder using temperament dimensions: Toward biologically based nosologic criteria. *JAMA Psychiatry*, *71*(9), 1015. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.763>
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, *68*(5), 444. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189>
- Keltikangas-Järvinen, L., Puttonen, S., Kivimäki, M., Elovainio, M., Pulkki-Råback, L., Koivu, M., & Lehtimäki, T. (2008). Serotonin receptor genes 5HT1A and 5HT2A modify the relation between childhood temperament and adulthood hostility. *Genes, Brain and Behavior*, *7*(1), 46-52
- Kent, L., Doerry, U., Hardy, E., Parmar, R., Gingell, K., Hawi, Z., Kirley, A., Lowe, N., Fitzgerald, M., Gill, M., & Craddock, N. (2002). Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Analysis and pooled analysis. *Molecular Psychiatry*, *7*(8), 908-912. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001100>
- Lakatos, K., Nemoda, Z., Birkas, E., Ronai, Z., Kovacs, E., Ney, K., Toth, I., Sasvari-Szekely, M., & Gervai, J. (2003). Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Molecular Psychiatry*, *8*(1), 90-97. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001212>
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, *15*(14), 2276-2284. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl152>

- Li, J. J., & Lee, S. S. (2014). Negative emotionality mediates the association of 5-HTTLPR genotype and depression in children with and without ADHD. *Psychiatry Research*, 215(1), 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.026>
- Manjarrez, G., Cisneros, I., Herrera, R., Vazquez, F., Robles, A., & Hernandez, J. (2005). Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *The Journal of Pediatrics*, 147(5), 592-596. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.025>
- Martel, M. M., & Nigg, J. T. (2006). Child ADHD and personality/temperament traits of reactive and effortful control, resiliency, and emotionality. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(11), 1175-1183. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01629.x>
- Martel, M. M., Roberts, B., Gremillion, M., A., & Nigg, J. T. (2011). External validation of bifactor model of ADHD: Explaining heterogeneity in psychiatric comorbidity, cognitive control, and personality trait profiles within DSM-IV ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 39(8), 1111-1123. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9538-y>
- Miller, E. K., & Buschman, T. J. (2007). Response to comment on "top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices". *Science*, 318(5847), 44-44. <https://doi.org/10.1126/science.1145017>
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220-246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.2.220>
- Nigg, J. T. (2006). *What causes ADHD?: Understanding what goes wrong and why*. Guilford Press.
- Oldehinkel, A. J., Hartman, C. A., De Winter, A. F., Veenstra, R., & Ormel, J. (2004). Temperament profiles associated with internalizing and externalizing problems in preadolescence. *Development and Psychopathology*, 16(02), 421-440. <https://doi.org/10.1017/s0954579404044591>
- Oler, J. A., Fox, A. S., Shelton, S. E., Christian, B. T., Murali, D., Oakes, T. R., Davidson, R. J., & Kalin, N. H. (2009). Serotonin transporter availability in the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis predicts anxious temperament and brain glucose metabolic activity. *Journal of Neuroscience*, 29(32), 9961-9966. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0795-09.2009>
- Olson, S. L., Sameroff, A. J., Kerr, D. C., Lopez, N. L., & Wellman, H. M. (2005). Developmental foundations of externalizing problems in young children: The role of effortful control. *Development and Psychopathology*, 17(01), 25-45. <https://doi.org/10.1017/s0954579405050029>
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Mattay, V. S., Hariri, A. R., & Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 8(6), 828. <https://doi.org/10.1038/nn1463>
- Purper-Ouakil, D., Cortese, S., Wohl, M., Aubron, V., Orejarena, S., Michel, G., Asch, M., MOURN, M., & Gorwood, P. (2010). Temperament and character dimensions associated with clinical characteristics and treatment outcome in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Comprehensive Psychiatry*, 51(3), 286-292. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.08.004>
- Quintana, H., Butterbaugh, G. J., Purnell, W., & Layman, A. K. (2006). Fluoxetine monotherapy in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid non-bipolar mood disorders in children and adolescents. *Child psychiatry and human development*, 37(3), 241-253. <https://doi.org/10.1007/s10578-006-0032-7>
- Quist, J. F., Kennedy, J. L., & Lombroso, P. J. (2001). Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The serotonin system. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(2), 253-256. <https://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00022>
- Rangel-Gomez, M., & Meeter, M. (2016). Neurotransmitters and Novelty: A Systematic Review. *Journal of Psychopharmacology*, 30(1), 3-12. <https://doi.org/10.1177/0269881115612238>
- Ray, J., Hansen, S., & Waters, N. (2006). Links between temperamental dimensions and brain monoamines in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 120(1), 85. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.1.85>
- Rettew, D. C., & McKee, L. (2005). Temperament and its role in developmental psychopathology. *Harvard Review of Psychiatry*, 13(1), 14-27. <https://doi.org/10.1080/10673220590923146>
- Ribasés, M., Ramos-Quiroga, J. A., Hervas, A., Bosch, R., Bielsa, A., Gastaminza, X., Artigas, J., Rodriguez-Ben, S., Cormand, B., & Báyes, M. (2007). Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Molecular Psychiatry*, 14(1), 71. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002100>
- Rommelse, N. N., Franke, B., Geurts, H. M., Hartman, C. A., & Buitelaar, J. K. (2010). Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 19(3),

- 281-295. <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0092-x>
- Rothbart, M. K., & Derryberry, D. (1981). Development of individual differences in temperament. En Lamb, M.E. & Brown, A.L. (Eds.), *Advances in Developmental Psychology* (1, 37-86). Psychology Press.
- Rothbart, M. K. (2007). Temperament, development, and personality. Current directions in *Psychological Science*, 16(4), 207-212. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00505.x>
- Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Posner, M. I. (2007). Executive attention and effortful control: Linking temperament, brain networks, and genes. *Child Development Perspectives*, 1(1), 2-7. <https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2007.00002.x>
- Rothbart, M. K. (2012). Early temperament and psychosocial development. In: Tremblay R. E., & Barr R. G. (Eds.), *Encyclopedia on Early Childhood Development* (pp. 1-6). <http://www.childencyclopedia.com/documents/RothbartANGxp.pdf>
- Schermerhorn, A. C., & Bates, J. E. (2012). Temperament, parenting and implications for development. In: Tremblay R. E., & Barr R. G. (Eds.), *Encyclopedia on Early Childhood Development*. <http://www.child-encyclopedia.com/temperament/according-experts/temperament-parenting-and-implications-development>
- Smoller, J. W., Biederman, J., Arbeitman, L., Doyle, A. E., Fagerness, J., Perlis, R. H. Sklar, P., & Faraone, S. V. (2006). Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biological psychiatry*, 59(5), 460-467. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.017>
- Stringaris, A., Maughan, B., & Goodman, R. (2010). What's in a disruptive disorder? Temperamental antecedents of oppositional defiant disorder: Findings from the Avon longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(5), 474-483. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.02>
- Sur, S., & Sinha, V. K. (2009). Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal*, 18(1), 70. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.57865>
- Trentacosta, C. J., Hyde, L. W., Shaw, D. S., & Cheong, J. (2009). Adolescent dispositions for antisocial behavior in context: The roles of neighborhood dangerousness and parental knowledge. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(3), 564-575. <https://doi.org/10.1037/a0016394>
- Tuominen, L., Salo, J., Hirvonen, J., Nägren, K., Laine, P., Melartin, T., & Hietala, J. (2013). Temperament, character and serotonin activity in the human brain: A positron emission tomography study based on a general population cohort. *Psychological Medicine*, 43(4), 881-894. <https://doi.org/10.1017/S003329171200164X>
- Ullsperger, J. M., Nigg, J. T., & Nikolas, M. A. (2016). Does child temperament play a role in the association between parenting practices and child attention deficit/hyperactivity disorder?. *Journal of abnormal child psychology*, 44(1), 167-178. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-9982-1>
- Van Gestel, S., & Van Broeckhoven, C. (2003). Genetics of personality: Are we making progress?. *Molecular Psychiatry*, 8(10), 840. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001367>
- Vaughn, M. G., DeLisi, M., & Matto, H. C. (2013). *Human behavior: A cell to society approach*. John Wiley & Sons.
- Vergés, A., & Gómez-Pérez, L. (2016). Personalidad y psicopatología. *Revista de Psicología (Santiago)*, 25(1), 01-04. <https://doi.org/10.5354/0719-0581.2016.42721>
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & Strebe Initiative. (2014). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International journal of surgery*, 12(12), 1495-1499.
- Whittle, S., Allen, N. B., Lubman, D. I., & Yucel, M. (2006). The neurobiological basis of temperament: Towards a better understanding of psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(4), 511-525. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.09.003>
- Woodward, S. A., McManis, M. H., Kagan, J., Deldin, P., Snidman, N., Lewis, M., & Kahn, V. (2001). Infant temperament and the brainstem auditory evoked response in later childhood. *Developmental Psychology*, 37(4), 533. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.37.4.533>
- Xu, X., Brookes, K., Sun, B., Ilott, N., & Asherson, P. (2009). Investigation of the serotonin 2C receptor gene in attention deficit hyperactivity disorder in UK samples. *BMC research notes*, 2(1), 71. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-71>
- Yazici, E., Yürümez, E., Yazici, A. B., Gümüş, Y. Y., & Erol, A. (2017). Affective temperaments in parents of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Archives of Neuropsychiatry*, 54(2), 149. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12693>
- Zald, D. H., & Depue, R. A. (2001). Serotonergic functioning correlates with positive and negative affect in psychiatrically healthy males. *Personality and Individual Differences*, 30(1), 71-86. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00011-8](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00011-8)
- Zald, D. H., Mattson, D. L., & Pardo, J. V. (2002). Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in

negative affect. *Proceedings in National Academy of Sciences*, 99(4), 2450-2454. <https://doi.org/10.1073/pnas.042457199>

Zepf, F. D., Gaber, T. J., Baurmann, D., Bubenzer, S., Konrad, K., Herpertz-Dahlmann, B., Stadler, C., Poustka, F., & Wöckel, L. (2010). Serotonergic neurotransmission and lapses of attention in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: Availability of tryptophan influences attentional performance. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(07), 933-941. <https://doi.org/10.1017/s146114571000012x>