

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato

A. Díez Suárez^a, A. Figueroa Quintana^b, C. Soutullo Esperón^b

^aPediatra, CS Huarte, Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea. Pamplona.

^bUnidad de Psiquiatría Infantil y adolescente, Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Clínica Universitaria, Universidad de Navarra.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8 Supl 4:S135-55

Cesar Soutullo Esperón, csoutullo@unav.es

Resumen

Aproximadamente la mitad de los niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) presenta al menos otro trastorno psiquiátrico, lo que con frecuencia complica el diagnóstico y el tratamiento, y empeora el pronóstico. Los trastornos psiquiátricos que más se asocian al TDAH son: trastorno de conducta disruptiva, trastorno de ansiedad y trastorno del humor.

Con respecto al tratamiento farmacológico diferente al metilfenidato, el fármaco no estimulante que más datos científicos tiene apoyando su eficacia y seguridad en niños y adolescentes con TDAH es la atomoxetina, y es el único indicado como de primera elección, junto con los estimulantes. Del resto de los tratamientos no estimulantes, los antidepresivos tricíclicos son los siguientes que más datos tienen apoyando su eficacia, aunque tienen más problemas en su seguridad.

Palabras clave: TDAH, Psiquiatría infantil, Comorbilidad, Atomoxetina.

Abstract

About half of children and adolescents with ADHD suffer at least from another psychiatric condition, making more difficult both diagnosis and treatment, and worsening outcome. Psychiatric conditions more frequently associated with ADHD are: disruptive behaviour disorder, anxiety disorder and mood disorder.

Regarding pharmacological treatment alternatives to methylphenidate, the non-stimulant drug with more scientific data supporting its efficacy and safety in children and adolescents with ADHD is atomoxetine, and it is the only drug recommended as first choice, as well as stimulants. Among the rest of non-stimulant treatments, tricyclic antidepressants are the next drugs having more data supporting their efficacy, although they have more safety problems.

Key words: ADHD, Child and adolescent psychiatry, Comorbidity, Atomoxetine.

Introducción

Tal y como se ha expuesto en capítulos anteriores, el papel del pediatra de Atención Primaria (AP) es primordial en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). El pediatra se encuentra en una posición privilegiada para detectar los síntomas cardinales del TDAH de manera precoz, y con ello realizar el diagnóstico e iniciar un tratamiento en aquellos pacientes que presentan un TDAH no complicado.

En este capítulo revisamos las posibles comorbilidades psiquiátricas que se presentan en niños y adolescentes con TDAH que complican tanto el diagnóstico como el tratamiento. También revisamos las alternativas farmacológicas a los estimulantes, indicadas en aquellos pacientes que no responden o no toleran dichos fármacos. Es conveniente que el pediatra de AP conozca las indicaciones, las dosis y los principales efectos secundarios del metilfenidato, que hasta el momento es el único fármaco aprobado en España para el tratamiento del TDAH, pero también de la atomoxetina, que en breve estará disponible.

En general, la presencia de comorbilidad psiquiátrica favorece la resistencia al tratamiento con estimulantes o con atomoxetina, lo que supone una indicación de derivación a psiquiatría infantil y

del adolescente. Una vez clarificado el diagnóstico y estabilizado el cuadro clínico del paciente, el pediatra puede retomar el seguimiento de estos niños aunque es conveniente que mantenga un contacto estrecho con el psiquiatra infantil, que puede suponer un apoyo y hacer la función de consultor para posibles complicaciones futuras.

Comorbilidad del tdah con otros trastornos psiquiátricos y su tratamiento farmacológico

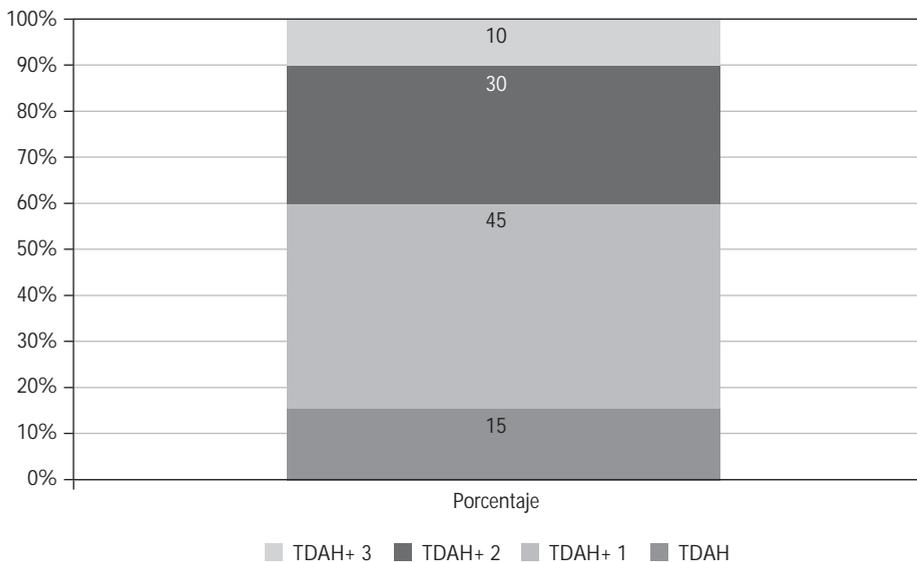
Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de TDAH presenta al menos un trastorno psiquiátrico comórbido. Las cifras de comorbilidad varían según el tipo de muestra estudiada: poblacional frente a clínica, niños pequeños frente a adolescentes, inicio del tratamiento precoz frente a tardío y TDAH combinado frente a todos los subtipos (predominio inatento, predominio hiperactivo-impulsivo y combinado). La inclusión de pacientes que difieren en estas variables explica la disparidad en las prevalencias que observan distintos autores. Así, la prevalencia de comorbilidad tiende a ser mayor en aquellos estudios que incluyen muestras clínicas, pacientes adolescentes, con TDAH combinado, y pacientes que han iniciado el tratamiento tardíamente. Por ello la mayoría de mues-

tras que incluyen a población general o a pacientes atendidos en AP indican menores cifras de comorbilidad comparadas con las que incluyen a pacientes que han acudido a psiquiatría infantil y del adolescente. De todas formas, la mayoría de expertos coincide en que el 40-60% de los pacientes con TDAH presenta al menos un trastorno comórbido¹, aunque otros autores han observado una comorbilidad de hasta el 60-80%².

Ciertas características aumentan la probabilidad de que aparezca comorbilidad y éstas tienen que ver con el paciente (adolescente, edad avanzada al diagnóstico,

bajo cociente intelectual, escaso nivel cultural y educativo, trastornos específicos del aprendizaje como trastorno en la lectoescritura y matemáticas), con el TDAH (subtipo combinado, inicio precoz, grave, de larga evolución, con agresividad) y con la presencia de antecedentes familiares (de TDAH, trastorno bipolar y depresión). La comorbilidad suele ser una complicación del TDAH no detectada precozmente o no tratada de manera adecuada, por lo que es importante resaltar que el diagnóstico precoz y el inicio de un tratamiento disminuyen el riesgo de comorbilidad^{3,4}.

Figura 1. Porcentaje de uno o varios trastornos comórbidos en pacientes con TDAH.



TDAH+N: N hace referencia al número de trastornos comórbidos con TDAH.

La alta prevalencia de comorbilidad implica que si un pediatra diagnostica TDAH a un paciente y no explora la presencia de otros trastornos psiquiátricos, posiblemente el niño permanezca con un diagnóstico y un tratamiento incompletos, con la alteración del funcionamiento que eso conlleva (figura 1).

Durante la entrevista con el niño y los informadores (frecuentemente los padres) el pediatra debe evaluar la presencia de síntomas disruptivos, ansiosos, depresivos, etc., así como el impacto del cuadro clínico en el rendimiento escolar, la dinámica familiar y las relaciones con otros compañeros. Aunque la entrevista clínica es el único método para el diagnóstico de un trastorno psiquiátrico, en algunos casos pueden resultar útiles cuestionarios específicos para niños. Algunos ejemplos de estos cuestionarios son el CDI (Cuestionario de Depresión Infantil) y el MASC (*Multidimensional Anxiety Scale for Children*), que evalúan la presencia e intensidad de síntomas depresivos y ansiosos respectivamente⁵, o el *SNAP-IV Rating Scale*, una revisión del Cuestionario SNAP⁶ (Swanson, Nolan and Pelham), que incluye los criterios diagnósticos (DSM-IV) de trastorno oposicionista-desafiante⁶. Es importante aclarar que estos cuestionarios se pueden utilizar como método de despistaje en niños en los que

se sospecha un determinado trastorno psiquiátrico, o bien para valorar la gravedad de éstos, pero nunca como método diagnóstico.

Los trastornos que con mayor frecuencia se asocian al TDAH⁷ son:

- Trastornos disruptivos (trastorno negativista desafiante y trastorno de conducta).
- Trastornos de ansiedad.
- Trastornos del humor (trastorno depresivo y trastorno bipolar).
- Trastorno de aprendizaje.
- Trastorno por tics / síndrome de Tourette.
- Trastornos generalizados del desarrollo y del espectro autista.
- Retraso mental.
- Trastornos del desarrollo de la coordinación.
- Trastorno obsesivo compulsivo.

La presencia de comorbilidad en el TDAH se utiliza como un índice de gravedad de la psicopatología, ya que la alteración del funcionamiento suele ir aumentando con cada diagnóstico comórbido⁸.

En este capítulo nos centraremos en los trastornos comórbidos más frecuentes: los trastornos disruptivos (trastorno negativista desafiante y trastorno de conducta), trastornos de ansiedad, trastornos del humor y trastornos por tics.

TDAH y trastornos de conducta disruptiva

Los trastornos de conducta disruptiva (TCD) incluyen el trastorno de conducta, también llamado disocial (TC), el trastorno oposicionista (o negativista)-desafiante (TOD) y los TCD no especificados. Algunos profesionales utilizan el término "trastorno de conducta" para describir cualquier patrón de mal comportamiento que, por lo general, el entorno del niño atribuye a que es "malo, maleducado o está loco". Sin embargo, el DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual, 4.^a edición*), uno de los sistemas de clasificación de trastornos mentales más utilizados en todo el mundo, exige criterios diagnósticos clínicos muy específicos para los distintos TCD.

Se han realizado numerosos estudios científicos que han mostrado que existe una alteración cerebral subyacente, es decir, no se trata del resultado de unos malos hábitos educativos por la familia o la "sociedad". Por tanto, lejos de ser fruto de la intención de fastidiar o un capricho, los TCD son enfermedades psiquiátricas que se deben tratar, y cuanto antes mejor. Por eso es importante que el pediatra, familiarizado con la clínica de los TCD, valore cada caso sin tener en cuenta la carga emocional que los síntomas provocan en los padres

y profesores que, desbordados por sus consecuencias negativas, atribuyen los problemas a una mala educación⁹.

El TOD se caracteriza por un patrón constante, durante al menos seis meses, de enfados explosivos, hostilidad, resentimiento y desafío a las figuras de autoridad adultas. Aproximadamente el 5-10% de los niños presenta este problema. El tratamiento principal del TOD es conductual, por lo que es imprescindible que los padres de un niño con TOD reciban entrenamiento en técnicas de modificación de conducta cuyo fundamento es fomentar los comportamientos positivos e ignorar los comportamientos negativos cuando sea posible. Es esencial conocer si existe otro trastorno psiquiátrico subyacente (TDAH, trastorno depresivo, etc.), lo que sucede en la mayoría de los casos, y tratarlo adecuadamente. En los casos en los que el TOD se asocia a una conducta agresiva grave es necesario añadir tratamiento con un neuroléptico atípico (risperidona y olanzapina, principalmente) o con un estabilizador del humor (valproato principalmente).

El TOD es el trastorno comórbido más frecuente en el TDAH ya que se asocia en el 40% de los casos¹⁰. El TDAH es, tal y como hemos visto, un factor de riesgo para presentar un TCD en el futuro, y los factores que aumentan este riesgo son:

TDAH de inicio precoz y grave, o factores ambientales como alteración de las relaciones sociales, problemas familiares o tener padres hostiles¹¹. Sin embargo, el principal factor para que aparezca un TOD en el contexto de un TDAH es el retraso en la intervención psicosocial y farmacológica, de ahí el importante papel del pediatra de AP de detectar los síntomas disruptivos de manera precoz y derivar al paciente y su familia al especialista en psiquiatría infantil¹¹.

En los casos de TDAH con TOD asociado, el tratamiento con metilfenidato (MTF) resuelve los síntomas cardinales de TDAH de manera similar que en el TDAH puro; incluso puede mejorar los síntomas disruptivos, aunque esto es controvertido¹². Se aconseja asociar al tratamiento con MTF un tratamiento conductual (consecuencias negativas por los comportamientos malos y recompensas por los comportamientos buenos), y también se pueden utilizar medicamentos que disminuyan la impulsividad y la agresividad como estabilizadores del humor y neurolépticos atípicos. En general, si existe agresividad asociada, se recomienda asociar al psicoestimulante un antipsicótico atípico (como risperidona u olanzapina) en dosis bajas, que se puede ir ajustando según la respuesta y los efectos adversos. El carbonato de litio y el ácido valproico también

han mostrado ser efectivos en pacientes agresivos, aunque su empleo requiere la realización de analíticas para la determinación de niveles séricos y tardan más tiempo en hacer efecto. En los casos en los que se detecten síntomas depresivos, además de los síntomas típicos del trastorno de conducta, se puede añadir un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS), principalmente fluoxetina, que es el fármaco que más estudios tiene con adolescentes.

El TC es una patología más grave que el TOD que se caracteriza por: agresión a personas o animales (estos pacientes provocan peleas, utilizan armas e intimidan a otras personas), destrucción de la propiedad, engaños y robos graves, y violaciones serias de los derechos de otros y de las normas sociales. Todas estas conductas han de mantenerse durante al menos doce meses para realizar el diagnóstico. Entre el 1 y el 5% de la población pediátrica presenta un TC, y muchos de estos pacientes (hasta el 40%) presentaron un TOD previamente. Con frecuencia estos pacientes presentan problemas legales y abuso de sustancias.

La prevalencia de TC en pacientes con TDAH llega a ser, en algunas series de casos, hasta del 20-50% en niños y del 44-50% en adolescentes¹³. El tratamiento de los TC es de dos tipos: farmacoló-

gico (neuroléptico atípico, normotímico) y psicosocial.

TDAH y trastornos de ansiedad

La prevalencia de trastornos de ansiedad en niños y adolescentes es del 5-18%. Los síntomas ansiosos repercuten de manera marcada en el rendimiento escolar y el funcionamiento social y familiar del niño, y se asocian a un aumento del riesgo de presentar un trastorno depresivo o ansioso en la edad adulta¹⁴. El tratamiento de elección de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes es el tratamiento psicológico (terapia cognitivo-conductual, técnicas de relajación, terapia familiar, entrenamiento de los padres para el manejo de la ansiedad de su hijo) específico para esta población, que debe ser impartido por un especialista en psicología o en psiquiatría infantil. El tratamiento con benzodiazepinas se puede utilizar si se prevé que la sintomatología ansiosa va a ser de corta evolución (por ejemplo, porque mantiene relación con un acontecimiento vital puntual), si hay afectación importante del sueño o si necesita un alivio sintomático rápido dada su gravedad¹⁴. En este último caso, o si se sospecha un trastorno de ansiedad de larga evolución, se debe añadir un tratamiento farmacológico con antidepresivos ISRS. Es recomendable que estos trata-

mientos psicofarmacológicos sean controlados por un especialista en psiquiatría infantil¹⁴.

La mayoría de los niños con TDAH presenta algunos síntomas de ansiedad como miedo a dormir solos o a separarse de los padres, preocupación excesiva por la salud y el bienestar de su familia, molestias físicas cuando van al colegio, etc., que suelen estar relacionados con el fracaso escolar y las críticas recibidas de sus padres, amigos y profesores. Sin embargo, el 20-45% de los niños con TDAH cumple criterios diagnósticos de al menos un trastorno de ansiedad¹⁵. Es decir, presenta un riesgo tres veces mayor que la población infantil sin TDAH¹⁰. Los trastornos de ansiedad más frecuentes en el TDAH son el trastorno de ansiedad generalizada (alrededor del 45%) y el trastorno de ansiedad por separación (aproximadamente el 30%) y son más frecuentes en niñas y en el TDAH de predominio inatento. Por un lado, en estos casos suele haber una peor adaptación en el colegio y otras actividades, una peor relación con familiares y compañeros, y un peor rendimiento académico¹⁶. Por otro lado, la sintomatología ansiosa en ocasiones disminuye la impulsividad propia del TDAH y permite al paciente reflexionar más sobre sus actos, por lo que pueden tener menos accidentes y menos conductas de riesgo¹⁷.

Si el paciente presenta TDAH y trastorno de ansiedad leve-moderado, se debe iniciar el tratamiento del TDAH con un psicoestimulante, o con atomoxetina según recomiendan algunos autores norteamericanos por su posible efecto ansiolítico. Con frecuencia la sintomatología ansiosa disminuye con el tratamiento del TDAH, probablemente porque el niño percibe una mejoría en su rendimiento académico y en su capacidad para relacionarse. Otras veces el trastorno de ansiedad sigue su propio curso y puede empeorar pese a que los síntomas cardinales del TDAH mejoren. En estos casos, están indicados los tratamientos del trastorno de ansiedad infantil mencionados anteriormente.

TDAH y trastornos del humor

La prevalencia de trastornos del humor, que incluye trastornos depresivos y trastorno bipolar, en pacientes con TDAH varía entre 15 y 75%, según los estudios.

TDAH y trastorno depresivo

Aproximadamente un 5-10% de los menores de 19 años presenta, en algún momento, un trastorno depresivo como depresión mayor o distimia (que es una forma crónica y leve de depresión). Los síntomas típicos del niño con depresión son: apatía más que tristeza (se aburre,

está cansado y sin ganas de hacer nada, quiere estar solo) e irritabilidad, sobre todo en adolescentes. Además, también presenta alteraciones en el sueño, en el apetito, ideas de inutilidad, de culpa o de suicidio, y afectación del rendimiento académico y de las relaciones sociales.

Muchos estudios han demostrado una marcada asociación entre TDAH y depresión mayor o distimia¹⁸, y estiman que la prevalencia de depresión mayor en niños y adolescentes con TDAH está entre el 6 y el 38%¹². Es decir, el diagnóstico de depresión es hasta cuatro veces más frecuente en niños y adolescentes con TDAH que sin él³. La comorbilidad con trastornos depresivos, que es más frecuente en adolescentes⁹, empeora el pronóstico del TDAH y estos pacientes suelen requerir más hospitalizaciones, presentar mayor número de síntomas que llegan a ser altamente incapacitantes y tienen mayor probabilidad de suicidio¹⁹.

La depresión en niños y adolescentes puede llegar a ser una enfermedad grave, y está muy infradiagnosticada. No se debe olvidar que la depresión es la principal causa de suicidio a cualquier edad, por lo que debe ser diagnosticada y tratada de forma adecuada y precoz. En los casos de TDAH y trastorno depresivo asociado, el tratamiento psico-

estimulante suele mejorar los síntomas depresivos, ya que, al igual que en los trastornos de ansiedad, el niño percibe una mejoría en su rendimiento académico y en su capacidad para relacionarse. Si persisten los síntomas depresivos, pero son leves y apenas alteran el funcionamiento cotidiano, se puede optar por añadir un tratamiento con psicoterapia cognitivo-conductual. Si aun así persisten o se trata de síntomas marcados, se debe añadir un antidepresivo ISRS, que son los antidepresivos que han demostrado efectividad en niños y adolescentes. Otros tipos de antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos) son menos efectivos y provocan más efectos secundarios que pueden resultar peligrosos en niños.

Nota importante sobre la controversia acerca del tratamiento con ISRS en niños y adolescentes con trastorno depresivo: recientemente los medios de comunicación han alarmado a la población asegurando que ciertos antidepresivos favorecen y aumentan las ideas de suicidio en niños, basándose en estudios que observaban que el 4% de los niños comenzaba con ideas de suicidio a los pocos días de iniciar un tratamiento con antidepresivos ISRS. Después de haber sembrado la duda en muchos padres de pacientes,

se concluyó que los ISRS no “producen” ideas de suicidio, y se invalidaron los resultados de estos estudios porque no tuvieron en cuenta ciertos factores:

- La ideación autolítica es un síntoma frecuente del trastorno depresivo para el que se ha indicado el tratamiento antidepresivo, por lo que atribuirlo al tratamiento resulta arbitrario y sin sentido.
- Según un estudio norteamericano, el 30% de adolescentes con 16 años sin depresión presenta ideas autolíticas.
- Desde 1990 se ha incrementado el uso de antidepresivos tanto en población infantil (niños y adolescentes) como en población adulta, y desde entonces se ha reducido la tasa de suicidios en ambas poblaciones.
- Estudios publicados en revistas científicas de alto nivel que utilizan una metodología estricta han demostrado que las ideas de suicidio disminuyen en las primeras semanas tras iniciar un tratamiento con ISRS.

La Asociación Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil (AEPIJ) emitió un comunicado, disponible en la página web (www.aepij.com), en el que se niega que exista peligro por el tratamiento con antidepresivos y aclara que los ISRS ocu-

pan un papel importante en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Sería aconsejable que todos los pediatras conocieran y dieran a conocer a las familias interesadas dicho documento, con el fin de reducir los mitos sobre este tipo de medicaciones. Una vez más se hace patente la necesidad de que todos los profesionales que tratan a un niño actúen de manera coordinada ya que favorece el cumplimiento del tratamiento (farmacológico y no farmacológico) y, por tanto, la salud de estos pacientes.

TDAH y enfermedad bipolar

Los niños con enfermedad bipolar (o trastorno maniacodepresivo, como se denominaba anteriormente) presentan episodios depresivos que se alternan o se asocian a episodios maníacos o hipomaniacos. La manía en niños se caracteriza principalmente por irritabilidad extrema, comportamiento altamente retador y desafiante, impulsividad, disminución de la necesidad de sueño, aumento de la energía con aumento de la actividad, agitación psicomotriz y habla rápida. También se puede manifestar como intensa sensación de bienestar, humor elevado o euforia, grandiosidad (que se manifiesta, por ejemplo, como una sensación de que se sabe más que los demás o

que tiene "capacidades especiales") e interés elevado por la sexualidad. La hipomanía se caracteriza por una sintomatología similar pero de menor intensidad. El diagnóstico de manía requiere que no exista otra condición psiquiátrica u orgánica que pudiera explicar el cuadro clínico. Se estima que la prevalencia de enfermedad bipolar en adolescentes es del 1,2%, similar a la de adultos, pero los estudios son escasos y en su gran mayoría referentes a población norteamericana²⁰. El trastorno bipolar está infradiagnosticado, debido principalmente a las dificultades diagnósticas que conlleva. Hay varios factores que influyen en su infradiagnóstico: no existe un consenso sobre los criterios diagnósticos de enfermedad bipolar infantil, la mayoría de los casos tiene un curso no episódico, algunos síntomas se pueden confundir con los del TDAH, el síntoma más característico de la enfermedad bipolar en adultos, la euforia, puede estar ausente en niños, etc.

La relación entre TDAH y enfermedad bipolar es compleja y controvertida^{21,22}. Esto se debe en parte a que algunos síntomas son comunes a ambas patologías tales como: hiperactividad, impulsividad, inatención, distraibilidad, irritabilidad, problemas de sueño y capacidad de juicio disminuida²². Sin embargo, ciertas diferencias permiten atribuir los síntomas

a una de las dos enfermedades: en el niño con enfermedad bipolar estos síntomas son más intensos y conllevan un mayor impacto en su calidad de vida, suelen tener un carácter episódico, con frecuencia se asocian a agresividad y, en ocasiones, a síntomas psicóticos (alucinaciones o ideas delirantes). La agresividad de los niños con enfermedad bipolar suele ser con una gran carga de violencia, en forma de explosiones de ira. Los niños con TDAH, por el contrario, suelen manifestar agresividad más de tipo verbal, de forma continua y con menor intensidad. Algunos autores afirman que hasta el 20% de los niños con TDAH presenta también enfermedad bipolar²³, lo que difiere en gran medida del 1% de prevalencia de enfermedad bipolar en población general²⁴. La asociación de estas dos patologías implica mayor cronicidad, mayor impacto sobre el funcionamiento diario y peor pronóstico ya que la respuesta al tratamiento es menor: tan sólo el 30% alcanza remisión en dos años, y menos del 20% presenta recuperación total²⁵.

El tratamiento de la enfermedad bipolar infantil es similar al de los adultos. Se basa en la prevención de episodios con fármacos del grupo estabilizadores del humor, como el litio y el valproato, y, en algunos casos, con antipsicóticos (o neu-

rolépticos), que también poseen un efecto estabilizador del humor y controlan las conductas agresivas. Estos tratamientos se emplean durante períodos largos, o incluso de por vida. En los casos de TDAH y enfermedad bipolar el tratamiento es muy complejo y debe ser controlado siempre por un psiquiatra infantil, y en ningún caso por un pediatra ni un psiquiatra general. La mera sospecha de enfermedad bipolar en un paciente con TDAH es criterio de derivación al psiquiatra infantil. En estos casos, es imprescindible iniciar un tratamiento con un estabilizador del humor y sólo comenzar el tratamiento con un psicoestimulante si el paciente está estable de humor, es decir, si no presenta síntomas depresivos ni maníacos.

Trastornos de tics

Un tic motor es un movimiento rápido, involuntario, reiterado y arrítmico que afecta a un músculo o a un grupo de músculos. Un tic vocal es una vocalización involuntaria, brusca y sin motivación aparente. Entre los trastornos de tics el más frecuente es el trastorno de tics crónicos motores y vocales. El trastorno de Tourette es un cuadro clínico grave que ocurre en el 0,4% de la población general y se caracteriza por múltiples tics motores y al menos un tic vo-

cal (no tienen que aparecer simultáneamente), que comienzan antes de los 18 años y que, en algún momento, ocurren varias veces al día, la mayoría de los días durante al menos un año. A pesar de que más de la mitad de los niños en edad escolar ha presentado algún tic en algún momento de su vida, la mayoría se resuelve de forma espontánea, y un 2% desarrolla trastornos de tics crónicos²⁶. Generalmente los tics pueden empeorar hasta la adolescencia para mejorar desde entonces.

Casi la mitad (48%) de los pacientes con un trastorno de tics presenta TDAH, y en muestras clínicas se ha observado que el 12% de los pacientes con TDAH presenta un trastorno de tics²⁷. Ambos trastornos evolucionan de manera independiente y no afectan al curso clínico del otro: mientras que la tasa de remisión del TDAH tiende a ser baja (25%), la del trastorno por tics es alta (65%)^{18,27}.

Hasta hace unos años se mantenía que el tratamiento con psicoestimulantes empeoraba o exacerbaba los tics, por lo que estaba contraindicado en los pacientes con TDAH y trastorno por tics comórbido. Posteriormente diversos estudios no han observado este efecto secundario, por lo que en la actualidad la mayoría de autores coincide en asegurar que la presencia de un trastorno por tics no consti-

tuye una contraindicación para el tratamiento con estimulantes⁹. En algunos casos, sin embargo, el MTF empeora los tics, lo que sugiere la necesidad de disminuir la dosis (en pocos casos es preciso suspender el tratamiento por este efecto secundario). En algunos casos se puede asociar otro fármaco que disminuya los tics (risperidona o clonidina) o alternativas farmacológicas como atomoxetina⁷. En cualquier caso, es conveniente derivar al psiquiatra infantil estos casos.

Tratamiento alternativo al metilfenidato: otros estimulantes y medicaciones no estimulantes

Tal y como se ha visto en capítulos anteriores, el tratamiento de elección del TDAH es farmacológico. Cuando se indica una medicación se deben aclarar a las familias todos los aspectos relacionados con los posibles efectos secundarios, las dosis, y sobre cómo se siente el niño por "tener que tomar pastillas". Estos conceptos de tipo psicoeducativo pueden ser impartidos por los pediatras de AP, o por otros profesionales como enfermeras o psicólogos, siempre que tengan una formación específica en TDAH. Todos los pediatras deberían estar familiarizados con el TDAH: síntomas nucleares, síntomas comórbidos, bases del tratamiento psicoeducativo y

manejo básico del tratamiento con psicoestimulantes, así como sus efectos secundarios. Si no es así, es preferible que lo deriven directamente a un especialista que conozca el trastorno, ya sea a otro pediatra de su mismo equipo o bien a un subespecialista en psiquiatría infantil o neuropediatría.

A pesar de la eficacia establecida del MTF (Rubifen[®], Concerta[®]), entre un 10-30% de los niños con TDAH requiere fármaco diferente por ineficacia o falta de tolerancia al MTF. Los tratamientos alternativos a éste pueden ser estimulantes diferentes a los disponibles en España, ya sean otras formas de presentación de MTF o bien anfetaminas y derivados (tabla I), o no estimulantes. El único fármaco no estimulante aprobado para el tratamiento del TDAH es la atomoxetina, que se comercializará pronto en España.

Otros estimulantes

Otras formas de presentación de metilfenidato no disponibles en España (tabla I):

- Metilfenidato acción prolongada (Ritalin[®]-LA). Se administra una vez al día por un mecanismo diferente al sistema OROS[®] de Concerta[®].
- D-metilfenidato (Focalin[®]). Es la forma dextrometilfenidato, en la que

se ha eliminado la forma inactiva levo, con una duración de acción más prolongada y eficaz en dosis aproximadamente de la mitad de la dosis eficaz de metilfenidato. Se administra dos veces al día.

- Parches cutáneos de MTF (Daytrana[®]). Disponibles en EE. UU. desde 2006. El efecto es similar al MTF de liberación prolongada, pero no debe tragarse ninguna cápsula. El metilfenidato no puede extraerse del parche por lo que no pueden ser susceptibles de abuso.

Otros estimulantes (tabla I):

- Dextroanfetamina (Dexedrine[®]): vida media algo más larga que la del metilfenidato; se presenta en comprimidos de acción inmediata y también en cápsulas de liberación prolongada. Se usa indistintamente de primera elección, o en aquellos pacientes que no responden a MTF.
- Mezcla de sales de anfetamina (Adderall[®]): mezcla de sulfato y sacarato de dextroanfetamina y sulfato y aspartato de anfetamina, con efecto modulador sobre dopamina y noradrenalina; se presenta en comprimidos de acción inmediata y también en cápsulas de liberación prolongada. También se usa como

Tabla I. Fármacos estimulantes alternativos al metilfenidato de liberación inmediata (Rubifen®) y prolongada (Concerta®) en el tratamiento del TDAH

Metilfenidato (otras presentaciones)	<ul style="list-style-type: none">- Metilfenidato de liberación prolongada (Ritalin-LA®)*- D-metilfenidato (Focalin®)*- Parches cutáneos de metilfenidato (Daytrana®)*
Anfetaminas y derivados	<ul style="list-style-type: none">- Dextroanfetamina (Dexedrine®)*- Mezcla de sales de anfetaminas (Adderall®)*
Otros	<ul style="list-style-type: none">- Pemolina magnésica (Cylert®)- Modafinilo (Modiodal®)
*No disponibles en España.	

primera elección, o en pacientes que no responden a MTF o dextroanfetamina.

- Pemolina Magnésica (Cylert®): el uso de pemolina está muy limitado y desaconsejado debido a que se detectaron casos de elevación de enzimas hepáticas y fallo hepático total muy grave. Para su uso en EE. UU. los padres deben dar un consentimiento informado por escrito y es obligatorio obtener una analítica cada dos semanas. Además debe interrumpirse el tratamiento si no mejora tras tres semanas en dosis eficaz. En España no está aprobado su uso.
- Modafinilo (Modiodal®): podría estar indicado en monoterapia, en casos en los que la anorexia limita el

uso de otros estimulantes. Está disponible en España ya que se emplea para adultos con narcolepsia. La experiencia con este fármaco es todavía escasa.

- NRP-104: es un fármaco en estudio cuyo uso no está aprobado todavía en ningún país. Se trata de una anfetamina conjugada con un aminoácido, un derivado biorreversible de la anfetamina. Se cree que puede ofrecer mejor protección contra una sobredosis de anfetamina, y reducir el potencial de adicción de los derivados anfetamínicos.

Fármacos no estimulantes

Hay estudios abiertos sobre el uso de antidepresivos tricíclicos, bupropion, agonistas alfa-2, venlafaxina o inhibido-

res de la monoaminoxidasa (IMAOs), que por su efecto noradrenérgico y/o dopaminérgico pueden ser eficaces en el TDAH. Sin embargo, hasta ahora la única medicación no-estimulante indicada en el TDAH con suficientes estudios doble ciego controlados por placebo es la atomoxetina, que estará disponible en España está prevista para los primeros meses del próximo año 2007.

Atomoxetina

La atomoxetina es el primer fármaco no estimulante aprobado para el tratamiento del TDAH, y el primero para el tratamiento del TDAH en adultos. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de niños, adolescentes y adultos con TDAH. Está disponible en EE.UU. desde 2003 y la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente (AACAP) la incluyó como medicación de primera elección (junto con los estimulantes) en niños y adolescentes con TDAH en 2004. Se ha empleado en al menos 12 estudios multicéntricos de niños y adolescentes, y hasta la fecha en más de cuatro millones de pacientes. Aunque está previsto que esté disponible en España a lo largo de 2007, se puede solicitar al Ministerio de Sanidad y Consumo para casos resistentes o que no toleren el tratamiento convencional.

La atomoxetina es un inhibidor selectivo del transportador presináptico de noradrenalina, por lo que inhibe la recaptación de noradrenalina²⁸. Aumenta los niveles de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en el córtex prefrontal, lo que produce un efecto beneficioso sobre el TDAH. La atomoxetina no tiene efecto en los niveles de NA y DA en el *nucleus accumbens*, la zona del cerebro que media la respuesta a sustancias de abuso, ni tampoco en el estriado, la zona implicada en el control de movimientos y potencialmente afectada en pacientes con tics. Es decir, tiene beneficios potenciales al no afectar a zonas implicadas en la adicción a sustancias, no producir efectos euforizantes de recompensa y no afectar a zonas del sistema nervioso central implicadas en los tics²⁹.

Su eficacia en niños y adolescentes con TDAH se ha demostrado en al menos 12 estudios doble ciego controlados con placebo³⁰ y en estudios en adultos³¹ con seguridad también demostrada y eficacia comparable al MTF. Se ha usado en niños (6-11 años) y adolescentes (12-18 años)³². Dosis de 0,5, de 1,2 y de 1,8 mg/kg/día obtenían una mejoría del 62, 78 y 85% respectivamente sobre los síntomas basales, lo que indica una respuesta dependiente de la dosis; la dosis

eficaz para la mayoría de los pacientes fue de 1,2 mg/kg/día³³.

Los efectos adversos de la atomoxetina suelen ser leves y transitorios. Los más frecuentes son náuseas, irritabilidad, sensación de mareo y disminución del apetito (menos frecuente e intensa que la producida por estimulantes)³⁴. Al igual que el MTF se asocia a la pérdida de peso (media de 0,6 kg), pero, a diferencia de éste, produce una menor alteración del sueño y no empeora a niños con comorbilidad con tics²⁸. Puede producir una ligera elevación del pulso y de la tensión arterial diastólica.

Se recomienda empezar con 0,5 mg/kg/día, durante 3-7 días y, si se tolera bien, subir a 1,2 mg/kg/día. Se puede administrar una vez al día y su efecto se mantiene a lo largo del día y hasta la mañana siguiente³⁰. Si no se tolera bien, se puede dar en dosis divididas, por la mañana y por la tarde/noche (merienda). Se presenta en cápsulas de 5, 10, 25 y 40 mg; su acción es homogénea y suave, sin efecto rebote y no tiene potencial de abuso. Aunque en general los estimulantes siguen siendo el tratamiento de elección, algunos especialistas ya recomiendan que sea el primer fármaco en pacientes con muy bajo apetito o problemas importantes de crecimiento, comorbilidad con tics o con trastornos de ansiedad.

Debido a su manejo relativamente sencillo y a la ausencia de efectos secundarios graves, la atomoxetina es un fármaco que con el paso del tiempo podrá llegar a ser utilizado por los pediatras de AP.

Otros fármacos no estimulantes

Aunque los pediatras de AP, a quienes va dirigida esta revisión, probablemente no indiquen estos fármacos a sus pacientes, es conveniente que conozcan las medicaciones no estimulantes que se utilizan en el tratamiento del TDAH, por lo que las revisaremos a continuación. El nivel de evidencia científica sobre su efectividad, tolerancia y seguridad es muy inferior tanto en número como en calidad, comparado con lo que se ha publicado sobre los estimulantes y la atomoxetina. Por ello, todavía no se ha aprobado su uso en ningún país para niños y adolescentes con TDAH. Son especialmente preocupantes los posibles efectos secundarios cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos, por lo que si un pediatra cree que están indicados es aconsejable derivar al paciente a un especialista en psiquiatría infantil y adolescente.

No revisamos, por su falta de eficacia, ni los antipsicóticos (neurolépticos) ni los antidepresivos ISRS, que no deben usarse como único tratamiento del TDAH, aunque son útiles en combinación en caso de comorbilidad psiquiátrica.

Hay estudios en niños con TDAH con los siguientes grupos de fármacos: bupropion, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, reboxetina, agonistas alfa-2 e IMAO. Todos ellos son medicaciones de segunda o tercera línea y algunos pueden asociar efectos adversos graves.

Bupropion (Zyntabac®) es un antidepresivo con efecto agonista dopaminérgico y noradrenérgico; sería potencialmente eficaz para el tratamiento del TDAH. De momento en España sólo está cubierto por el Sistema Nacional de Salud para la deshabituación tabáquica y se presenta en comprimidos de 150 mg. Hay un estudio controlado multicéntrico en niños con TDAH y un estudio comparativo con MTF³⁵. Su efecto positivo mejora especialmente la hiperactividad y la agresividad, y posiblemente tiene algún efecto sobre los resultados cognitivos, aunque mejora la inatención menos que los estimulantes. Se debe administrar dos o tres veces al día y su efecto tarda de seis a ocho semanas en notarse; no tiene un efecto rápido como el MTF. En niños la dosis depende del peso, y es recomendable empezar la primera semana con 1 mg/kg/día, luego subir a 3 mg/kg/día la siguiente semana, y finalmente subir a 6 mg/kg/día³⁶. La presentación disponible en España en comprimidos de 150 mg

complica mucho su administración a niños. Puede producir sequedad de boca, estreñimiento, disminución del apetito e insomnio. Se ha descrito un aumento ligero del riesgo de convulsiones.

Los **antidepresivos tricíclicos** como desipramina, imipramina y nortriptilina han demostrado su eficacia en el tratamiento del TDAH³⁶ por su capacidad para bloquear la recaptación de noradrenalina. Se consideran medicaciones de segunda o tercera línea en el tratamiento del TDAH por su perfil cardiovascular inductor de arritmias, para utilizar cuando no son eficaces los estimulantes u otras alternativas más seguras (atomoxetina o bupropion). Las aminas secundarias (desipramina y la nortriptilina) en general se toleran mejor y producen menos efectos secundarios. En las aminas terciarias la dosis adecuada es de 2-5 mg/kg/día, y en las secundarias de 1-3 mg/kg/día. En general, se admite que una dosis de 1-1,5 mg/kg/día de imipramina es adecuada. Se sube la dosis gradualmente (cada semana o dos semanas), haciendo un ECG cada vez que se cambia la dosis. Hay que monitorizar niveles y vigilar posibles interacciones medicamentosas³⁷.

Aunque un estudio abierto en 1991 sugería inicialmente que los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), en concreto la **fluoxetina**, podrían ser

beneficiosos en el tratamiento del TDAH en niños³⁵, actualmente ni la experiencia clínica ni los datos de estudios apoyan el uso de ISRS para el tratamiento de los síntomas centrales del TDAH. Los ISRS no deben usarse en niños con TDAH, a no ser que estemos tratando una depresión comórbida^{37,38}.

De forma similar a lo que ha sucedido con los ISRS, la utilidad de la **venlafaxina**, inhibidor mixto de recaptación de serotonina y noradrenalina, en el tratamiento del TDAH está por demostrar. Hay cuatro estudios abiertos en adultos y un estudio abierto en 16 niños encontró una respuesta en el 50% de ellos, pero un 25% de pacientes tuvo que salir del estudio por efectos adversos, principalmente aumento de la hiperactividad. Hasta ahora no hay datos que apoyen el uso de venlafaxina en TDAH^{37,38}.

La **reboxetina** es un antidepresivo disponible en Europa pero no en EE.UU. Actúa inhibiendo selectivamente sobre la recaptación de noradrenalina, tiene una vida media de 12-16 horas y se alcanzan niveles estables en sangre hacia los cinco días. Hasta la fecha solamente hay casos anecdóticos y series de casos publicados. Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, cefalea, náuseas y vómitos, generalmente transitorios, en el primer mes de tratamien-

to. Los datos disponibles hasta ahora son muy preliminares y precisan de confirmación estudios doble ciego controlados con placebo³⁹.

Los agonistas alfa-2 **clonidina** y **guanfacina** son agentes antihipertensivos que han sido secundariamente utilizados en psiquiatría por sus efectos sedantes y sobre el sistema noradrenérgico. Diferentes trastornos psiquiátricos pueden responder a estos agentes, entre ellos quizás el TDAH. Hay interés en el uso de la clonidina porque no produce insomnio, incluso tiene un efecto sedante. La clonidina afecta a la liberación de noradrenalina, actúa sobre todo sobre los receptores presinápticos y su acción es parcial porque depende de la concentración sináptica de noradrenalina. Los efectos clínicos de la clonidina sobre el comportamiento duran sólo 3-6 horas y la medicación oral habitualmente se da tres o cuatro veces al día, lo que limita su uso y la adherencia al tratamiento. El efecto de la guanfacina es más duradero y basta con su administración dos o tres veces al día. En el TDAH la clonidina disminuye la hiperactividad, aumenta la tolerancia a la frustración y disminuye la agresividad, pero tiene menos efecto sobre la inatención. Hay cuatro estudios que apoyan la eficacia de la clonidina en el TDAH⁴⁰. Puede ser útil en niños con TDAH y trastorno negativista desa-

fianje, o en aquellos que no pueden tolerar los estimulantes por empeoramiento de los tics. Antes de prescribirla es necesario hacer una historia cardíaca, así como una exploración física completa debido a sus posibles efectos hipotensores y sobre la conducción cardíaca. Los efectos secundarios más comunes son somnolencia, sequedad de boca y sedación. Si se interrumpe el tratamiento con clonidina debe hacerse gradualmente para evitar la aparición de síntomas de rebote como aumento de la inquietud motora, cefalea, agitación, elevación de la presión sanguínea, taquicardia y empeoramiento de los tics en el caso de pacientes con Tourette y TDAH. La clonidina (Catapresán®) se inicia en dosis baja, de 0,05 mg por la noche, y se sube gradualmente hasta 0,15-0,30 mg/día⁴¹.

Aunque algunos estudios han sugerido que los IMAO pueden ser eficaces en adolescentes y adultos con TDAH, el riesgo de producir una crisis hipertensiva irreversible (fenelcina y trancipromina) por comer alimentos ricos en tiramina o por interacciones medicamentosas limita seriamente su uso en el TDAH⁴⁰.

En resumen, el fármaco no estimulante que más datos científicos tiene apoyando su eficacia y seguridad en niños y adolescentes con TDAH es claramente la atomoxetina, y es el único indicado como de primera elección, junto con los estimulantes. Del resto de los no estimulantes, los antidepresivos tricíclicos son los siguientes que más datos tienen apoyando su eficacia, aunque tienen más problemas en su seguridad³⁷.

Bibliografía

1. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*. 1998;279:1100-7.
2. Kadesjo B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001; 42:487-92.
3. Pliszka SR. Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Paediatr Drugs*. 2003;5:741-50.
4. Levy F, Hay DA, Bennett KS, McStephen M. Gender differences in ADHD subtype comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:368-76.
5. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull*. 1985;21:995-8.
6. Swanson JM. School-Based Assessments and Treatment for ADD Students. Irvine: KC Publishing; 1992.
7. Artigas-Pallarés J. Comorbidity in attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2003;36 (Suppl 1):S68-78.

8. Kovacs M, Devlin B. Internalizing disorders in childhood. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998;39:47-63.
9. Kutchner S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, Van Daalen E, Fegert J, et al. Declaración de consenso internacional sobre el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y los trastornos de conducta disruptiva (TCD): implicaciones clínicas y sugerencias de tratamiento. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:11-28.
10. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40:57-87.
11. Green RW. Psychiatric co-morbidity, family dysfunction, and social impairment in referred youth with oppositional disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:214-24.
12. MTA Cooperative Group. Moderators and Mediators of Treatment Response for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Multimodal Treatment Study of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1088-96.
13. Lahey BB, Loeber R, Burke J, Rathouz PJ. Adolescent outcomes of childhood conduct disorder among clinic-referred boys: predictors of improvement. *J Abnorm Child Psychol*. 2002;30:333-48.
14. Reinblatt SP, Walkup JT. Psychopharmacologic treatment of pediatric anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005;14:877-908.
15. Tannock R, Ickowicz A, Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:886-96.
16. Biederman J, Faraone SV, Doyle A, Lehman BK, Kraus I, Perrin J, et al. Convergence of the Child Behavior Checklist with structured interview-based psychiatric diagnoses of ADHD in children with and without comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1993;34:1241-51.
17. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder and overanxious disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31:197-203.
18. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46:915-27.
19. Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Jetton JG, Chen L, Mick E, et al. Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:1193-204.
20. Soutullo CA, Chang KD, Díez-Suárez A, Figueroa-Quintana A, Escamilla-Canales I, Rapado-Castro M, et al. Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord*. 2005;7:497-506.
21. Carlson GA. Child and adolescent mania-diagnostic considerations. *J Child Psychol Psychiatry*. 1990;31:331-41.
22. Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:1168-76.
23. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone SV, Mundy E, et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:867-76.
24. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:454-63.
25. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Van Paten S, Burback M, Wozniak J. A prospective follow-up study of pediatric bipolar disorder in

boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Affect Disord*. 2004;82 (Suppl 1):S17-23.

26. Khalifa N, Von Knorring AL. Tourette's syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr*. 2005;94:1608-14.

27. Spencer TJ, Biederman J, Faraone S, Mick E, Coffey B, Geller D, et al. Impact of tic disorders on ADHD outcome across the life cycle: findings from a large group of adults with and without ADHD. *Am J Psychiatry*. 2001;158:611-7.

28. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:776-84.

29. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:699-711.

30. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004;114:e1-8.

31. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine ADHD Study Group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001;108:E83.

32. Allen AJ, Michelson D. Drug development process for a product with a primary pediatric indication. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 (Suppl 12):44-9.

33. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003;53:112-20.

34. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 (Suppl 12):S50-5.

35. Barrickman LL, Perry PJ, Allen AJ, Kuperman S, Arndt SV, Herrmann KJ, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:649-57.

36. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 (Suppl 12):16-22.

37. Soutullo C. Diagnóstico y tratamiento farmacológico del TDAH. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:222-6.

38. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 (Suppl 1):1102-16.

39. Ratner S, Laor N, Bronstein Y, Weizman A, Toren P. Six-week open-label reboxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:428-33.

40. Biederman J, Spencer T. Non-stimulant treatments for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9 (Suppl 1):151-9.

41. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2002;58:527-36.