

**Evolución en el**  
Trastorno por déficit de  
atención e hiperactividad  
(TDAH)  
**a lo largo de la vida**

---

RAFAEL BENITO MORAGA





**Evolución en el**  
Trastorno por déficit de  
atención e hiperactividad  
(TDAH)  
**a lo largo de la vida**

INFANCIA - ADOLESCENCIA - MADUREZ

RAFAEL BENITO MORAGA

Psiquiatra. Clínica Quiron, Donostia. San Sebastián.



Editado por :  
DRAFT EDITORES, S.L.  
María Tubau, 5 - 1º  
28053 Madrid

© 2008 Draft Editores, S.L.

© 2008 Rafael Benito

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, guardada en un sistema de recuperación o transmitida en forma alguna ni por medio alguno, electrónico, mecánico, de fotocopia, de grabación o de otro tipo, sin el permiso previo del Copyright.

Editor: Juan I. Castejón

El autor y la editorial han puesto extremo cuidado en la edición de esta obra; no obstante, no se responsabilizan de posibles errores u omisiones. No asumen responsabilidad alguna por los posibles perjuicios y/o daños a personas o propiedades como consecuencia de responsabilidades de productos, negligencias u otros motivos, ni por cualquier uso o aplicación de ninguno de los métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en la publicación. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, el editor recomienda que se realice una verificación independiente de los diagnósticos y las dosis y formas de administración de los fármacos.

ISBN: 978-84-88014-44-3

Depósito Legal: M-46655-2008

DOI: 10.3252/TDAH.es.2008.11.5

## CONCEPTO E HISTORIA

---

### **El Trastorno por Déficit de Atención con o sin Hiperactividad (TDAH) es el trastorno psíquico más frecuente en los niños**

El TDAH es el trastorno psíquico más frecuente en los niños de entre 5 y 10 años; y también es uno de los más conocidos y estudiados. Clínicamente se caracteriza por un *aumento de la actividad motora* que no se justifica atendiendo a la edad del niño, unido a *déficits en la atención* y concentración que dificultan el rendimiento académico. El síndrome de hiperactividad puede asociar además síntomas de *impulsividad*.

### **No se trata sólo de un problema para estar atento, o de una dificultad para estarse quieto**

En los últimos años las investigaciones han ido más allá de lo aparente, señalando que la distraibilidad o la inquietud no son sino los problemas emergentes de una alteración más profunda. Actualmente se piensa que este trastorno se produce por el deterioro de un conjunto de actividades cerebrales denominado FUNCIONES EJECUTIVAS. Se trata de un grupo de habilidades esenciales para la organización y autorregulación del resto de las actividades cognitivas, y por ende de la conducta.

Siguiendo a Brown<sup>1</sup> las funciones ejecutivas comprenden lo siguiente:

1. Capacidad para iniciar la actividad.
2. Mantenimiento de la atención y modificación del foco en función de las necesidades de la tarea.
3. Mantenimiento del esfuerzo.
4. Control de la frustración y modulación de las emociones.
5. Uso de la memoria de trabajo y acceso a los recuerdos.
6. Monitorización de la actividad y autorregulación.

## **El TDAH del adulto surge por la persistencia del problema a lo largo de la vida**

Teniendo en cuenta que el TDAH aparece durante la infancia resulta lógico pensar que, al menos en algunos casos, continúe causando problemas durante la vida adulta. Así ocurre con la mayor parte de los trastornos que aparecen en etapas tan tempranas de la vida como el retraso mental, los trastornos generalizados del desarrollo, o el trastorno disocial, que es el antecedente del trastorno de personalidad antisocial del adulto. Las primeras evidencias de que podía existir un TDAH más allá de la adolescencia aparecieron tras la publicación en 1976 de un estudio en el que se mostraba que el Metilfenidato era eficaz en los adultos que sufrían síntomas del trastorno desde la infancia<sup>2</sup>. A partir de entonces se publicaron diferentes trabajos en los que se comenzaron a aportar evidencias de que el TDAH estaba presente también en adultos<sup>3</sup>.



Diversos estudios prospectivos de entre 15 y 17 años de duración han confirmado la persistencia del trastorno después de la adolescencia. Según sus resultados, del 50 al 70% de los niños que sufren este problema van a continuar presentando síntomas durante la vida adulta<sup>4,5,6</sup>. A pesar de esto, no resulta fácil detectar a los pacientes adultos que padecen un TDAH por varias razones: la primera es que el trastorno va modificando sus características con el paso de los años; en segundo lugar los individuos encuentran formas de compensar sus déficits; por último la importante y **severa comorbilidad** que se asocia a este trastorno camufla su presencia.

El reconocimiento de este diagnóstico en los adultos se ha ido afianzando progresivamente en las últimas dos décadas. El *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales III Edición (DSM-III)*, publicado en 1980, incluía un trastorno por déficit de atención del adulto; pero describía el trastorno como “residual”, y hacía solo una vaga descripción de sus síntomas<sup>7</sup>. En su tercera edición revisada (*DSM-III-R*) reconocía que los síntomas de TDAH persistían en el adulto en aproximadamente 1/3 de los niños; pero no codificaba este trastorno como una categoría separada<sup>8</sup>. Finalmente la cuarta edición revisada (*DSM-IV-TR*), publicada en el 2000, reconoce la existencia del TDAH del adulto<sup>9</sup>.

Actualmente, como veremos a lo largo del presente texto, la validez de este diagnóstico en adultos se sustenta sólidamente en la tipificación de un cuadro clínico claramente identificable y que persiste a lo largo del tiempo, la detección de alteraciones neuropsicológicas y de neuroimagen, y la respuesta a un tratamiento específico<sup>10</sup>.

## Es un trastorno con más de un siglo de historia

Ya en 1845 el psiquiatra Dr. Heinrich Hoffmann publicó un libro de poemas infantiles en el que se describían dos casos de TDAH<sup>11</sup>. En uno de ellos, titulado “The Story of Fidgety Phil”, se reflejaba el caso de un niño que presentaba todas las características de un TDAH de predominio hiperactivo-impulsivo. Otro poema de ese mismo libro, titulado “The Story of Johnny Head-in-Air”, relataba el caso de un niño que tenía el comportamiento propio de un paciente con TDAH de predominio inatento.

En 1902 Sir George F. Still publicó una serie de artículos en la revista *Lancet* en los que describía una serie de casos de chicos impulsivos con trastornos de conducta genéticamente determinados que hoy día recibirían el diagnóstico de TDAH<sup>12</sup>. Still relacionaba estos problemas con el retraso mental y con un déficit en lo que él llamaba “control moral”.

Durante los años que siguieron a la I Guerra Mundial aumentó el interés por este trastorno ante los síntomas de hiperactividad e impulsividad que presentaban los niños que habían sufrido la encefalitis letárgica. En 1934 Kahn y Cohen describieron la “impulsividad orgánica” en niños con manifiesta lesión cerebral; y en 1937 Bradley usó el Metilfenidato en niños con problemas conductuales secundarios a la encefalitis viral. En los años 40 y 50 los trabajos de Strauss hicieron aún más énfasis en la existencia de una lesión cerebral que explicaba la existencia de los síntomas. La insistencia en el origen orgánico del trastorno durante más de dos décadas provocó que durante los siguientes años se sobrevalorara la influencia de la lesión cerebral en la aparición del trastorno, dando lugar al síndrome llamado “*disfunción cerebral mínima*”, y generando una gran heterogeneidad en la definición y descripción del síndrome en diferentes países.

En los últimos 30 años ha mejorado mucho la tipificación del TDAH con la identificación de los síntomas nucleares, el uso de criterios diagnósticos operativos, la detección de un componente etiológico genético, y la existencia de tratamientos farmacológicos eficaces<sup>13</sup>.

Hoy día caben pocas dudas acerca de su existencia como trastorno que provoca un importante deterioro del funcionamiento académico, laboral, y social.

## **El TDAH está infradiagnosticado tanto en los niños como en los adultos**

Con cierta frecuencia se escucha la opinión de que se están diagnosticando demasiados casos de este trastorno, al confundir la hiperactividad con la inquietud propia de determinadas fases del desarrollo; o bien con el carácter “movido” de algunos niños. Sin embargo los estudios muestran que, en realidad, se detectan muchos menos casos de los que en realidad



existen. Es muy ilustrativo en este sentido el trabajo de Froehlich et al<sup>14</sup> en el que se valora la prevalencia del TDAH según criterios DSM IV en una muestra de más de 3000 niños. En este estudio se comprobó que sólo un 47,9% de los niños que cumplían criterios del trastorno habían sido diagnosticados previamente; y sólo un 32% fueron tratados.

Sí es cierto que durante los primeros años de vida los niños van incrementando su actividad motora de un modo adaptativo y adecuado a su desarrollo, debido a su curiosidad y su necesidad de explorar el entorno. Sin embargo, en los niños con este trastorno, el aumento de actividad parece responder más a una necesidad interna de moverse que al interés por conocer lo que les rodea. A quienes los observan les parece que les "han dado cuerda"; o que están movidos por una especie de "motor interno" más que por su necesidad de explorar o curiosear.



Los problemas de atención y concentración propios del TDAH tampoco son debidos simplemente a dificultades de aprendizaje, o a desinterés por las tareas escolares. Son niños que se esfuerzan, pero a quienes resulta muy difícil concentrarse en la misma actividad durante mucho tiempo. Y esto les ocurre no sólo en la escuela, sino en la mayor parte de los ámbitos en los que se desenvuelven. La pérdida de motivación para las tareas académicas suele ser más bien una consecuencia del escaso rendimiento que obtienen de su esfuerzo. Su distraibilidad y dificultades de concentración se extienden también a áreas no académicas de su actividad, interfiriendo con sus relaciones sociales, sus rutinas diarias, y sus pasatiempos.

### **Los síntomas nucleares del TDAH dependen de una alteración de los procesos psíquicos que regulan el funcionamiento mental y la conducta**

Para el DSM IV TR “...la característica esencial del TDAH es un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad/impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar”. Por lo menos algunos de los síntomas deben haber estado presentes desde antes de los 7 años de edad, deben haberse prolongado durante al menos 6 meses, y han causado un deterioro significativo del funcionamiento en al menos 2 áreas de la vida<sup>8</sup>. La validez de los criterios diagnósticos para el TDAH está entre las más altas de todos los trastornos psiquiátricos.

En función de los síntomas predominantes, DSM IV TR distingue tres tipos:

- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad con predominio del déficit de atención.
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad con predominio hiperactivo-impulsivo.
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad tipo combinado; en el que se asocian síntomas de hiperactividad/impulsividad, y síntomas de inatención.

La CIE-10 describe los *Trastornos Hiperkinéticos* cuya definición coincide esencialmente con el TDAH tal y como lo describe el DSM IV TR. Para el diagnóstico de estos trastornos la clasificación de la OMS requiere la presencia de niveles anormales de inatención, hiperactividad, e inquietud, que persisten a lo largo del tiempo y en diversas situaciones, y que no han sido causados por otro trastorno mental<sup>15</sup>.

En cuanto a los problemas de funcionamiento mental subyacentes a los síntomas, las teorías han evolucionado a lo largo de la historia entre responsabilizar sobre todo a la hiperactividad, o dar más importancia a la inatención. Las primeras descripciones del trastorno consideraban que la hiperactividad y la impulsividad eran los síndromes fundamentales. Desde los años 70, a raíz de los artículos publicados por Virginia Douglas<sup>16,17</sup>, fue adquiriendo cada vez más importancia el síndrome de inatención como problema primario al que podría o no añadirse la hiperactividad. De esta forma ha quedado conceptualizado en la clasificación norteamericana DSM.

En la actualidad podemos mencionar tres modelos teóricos que reflejan en parte esta controversia histórica, aunque el progreso del conocimiento sobre el funcionamiento cerebral les haya aportado refinamiento y detalle. Estas tres teorías son:

-Modelo de déficit atencional de Mirsky<sup>18</sup>. Pone el acento en los problemas de atención, a la que concibe como suma de cuatro procesos: enfoque atencional, mantenimiento de la atención, procesamiento de datos con la memoria de trabajo, y capacidad para cambiar el foco de atención de modo flexible y adaptativo. Los pacientes con TDAH tendrían dificultades en uno o varios de estos procesos.

-Modelo de dificultades para la inhibición conductual de Barkley<sup>19</sup>. Pone el acento en la hiperactividad y la impulsividad. La falta de inhibición a la que alude el autor no afectaría sólo a la conducta motora, sino también a la "conducta mental" o procesos mentales que gobiernan el comportamiento. Según esta teoría los pacientes con TDAH serían incapaces de frenar la respuesta mental (y por ende motora) a determinados

estímulos. Esto impediría que entraran en juego las funciones ejecutivas que regulan el funcionamiento mental y la conducta.

-Modelo de alteración de las funciones ejecutivas de Brown<sup>1</sup>. Surge como una suerte de modelo intermedio. Considera que efectivamente existe en estos pacientes un problema para la inhibición conductual que dificulta el despliegue de las funciones ejecutivas; pero también que éstas, entre las que están la atención y la concentración, tienen un funcionamiento deficiente no relacionado sólo con las dificultades para la autorregulación de los procesos psíquicos.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL TDAH DEL ADULTO

---

### El TDAH es un trastorno bastante prevalente en los adultos

Los estudios de prevalencia del TDAH en adultos son menos numerosos que los realizados en niños y adolescentes. La mayor parte de los trabajos realizados en población adulta coinciden en encontrar una prevalencia entre el **3 y el 4%**<sup>20, 21, 22</sup>. Hay que destacar el estudio de prevalencia realizado sobre la una importante población de más de 9000 individuos en la réplica del National Comorbidity Survey (NCS-R), efectuado con



criterios DSM IV. En él se encontró una prevalencia de un 4,4%<sup>23</sup>. Existe también un estudio europeo en una población de 1813 adultos de entre 18 y 75 años<sup>24</sup>. En este estudio la prevalencia era de un 1 a un 3% dependiendo de si se exigían 4 o 6 criterios para el diagnóstico.

### **En los adultos hay un ligero predominio de los varones que podría deberse a sesgos diagnósticos o de derivación**

También en el análisis de las diferencias según el sexo hay menos información relativa a la población adulta.

En población clínica infantil parece haber un predominio de varones con una proporción de 6 a 1, o de 3 a 1 según estudios<sup>25, 26</sup>. Esta desproporción puede ser engañosa, ya que durante la infancia hay un sesgo en la valoración que merecen los síntomas. En primer lugar existen ciertas diferencias de género en la expresión sintomática del trastorno, que hacen que los niños llamen más la atención de familiares y docentes que las niñas, al ser más frecuente el tipo inatento en las niñas, y el tipo hiperactivo/impulsivo en los niños. Además la comorbilidad con el trastorno disocial y el trastorno oposicionista es también mayor en varones. En segundo lugar, aunque en ambos sexos se presenten los mismos comportamientos, la valoración que merecen es distinta. Un estudio de las derivaciones realizadas a la consulta de psiquiatría infantil por la sospecha de un TDAH indica que, ante el mismo grado de afectación y parecidos síntomas, se envía a consulta a 10 chicos por cada chica<sup>27</sup>.

Los estudios en población general, aunque aquejados de similares problemas de sesgo, ofrecen cifras más parejas en ambos sexos, aunque con un predominio del sexo masculino, en el que el TDAH sería de 2 a 3 veces más frecuente.

En muestras clínicas de pacientes adultos parece que esta desproporción se atenúa. Esto parece lógico si tenemos en cuenta que los adultos buscan ayuda por sí mismos, de modo que ningún agente del entorno puede filtrar las demandas, haciendo que prevalezcan los casos más disruptivos<sup>28</sup>.

## CAUSAS Y ETIOPATOGENIA

---

Dado que se trata de un trastorno que surge en la infancia, las causas del TDAH del adulto son aquellas que provocan su aparición en el niño. Desde el reconocimiento del TDAH se han hecho considerables progresos en el conocimiento de su etiopatogenia. De los hallazgos neuroquímicos, de neuroimagen, y genéticos, se desprende que el TDAH es un trastorno con una importante carga genética, que depende de la afectación del sistema monoaminérgico y del circuito frontoestriatal.

### El TDAH es un trastorno de base genética

A pesar de las diferencias metodológicas entre los estudios, se han acumulado gran cantidad de evidencias que prueban que el TDAH depende en gran medida de una importante carga genética comparable a la de otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia o el trastorno bipolar.

Los estudios familiares más simples indican que el riesgo de padecer un TDAH es de 2 a 5 veces mayor para los familiares de primer y segundo grado de los pacientes<sup>29</sup>.

Los estudios en gemelos descubren que la concordancia en monocigóticos duplica o triplica a la que se encuentra en dicigóticos<sup>30, 31</sup>; e indican además que la heredabilidad del componente hiperactivo/impulsivo sería algo menor que la del síndrome de inatención.

Los estudios de adopción refrendan las mismas conclusiones<sup>32, 33, 34</sup>.

Los cálculos basados en los estudios de gemelos hallan una heredabilidad global para el TDAH de un 80%<sup>35</sup>.

En cuanto al mecanismo de transmisión, parece que el TDAH dependería del efecto predominante de un gen. Actualmente se sospecha de 7 genes candidatos que codifican receptores y transportadores de dopamina y serotonina<sup>36</sup>. Uno de los que más atención está recibiendo es el que codifica el receptor de Dopamina D4. Un alelo de este gen parece más

frecuente en individuos con TDAH que en individuos sanos<sup>37, 38</sup>. In Vitro, la expresión de este alelo disminuye la respuesta celular a la dopamina<sup>39</sup>. Además este gen parece también implicado en el rasgo de búsqueda de novedades en adultos<sup>40</sup>, lo que lo vincularía a los trastornos del espectro impulsivo, que parecen relacionados con el TDAH.

Otro de los genes estudiados es el del transportador de dopamina (DAT). Este transportador es la diana de muchos de los tratamientos farmacológicos utilizados para el tratamiento del TDAH; y algunos estudios han encontrado asociación entre el trastorno y un alelo de este gen<sup>41, 42</sup>.

### **Los factores ambientales no son suficientes para que surja el trastorno, pero influyen en su gravedad, su pronóstico, y en la aparición de trastornos comórbidos**

No dejan de aparecer noticias sobre la posible implicación de diversas sustancias alimentarias (colorantes, conservantes, exceso de azúcar) en la aparición de este trastorno. Estudios controlados desmienten contundentemente esta relación<sup>43, 44</sup>.

Las complicaciones durante el embarazo y el parto (toxemia materna, sufrimiento fetal, prematuridad) se han relacionado también con la aparición de TDAH<sup>45</sup>. Sobre todo aquellas asociadas a hipoxia fetal. Entre los factores prenatales, una de las relaciones mejor establecidas es la que se ha encontrado entre la aparición del TDAH<sup>46, 47</sup> y el consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo.

Se han estudiado también factores psicosociales (nivel socioeconómico, trastorno mental o conductas delictivas de los padres), y factores relacionados con el funcionamiento familiar (conflicto familiar crónico, bajo apoyo familiar)<sup>48, 49</sup>. Influirían como predisponentes inespecíficos para la patología infantil, en la gravedad de la expresión clínica, en el pronóstico, y también favoreciendo la aparición de ciertos trastornos comórbidos.

Algún estudio ha relacionado los traumatismos craneoencefálicos infantiles con la aparición de TDAH. Cuanto más precoces y más severos, mayor sería la frecuencia de esta asociación<sup>50</sup>.

## **El TDAH es un trastorno que depende de la disfunción de los sistemas catecolaminérgicos**

Los estudios neuroquímicos se han dirigido sobre todo a los sistemas monoaminérgicos, y especialmente a los circuitos noradrenérgicos y dopaminérgicos.

En los seres humanos, el papel de estos neurotransmisores en el funcionamiento mental, y la localización de sus proyecciones neuronales, coinciden bastante con las funciones que se presumen alteradas en los pacientes que sufren TDAH.

-El sistema dopaminérgico está relacionado con los procesos de recompensa y de motivación. Las neuronas dopaminérgicas son esenciales para el inicio de la actividad, y para el mantenimiento de la misma en función de los refuerzos positivos o negativos. Los pacientes con TDAH presentan dificultades para el inicio de la actividad; tienen problemas para inhibir las conductas en respuesta a los refuerzos negativos; y a veces se quedan "atrapados" en determinadas actividades de las que les resulta muy difícil desengancharse.

-Del sistema noradrenérgico dependen el mantenimiento del nivel de alerta, y la posibilidad de cambiar el foco de atención de manera flexible y adaptativa en función de las necesidades. Quienes sufren un TDAH no pueden sostener su atención, cambiando su foco de interés de una manera indiscriminada y no relacionada el propósito de la tarea que estaban realizando.

Algunos estudios han encontrado relación entre los niveles de estos neurotransmisores y sus metabolitos, y la presencia de TDAH<sup>51</sup>. Los medicamentos que potencian el funcionamiento de los sistemas monoaminérgicos son muy eficaces en el tratamiento del TDAH. En este sentido, un estudio realizado en adultos con TDAH ha encontrado que una concentración elevada de un metabolito de la dopamina (ácido homovanílico) en el líquido cefalorraquídeo, predecía una buena respuesta al tratamiento<sup>52</sup>.



## Los estudios de neuroimagen estructural y funcional corroboran los hallazgos neuroquímicos

Las pruebas de neuroimagen estructurales y funcionales confirman la afectación de las zonas del cerebro implicadas en la atención y la regulación de la actividad, y relacionadas con los sistemas neuroquímicos mencionados. Estas áreas son, entre otras, los lóbulos frontales y los núcleos de la base (en especial los núcleos caudado y estriado).

### •Estudios estructurales

La mayor parte confirman una disminución del volumen del polo anterior del lóbulo frontal y del núcleo estriado derecho<sup>53, 54, 55</sup>. En alguno de estos estudios se ha hallado una pérdida de la asimetría de los núcleos caudados<sup>56</sup>.

Un estudio reciente ha comparado los volúmenes cerebrales de un grupo de pacientes aún no medicados, con un grupo de pacientes medicados, y un grupo control<sup>57</sup>. El volumen cerebral de los pacientes de ambos grupos era menor que el de los controles. Además, los pacientes no medicados tenían menor volumen cerebral que los medicados. Estas anomalías persistían con el paso de los años.

### •Estudios funcionales

Los estudios funcionales apoyan los resultados de las pruebas estructurales.

La exploración del funcionamiento cerebral con PET ha encontrado una reducción del metabolismo en el córtex premotor y prefrontal en adultos con TDAH<sup>58</sup>. Un estudio realizado con SPECT en adultos ha descubierto disminución del consumo de glucosa en córtex prefrontal bilateral, tálamo, y estriado<sup>59</sup>.

En el estriado de adultos con TDAH se ha encontrado un aumento de la densidad del transportador de dopamina<sup>60, 61</sup>, lo que indicaría una disminución del funcionamiento del sistema dopaminérgico.

Diversos hallazgos ponen de manifiesto el modo como el tratamiento farmacológico modifica las alteraciones funcionales detectadas en el TDAH. Un estudio SPECT ha revelado elevaciones marcadas del transportador de DA en los ganglios basales que disminuía al nivel de los controles tras 4 semanas de tratamiento con 5 mg de **Metilfenidato**<sup>62</sup>. Estudios realizados con SPECT han hallado disminución del flujo cerebral en el estriado que revierte gracias al tratamiento con **Metilfenidato**<sup>63, 64</sup>.

Otros estudios han investigado el funcionamiento cerebral de los pacientes con TDAH enfrentados a diversas tareas. En uno de ellos se utilizó la Resonancia Magnética Funcional para comparar a adultos diagnosticados de TDAH con controles sanos en una tarea que suponía un conflicto<sup>65</sup>. Los controles mostraban una mayor activación del córtex cingulado, quizá por una mayor eficiencia atencional. Además, los pacientes activaban áreas cerebrales diferentes a los controles. Mientras los primeros activaban predominantemente el córtex cingulado, los segundos activaban la ínsula, que está asociada con actividades rutinarias que no suponen un conflicto. Otro estudio<sup>66</sup> utilizó el PET para comparar la actividad cerebral de un pequeño grupo de adultos con TDAH diagnosticado en la infancia con un grupo control ante una tarea de toma de decisiones. En ambos grupos se activaban la ínsula, y las zonas ventral y dorsolateral del córtex frontal. Sin embargo, a diferencia de los pacientes, los controles sanos activaban también otras zonas cerebrales que participaban en el proceso.

Parece que en los adultos medicados con **Metilfenidato** se revierten estas alteraciones con el aumento de la actividad del córtex cingulado hasta el nivel de los controles, y una disminución de la actividad de la ínsula<sup>67</sup>.

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

---

### El diagnóstico del TDAH se efectúa a través de la entrevista clínica

Actualmente, tanto en niños y adolescentes como en adultos, el diagnóstico del TDAH se basa en la identificación de los síntomas y signos

clínicos que lo caracterizan. No existe ninguna prueba complementaria que pueda sustituir a la valoración clínica; aunque el uso de cuestionarios y test neuropsicológicos pueden ayudar en el screening, apoyar el diagnóstico, o valorar la evolución y la respuesta al tratamiento.

Teniendo en cuenta que la mayor parte de los adultos no habrán recibido un diagnóstico de TDAH en la infancia, es importante que el clínico tenga un cierto grado de sospecha que facilite la identificación del trastorno. Probablemente el paciente adulto con este trastorno no consultará por problemas de inquietud o inatención. **Los motivos de consulta más frecuentes serán los que dependan de algún trastorno comórbido; o bien los provocados por el deterioro que produce el trastorno en su funcionamiento vital.**



Desde el reconocimiento del TDAH del adulto por parte del DSM IV TR, se han utilizado mayoritariamente sus criterios diagnósticos para identificar el trastorno. De acuerdo con el DSM VI-TR, para diagnosticar un TDAH se requiere que el paciente tenga 6 síntomas o signos del grupo de inatención, y/o 6 del grupo de hiperactividad-impulsividad. (Tabla 1). Al menos alguno de estos síntomas o signos deben haber comenzado antes de los 7 años, deben haber estado presentes durante al menos 6 meses, y han tenido que producir deterioro por lo menos en 2 áreas de la vida.

### **Los criterios utilizados para el diagnóstico en la infancia pueden no servir para diagnosticar el trastorno en el adulto**

La noción de que los adultos podían seguir sufriendo los síntomas del TDAH ha surgido algún tiempo después de que este trastorno se reconociera y tipificara en la población infantil. Los criterios diagnósticos del DSM se desarrollaron a través de estudios dirigidos a población infantil, y no incluían ningún adulto. Por ello su aplicación sin modificaciones al diagnóstico de TDAH en el adulto implica algunos problemas, entre los que podemos destacar:

-Algunos síntomas de inquietud o hiperactividad son difícilmente aplicables a los adultos. Por ejemplo, la mayor parte de los adultos no van a presentar demasiadas dificultades para permanecer sentados, o para esperar su turno (Criterios A2 b y h).

-Algunos criterios pueden no ser evidentes en determinados contextos. A lo largo de la vida el individuo con TDAH se las ha arreglado para encontrar su "lugar en el mundo" compensando los déficits a través de sus elecciones personales. Por ejemplo, puede haber escogido trabajar como autónomo, solo, siendo su propio jefe, y salvando así sus dificultades para las relaciones interpersonales (Criterios A1 d, A2 b y f). Además estos mecanismos de compensación pueden obstaculizar la identificación del deterioro en 2 áreas de la vida (Criterio C). Pensemos por ejemplo en un paciente que ha encauzado su hiperactividad dedicándose en cuerpo y alma a un trabajo extenuante, o que se ha convertido en un "adicto al

trabajo". Sólo notará problemas cuando lleguen sus vacaciones o cuando deba causar baja laboral.

-Los estudios de seguimiento muestran que algunos síntomas van atenuándose, o incluso desaparecen conforme avanza la edad. Los síntomas de hiperactividad e impulsividad van disminuyendo, y persisten los correspondientes a la inatención. A pesar de esta mejoría parcial, los síntomas que permanecen siguen siendo muy deteriorantes<sup>68</sup>.

-En los pacientes adultos suele ser complicado averiguar si los síntomas estaban presentes antes de los 7 años de edad. Por otro lado, la exigencia de que algunos síntomas aparezcan antes de los 7 años podría no ser razonable para los síntomas de inatención, que se manifiestan sobre todo en el contexto académico<sup>69</sup>. Los pacientes con un coeficiente intelectual elevado pueden no sufrir problemas destacables en ese ámbito hasta los cursos más avanzados.

-Por último, los subtipos descritos no serían útiles porque la mayor parte de los pacientes presentan una mezcla de síntomas.

Otros problemas para el diagnóstico del TDAH del adulto no dependen del sistema diagnóstico<sup>70</sup>. Entre ellos están:

-Algunos adultos con síntomas de TDAH no experimentan deterioro del funcionamiento, ya que este depende de las demandas del entorno y no sólo de las dificultades individuales.

**-La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos es prácticamente la regla en el TDAH<sup>70, 71, 72, 73</sup>.** No es raro que sea el trastorno comórbido el que motive la consulta y, al tratarse de problemas de aspecto dramático y cuyo tratamiento apremia (trastorno antisocial, abuso de sustancias), a menudo se trata fundamentalmente esta comorbilidad, pasando desapercibido el síndrome de inatención e hiperactividad.

-No existe actualmente ninguna prueba de laboratorio, de neuroimagen, o neuropsicológica, que nos permita identificar los casos con

más fiabilidad que la entrevista clínica. Aun cuando se están acumulando hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen que diferencian a los individuos con TDAH de los que no padecen el trastorno, aún no superan a la entrevista clínica como procedimiento diagnóstico.

### **La mejor aproximación diagnóstica debe investigar diversas áreas, y basarse en algún instrumento de valoración**

Siguiendo a Adler y Cohen<sup>75</sup> deberíamos aplicar las siguientes pautas para el diagnóstico:

-Para detectar posibles casos sería interesante aplicar una breve escala de screening en determinados pacientes; sobre todo en los siguientes grupos:

- **los que tengan antecedentes de TDAH en la infancia.**
- **los que tengan familiares de primer grado con TDAH.**
- **aquellos que sufran trastornos psíquicos que frecuentemente se asocian al TDAH:** sobre todo los que conllevan un aumento de la impulsividad (trastornos por uso de sustancias, bulimia nerviosa, trastornos de la personalidad del cluster B).

-La entrevista clínica debe identificar si los síntomas y signos que sufre el paciente cumplen los criterios exigidos para el diagnóstico. Hay que tener en cuenta las salvedades que mencionábamos en el apartado anterior, y especialmente la posibilidad de que muchos adultos afectados de TDAH hayan desarrollado estrategias de compensación que atenúen su deterioro funcional.

-Hay que intentar verificar la existencia de síntomas desde la infancia.

-Se debe valorar asimismo la existencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, cosa que, como se verá más adelante, es muy común. Los síntomas de los trastornos concomitantes pueden oscurecer los del TDAH, o confundirse con ellos.

-Es interesante utilizar alguna escala que valore la gravedad del sín-

drome, y que nos permita también comprobar el grado de respuesta al tratamiento.

### **Disponemos de una entrevista de screening breve que puede utilizarse para identificar los posibles pacientes**

La ASRS-v1.1 (Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist)<sup>76</sup> es un instrumento útil para la detección de pacientes que sufren TDAH (Tabla 2). Se trata de una escala de la OMS que valora la frecuencia con la que el individuo sufre cada uno de los 18 síntomas del TDAH según DSM IV. Se describirá más adelante en el apartado dedicado a las escalas de valoración y diagnóstico.

### **La mejor entrevista diagnóstica debe centrarse en los síntomas de inatención, y en las consecuencias del trastorno para el trabajo y la vida diaria**

En los adultos los síntomas más sobresalientes son las alteraciones del humor, las dificultades de organización, y los despistes y olvidos frecuentes. Muchos de los síntomas típicos de la infancia adquieren un aspecto diferente en el adulto<sup>75</sup> (Tabla 3).



Es especialmente importante interesarse por la historia laboral. Los adultos con TDAH a menudo tienen dificultades relacionadas con el trabajo como conflictos con los jefes, dificultades para encontrar y mantener los trabajos, y baja eficacia en el desempeño de su labor<sup>5, 69</sup>. Es importante hacer preguntas sobre estos problemas: “¿Cuántos trabajos ha tenido en los últimos 10 años?”, “¿Por qué dejó los trabajos?”, “¿Cómo era su relación con los jefes?”.

En los adultos el TDAH se asocia con más sanciones de tráfico, menor nivel de estudios y múltiples matrimonios<sup>77</sup>.

Hay que preguntar si existen problemas relacionales en el núcleo familiar. La necesidad de estar constantemente activo, la desorganización y falta de atención, la escasa tolerancia a la frustración, y otros síntomas de TDAH pueden originar tensiones familiares. Si además, como ocurre en la mitad de los casos, tienen un hijo que sufre un TDAH, se añaden aún más problemas.

### **Para hacer el diagnóstico hay que confirmar que el problema se presentaba ya en la infancia**

Es esencial hacer una historia infantil completa. El porcentaje de niños no diagnosticados y no tratados se aproxima al 50%<sup>14</sup>, por lo que no basta con averiguar si el paciente ha recibido este diagnóstico durante la infancia. Muchos adultos quizá no lo recibieron porque sus síntomas no producían suficientes problemas. En otros niños no se daría importancia a los síntomas porque se atribuyeron a otras causas o porque no había demasiadas conductas disruptivas<sup>49</sup>.

Hay que explorar los síntomas que el paciente tuvo cuando era niño, a qué edad comenzaron, su severidad, frecuencia, y persistencia; y cuántos problemas causaron en la vida diaria. Se puede corroborar y complementar la información ofrecida por el paciente con la información transmitida por los padres y hermanos, o por los libros escolares.



Algunos expertos critican que el DSM IV TR indique que el trastorno debe haber estado presente antes de los 7 años (Criterio B) ya que, en algunos casos, resulta muy difícil valorarlo retrospectivamente. Además no hay datos que apoyen la elección de ese límite de edad y no otro<sup>78</sup>. Desde el punto de vista clínico quizá sea suficiente comprobar que el trastorno ha comenzado durante la infancia, sin fijar ninguna edad concreta.

**Las escalas y los test neuropsicológicos no son imprescindibles para el diagnóstico, pero lo refrendan y ayudan a valorar el grado de afectación, así como la respuesta al tratamiento.**

#### •Test neuropsicológicos

La neuropsicología puede ayudar a validar adicionalmente el diagnóstico de TDAH en los adultos. Un metaanálisis reciente concluye que en los estudios realizados hay defectos claros en diversas áreas como atención, inhibición conductual, y memoria de trabajo<sup>79</sup>.

Otro estudio también reciente ha mostrado la repercusión de estos déficits en la vida del paciente<sup>28</sup>. En él se halló que los bajos niveles académicos, el bajo nivel socioeconómico, y otros aspectos del deterioro funcional se relacionaban más con los problemas de las funciones ejecutivas, que con el simple hecho de tener un diagnóstico de TDAH.

Los resultados de la valoración neuropsicológica son sensibles al efecto del tratamiento. Dos estudios han demostrado que el tratamiento con anfetaminas fue eficaz para mejorar los aciertos y la rapidez de respuesta en una serie de medidas de la función ejecutiva según la batería CogScreen<sup>80, 81</sup>.

Combinando todos estos datos podríamos concluir que la mejoría de las funciones ejecutivas a través del tratamiento es un buen modo de reducir el impacto del TDAH en la vida del paciente.

## **-Escala de valoración del TDAH**

Se dispone de numerosos instrumentos de diagnóstico y valoración de síntomas que pueden complementar el diagnóstico, o usarse para la valoración de la evolución o la respuesta al tratamiento<sup>69</sup>. Son recomendables instrumentos basados en el DSM que identifican adultos con patrones de síntomas psicosociales, psiquiátricos, y cognitivos similares a los bien documentados hallazgos del TDAH infantil<sup>73</sup>.

### **·Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) Symptom Checklist (Tabla 2) Autoaplicada**

Escala de la OMS que valora la frecuencia actual de los 18 síntomas del DSM IV. Se pretende que esta escala sirva para la detección de posibles casos en los que resulte eficiente la realización de una entrevista clínica más detallada.

Cada uno de los ítems pregunta sobre los criterios diagnósticos del DSM IV pero modifica el enunciado para que se parezcan lo más posible a la presentación que tienen en el adulto. Para cada cuestión el paciente indica la frecuencia con la que se presenta el síntoma marcando una casilla que corresponde a una escala de 5 niveles desde "nunca" hasta "muy a menudo". Algunas casillas están sombreadas. Cuatro o más marcas en las casillas sombreadas de las primeras 6 cuestiones (Parte A) indica que los síntomas del paciente son muy consistentes con un TDAH, y hacen aconsejable una entrevista diagnóstica más detallada. Como los 6 primeros ítems son los más predictivos pueden usarse aislados como instrumento de screening breve. Las casillas sombreadas de la sección B reforzarían la sospecha diagnóstica, e indicarían otras áreas de exploración.

### **·Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID)<sup>82</sup>.**

#### **Semiestructurada**

El instrumento está diseñado para identificar la presencia de los 18 criterios diagnósticos DSM IV en la infancia (de manera retrospectiva) y también en la edad adulta. Cada uno de los criterios por los que se pregunta se acompaña de ejemplos, y se valora su presencia en distintos ámbitos. Se pregunta también por factores de riesgo relacionado con el

temperamento, desarrollo, ambiente, e historia médica. Otros datos que se recogen son las historias académica, ocupacional, y social/relacional, y un screening de posibles trastornos comórbidos.

#### **Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS)<sup>83</sup>**

##### **Autoaplicada para el paciente y un observador**

También valora los 18 síntomas que constituyen los criterios diagnósticos DSM IV. Hay un modelo para el paciente y otro para un informador externo. Ambos modelos se encuentran en tres versiones: screening, corta, y larga.

*Las entrevistas de Conners pueden adquirirse en Multi-Health Systems ([www.mhs.com](http://www.mhs.com)).*

#### **Barkley's Current Symptoms Scale-Self-Report Form<sup>84</sup>**

##### **Autoaplicada**

Valora la frecuencia con la que se presentan los 18 síntomas DSM IV. Los ítems impares valoran la frecuencia de los síntomas de inatención, y los pares la frecuencia de los síntomas de hiperactividad e impulsividad. Usa una gradación que va de 0 (nunca o raramente) a 3 (muy a menudo). Se pregunta al paciente también cuándo comenzaron los síntomas, y cómo interfieren con sus actividades diarias en diversas áreas. Valora también la presencia de comorbilidad con el trastorno oposicionista desafiante.

*Todos los instrumentos de Barkley están en su libro Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Workbook, Second Edition, by Russell A. Barkley and Kevin R. Murphy, publicado por Guilford Publications ([www.guilford.com](http://www.guilford.com)).*

#### **Brown Attention-Deficit Disorder (ADD) Rating Scale for Adults<sup>85</sup>**

##### **Semiestructurada**

Valora las funciones ejecutivas en 5 áreas: organización del trabajo, concentración y atención sostenidas, alerta y esfuerzo sostenidos, manejo de la frustración y otras emociones, y memoria de trabajo. La frecuencia que se valora va de 0 (nunca) a 3 (casi diariamente).

*The Brown Scale and Form está disponible en Harcourt Assessment (<http://harcourtassessment.com>).*

## ·Wender UTAH Rating Scale (WURS)

### Autoaplicada

No está basada en los criterios DSM IV sino en los de UTAH. Conforme los criterios diagnósticos han ido cambiando con las sucesivas ediciones del DSM, los criterios de UTAH han ido separándose de las concepciones actuales del TDAH. Probablemente identifican un grupo de pacientes diferente al que se detecta con el DSM IV TR, y valoran problemas ocupacionales y sociales que no son específicos del TDAH. Quizá hagan falta nuevos estudios para valorar su eficacia diagnóstica.

A pesar de las críticas, esta escala tiene dos ventajas importantes. En primer lugar tiene una subescala que ayuda a hacer el diagnóstico retrospectivo de TDAH en la infancia<sup>86</sup>. En segundo lugar *hay una versión de esta subescala validada para población española*<sup>87</sup>.

### **El TDAH del adulto tiene consecuencias muy negativas en casi todas las áreas de la vida del individuo**

Los problemas que sufrirá el adulto con TDAH comienzan a fraguarse desde la afectación que experimenta su desempeño académico y relacional durante la infancia. El TDAH deteriora el funcionamiento y la adaptación del niño y el adolescente en todos sus ámbitos de trabajo y de relación. Los principales estudios de seguimiento indican, por ejemplo, que estos niños tienen un menor rendimiento escolar, repiten curso con más frecuencia, y tienen 3 veces más probabilidades de ser expulsados temporal o definitivamente del colegio<sup>88</sup>. Además tienen más conductas delictivas. El estudio de seguimiento de Milwaukee<sup>89</sup> encuentra un 48% de arrestos en estos pacientes frente a un 20% en el grupo control. En otro estudio de seguimiento un 40% de los pacientes habían sido arrestados al menos una vez, y un 25% más de una. Una gran parte de los arrestos habían tenido lugar antes de los 18 años<sup>90</sup>.

Según estos mismos estudios de seguimiento, las historias afectivo-sexuales de estos pacientes son también diferentes a las de los controles sanos. Tienen más probabilidades de haber mantenido sus primeras relaciones sexuales antes de los 15 años, suelen tener más parejas, y

usan menos métodos anticonceptivos. Por todo ello contraen enfermedades de transmisión sexual con más frecuencia; y es también mucho más frecuente que tengan embarazos durante la adolescencia.

Los niños que sufren el TDAH son también proclives a sufrir más accidentes, y más graves<sup>91</sup>.

Una dificultad adicional para estos niños depende de que el TDAH deteriora además el entorno del que deberían recibir el apoyo y las herramientas necesarias para un correcto desarrollo, generándose así círculos viciosos que amplifican el malestar, aumentan los sentimientos de culpa, y disminuyen la autoestima. Por ejemplo los padres de niños afectados se divorcian con una frecuencia 3 a 5 veces mayor que los padres de los controles; y también es más frecuente que tengan síntomas depresivos<sup>92</sup>.

Teniendo todo esto en cuenta es fácil entender que la presencia de un TDAH en la infancia constituya un importante obstáculo para el desarrollo y la maduración del individuo. Si además los síntomas de inatención e hiperactividad persisten durante la vida adulta, aumentan aún más las dificultades para un buen funcionamiento sociolaboral y para el mantenimiento de la estabilidad emocional.

El nivel educativo de los adultos con TDAH suele ser inferior al de los controles ya que, a los problemas de educación infantil mencionados, se añade que estos pacientes tienen el doble de probabilidades de no llegar a la Universidad y, si lo consiguen, tendrán 7 veces más probabilidades de no terminar sus estudios universitarios<sup>93</sup>.

Los adultos con TDAH están menos satisfechos con sus matrimonios, se casan en más ocasiones, y tienen más síntomas psicológicos y de distress personal (quejas somáticas, problemas interpersonales, hostilidad, depresión, ansiedad, y quejas fóbicas) que sus iguales sin TDAH. Además cambian de trabajo con más frecuencia. A veces lo abandonan impulsivamente, pero otras veces son despedidos por problemas de rendimiento o de conducta<sup>94</sup>. Un estudio reciente muestra que estos proble-

mas se dan, no sólo en muestras clínicas, sino también en pacientes que están en la comunidad<sup>95</sup>. En este estudio casi la mitad de los adultos con TDAH estaban desempleados; y los que tenían empleo solían trabajar a tiempo parcial. Un 43% reconocían haber dejado sus trabajos como consecuencia de los síntomas del TDAH; y los que estaban en activo tenían dificultades de concentración en el trabajo. Comparados con los adultos que no tenían el trastorno eran menos capaces de asumir grandes cargas de trabajo, estaban menos interesados en su labor, y tenían dificultades para organizarse. Las conductas destructivas, el insomnio, la tensión y la ansiedad, y los problemas de relación, eran también frecuentes en el grupo de pacientes.

Finalmente, quienes padecen TDAH tienen unos hábitos de conducción más arriesgados, con más multas por exceso de velocidad, más accidentes con daño físico, y más probabilidades de que les retiren el permiso de conducir<sup>96</sup>.

## COMORBILIDAD

### **La mayoría de los adultos con TDAH tienen algún trastorno comórbido**

La mayoría de los niños, adolescentes, y adultos con TDAH están afectados por otros trastornos psiquiátricos. El tipo de comorbilidad varía e incluye problemas de aprendizaje, trastornos por ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos de personalidad antisocial, y trastornos por uso de sustancias<sup>97, 98, 99, 100, 101</sup>. Adler et al.<sup>102</sup>, en los datos del National Comorbidity Survey replicado, hallan que un 38,3% de los pacientes con TDAH padecen un trastorno del humor (32% depresión monopolar y 21% trastorno bipolar); 47% tienen algún trastorno de ansiedad, y un 15,2% tienen algún trastorno por uso de sustancias.

Para Biederman<sup>103</sup> y otros autores, la razón de tan alta comorbilidad sería que cuando hablamos del TDAH estamos hablando de un síndrome más que de un trastorno. Varias líneas etiopatogénicas conducirían a alteraciones neurofisiológicas que afectarían al grupo de las funciones ejecutivas de un modo heterogéneo, conduciendo a diferentes expresiones sintomáticas y cursos clínicos diversos en función de otros factores. Los trastornos comórbidos podrían ser la consecuencia de una alteración básica de las funciones de autorregulación cerebral.

### **La comorbilidad con el trastorno antisocial de la personalidad es una de las más frecuentes**

El trastorno antisocial de la personalidad (TAP) es uno de los que se asocian con más frecuencia al TDAH. Esto no resulta extraño si tenemos en cuenta que el Trastorno disocial de la infancia es un precursor del TAP, y se presenta aproximadamente en la mitad de los niños que sufren un TDAH<sup>104, 105</sup>. La alta frecuencia con la que se combinan ambos trastornos, y la coincidencia de algunos síntomas, podrían hacer pensar que se trata de un mismo trastorno con dos expresiones sindrómicas diferentes, o bien que uno deriva del otro. Sin embargo las investigaciones actuales apoyan más bien la tesis de que son dos trastornos diferentes que con

frecuencia aparecen asociados. Algún estudio muestra que existe una transmisión familiar de esta asociación<sup>106</sup>.

Diversos estudios prospectivos han señalado la alta frecuencia con que se combinan el TAP y el TDAH en el adulto, y coinciden en hallar una altísima prevalencia del TAP entre los adultos que tenían antecedentes de TDAH en la infancia (**23 a 27%** frente a un 2% en el grupo control). **La prevalencia se multiplica por 2 o por 3 si los síntomas de TDAH persisten en la vida adulta**<sup>9, 107</sup>.

Los estudios transversales apoyan estos datos. En uno de ellos<sup>108</sup> se compararon hombres y mujeres adultos con TDAH, y se encuentra una frecuencia de TAP de un 24% y un 14% respectivamente, frente a un 6% y un 1% en el grupo control.

### **La comorbilidad del TDAH con el trastorno límite de la personalidad es difícil de averiguar**

El trastorno límite de la personalidad comparte algunos síntomas y algunas repercusiones con el TDAH del adulto (impulsividad, inestabilidad relacional y laboral). Esto complica la detección de la comorbilidad. Además no hay demasiados estudios. Uno de ellos<sup>109</sup>, comparaba las puntuaciones de la WURS en pacientes con diversos tipos de trastorno de personalidad con un grupo control, encontrando que los pacientes con un trastorno límite de la personalidad puntuaban notablemente más alto que el resto. En otro<sup>89</sup> se halló que un 14% de los pacientes con TDAH sufrían un trastorno límite de la personalidad, frente a sólo un 3% de los controles.

### **La comorbilidad del TDAH con los trastornos afectivos es también frecuente**

#### **• Depresión mayor**

Los datos procedentes de población infantil apoyan la existencia de esta comorbilidad. Algunos estudios han encontrado coincidencia de ambos trastornos en un 15 a un 75% de los pacientes. Se ha intentado explicar la alta frecuencia de esta asociación alegando que la depresión sería una



consecuencia de los problemas ocasionados por el TDAH. Sin embargo parece que no existe esta relación causal, y que se trata de trastornos independientes<sup>110</sup>. Algunos estudios muestran que el TDAH y el trastorno depresivo serían dos expresiones fenotípicas diferentes del mismo sustrato etiopatogénico<sup>111, 112</sup>.

En adultos los datos que comparan grupos de pacientes afectados por el TDAH y controles encuentran una mayor prevalencia del trastorno depresivo en los primeros. La frecuencia de depresión mayor supera el **20%** en los pacientes de ambos sexos, y es de 3 a 6 veces menor en los controles. La prevalencia de depresión mayor en adultos con TDAH es prácticamente similar en ambos sexos<sup>77</sup>.

Cuando se estudian poblaciones de adultos con depresión mayor se encuentra que un 16% ha padecido TDAH en la infancia. En un 75% de los que sufrían esta comorbilidad los síntomas de TDAH persistían en la vida adulta.

### •Trastorno bipolar (TB)

En los niños existe cierta controversia sobre la comorbilidad del TB y el TDAH. Uno de los aspectos más controvertidos de esta comorbilidad es la frecuencia con la que se da. Los datos varían mucho, y dependen de cómo se hace el diagnóstico del TB, aunque la mayor parte de los autores reconocen que hay un subgrupo de niños que se presentan con una labilidad afectiva que es especialmente difícil de diagnosticar y tratar y que podría ocultar un posible TDAH<sup>113</sup>. De igual forma, la frecuencia con la que se presenta el TDAH en niños con TB ha oscilado de un 4 a un 38% según estudios<sup>114, 115</sup>. La prevalencia de TDAH en adultos con TB se ha estimado en un 10%. En un estudio de pacientes con trastornos afectivos se encuentra un porcentaje de TDAH comórbido de un **20%** entre los pacientes con TB<sup>116</sup>.

Los estudios familiares encuentran una mayor frecuencia de TB en padres de niños con TDAH; y una mayor frecuencia de TDAH en padres de niños con TB<sup>117</sup>. Sin embargo, la mayor parte de los estudios prospectivos no han encontrado una mayor frecuencia de TB en niños con TDAH<sup>118</sup>.

En pacientes varones con TDAH<sup>119</sup> la frecuencia de TB es de entre un 10 y un 14%, frente a un 4% en los controles. En mujeres los porcentajes son de un 10% de TB con una frecuencia en controles de entre un 1 y un 3%.

Otro aspecto de la controversia es la dificultad para el diagnóstico diferencial. El solapamiento de los síntomas entre los dos trastornos hace que ambas entidades no se distingan siempre con facilidad. Por ejemplo, un estudio<sup>120</sup> halló que síntomas como la grandiosidad, la fuga de ideas, la euforia, la disminución de sueño, y la hipersexualidad eran los síntomas que mejor distinguían entre el TB y el TDAH en una muestra de niños y adolescentes. El mismo estudio encontró que los síntomas de irritabilidad, hiperactividad, discurso acelerado, y distraibilidad eran síntomas comunes en ambos trastornos, y no eran útiles en el diagnóstico diferencial.



Al comparar los pacientes que sólo sufren un TDAH con los que padecen TDAH y TB se encuentra que estos últimos tienen mayor número de síntomas, tienen con más frecuencia un TDAH combinado, son más graves, y tienen más comorbilidad psiquiátrica (sobre todo trastorno antisocial de la personalidad).

### **Comorbilidad con los trastornos por ansiedad**

En los niños, tanto en población clínica como en población general, un 25% de los TDAH asocian algún trastorno de ansiedad<sup>81</sup>.

El cuádruple carácter de la ansiedad como emoción normal, síntoma, síndrome, y trastorno, hace difícil la identificación de este tipo de comorbilidad en los pacientes con TDAH.

La prevalencia de trastornos por ansiedad en adultos con TDAH oscilaría entre un 30 y un 50%. En cuanto a los porcentajes por trastornos, el más prevalente sería el trastorno por ansiedad generalizada (hasta el 50% de los adultos con TDAH), seguido por la fobia social (un 32%). Un 15% sufriría ataques de pánico, y un 7% padecería agorafobia<sup>75</sup>. Los ataques de pánico serían más prevalentes en mujeres.

Un 10% de quienes sufren ataques de pánico habrían padecido TDAH en la infancia. De quienes tienen esos antecedentes un 65% sigue presentando síntomas de este trastorno durante la vida adulta<sup>121</sup>.

Respecto al trastorno obsesivo compulsivo, parece que esta comorbilidad estaría mediada por la presencia de trastornos de tic<sup>75, 122</sup>.

### **Comorbilidad con trastornos en el control de los impulsos**

Los trastornos psíquicos que indican un deterioro en el control de los impulsos se asocian con frecuencia al TDAH.

### • **Conductas autolesivas y suicidio**

Parece que el TDAH aumenta la probabilidad de conductas autolesivas<sup>123</sup>, y aparece como un posible factor de riesgo suicida en varones<sup>124</sup>.

### • **Conducta sexual impulsiva**

En un estudio sobre una muestra de condenados por delitos sexuales, se halló que un 27% tenía antecedentes de TDAH<sup>125</sup>.

En individuos que padecen una parafilia se ha encontrado un **50%** de antecedentes de TDAH<sup>126</sup>. Parece que el TDAH se asociaría a las conductas parafilicas y no sólo a los comportamientos sexualmente impulsivos. Un estudio reciente<sup>127</sup> comparaba dos grupos: uno constituido por individuos con parafilia, y otro con conductas sexuales impulsivas, pero sin diagnóstico de parafilia. La prevalencia global de TDAH en la infancia era de un 35,8%. El TDAH, y especialmente el TDAH de tipo combinado se asociaron estadísticamente con la existencia de un diagnóstico de parafilia. El TDAH y el diagnóstico de un trastorno de la conducta comórbido distinguían los individuos con un diagnóstico de parafilia de aquellos que sólo tenían conductas hipersexuales.

### • **Juego patológico**

El trastorno de juego patológico **es el trastorno del control de los impulsos que más se ha relacionado con el TDAH**. De hecho el DSM IV TR<sup>9</sup> indica que los síntomas de TDAH en la infancia predisponen a la existencia de un problema de juego patológico en la vida adulta.

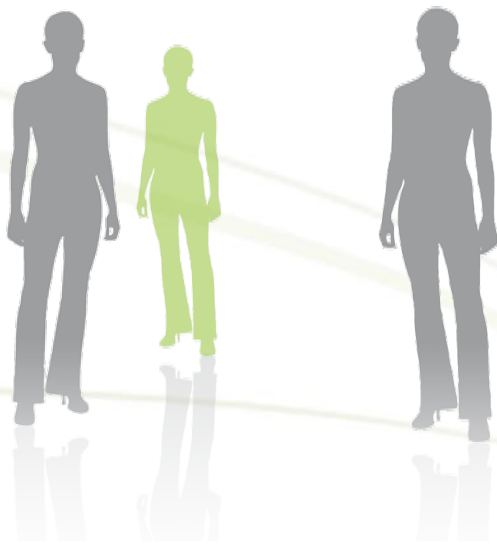
En los ludópatas se encuentran más síntomas de TDAH que en los controles<sup>128, 129</sup>. La prevalencia del TDAH en ludópatas se ha cifrado en un **20%** según algún estudio<sup>130</sup>.

Parece que existiría una relación etiopatogénica entre ambos trastornos ya que se han encontrado anomalías electroencefalográficas similares en jugadores patológicos y en pacientes con TDAH<sup>131</sup>. Además los jugadores patológicos comparten con los que sufren TDAH parecidos problemas en las funciones ejecutivas<sup>132</sup>.

## Comorbilidad con los trastornos de la conducta alimentaria

La bulimia nerviosa comparte con el TDAH la alteración en el control de los impulsos. En un estudio<sup>115</sup> se encontró un 10% de pacientes con bulimia nerviosa en el grupo de mujeres con TDAH, frente a un 3% en el grupo control. Estudios posteriores han confirmado la alta frecuencia con la que se daría la bulimia en las pacientes adultas con TDAH<sup>133</sup>.

Hay diversas publicaciones de casos aislados en las que se muestra la buena respuesta de los síntomas de atracón al tratamiento psicoestimulante, tanto en pacientes bulímicas con TDAH comórbido, como en aquellas que sólo tenían alguno de los síntomas del TDAH<sup>134, 135, 136, 137</sup>.



## La comorbilidad con el trastorno por uso de sustancias (TUS) es también muy frecuente

La elevada frecuencia de esta asociación se ha puesto de manifiesto tanto en estudios que analizan prevalencia del TUS en adultos con TDAH, como en los que analizan la frecuencia de TDAH en adultos que presentan TUS.

Los estudios prospectivos de seguimiento de pacientes infantiles con TDAH al llegar a la adolescencia y a la vida adulta muestran una clara asociación entre TDAH y TUS. Los niños con TDAH tienen más probabilidades de desarrollar TUS durante su adolescencia<sup>74, 138</sup>. La frecuencia de estos trastornos en quien padeció durante la infancia un TDAH sería de 2 a 4 veces mayor que en los controles<sup>71, 72, 74</sup>.

Si analizamos los datos según la sustancia objeto de abuso encontramos, por ejemplo, que entre los adultos que padecen TDAH hay dos veces más **fumadores** que en el grupo control. Además los adolescentes que sufren un TDAH comienzan a fumar con regularidad en mayor número que quienes no padecen el trastorno<sup>139</sup>. El TDAH también predice un inicio más precoz en el consumo de **tabaco y cannabis**<sup>140</sup>. Hasta un 20% de los pacientes con abuso de **cocaína** tienen antecedentes de TDAH en la infancia<sup>141</sup>. Un **19%** de pacientes consumidores de **opiáceos** que entran en un programa de metadona tienen antecedentes de TDAH infantil<sup>142</sup>. Estudios recientes confirman también la alta frecuencia de TDAH en pacientes con **alcoholismo**<sup>143, 144</sup>. Los estudios transversales efectuados en adultos con TDAH refrendan estos datos, señalando una frecuencia TUS más alta que en los controles.

Casi todas las investigaciones encuentran que la asociación TUS-TDAH es más frecuente si persisten los síntomas de TDAH, y si hay un trastorno de personalidad antisocial comórbido<sup>74</sup>. Sin embargo, parece que la contribución del TDAH a la aparición de un TUS es independiente de la existencia de este trastorno de la personalidad<sup>145, 146</sup>. En cuanto a la relación entre el TUS, el TDAH, y el trastorno disocial infantil (precursor del trastorno antisocial de la personalidad), algunos autores creen que es este último y no el TDAH lo que determina la aparición del TUS<sup>147, 148, 149</sup>. Otros

piensan que la suma de ambos trastornos infantiles aumentaría el riesgo de sufrir TUS más que si se tiene un trastorno disocial sin TDAH<sup>150, 151</sup>.

En algún estudio no se ha observado que haya más frecuencia de TUS en pacientes con TDAH, pero sí que la presencia de este trastorno podría influir en el TUS, predisponiendo a un inicio más precoz y acelerando el paso a la dependencia<sup>152</sup>. En este sentido parece que el tratamiento del TDAH infantil podría prevenir el inicio en el consumo de sustancias<sup>153</sup>.

## TRATAMIENTO

---

### Los fármacos empleados en el TDAH del niño son la base del tratamiento de este trastorno en el adulto

Como hemos podido ver a lo largo de este libro, actualmente existen suficientes evidencias para pensar que al menos la mitad de los niños que sufren el TDAH continuará padeciéndolo con mayor o menor repercusión funcional durante su vida adulta. Al tratarse del mismo trastorno, los tratamientos intentados en adultos han seguido las pautas de los empleados en la población infantil. Éstas incluyen el uso de psicofármacos que incrementan la transmisión catecolaminérgica; las intervenciones psicoeducativas; y la terapia cognitivo-conductual.

El estudio MTA (Multimodal Treatment study in children with ADHD)<sup>154, 155</sup>, realizado en niños de 7 a 10 años, constituye una referencia fundamental en el tratamiento del TDAH en la infancia. En este estudio, un grupo de 579 niños de 7 a 10 años diagnosticados de TDAH se dividió aleatoriamente en cuatro ramas de tratamiento:

- Tratamiento farmacológico controlado, con Metilfenidato, tres veces por día.
- Terapia cognitivo-conductual sin tratamiento farmacológico.
- Tratamiento farmacológico más terapia cognitivo-conductual.
- Tratamiento habitual, con Metilfenidato en condiciones naturalísticas.



Según este estudio el tratamiento farmacológico controlado era superior a cualquiera de las otras opciones; la terapia cognitivo-conductual parecía mejor que el tratamiento habitual; y la combinación de tratamiento farmacológico y psicoterapia era más eficaz que la terapia sólo, y mejor que el tratamiento en condiciones naturalísticas.

Al buscar los tratamientos más eficaces para los adultos que sufren este problema se han seguido las conclusiones de este y otros estudios dirigidos a niños. Dado que el reconocimiento de este trastorno en el adulto es relativamente reciente, se cuenta con menos evidencias científicas de eficacia del tratamiento en este grupo de edad. A pesar de todo hay actualmente suficientes estudios como para realizar recomendaciones fiables.



## • Tratamiento farmacológico del TDAH del adulto

Podemos dividir los tratamientos para los que disponemos de evidencias consistentes en dos grandes grupos:

-Fármacos psicoestimulantes:

- Metilfenidato
- Anfetaminas (no comercializadas en España)
- Pemolina (no comercializadas en España)
- Modafinilo (no indicado en España para el tratamiento del TDAH)

-Fármacos no psicoestimulantes:

- Antidepresivos (sin indicación en TDAH)
  - Desipramina
  - Bupropion
  - Reboxetina
- Atomoxetina

Todos tienen en común aumentar de un modo u otro la transmisión catecolaminérgica, que se supone está en la base neuroquímica del TDAH.

Un metaanálisis reciente en el que se analizaron estudios con 15 fármacos diferentes en un total de 4.500 pacientes adultos encontró que los medicamentos psicoestimulantes tenían resultados superiores a los fármacos no psicoestimulantes<sup>156</sup>.

Actualmente sólo están comercializados en España el Metilfenidato, la Atomoxetina, el Bupropion, el Modafinilo y la Reboxetina. En nuestro país ninguno de ellos tiene aprobada la indicación para el tratamiento del TDAH del adulto.



## •Metilfenidato

El Metilfenidato es uno de los primeros medicamentos que se usó para el tratamiento del TDAH en la infancia, y es el más estudiado en adultos. Cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para este grupo de pacientes.

Una revisión de la literatura<sup>157</sup> encuentra 15 estudios doble ciego y 4 ensayos abiertos entre 1976 y 2006. Aunque difícilmente comparables, coincidían en que la mejor respuesta se producía para dosis de 1 mg/kg/día. Un metaanálisis<sup>158</sup> ha valorado 6 estudios clínicos con un total de 253 pacientes en los que se compara Metilfenidato con placebo. Las conclusiones no ofrecen dudas sobre la superioridad del Metilfenidato, en especial para dosis cercanas a 1 mg/kg/día. Otro ensayo clínico reciente refuerza estas conclusiones indicando un 79% de buena respuesta a Metilfenidato frente a un 19% con placebo. Las dosis más eficaces estaban en torno a 1 mg/kg/día.

Dos estudios controlados doble ciego contra placebo han verificado la eficacia del Metilfenidato OROS en el tratamiento del TDAH del adulto<sup>159, 160</sup>. Actualmente disponemos en España de tres formas farmacéuticas de Metilfenidato. Parece que las más ventajosas serían las de liberación prolongada, de las cuales hay dos tipos de preparación:

-Diferencias entre las dos preparaciones de metilfenidato de liberación prolongada:

### 1. Sistema de liberación osmótico.

Son comprimidos que deben ingerirse enteros, con una proporción de liberación inmediata de un 22% y un 78% de liberación prolongada. El efecto terapéutico persiste durante 12 horas.

### 2. Nueva fórmula galénica de liberación prolongada en cápsulas.

Son cápsulas que presentan una liberación inmediata (50%) con una acción rápida a los 30 minutos, que se prolonga con una liberación re-

tardada (50%) que permite la acción farmacológica durante 8 horas. Las cápsulas pueden tragarse enteras, con un poco de líquido (con o después del desayuno) o bien pueden abrirse y espolvorear su contenido en alimento blando (ej. yogurt). Esta forma de administración resulta de gran utilidad para aquellos pacientes con dificultad en la deglución. Presenta también una máxima flexibilidad de dosis (10, 20, 30 y 40 mg) a la medida de cada paciente, y dado que el TDAH constituye una patología donde la individualización de la terapéutica es la norma, las características galénicas hacen de esta formulación una herramienta terapéutica que cubre unas necesidades que no estaban disponibles en el mercado español. Su óptima duración de 8 horas permite en algunos pacientes evitar el insomnio de conciliación, y las pérdidas de apetito habituales por el uso prolongado de metilfenidato<sup>161</sup>.

Los efectos indeseables más frecuentes de este fármaco (cefalea, anorexia, insomnio, inquietud, elevación de la tensión arterial) no suelen tener repercusión clínica importante, están sujetos a tolerancia, y son dosis-dependientes, por lo que el ajuste de la posología o el mero paso del tiempo suelen hacerlos desaparecer.

### •Modafinilo

En España, este psicoestimulante está indicado en el tratamiento de la narcolepsia y no para el tratamiento del TDAH. Su mecanismo de acción no está claro, pero parece que aumenta la transmisión catecolaminérgica a través de acciones GABAérgicas y glutamatérgicas. Sin embargo no parece que aumente la transmisión en los circuitos dopaminérgicos o noradrenérgicos.

No se ha estudiado mucho su uso en el TDAH, pero se cuenta con 2 ensayos clínicos en los que parece eficaz en población adulta<sup>162, 163</sup>.

Hay también 3 ensayos randomizados contra placebo en adolescentes en los que Modafinilo fue eficaz y bien tolerado a dosis de entre 150 y 425 mg/día<sup>164</sup>.

### •Atomoxetina

La Atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. Aprobada por la FDA para el tratamiento del TDAH en niños y adultos desde Noviembre del 2002. En España sólo está aprobado su uso en niños y adolescentes. Los ensayos clínicos doble ciego contra placebo han demostrado su eficacia en el tratamiento del TDAH en adultos<sup>165, 166</sup>. En estos estudios las dosis empleadas oscilaban entre 60 y 120 mg/día, siendo 90 mg/día la dosis más habitual.

Hay un estudio abierto de 3 años de seguimiento en el que la Atomoxetina demuestra ser un fármaco seguro, eficaz, y bien tolerado a tan largo plazo<sup>167</sup>.

En un estudio en el que se comparó la eficacia de Atomoxetina contra placebo en un grupo de adolescentes y otro de adultos, se observó que la tolerancia es similar en ambos grupos de edad, con una mayor eficacia del tratamiento en la población de adolescentes<sup>168</sup>.

### •Bupropion

Se trata de un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, utilizado como antidepresivo, y también para favorecer la deshabituación tabáquica. También cuenta con ensayos clínicos en el que se lo compara con placebo con buena respuesta y buena tolerancia a dosis de hasta 450 mg/día<sup>169, 170</sup>. En España no está aprobada su indicación para el tratamiento del TDAH.

### •Reboxetina

La Reboxetina, fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (IRNA), se encuentra comercializado en España desde el año 1998; se caracteriza por ser un fármaco altamente selectivo que carece de actividad por los receptores muscarínicos, histaminérgicos o  $\alpha$ -adrenorreceptores y apenas presenta actividad sobre el sistema serotoninérgico. Desde la perspectiva terapéutica, varios ensayos clínicos controlados con placebo han mostrado la eficacia antidepresiva de Reboxetina, con un impacto mínimo en la función psicomotora y cognitiva, así como con un perfil de seguridad favorable (Alamo et al., 2007)<sup>171</sup>. Por otra parte, dado que la Reboxetina ocasiona un incremento de los niveles de nora-

drenalina en el córtex prefrontal, recientes estudios de diseño abierto han corroborado que podría ejercer un efecto positivo en pacientes con TDAH (Biederman y cols., 1996<sup>172</sup>; Valentini y cols., 2004<sup>173</sup>; Herreros y cols., 2004<sup>174</sup>; Ratner y cols., 2005<sup>175</sup>; Mozes y cols., 2005)<sup>176</sup>.

### **El importante complementar el tratamiento farmacológico con la psicoterapia**

Es importante complementar el tratamiento farmacológico con intervenciones psicoterapéuticas, que se desarrollan fundamentalmente en dos formatos: psicoeducativo, y psicoterapia cognitivo-conductual.

#### **• Tratamiento psicoeducativo**

Dirigido a informar al paciente y a sus allegados de las causas, síntomas, pronóstico, y tratamiento del trastorno. Una de las consecuencias más beneficiosas de este tipo de intervenciones es desculpabilizar al paciente sobre las dificultades que presenta. Tanto él como las personas cercanas habrán pensado muchas veces que los problemas que presentaba en diversas áreas de su vida estaban relacionados con algún tipo de defecto personal, con la mala intención, o con falta de voluntad y de interés. Esto habrá deteriorado la autoestima del paciente, y habrá llenado sus relaciones interpersonales de reproches, rabia, decepciones y rupturas. Aclarar la causa neurofisiológica del trastorno ayuda a deshacer estos malentendidos, mejorando la autoestima del paciente, y haciendo que sus familiares y amigos tengan hacia él una actitud más constructiva y de ayuda.

#### **• Terapia cognitivo-conductual**

Hasta el momento es la psicoterapia más efectiva para el tratamiento del TDAH en adultos. Parece además que podría ser una herramienta muy eficaz en el abordaje del TDAH resistente al tratamiento farmacológico<sup>177</sup>. Dadas las características de estos pacientes hay que prestar especial atención a:

- Individualizar los contenidos y el tipo de tratamiento en función de cada paciente.
- Trabajar mucho la motivación.

Las áreas que se trabajan son fundamentalmente:

- El manejo del tiempo.
- La solución de problemas.
- El control de los impulsos. Y dentro de este apartado, el control de la agresividad.

### **La comorbilidad influye en la eficacia del tratamiento, y el tratamiento influye en la evolución de los trastornos comórbidos**

Dados los altos índices de comorbilidad en el TDAH, no es extraño que se hayan hecho grandes esfuerzos para comprender el por qué de estas coincidencias. El importante estudio MTA, ya mencionado, encontró que la comorbilidad ejercía un efecto importante en la eficacia de los diversos tratamientos<sup>154</sup>.



- En los niños en los que se combinaba con trastornos por ansiedad, la terapia cognitivo-conductual era igual de efectiva en la reducción de síntomas como el manejo de la medicación.
- En los que tenían un trastorno de conducta, o un trastorno oposicionista-desafiante, el tratamiento con psicoestimulantes era el más eficaz para reducir los síntomas de TDAH.
- En los niños que tenían más de un trastorno comórbido la combinación de medicación y de terapia cognitivo-conductual fue la intervención más eficaz.

### • Tratamiento del TDAH y el abuso de sustancias

Se ha comprobado de manera muy consistente que sufrir un TDAH en la infancia aumenta el riesgo de padecer un trastorno por abuso de sustancias, especialmente cuando persiste en la adolescencia y en la vida adulta. Además incrementa el riesgo de un modo independiente de que existan otras comorbilidades como los trastornos de conducta o el trastorno antisocial de la personalidad. El TDAH parece influir también el curso del trastorno por uso de sustancias; en particular parece que adelanta el inicio de los consumos<sup>115, 178, 179, 180</sup>. Los estudios han demostrado que los individuos que sufren un trastorno por abuso de sustancias tienen también más probabilidades de sufrir un TDAH<sup>181, 182, 183, 184</sup>.

La alta frecuencia con que se presenta esta comorbilidad tiene importancia también por el potencial de abuso de los fármacos empleados para el tratamiento del TDAH<sup>185, 186</sup>. Respecto al Metilfenidato, dada su condición de psicoestimulante, se temía que pudiera ser utilizado de modo recreativo, que generara adicción, o que incrementara las posibilidades de caer en la dependencia de estimulantes. El riesgo de que se utilice de modo recreativo, o que se abuse del mismo, disminuye mucho con las preparaciones de liberación controlada, o las cápsulas de liberación sostenida. En cuanto a la posibilidad de que genere abuso o dependencia, esta posibilidad ha sido descartada en niños y adolescentes a partir de los estudios de seguimiento. Además el correcto tratamiento del TDAH

Antes de prescribir un tratamiento a un paciente con esta comorbilidad el clínico necesita considerar algunos aspectos. Hay que recoger una historia detallada del consumo, y si el TDAH se presentaba en la infancia. Aunque el paciente cumpla todos los criterios para un trastorno por uso de sustancias determinado, hay que diferenciar los efectos de las drogas de los síntomas del TDAH.

Es imprescindible tratar al mismo tiempo ambos trastornos. Dependiendo de si el paciente está consumiendo en este momento se escogerá el fármaco que resulte más favorable. En pacientes que estén en ese momento consumiendo alguna droga conviene comenzar con un medicamento no estimulante. Para pacientes que llevan algún tiempo de abstinencia el riesgo de usar psicoestimulantes es bastante bajo. En este caso parece preferible utilizar formulaciones de liberación prolongada por su escaso potencial de abuso<sup>189, 190</sup>. Parece que en adultos con TDAH comórbido con dependencia de cocaína, el tratamiento con **Metilfenidato mejora los síntomas de inatención e hiperactividad sin incrementar el consumo de la droga, e incluso disminuyéndolo en algunos casos**<sup>191, 192</sup>. Se ha estudiado el uso de Bupropion en un pequeño grupo de pacientes con un trastorno de dependencia de cocaína comórbido. En estos pacientes el Bupropion disminuyó los síntomas de TDAH y también el consumo de cocaína<sup>193</sup>.

Nuevas formulaciones como el Metilfenidato transdérmico o la lisdexamfetamina podrían ser buenas alternativas en estos casos<sup>194, 195</sup>, no comercializados actualmente en España.



### • **Tratamiento del TDAH y trastorno bipolar**

Con respecto al tratamiento algunos estudios han demostrado que la asociación de un estabilizador del humor (como el Valproato sódico) y un fármaco para el tratamiento del TDAH como la Atomoxetina o las anfetaminas, era eficaz para reducir los síntomas y el deterioro producido por ambos trastornos<sup>196, 197</sup>. Se ha estudiado también el uso de Bupropion en pacientes con un TB; con buenos resultados para los síntomas del TDAH, y sin que empeorara el trastorno afectivo<sup>198</sup>.

Los estudios son tranquilizadores respecto a la posibilidad de que los psicoestimulantes pudieran producir descompensaciones maníacas. De cualquier forma aún quedan muchos interrogantes en cuanto al tratamiento de este tipo de comorbilidad.

## TABLA 1. CRITERIOS DSM IV TR para el diagnóstico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

### A. 1 o 2

1. Seis o más de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

#### Falta de atención

- a. A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades
- b. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas
- c. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente
- d. A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargo u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender las instrucciones)
- e. A menudo tiene dificultad para organizar tareas y actividades
- f. A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)
- g. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (como juguetes, trabajos escolares, lápices, libros o herramientas)
- h. A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes
- i. A menudo es descuidado en las actividades diarias

2. Seis o más de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

#### Hiperactividad

- a. A menudo mueve en excesos las manos o los pies o se remueve en el asiento
- b. A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en las que es inapropiado hacerlo
- c. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en las que es inapropiado hacerlo (en los adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)
- d. A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio
- e. A menudo 'está en marcha' o actúa como si 'tuviera un motor'
- f. A menudo habla en exceso

## **Impulsividad**

- g. A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas
- h. A menudo tiene dificultades para guardar turno
- i. A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p.ej., se entromete en conversaciones o juegos)

## **B.**

Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o de desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad

## **C.**

Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa)

## **D.**

Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral

## **E.**

Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p.ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o a un trastorno de la personalidad)

## **TABLA 2. Instrucciones para contestar la Escala de Auto-Reporte de Síntomas de TDAH en Adultos**

Las preguntas en la página siguiente fueron diseñadas para estimular el diálogo entre tú y el paciente, y ayudar a confirmar si se tienen los síntomas del Trastorno de Atención e Hiperactividad.

### **Descripción:**

La lista de síntomas es un instrumento consistente con dieciocho criterios del DSM-IV. Seis de las dieciocho preguntas fueron basadas en los más predictivos síntomas consistentes con el TDAH. Estas seis preguntas son la base para el ASRS v1.1 de screening y también son la parte A de la lista de síntomas. La parte B contiene las 12 preguntas restantes.

### **Instrucciones. Síntomas:**

1. Pida al paciente que llene la lista de síntomas en la parte A y B, marcando una X en el cuadro que más cercanamente represente la frecuencia con que ocurren cada uno de los síntomas.
2. Suma la parte A. Si cuatro o más de las marcas aparecen en los cuadros sombreados dentro de la parte A, entonces el paciente tiene síntomas altamente consistentes con el TDAH en adultos y se justifica hacer más investigación.
3. La suma de la Sección B nos provee pistas adicionales y puede servir como una prueba más de los síntomas del paciente. Ponga particular atención a las marcas que aparecen en los cuadros sombreados. La respuesta basada en frecuencia es más sensible en ciertas preguntas. No se utiliza una puntuación total o probabilidad de diagnóstico para las doce preguntas. Las Respuestas que se obtengan en la Sección A son las que más pueden predecir un trastorno y son las que se usan mejor como instrumento de filtrado.

### **Afectación:**

1. Repase toda la lista con sus pacientes y evalúe el nivel de afectación asociado con el síntoma.
2. Considere los ambientes de trabajo/escuela, el social y el familiar.
3. La frecuencia en los síntomas es asociada con la severidad del síntoma, entonces la lista puede ser también una ayuda para evaluar el grado del trastorno. Si sus pacientes refieren síntomas frecuentes, puede pedirle que describa cómo esos problemas han afectado sus habilidades en el trabajo, las cosas de la casa, relaciones con otras personas, incluso sus cónyuges u otras personas cercanas.

### **Historia:**

1. Valore la presencia de estos síntomas o síntomas similares en la infancia. Muchos de los adultos con TDAH no fueron formalmente diagnosticados en su infancia. En la evaluación de la historia del paciente, busque evidencia de problemas constantes de atención o autocontrol. Algunos de los síntomas significativos debieron estar presentes en la infancia, aunque no tengan completa la sintomatología.

**2. Escala Autoaplicada de Síntomas de TDAH en Adultos (ASRS-V1.1)**

Nombre del Paciente	Fecha				
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Con frecuencia	Muy frecuentemente
Conteste las siguientes preguntas, midiéndose a sí mismo en cada uno de los criterios mostrados utilizando la escala que se encuentra del lado derecho de la página. Para contestar cada pregunta, marque con una X en el cuadro que mejor describa cómo se ha sentido y comportado en los pasados seis meses. Por favor entregue la lista completa a su médico para discutirla en la sesión de hoy.					
<b>SECCIÓN A</b>					
1. ¿Con cuánta frecuencia tienes problemas para terminar los detalles finales de un proyecto, una vez que las partes más difíciles fueron concluidas?					
2. ¿Con cuánta frecuencia tienes dificultad para tener las cosas en orden cuando tienes que hacer una tarea que requiere organización?					
3. ¿Con cuánta frecuencia tienes problemas para recordar reuniones de trabajo u otras obligaciones?					
4. ¿Cuando tienes una tarea que requiere mucha concentración, con cuánta frecuencia evitas o retrasas empezarla?					
5. ¿Con cuánta frecuencia mueves o retuerces tus manos o pies cuando estás sentado por mucho tiempo?					
6. ¿Con cuánta frecuencia te sientes sobre-activo e impulsado a hacer cosas, como si te moviera un motor?					
<b>SECCIÓN B</b>					
7. ¿Con cuánta frecuencia cometes errores por falta de cuidado cuando estás trabajando en un proyecto aburrido o difícil?					
8. ¿Con cuánta frecuencia tienes dificultad para mantener atención cuando estás haciendo trabajos aburridos o repetitivos?					
9. ¿Con cuánta frecuencia tienes dificultad para concentrarte en lo que la gente te dice, aún cuando estén hablando contigo directamente?					
10. ¿Con cuánta frecuencia pierdes o tienes dificultad para encontrar cosas en la casa o en el trabajo?					
11. ¿Con cuánta frecuencia te distraes por ruidos o actividades alrededor de ti?					
12. ¿Con cuánta frecuencia te levantas de tu asiento en reuniones o en otras situaciones en las que se supone debes permanecer sentado?					
13. ¿Con cuánta frecuencia te sientes inquieto o nervioso?					
14. ¿Con cuánta frecuencia tienes dificultades para relajarte cuando tienes tiempo para ti?					
15. ¿Con cuánta frecuencia sientes que hablas demasiado cuando estás en reuniones sociales?					
16. ¿Cuando estás en una conversación, con cuánta frecuencia te descubres terminando las frases de la gente que está hablando, antes de que ellos terminen?					
17. ¿Con cuánta frecuencia tienes dificultad para esperar tu turno en situaciones en que debes de hacerlo?					
18. ¿Con cuánta frecuencia interrumpes a otros cuando están ocupados?					

**TABLA 3.**  
**Cómo cambian los síntomas en el adulto**

Síntomas de inatención DSM-IV en el niño	Síntomas de inatención en el adulto
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tiene dificultades para sostener la atención</li> <li>· Es olvidadizo y se distrae con facilidad</li> <li>· Le cuesta continuar lo que ha empezado</li> <li>· Es desorganizado</li> <li>· Pierde cosas</li> <li>· No escucha</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tiene dificultades para sostener la atención leyendo</li> <li>· Es olvidadizo y se distrae con facilidad</li> <li>· Se concentra mal</li> <li>· Maneja mal el tiempo</li> <li>· No sabe dónde ha colocado las cosas</li> <li>· Tiene dificultades acabando las tareas</li> </ul>
Síntomas DSM IV de hiperactividad en el niño	Síntomas de hiperactividad en el adulto
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Se revuelve y está inquieto</li> <li>· Corre o trepa en exceso</li> <li>· No puede jugar o trabajar quieto</li> <li>· Habla en exceso</li> <li>· Parece estar "en marcha", como si le hubieran dado cuerda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Muestra una inquietud interna</li> <li>· Inquietud mientras está sentado</li> <li>· Predilección por los trabajos movidos</li> <li>· Habla en exceso</li> <li>· Se siente acelerado y agobiado</li> </ul>
Síntomas DSM IV de impulsividad en niños	Síntomas de impulsividad en adultos
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Precipita las respuestas</li> <li>· No puede esperar su turno</li> <li>· Se entromete o interrumpe a los otros</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Conduce demasiado rápido, tiene accidentes de tráfico</li> <li>· Cambia de trabajo impulsivamente</li> <li>· Es irritable, se encoleriza con facilidad</li> </ul>

Adaptado de Adler L, Cohen J.<sup>75</sup>



## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Brown TE. Seis aspectos de un síndrome complejo. En Brown TE Trastorno por déficit de atención. Una mente desenfocada en niños y adultos. 2006. Masson.
- <sup>2</sup> Wood Dr, Reimherr FW, Wender PH, et al. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:1453-1460.
- <sup>3</sup> Spencer T, Biederman J, Wilens T. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 7): S59-68.
- <sup>4</sup> Weiss G, Hetchman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985; 24:211-220.
- <sup>5</sup> Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol*. 2002;111:279-289.
- <sup>6</sup> Hechtman L, Weiss G, Perlman T. Hyperactives as young adults: past and current substance abuse and antisocial behavior. *Am J Orthopsychiatry*. 1984;54:415-425.
- <sup>7</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1980.
- <sup>8</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1987.
- <sup>9</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Revised*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
- <sup>10</sup> Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 9-20.
- <sup>11</sup> Hoffman H.: *Der Struwwelpeter oder lustige Geschichten und drollige Bilder*. 1945.
- <sup>12</sup> Still G. F., Cantar M. D., Lond F. R. C. P.: Some Abnormal Psychological conditions in Children. *The Lancet* April 19 1902.
- <sup>13</sup> Sadock B. J., Sadock V. A.: *Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry, Attention. Deficit disorders, Tomo II* pág 2679, Seventh Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- <sup>14</sup> Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007, 161(9):857-864.
- <sup>15</sup> World Health Organization: *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research*. WHO. Geneva, 1993.
- <sup>16</sup> Douglas VI Stop, look, and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children, *Canadian Journal of Behavioral Science*, 1972.
- <sup>17</sup> DH Sykes, VI Douglas, G Morgenstern: *Sustained Attention in Hyperactive Children - Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1973 - Blackwell Synergy.
- <sup>18</sup> Mirsky AF. Disorders of Attention: A neuropsychological markers of disordered attention: a neuropsychological perspectiva. In Lyon RG, Krasnegor NA( Comps.): *Attention, memory, and executive function*. Baltimore. 1996.
- <sup>19</sup> Barkley, R. Behavioural inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing an unified theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 1997:121:65-94.



- 20 Murphy K, Barkley RA. Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. *J Atten Disord* 1996; 1: 47-61.
- 21 Heiligenstein E, Conyers LM, Berns AR, Miller MA, Smith MA. Preliminary normative data on DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder in college students. *J Am Coll Health* 1998; 46: 185-8.
- 22 Faraone SV, Spencer TJ, Montano B, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a survey of current practice in psychiatry and primary care. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1221-6.
- 23 Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 617-27.
- 24 Kooij JJ, Buitelaar JK, Van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiament PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2005;35: 817-27.
- 25 Goodyear P, Hynd GW. Attention-deficit disorder with(ADHD) and without(ADDH/WO) hyperactivity: behavioural and neuropsychological differentiation. *Journal of Clinical Child Psychology*. 1992;21:273-305.
- 26 Taylor E, Sandberg S, Thorley G, Giles S. The epidemiology of childhood hyperactivity. 1991 Maudsley Monographs, nº 33. Oxford University Press.
- 27 Biederman J, Mick E, et al. Influence of gender on Attention Déficit Hyperactivity Disorder in Children Referred to a Psychiatry clinic. *Am J Psychiatry* 2002; 159:36-42.
- 28 Biederman J, Petty C, Fried R, et al. Impact of psychometrically defined deficits of executive functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1730-1738.
- 29 Biederman J, Munir K, Knee D: Conduct and oppositional disorder in clinically referred children with attention deficit disorder. A controlled family study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:724, 1987.
- 30 Goodman R, Stevenson J: A twin study of hyperactivity. II: the aetiological role of genes, family relationships, and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 30: 691, 1989.
- 31 Sherman DK, McGue MK, Iacono WG: Twin concordance for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A comparison of teachers and mothers report. *Am J Psychiatry* 154:532, 1997.
- 32 Safer DJ: A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Genet* 3: 175, 1973.
- 33 Van Den Oord EJ, Boomsma DI, Verhulst FC. A study of problem behaviours in 10 to 15-year-old biologically related and unrelated international adoptees. *Behav Genet*. 1994;24:193-205.
- 34 Deutch CK, Swanson JM, Bruell JH, Cantwell DP, Weinberg F, Baren M: Overrepresentation of adoptees in children with attention hyperactivity disorder. *Behav Genet* 12: 231, 1982.
- 35 Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:65-69.
- 36 S. Faraone , R . Perlis , A . Doyle , J . Smoller , J . Goralnick , M . Holmgren , P . Sklar : Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder . *Biological Psychiatry* , Volume 57 , Issue 11 , Pages 1313 - 1323.
- 37 La Hoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:121-124.

- 38 Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Lerner M et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family based approach. *Mol Psychiatry* 1998;3:38-41.
- 39 Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65:1157-1165.
- 40 Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat Genet* 1996; 12: 81-84.
- 41 Cook EH, Stein MA, Krasowsky MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995;56:993-998.
- 42 Gill M, Daily G, Heron S, Ajf Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 311-313.
- 43 Conners CK, Gollote CH, Newman EB. Dose-time effect of artificial colors in hyperactive children. *J Learn Disabil* 1980;13:512-516.
- 44 Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behaviour or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274:1617-1621.
- 45 Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT: Pregnancy, delivery, and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder. *Issues of gene environment interaction. Biol Psychiatry* 41:65, 1997.
- 46 Denardin D, Lafer Silva T, Pianca T, Hutz MH, Faraone S, Rohde LA. Smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study. *Schmitz J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Nov;45(11):1338-45.
- 47 Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Dec;41(12):1391-2.
- 48 Biederman J, Milberger S, Faraone S, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:464-470.
- 49 Offord DR, Boyle MH, Racine YA, Fleming JE, Cadman DT, Blum HM et al. Outcome, prognosis, and risk in a longitudinal follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:916-923.
- 50 Clark N: Children and adolescents with traumatic brain injury: reintegration challenges in educational settings. *J Learn Disabil* 29, 549, 1996.
- 51 Solanto MV. Neuropharmacological basis of stimulant drug action in attention deficit disorder with hyperactivity: a review and synthesis. *Psychol Bull* 1984;95:387-409.
- 52 Castellanos FX, Elia J, Kruesi M, Gulotta C, Mefford I, Potter W, Ritchie G, Rapoport J: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1994 52:305, 1994.
- 53 Sarfatti S E, Vauss Y C, Vaituzis A C, Snell J W, Lange N, Kaysen D, Krain A L, Ritchie G F, Rajapakse J C, Rapoport J L: Quantitative Brain magnetic resonance imaging in attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53: 607, 1996.
- 54 Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis AC, Kaysen D, et al: Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1791-1796.

- <sup>55</sup> Filipek PA, Semrud-Clikerman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J : Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
- <sup>56</sup> Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP et al: Quantitative magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-616.
- <sup>57</sup> Castellanos FX, Lee PP, Sharp W et al. (2002), Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama* 288:1740-1748.
- <sup>58</sup> Zemetkin AJ, Nordahl TE, Gross M et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323:1361-1366.
- <sup>59</sup> Zemetkin A, Nordahl T, Gross M, King C, Semple W, Rumsey J, Hamburger S, Cohen R: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 323: 1361, 1990.
- <sup>60</sup> Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ et al. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. 1999 *Lancet* 354:2132-2133 [see comments].
- <sup>61</sup> Dresel S, Krause J, Krause KH et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. 2000, *Eur J Nucl Med* 27:1518-1524.
- <sup>62</sup> Krause KH, Dresel SH, Krause J et al. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000; 285(2):107-110.
- <sup>63</sup> Lou HC: Methylphenidate reversible hypoperfusion of striatal regions in ADHD. In *Conners K, Kinsbourne Meds. Attention deficit hyperactivity disorder*. Munich: MMV Medizin Verlag, 1990: 137-148.
- <sup>64</sup> Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB, Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48-52
- <sup>65</sup> Bush G, Frazier JA, Rauch SL et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999, 45:1542-1552.
- <sup>66</sup> Ernst M, Kimes AS, London ED, Matochik JA, Eldreth D, Tata S, Contoreggi C, Leff M, and Bolla K. Neural Substrates of Decision Making in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder *Am J Psychiatry*, Jun 2003; 160: 1061 - 1070.
- <sup>67</sup> Bush G, Spencer T, Holmes J et al., Methylphenidate improves performance on the multi-source interference task. (2003) Symposium No. 46. Presented at the 50th Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Miami; Oct. 17.
- <sup>68</sup> Biederman J, Mick E, Faraone SV, Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type *Am J Psychiatry* 2000; 157:816–818
- <sup>69</sup> Kubose S. ADHD in adults: are the current diagnostic criteria adequate? *NeuroPsychiatry*. February 2000
- <sup>70</sup> McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1948-1956.
- <sup>71</sup> Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, et al. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry*. 1990;31:416-425.

- <sup>72</sup> Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry*. 1996;37:393-401.
- <sup>73</sup> Biederman J, Faraone SV, Spencer T, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1792-1798.
- <sup>74</sup> McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1621-1627.
- <sup>75</sup> Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27:187-201.
- <sup>76</sup> Kessler RC, Adler L, Ames M, et al. The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*. 2005;35:245-256.
- <sup>77</sup> Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry*. 1996;37:393-401.
- <sup>78</sup> Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the Age-of-Onset criterion for Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997; 36:1204-1210.
- <sup>79</sup> Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2004;18:485-503.
- <sup>80</sup> Kay GG, Kardiasmenos KS. Effect of mixed amphetamine salts extended release on neurocognitive accuracy in young adults with ADHD. Program and abstracts of the 19th US Psychiatric & Mental Health Congress; November 15-19, 2006; New Orleans, Louisiana. Abstract 111.
- <sup>81</sup> Kay GG, Kardiasmenos KS. Effect of mixed amphetamine salts extended release on neurocognitive speed in young adults with ADHD. Program and abstracts of the 19th US Psychiatric & Mental Health Congress; November 15-19, 2006; New Orleans, Louisiana. Abstract 110.
- <sup>82</sup> Epstein JN, Kollins SH. Psychometric Properties of an Adult ADHD Diagnostic Interview. *Journal of Attention Disorders*, 2006, 9: 504-514.
- <sup>83</sup> Conners CK, Jett JL. Attention deficit hyperactivity disorder: in adults and children. Kansas City, MO: Compact Clinicals, 1999.
- <sup>84</sup> Barkley RA, Murphy KR, Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: a clinical workbook. New York: Guilford. 1998.
- <sup>85</sup> Brown TE, Brown ADD diagnostic form. San Antonio, Texas. Psychological corporation/Harcourt Brace Jovanovich, 1996.
- <sup>86</sup> Ward MF, Wender PH, Reimherr FW: The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150:885-890.
- <sup>87</sup> Rodríguez Jiménez R, Ponce G, Monasor R, Pérez JA, Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Palomo T. Validación en población española de la Wender-Utah Rating Scale para la evaluación retrospectiva en adultos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *Rev Neurol* 2001, 33(11): 138-144.
- <sup>88</sup> Mannuzza S, Bessler A, Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(9):1222-7.

- <sup>89</sup> Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K, Young adult follow-up of hyperactive children: self reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30(5): 463-475.
- <sup>90</sup> Manuzza S, Gittelman R Bonagura N, Horowitz P, Shenker R. Hyperactive boys almost grown up. II. Status of subjects without a mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 13-18.
- <sup>91</sup> Carla DiScala\*, Ilana Leschier, Martha Barthels, and Guohua Li Injuries to Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder PEDIATRICS Vol. 102 No. 6 December 1998, pp. 1415-1421.
- <sup>92</sup> Brown RT, Pacini JN. Perceived family functioning, marital status, and depression in parents of boys with attention deficit disorder. *J Learn Disabil.* 1989 Nov;22(9):581-7.
- <sup>93</sup> Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50; 565-576.
- <sup>94</sup> Mannuzza S, Klein RG et al. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155(4): 493-498.
- <sup>95</sup> Biederman J, Faraone SV. A controlled study of functional impairments in 500 ADHD adults. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 2004; New York, NY.
- <sup>96</sup> Russell A. Barkley PhD, Kevin R. Murphy PhD, and Denise Kwasnik MA Motor Vehicle Driving Competencies and Risks in Teens and Young Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. PEDIATRICS Vol. 98 No. 6 December 1996, pp. 1089-1095.
- <sup>97</sup> Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:147-158.
- <sup>98</sup> Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1467-1473.
- <sup>99</sup> Reich W, Neuman RJ, Volk HE, Joyner CA, Todd RD. Comorbidity between ADHD and symptoms of bipolar disorder in a community sample of children and adolescents. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8:459-466.
- <sup>100</sup> Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am.* 2004;27:283-301.
- <sup>101</sup> Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Frances RJ. Comorbidity of attention-deficit hyperactivity and psychoactive substance use disorders. *Hosp Community Psychiatry.* 1994;45:421-423,435.
- <sup>102</sup> Adler L, Sitt DJ, Nierenberg A, Mandler HD. Patterns of psychiatric comorbidity with attention deficit hyperactivity disorder. Program and abstracts of the 19th U.S. Psychiatric & Mental Health Congress; November 15-19, 2006; New Orleans, Louisiana. Abstract 119.
- <sup>103</sup> Biederman J, Faraone SV, Lapey K: Comorbidity of diagnosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Edited by Weiss G. Philadelphia, PA, WB Saunders 1992 335-360.
- <sup>104</sup> Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol. Psychiatry* 1999; 40: 57-87.
- <sup>105</sup> Wolraich ML, Hannh JN, Pinnock TY, et al. Comparison of diagnostic criteria for ADHD in a county wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 319-324.

- 106 Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder: patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:728-738.
- 107 Gittelman R, Manuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. I Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42 937-947.
- 108 Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 692-700.
- 109 Fossati A, Novella L, Donati D, Donini M, Maffei C, History of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and borderline personality disorder: a controlled study. *Compr Psychiatry* 2002; 43(5):369-377.
- 110 Biederman J, Mick E, Faraone SV. Depresión in attention-deficit hiperactivity disorder(ADHD) in children: "true" depresión or demoralization?. *J Affect Disord* 1998; 47: 113-122.
- 111 Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al. Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 633-642.
- 112 Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity between attention deficit/hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 564-577.
- 113 Pliszka SR. Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Paediatr Drugs*. 2003;5:741-750.
- 114 Jaideep T, Reddy YC, Srinath S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006;8:182-187.
- 115 Masi G, Perugi G, Toni C, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder -- bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disord*. 2006;8:373-381.
- 116 Winokur G, Coryell W, Endicott J, Akiskal H. Further distinction between manic-depressive illness( bipolar disorder) and primary depressive disorder( unipolar depression) *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1176-81.
- 117 Faraone SV, Biederman J. Do attention deficit/hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 533-541.
- 118 Hofstra MB, Van der Elde J, Verhust FC, Chile and adolescent problems predict DSM IV disorders in adulthood: A 14-year follow-up of a dutch epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(2): 182-189.
- 119 Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry REs* 1994; 53(1):13-29.
- 120 Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactivity and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12:11-25.
- 121 Fones CSL, Pollack MH, Susswein L, Otto M. History of childhood attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) features among adults with panic disorder. *J Affect Disord* 2000; 58: 99-106.
- 122 Thomas J. Spencer, M.D., Joseph Biederman, M.D., Stephen Faraone, Ph.D., Eric Mick, Sc.D., Barbara Coffey, M.D., Daniel Geller, M.D., Jake Kagan, B.A., Sarah Kate Bearman, B.A., and Timothy Wilens, M.D. 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;158:611-617.
- 123 Fulwiler C, Forbes C, Santangelo SL, Folstein M. Self-mutilation and suicide attempt: distinguishing features in prisoners. *J Am Acad Psychiatry Law* 1997; 25(1): 69-77.

- 124 Nelly TM, Cornelius JR, Clark DB. Psychiatric disorders and attempted suicide among adolescents with substance use disorder. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73(1): 87-97.
- 125 Blocher D, Henkel K, Retz Junginger P, Thome J, Rosler M., Symptoms from the spectrum of attention deficit/hyperactivity disorder(ADHD) in sexual delinquents. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69(10):453-459.
- 126 Kafka MP, Prentky RA, Attention deficit/hyperactivity disorder in males with paraphilia-related disorders: a comorbidity study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:388-396.
- 127 Kafka MP, Hennen J. A DSM-IV Axis I Comorbidity Study of Males with Paraphilias and Paraphilia-Related Disorders Sexual Abuse: A Journal of Research and Treatment. 2002 14(4) 349-366.
- 128 Carlton PL, Manowitz P, Mc Bride H, Nora R, Swartzburg M, Goldstein L. Attention deficit disorder and pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:487-488.
- 129 Carlton PL, Manowitz P. Behavioural restraint and symptoms of attention deficit disorder in alcoholics and pathological gamblers. *Neuropsychology* 1992; 25:44-48.
- 130 Speaker SM, Carlson GA, Christenson GA, Marcotte M. Impulse control disorders and attention deficit disorder in pathological gamblers. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7(4):175-179.
- 131 Goldstein L, Manowitz P, Nora R, Swatzburg M, Carlton PL. Differential EEG activation and pathological gambling. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 1232-1234.
- 132 Ruge L, Relamed L. Neuropsychological assessment of attention problems in pathological gamblers. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:107-112.
- 133 Surman CBH, Randall E, Biederman J. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and bulimia nervosa: analysis of 4 case-control studies. *J Clin Psychiatry*.2006;67:351-354.
- 134 Ong YL, Checkley SA, Russell GFM. Supresión of bulimic symptoms with methylanphetamine. *Br J Psychiatry* 1983; 143:288-293.
- 135 Schweickert LA, Strober M, MOskowitz A. Efficacy of methylphenidate in bulimia nervosa comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: a case report. *Int J Eat Disord* 1997; 21:299-301.
- 136 Sokol MS, Gray NS, Goldstein A, Kaye WH. Methylphenidate treatment for bulimia nervosa associated with cluster B personality disorder. *INT J Eat Disord* 1999; 25(2):233-237.
- 137 Drimmer EJ Stimulant treatment of bulimia nervosa with and without attention deficit disorder: three case reports. *Nutrition* 2003;19(1):76-77.
- 138 Mannuzza S, Gittelman R, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up: V Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:77-83.
- 139 Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998; 31:533-544.
- 140 Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8 year prospective follow up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:546-54.
- 141 Levin FR ; Evans SM ; Kleber HD. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend*. 1998; 52:15-25.
- 142 King VL ; Brooner RK ; Kidorf MS ; Stoller KB ; Mirsky AF Attention deficit hyperactivity disorder and treatment outcome in opioid abusers entering treatment. *J Nerv Ment Dis*. 1999; 187:487-95.

- 143 Word D, Wender PH, Reimher RW. Prevalence of attention deficit disorder, residual type, or minimal brain disfunction, in a population of male alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 95-98.
- 144 Milin R, Loh E, Chow J, Wilson A. Assessment of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults with substance use disorders. *Psychiatr Serv* 1997; 48: 1378-1380.
- 145 Biederman J, Wilens T, Mick E, Milberger S, Spencer T, Faraone SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder(ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1652-1658.
- 146 Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) is associated with early onset substance use disorder. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185:475-482.
- 147 August GJ, Stewart MA, Colmes CS. A four-year follow-up of hyperactive boys with and without conduct disorder. *Br J Psychiatry* 1983; 143:192-198.
- 148 Boyle MH, Oxford DR, Racine YA, Szatmari P, Fleming JE, Links PS. Predicting substance use in late adolescence: results from the Ontario Child Health Study follow-up. *Am J Psychiatry* 1992; 149:716-717.
- 149 Linksey MT, Fergusson DM. Childhood conduct problems, attention deficit behaviors, and adolescent alcohol, tobacco, and illicit drug use. *J Abnorm Child Psychol* 1995; 23: 281-302.
- 150 Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M. Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1213-1226.
- 151 Molina B, Smith B, Pelma W. Interactive effects of attention deficit Hyperactivity disorder and conduct disorder on early adolescent substance use. *Psychol Addict Behav* 1999; 13:348-358.
- 152 Joseph Biederman, M.D., Timothy Wilens, M.D., Eric Mick, B.A., Stephen V. Faraone, Ph.D., Wendy Weber, B.A., Shannon Curtis, B.A., Ayanna Thornell, B.A., Kiffany Pfister, B.A., Jennifer Garcia Jetton, B.A. and Jennifer Soriano, B. Is ADHD a Risk Factor for Psychoactive Substance Use Disorders? Finding From a Four-Year Prospective Follow-Up Study *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:21-29.
- 153 Biederman J Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder(ADHD) decreases the risk for substance abuse findings from a longitudinal follow-up of youth with and without ADHD. *J Clin Psychiatry* 2003; 64( suppl 1): 3-8.
- 154 The MTA Cooperative Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 1073-1086.
- 155 The MTA Cooperative Group. National institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004; 113:754-761.
- 156 Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Aleardi M, Kehner G. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. Program and abstracts of the 19th U.S. Psychiatric & Mental Health Congress; November 15-19, 2006; New Orleans, Louisiana. Abstract 131.
- 157 Wilens T, Rostain A. Pharmacologic management with methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an analysis of safety, efficacy, and dosing. Program and abstracts of the American Psychiatric Association 2007 Annual Meeting; May 19-24, 2007; San Diego, California. Poster NR 818.
- 158 Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention deficit/hyperactivity disorder disorder. *J Clin Psychopharmacol*; 2004;24:24-29.



- 159 Reimherr FW, Soni P, Williams E, et al. Concerta in adults with ADHD, a double blind crossover study. Program and abstracts of the 52nd Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 18-23, 2005; Toronto, Ontario, Canada. Abstract B50.
- 160 Biederman J. Controlled study of OROS MPH in adults with ADHD. Program and abstracts of the 52nd Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 18-23, 2005; Toronto, Ontario, Canada. Symposium 13A.
- 161 Szerman, N. ¿TDAH en la adolescencia? 50 preguntas orientativas para tratar y reconocer el TDAH. Draft Editores, S.L. 2008, 32.
- 162 Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2000; 10:311-320.
- 163 Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. MOfafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1031-1040.
- 164 Biederman J, Wigal S, Kratochvil C, et al. Modafinil film-coated tablets improve symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. Program and abstracts of the 52nd Annual Meeting of the<sup>164</sup> American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 18-23, 2005; Toronto, Ontario, Canada. Abstract B18.
- 165 Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. Effectiveness and tolerability of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155:693-695.
- 166 Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr F W, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003; 53:112-120.
- 167 Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, Moore RJ, Michelson D. Long-term open label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. *J Clin Psychiatry*; 2005;66: 294-299.
- 168 Adler LA, Wilens T, Gao H, et al. Do adults and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine? Program and abstracts of the 52nd Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 18-23, 2005; Toronto, Ontario, Canada. Abstract B2.
- 169 Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D, Solhkhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A. A controlled clinical trial of bupropion for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001; 158:282-288.
- 170 Wilens TE, Haight BR, Roigan JP, Huzdiak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, et al. Bupropion XL in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005 ;57:793-801.
- 171 Alamo C, López-Muñoz F, García-García P, Rubio G. Modulación noradrenérgica en la fisiopatología y terapéutica de la depresión: una visión actual. Madrid: Ed. Mc Graw-Hill/Interamericana, S.A.U. 2007. ISBN: 978-84-481-6687-8.
- 172 Biederman J, Faraone S, Filberger S, et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:437-46.
- 173 Valentini V, Frau R, Di Chiara G. Noradrenaline transporter blockers raise extracellular dopamine in medial prefrontal but not parietal and occipital cortex: differences with mianserin and clozapine. *J Neurochem* 2004;88:917-27.

- 174 Herreros O, Sánchez F, Rubio B, Gracia R. Reboxetine treatment for ADHD: A 1 year longitudinal study. 16th World Congress of International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP). Berlin, 22-26 Agosto, 2004.
- 175 Ratner S, Laor N, Bronstein Y, et al. Six-week open-label reboxetina treatment in children and adolescent with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2005;44:428-33.
- 176 Mozes T, Meiri G, Ben-Amity G, et al. Reboxetine as an optional treatment for hyperkinetic conduct disorder: a prospective open-label trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:259-69.
- 177 Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J. Cognitive-behavioural therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behaviour Research and Therapy*. 2005; 43: 831-842.
- 178 Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*. 1999;104:e20.
- 179 Mannuzza S, Klein RG, Addalli KA. Young adult mental status of hyperactive boys and their brothers: a prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30:743-751.
- 180 Wilens TE, Biederman J, Mick E. Does ADHD affect the course of substance abuse? Findings from a sample of adults with and without ADHD. *Am J Addict*. 1998;7:156-163.
- 181 Carroll KM, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry*. 1993;34:75-82.
- 182 Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, et al. Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:43-51.
- 183 King VL, Brooner RK, Kidorf MS, Stoller KB, Mirsky AF. Attention deficit hyperactivity disorder and treatment outcome in opioid abusers entering treatment. *J Nerv Ment Dis*. 1999;187:487-495.
- 184 Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:244-251.
- 185 Kollins SH. Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 11):14-18.
- 186 Kollins SH, Macdonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001;68:611-627.
- 187 Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1):179-85.
- 188 Ciccone P, Starr H, Coleman J, Mrazik T, DuPont R, Bensinger P. OROS MPH: a methylphenidate formulation with a low potential for abuse. Program and abstracts of the American Psychiatric Association 2007 Annual Meeting; May 19-24, 2007; San Diego, California. Poster NR 526.
- 189 Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 2006;163:387-395.
- 190 Kollins SH, Rush CR, Pazzaglia PJ, Ali JA. Comparison of acute behavioral effects of sustained-release and immediate-release methylphenidate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1998;6:367-374.

- <sup>191</sup> Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster Cr, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental and clinical psychopharmacology* 2002;10:286-294.
- <sup>192</sup> Levin FR ; Evans SM ; Brooks DJ ; Garawi F Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 87:20-9.
- <sup>193</sup> Levin FR, Evans SM, MacDowell DM Brooks DJ, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis.* 2002;21:1-16.
- <sup>194</sup> Jasinski D, Krishnan S. A double-blind, randomized, placebo and active controlled, 6 period crossover study to evaluate the likability, safety, and abuse potential of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in adult stimulant abusers. Program and abstracts of the 19th U.S. Psychiatric & Mental Health Congress; November 15-19, 2006; New Orleans, Louisiana. Abstract 236.
- <sup>195</sup> Melmed R, Arnold LE, Burnside J, Findling R, Livolsi M. Clinician rated effects of MTS and OROS methylphenidate in pediatric ADHD. Program and abstracts of the 19th U.S. Psychiatric & Mental Health Congress; November 15-19, 2006; New Orleans, Louisiana. Abstract 127.
- <sup>196</sup> Hah M, Chang K. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15:996-1004.
- <sup>197</sup> Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry.* 2005;162:58-64.
- <sup>198</sup> Wilens TE, Prince JB, Spencer T, Van Patten SL, Doyle R, Girard K, et al. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54:9-16.

Unidad  **SNL**

Trabajamos juntos en la misma trayectoria

