



**Efecto de los psicoestimulantes en las
funciones cognitivas de adultos con Trastorno
por Déficit de Atención e Hiperactividad**

**TRABAJO FINAL DE GRADO
Modalidad B**

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

CAMPUS DE SANT JOAN D'ALACANT

GRADO EN FARMACIA

CURSO 2016/2017

AUTOR: CARLOS ANTONIO RUIZ LÓPEZ

TUTOR: DR. JOAQUÍN IBÁÑEZ BALLESTEROS

Después de un intenso período de cinco años de duración, llegó la hora, por fin termino mi carrera como estudiante y puedo comenzar a desarrollar y aplicar en el mundo real todos los conocimientos aprendidos durante mi estancia en la Facultad de Farmacia de la UMH, sin olvidar que en este largo camino nunca me he encontrado solo. Por eso, es oportuno escribir unos agradecimientos ahora que culmino este Trabajo Final de Grado. Ha sido un período de aprendizaje intenso, no solo en el campo científico, también a nivel personal. Escribir este trabajo ha tenido un gran impacto en mí, ya que me ha servido para desarrollar el sentido crítico a la hora de valorar la información que se desprende de publicaciones científicas relacionadas con el ámbito sanitario. Es por eso que me gustaría dar las gracias a todas aquellas personas que me han ayudado y apoyado durante este proceso.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis compañeros de Farmacia de la Promoción 2012/2017 de la Universidad Miguel Hernández por dejarme formar parte de ese sentimiento boticario, a mis compañeros de prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario de Sant Joan d'Alacant y futuros rivales de oposición FIR Anca, Juan L. y Belén. Me habéis echado un cable como estudiantes veteranos (ya llevabais 3 meses cuando yo me incorporé) y me hacéis los descansos muy amenos, junto a los residentes del SFH Juan y Borja.

En segundo lugar, me gustaría darle las gracias a mi tutor el Doctor en Medicina, Profesor Titular del área de Fisiología, Director del Departamento de Fisiología, Miembro del Consejo de Gobierno elegido por Decanos, Directores de Escuela, Departamentos e Inst. de la Universidad Miguel Hernández Dr. Joaquín Ibáñez Ballesteros; y al doctorando y Licenciado en Psicología Sergio Ortuño Miró, por su valiosa ayuda. Definitivamente me habéis servido todas las herramientas y apoyo necesario para completar mi TFG de manera satisfactoria y me habéis brindado la oportunidad de vivir y conocer desde dentro lo que se siente siendo un sujeto de control a prueba en experimentación con EEG, muy enriquecedora la experiencia.

En último lugar y no por ello menos importante, debo agradecer a mi hija Clara, mi mujer Verónica, mi madre Julia, mi padre Fermín, y a mis hermanos Daniel y Lidia por ser parte de mí y nunca haber perdido la confianza en vuestro padre, esposo, hijo y hermano. Vosotros sois mi fuente de energía.

¡Muchas gracias a todos!

Carlos A. Ruiz López

Alicante, 7 de junio de 2016.

ÍNDICE

1.	Introducción	4
2.	Incidencia y Prevalencia.....	5
3.	Comorbilidades y factores socioeconómicos.....	7
4.	Diagnóstico	9
4.1.	DSM-5.....	9
4.2.	CIE-10.....	12
4.3.	Valoración de la función ejecutiva.....	15
4.4.	Pruebas de Neuroimagen	16
4.5.	Electrofisiología.....	18
5.	Etiología.....	21
5.1.	Estilo de vida y complicaciones perinatales	21
5.2.	Origen neurobioquímico.....	22
5.2.1.	Teoría dopaminérgica.....	22
5.2.2.	Teoría de la ubiquitina	24
5.2.3.	Teoría de la disrupción endocrina.....	25
6.	Tratamiento.....	27
6.1.	Tratamiento farmacológico.....	28
6.1.1.	Metilfenidato	28
6.1.2.	Lisdexanfetamina	30
6.1.3.	Efecto neurofisiológico de la terapia con psicoestimulantes.....	32
6.1.4.	Potencial de abuso de fármacos psicoestimulantes.....	34
6.1.5.	Fármacos no-psicoestimulantes	35
6.2.	Tratamiento no-farmacológico.....	36
	Bibliografía	45

RESUMEN

Objetivo: Describir las características del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en adultos. Conocer su etiología, diagnóstico y tratamiento. Valorar la eficacia de los tratamientos psicoestimulantes. Conocer las bases neurofisiológicas y neurobioquímicas implicadas en el trastorno.

Materiales y métodos: Este documento es una revisión bibliográfica llevada a cabo mediante búsquedas sobre publicaciones científicas incluidas en bases de datos reconocidas como PubMed, MedLine, PsycINFO, Cochrane Library, Embase, Scopus y Web of Science, sin restricción de fecha o idioma. Se incluyeron los artículos publicados de mayor relevancia sobre el tema.

Resultados: Se encontraron 66 artículos relacionados con los criterios de inclusión y se emplearon los operadores booleanos “AND” y “OR” para las búsquedas en bases de datos. Estos estudios arrojaron diferencias significativas en variables relacionadas con resultados de la farmacoterapia con psicoestimulantes y su eficacia para tratar el trastorno. Se encontraron 25 artículos relacionados con la terapia, 16 artículos relacionados con la etiología, 20 artículos relacionados con el diagnóstico y las bases neurofisiológicas implicadas y 5 relacionados con comorbilidades y factores socioeconómicos.

Conclusiones: El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad se presenta como un grupo de fenómenos complejos de prevalencia variable y creciente, con síntomas psíquicos y comportamentales mórbidos, asociados a conductas adictivas y otros desórdenes psiquiátricos en proporción elevada. Debido a que las poblaciones afectadas son principalmente niños y adolescentes y a que no se dispone de criterios diagnósticos de absoluta certeza, a pesar de la evidencia publicada a su favor, existe controversia en el uso de psicoestimulantes como tratamiento habitual tanto en población infanto-juvenil como en adultos; también existe controversia entorno al déficit neurobioquímico dopaminérgico. La etiopatogenia del trastorno se vincula, tanto a la exposición a agentes químicos durante la gestación y complicaciones perinatales, como a factores genéticos y malos hábitos de vida como causa presuntiva; la realidad es que actualmente los cuestionamientos sobre la causa, el diagnóstico y el tratamiento siguen sin estar totalmente resueltos.

PALABRAS CLAVE

“attention-deficit/hyperactivity disorder” adult neurophysiology etiology
prevalence treatment

1. Introducción

El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo, caracterizado por alteraciones o retraso en el desarrollo de funciones vinculadas a la maduración del sistema nervioso central, con manifestaciones clínicas que debutan en la infancia y muy frecuentemente continúan, con posibles cambios en la forma de presentación de los síntomas, hasta llegar a la etapa adulta. Estas alteraciones en las áreas madurativas del cerebro dan como resultado alteraciones en las áreas cognitiva y comportamental, provocando la sintomatología propia del TDAH. Los síntomas nucleares de este trastorno son déficit de atención, hiperactividad e impulsividad¹.

El TDAH comprende un patrón persistente de síntomas de hiperactividad, impulsividad y/o falta de atención -más severo de lo entendido como habitual para cada edad respectiva- y causa un deterioro en el rendimiento escolar o laboral y en el resto de actividades de la vida cotidiana. El TDAH es un trastorno neuropsiquiátrico con alta repercusión en la salud comunitaria, en términos de costes económicos e impacto social. Se ven afectados distintos entornos del paciente que lo sufre, como son: el familiar, el académico y el vocacional; lo cual se traduce en un efecto negativo sobre la autoestima del sujeto afectado².

En la actualidad existen dos criterios de valoración para diagnosticar el TDAH en niños, adolescentes y más recientemente -tras la última edición del DSM- en adultos, establecido mediante entrevista con el profesional sanitario; se trata del DSM-5 y del CIE-10. Ambas clasificaciones utilizan listas de comportamientos en ocasiones comunes a considerar en el proceso de

diagnóstico del trastorno. Las diferencias sustantivas entre el DSM-5 y el CIE-10 se refieren a la concomitancia de los tres dominios principales: 1) falta de atención, 2) hiperactividad y 3) impulsividad; al grado de penetración del trastorno en la sociedad; y a la exclusión de ciertas comorbilidades. Cuestiones por las cuales existen datos poblacionales que no se ajustan a la realidad, en algunos casos por sobrediagnóstico del TDAH y en otras ocasiones por estar infradiagnosticado, debido en parte a la discrepancia del criterio establecido como prueba diagnóstica válida y de referencia para una determinada población, sin olvidar los debidos a factores coyunturales propios de zonas deprimidas donde el acceso a profesionales de la salud capaces de diagnosticar el TDAH es más limitado³.

En el caso de adultos, población a estudio objetivo de esta revisión, se presentan una serie de retos y reflexiones sobre la sensibilidad y especificidad de los criterios de diagnóstico validados para determinar su prevalencia en la actualidad, poniéndose de manifiesto la necesidad de continuar buscando marcadores neurobioquímicos y nuevas herramientas de diagnóstico neurofisiológico, que permitan tener la mayor certeza posible para diagnosticar este trastorno neuropsiquiátrico como paso previo para inicio del tratamiento. También se presenta el reto de demostrar que la terapia con psicoestimulantes establecida como primera línea en el tratamiento del TDAH en población infanto-juvenil, es adecuada para tratar tanto a éstos, como a adultos refractarios y naïves.

2. Incidencia y Prevalencia

Las cifras de incidencia del TDAH a nivel mundial oscilan entre un 5% y un 20%, lo cual significa que podría haber unos 6,4 millones de niños con este trastorno alrededor del mundo. No obstante, es ya paradigmático que el número de casos haya variado a lo largo del tiempo. Las estadísticas indican que desde 1997 hasta 2006, los casos diagnosticados han aumentado a razón de un 3% al año; desde 2003 hasta 2011, el promedio ha sido de un aumento de un 5% anual. Los datos desprendidos de un estudio epidemiológico internacional en población general notifican una prevalencia mundial del TDAH

en adultos del 3,4%⁴. Sin embargo, la mayoría de los pacientes adultos con TDAH no están diagnosticados y permanecen ajenos a los potenciales beneficios de una intervención terapéutica⁴.

Existe controversia sobre la validez del diagnóstico de TDAH, particularmente en la edad adulta. Para algunos autores, éste carece de validez, debido a la inespecificidad e inconsistencia de los síntomas que lo definen, a la ausencia de marcadores biológicos y a la frecuente comorbilidad con otros trastornos mentales cuyos cuadros clínicos se solapan. En ocasiones, como ya se ha aludido anteriormente, la comunidad científica discrepa de la incidencia de casos publicada, considerando que se trata de un trastorno sobrediagnosticado, lo cual podría ser atribuido a intereses espurios de la industria farmacéutica.

Para la mejora de la detección de este trastorno fuera del ámbito más especializado, la Organización Mundial de la Salud promovió la creación de la Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS), un cuestionario rápido y sencillo para el cribado del TDAH en población adulta. En un estudio de cribado de atención primaria llevado a cabo en España implementando este sistema en esta población, se obtuvo una llamativa elevada proporción de cribados positivos, lo que indica que puede haber una prevalencia relevante de pacientes con TDAH sin diagnosticar en este grupo poblacional (adultos). Estos datos contrastan con la nula presencia de este diagnóstico en las historias clínicas. En este estudio en el cual se estableció como criterio el cuestionario ASRS, se obtuvo una proporción de cribados positivos del 19,9% (IC 95% = 16,4-23,9%)⁵.

Considerando la sensibilidad y especificidad de la ASRS, la estimación de la prevalencia 'real' fue del 12,5% (IC 95% = 8,2-16,8%), ninguno de estos pacientes estaba diagnosticado o tratado por TDAH⁵. El cribado positivo se asocia a disfunción laboral, social y familiar, y a mayor estrés percibido. También hay mayor comorbilidad con trastornos afectivos y trastorno por uso de sustancias (TUS), así como una mayor proporción de abuso de psicofármacos⁶.

En otros estudios se hace referencia a que aproximadamente dos tercios de los jóvenes con TDAH continúan teniendo síntomas del trastorno en la edad

adulta, a pesar de que sólo el 15% cumple los criterios diagnósticos completos para el trastorno^{3,5,6}. Se dice pues que el TDAH es el trastorno mental anclado genéticamente de mayor prevalencia, estimándose una probabilidad de aparición en población susceptible de hasta el 77% en el cómputo combinado para la infancia y la edad adulta y alrededor de 30-40% en caso de TDAH en población adulta por separado. En el caso de los adultos, es considerado uno de los trastornos más devastadores, y a largo plazo puede afectar a todas las áreas de la vida del sujeto⁶.

Recientes estudios de tipo metaanálisis sugieren que la prevalencia estimada del TDAH en niños y adolescentes en España⁵ es del 6,8%, en consonancia con estudios previos similares realizados en otros países. La naturaleza del trastorno y los criterios de clasificación hacen difícil precisar una cifra real de prevalencia en España para la edad adulta, pero se estima que ésta es de aproximadamente del 3-4% de la población, un intervalo que coincide con los datos de prevalencia estimada a nivel global⁵.

3. Comorbilidades y factores socioeconómicos

El TDAH se asocia en muchas ocasiones con estilos de vida insalubres, y las comorbilidades resultantes varían con las diferentes manifestaciones del trastorno. Éstas pueden ser de tipo somáticas y/o de comportamiento, y se presentan principalmente con síntomas que están relacionados con ciertos patrones de conducta impulsiva⁶. El TUS, la adicción al juego y el trastorno de la alimentación compulsiva que conduce a obesidad, se presentan con asiduidad y amplia correlación estadística en individuos diagnosticados de TDAH⁷.

No es extraño, por lo tanto, que parámetros socioeconómicos como la pobreza y la falta de acceso a los recursos básicos estén en la vanguardia de la vulnerabilidad frente al trastorno. De los fenómenos sociales citados en la literatura, tener un estatus socioeconómico bajo y ser miembro de una familia

desestructurada, ha sido vinculado al aumento de la incidencia de casos de TDAH⁸. El estatus socioeconómico bajo también ha sido asociado indirectamente con otras situaciones de riesgo de padecer TDAH, como mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, mayor exposición a la contaminación y mayores tasas de consumo de alcohol y tabaco⁹. Los individuos con estatus socioeconómicos más bajos tienen menores tasas de acceso a los recursos, mayor consumo de alimentos inadecuados y falta de medios económicos para educación. La pobreza es un factor estresante y el estrés, como se menciona anteriormente, parece ser un factor de riesgo más para el desarrollo de TDAH. En resumen, el estatus socioeconómico bajo está generalmente asociado a condiciones prenatales desfavorables, estilos de vida poco saludables y problemas de tipo familiar.

La exposición a partículas nocivas durante las primeras etapas de desarrollo, se ha asociado de forma consistente con una aparición tardía de TDAH, así como también asma de forma comórbida¹⁰. Con respecto a las comorbilidades, las estadísticas indican que:

- Más del 50% de los niños también sufre un trastorno oposicionista desafiante.
 - Entre un 30–50% presenta un trastorno de conducta.
 - Entre un 20–30% desarrolla trastornos afectivos, entre ellos la depresión.
 - Un 25% de los niños sufre trastornos de ansiedad.
 - Más de un 20% tienen problemas de aprendizaje.
 - Entre un 18–25% de los niños es diagnosticado en la edad adulta con algún trastorno de personalidad.
 - Un 18% padece Síndrome de Tourette
- ✚ Cifras sin duda alarmantes que obligan a tomar este trastorno como un grave problema de salud pública a nivel global.

4. Diagnóstico

En la actualidad existen dos sistemas de clasificación internacional de criterios validados para diagnosticar el TDAH: DSM-5 (APA, 2013) y CIE-10 (OMS, 1992).

El DSM es el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). En 2013 la American Psychiatric Association publicó la quinta revisión de éste, el DSM-5, en vigor en la actualidad y viene a relevar al manual DSM-IV TR se publicó en 2001. El DSM es el sistema de clasificación de trastornos mentales más utilizado a nivel mundial, aportando descripciones, síntomas y otros criterios útiles para el diagnóstico de los trastornos mentales. Es revisado de forma periódica, de acuerdo con las investigaciones, estudios y descubrimientos realizados.

4.1. DSM-5

A- Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o desarrollo que se caracteriza por (1) y/o (2)¹¹:

(1) Inatención

Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:

- a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (por ejemplo, se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión).
- b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (por ejemplo, tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o lectura prolongada).
- c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente (por ejemplo, parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente).

- d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (por ejemplo, inicia tareas pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad).
- e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (por ejemplo, dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos).
- f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (por ejemplo tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos).
- g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (por ejemplo, materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles de trabajo, gafas, móvil).
- h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados).
- i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (por ejemplo, hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas).
 - ✓ Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de 5 de estos síntomas para el diagnóstico positivo.

(2) Hiperactividad e Impulsividad

Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:

- a. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento.
- b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar).
- c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (Nota: En adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.).

- d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.
- e. Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor” (por ejemplo, es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).
- f. Con frecuencia habla excesivamente.
- g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (por ejemplo, termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación).
- h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (por ejemplo, mientras espera una cola).
- i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (por ejemplo, se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros).
 - ✓ Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de 5 de estos síntomas para el diagnóstico positivo.

B- Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.

C- Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (por ejemplo, en casa, en el colegio o el trabajo; con los amigos o familiares; en otras actividades).

D- Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.

E- Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).

En función de los resultados se podrán clasificar las siguientes presentaciones:

- Presentación combinada: Si se cumplen el Criterio A1 (inatención) y el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
- Presentación predominante con falta de atención: Si se cumple el Criterio A1 pero no se cumple el criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
- Presentación predominante hiperactiva/impulsiva: Si se cumple el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) y no se cumple el Criterio A1 (inatención) durante los últimos 6 meses.

Resumen de los cambios respecto al DSM-IV:

- TDAH ya no es considerado un trastorno de la conducta.
- El Trastorno oposicionista-desafiante y trastorno disocial pasan a la categoría de Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta.
- Cambio en la edad de inicio requerida, que pasa de los 7 años a 12.
- Se incluyen ejemplos en los indicadores de adolescentes y adultos, requiriendo menos indicadores para el diagnóstico.
- En los criterios de exclusión se elimina el trastorno de espectro autista, permitiendo por tanto el diagnóstico conjunto de TEA y TDAH.
- Especificar en remisión parcial.
- Especificación de la gravedad: leve, moderado, grave.
- Aparición de Otro Trastorno específico por déficit de atención con hiperactividad y Trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado¹¹.

4.2. CIE-10

La CIE es la Clasificación Internacional de Enfermedades (en inglés, ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Actualmente se trabaja con la décima revisión, que se publicó en 1992, pero ya se está trabajando en una nueva versión, la CIE-11. La OMS publica actualizaciones de carácter menor cada año, y actualizaciones más

importantes cada tres años. En esta clasificación las enfermedades son agrupadas por categorías y reciben cada una un código. Una de las peculiaridades de la CIE-10 es que se refiere al TDAH como Trastorno Hiperactivo.

A continuación se detallan los criterios diagnósticos para el trastorno hiperactivo según la CIE-10¹²:

Déficit de atención

1. Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades.
2. Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego.
3. A menudo aparenta no escuchar lo que se le dice.
4. Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones.
5. Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades.
6. A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas como los deberes escolares, que requieren un esfuerzo mental sostenido.
7. A menudo pierde objetos necesarios para unas tareas o actividades, como material escolar, libros, etc.
8. Fácilmente se distrae ante estímulos externos.
9. Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias.

Hiperactividad

1. Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies, o removiéndose en su asiento.
2. Abandona el asiento en el aula o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
3. A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas.
4. Inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas.
5. Persistentemente exhibe un patrón de actividad excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social.

Impulsividad

1. Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas.
2. A menudo es incapaz de guardar turno en las colas o en otras situaciones en grupo.
3. A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros.
4. Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las situaciones sociales.

La CIE-10 establece que para realizar el diagnóstico de TDAH, el paciente cumpla:

- 6 de los síntomas descritos en el apartado “Déficit de Atención”
- 3 de los síntomas descritos en el apartado “Hiperactividad”
- 1 de los síntomas descritos en el apartado “Impulsividad”

- Estos síntomas deben además estar presentes antes de los 7 años y darse en dos o más aspectos de la vida del niño (escolar, familiar, social), y afectar negativamente a su calidad de vida. Tampoco se considerará el diagnóstico de Trastorno Hiperactivo si cumple los criterios de: trastorno generalizado del desarrollo, episodio depresivo o trastorno de ansiedad¹².

Comparación entre DSM-5 y CIE-10

- ¿En qué aspectos coinciden?
 - tienen 18 síntomas descritos
 - implican la presencia de síntomas durante más de 6 meses
 - requieren que los síntomas afecten a varios ámbitos de la vida del niño
 - consideran que debe haber un deterioro funcional causado por el trastorno
 - coinciden en que la sintomatología no pueda explicarse por otro trastorno

- ¿En cuáles difieren?

DSM-5

- los síntomas deben estar presentes antes de los 12 años.
- no tienen por qué darse los 3 síntomas en el paciente
- el TDAH puede coexistir con alteraciones de ansiedad y/o estados de ánimo comórbidos.

CIE-10

- los síntomas deben estar presentes antes de los 7 años.
- deben estar presentes los 3 síntomas en el paciente.
- la ansiedad u otros trastornos del estado del ánimo excluyen el diagnóstico del trastorno hiperactivo.

✚ Teniendo en cuenta estas diferencias, se constata que los criterios de diagnóstico del Trastorno Hiperactivo por el CIE-10 son más restrictivos que los criterios diagnósticos del DSM-5 para el TDAH.

4.3. Valoración de la función ejecutiva

La evaluación neuropsicológica es un método diagnóstico que estudia el funcionamiento cerebral y brinda la información que nos permite comprender cómo funcionan las diferentes áreas y sistemas del cerebro a través de técnicas de evaluación que miden sus capacidades cognitivas tanto cualitativa como cuantitativamente. La evaluación neuropsicológica de la función ejecutiva resulta imprescindible en la mayoría de casos que tienen mayor o menor grado de afectación frontal, como ocurre en el TDAH, ya que nos da una medida de cuál es el rendimiento y el funcionamiento ejecutivo de estos pacientes en sus tareas diarias y son el indicador más fiable para medir la capacidad operativa para resolver problemas y el estado neurocognitivo general⁶.

Al tratarse de una patología del neurodesarrollo, se hace necesario conocer su funcionamiento cognitivo superior y cómo éste se relaciona con la anatomía y el funcionamiento cerebral. El término funciones ejecutivas se refiere a las 'funciones cerebrales superiores' y designan las capacidades relacionadas con la adquisición, retención y manipulación de la información. Comprenden cuatro capacidades¹³:

- Memoria de trabajo: capacidad de manipular información mentalmente en ausencia de los estímulos.
- Flexibilidad cognitiva: capacidad de modificar la conducta en función de las demandas cambiantes del ambiente.
- Atención: cambio flexible del foco atencional y capacidad para distribuir de forma simultánea y efectiva los recursos atencionales.

- Inhibición: capacidad de ejercer control sobre nuestro repertorio conductual.

4.4. Pruebas de Neuroimagen

Para llegar al diagnóstico de TDAH, actualmente no es necesario realizar pruebas de imagen salvo en casos concretos. No obstante, dichas pruebas realizadas en trabajos de investigación, están tratando de detectar deficiencias estructurales debidas a un defecto en el neurodesarrollo de ciertas regiones cerebrales. Con las pruebas de neuroimagen como la Tomografía Axial Computerizada (TAC), Resonancia Magnética (RM), Resonancia Magnética funcional (RMf) y la Tomografía de Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés), se ha visto que en algunas zonas concretas del cerebro, hay una actividad menor de la esperada, que estaría en relación con la falta de atención y la hiperactividad, sintomatología ampliamente relacionada con el TDAH. En estas zonas podría existir un funcionamiento anómalo de algunos neurotransmisores pudiendo provocar un déficit en las funciones ejecutivas, lo que daría como resultado el cuadro sintomático tanto cognitivo como emocional-conductual del TDAH. Este funcionamiento anómalo se detecta especialmente en zonas determinadas del lóbulo frontal del cerebro, el cual es el encargado de coordinar las funciones ejecutivas, y es por esto que la deficiencia en el desarrollo de estas áreas se considere hoy en día como posible origen causal del TDAH¹⁴.

Las pruebas de neuroimagen también son indicadas por el facultativo sanitario cuando existe sospecha de posibles problemas neurológicos como epilepsia, alteraciones del sueño, alteraciones del habla o cuando el diagnóstico diferencial del TDAH resulta difícil o existen complicaciones añadidas.

En un estudio se identificó: el giro temporal superior y medio, giro medio occipital, la cuña (zona del cerebro donde el procesamiento visual que ocurre en los campos de proyección extraestriados está modulado por efectos extrarretinales, como la atención, la memoria de trabajo, y la expectativa de recompensa), el giro lingual y el cerebelo como regiones del encéfalo involucradas en el TDAH¹⁴, por lo tanto se identifica en el cerebro de los

individuos con TDAH aspectos estructurales y funcionales vinculados al trastorno. Los primeros estudios anatómicos mostraron que el TDAH condiciona un menor tamaño en diversas regiones cerebrales, sobre todo en el cuerpo calloso, el núcleo caudado y la corteza prefrontal (CPF) derecha. Se estimó, que el tamaño del cerebro en el TDAH es un 3,2% menor que en los controles¹⁴. En otros estudios se habla de que el volumen cerebral total es un 5% más pequeño en niños con TDAH que en grupos controles¹⁵.

Todo estos descubrimientos permitirían atribuir un papel importante en el TDAH, principalmente, a los circuitos frontoestriatales, sin embargo, teorías más recientes abogan por una alteración más difusa, implicando regiones frontales, ganglios basales y vermis cerebeloso. El nexa que condicionaría la participación de múltiples regiones posiblemente sería una alteración en la conectividad, tal como parece demostrar un estudio mediante RMf en adultos, donde se pone en evidencia una débil conexión en circuitos de largo alcance entre la región cingulada anterior y sus componentes posteriores (precuña y cingulado posterior), así como entre dichos componentes posteriores y parte del lóbulo parietal inferior izquierdo, por un lado, y zonas dorsales y ventrales de la CPF media, por otro. (ver figura 1)

Estudios comparativos, neuroanatómicos y neurofuncionales, entre TDAH y procesos comórbidos, han mostrado alteraciones compartidas entre ellos¹⁶. En el autismo, al igual que en el TDAH, se ha identificado un menor tamaño en el cuerpo calloso. Por otro lado, estudios con neuroimagen funcional han mostrado en el autismo una baja activación frontal y parietal, algo que suele estar presente también en el caso de pacientes diagnosticados con TDAH¹⁷.

Aunque el desarrollo de las técnicas de neuroimagen en el diagnóstico del TDAH es prometedor, tanto en lo referente a las técnicas estructurales como a las funcionales, existe una gran controversia acerca de su utilidad diagnóstica o terapéutica en este trastorno. Se desconoce cómo llegar a integrar estas nuevas técnicas en un diagnóstico y tratamiento que se basa fundamentalmente en las manifestaciones clínicas. Actualmente, la neuroimagen no está indicada en la práctica clínica habitual como elemento diagnóstico del TDAH, salvo para descartar ciertos trastornos médicos y

neurológicos que pudieran ser confundidos con el TDAH, o presentarse junto a éste de manera comórbida.

En los prometedores avances que se han venido realizando en la comprensión de la fisiopatología del TDAH y de los mecanismos de acción de los fármacos utilizados en su tratamiento, ninguna de las modalidades de imagen ha sido validada en la bibliografía como un método aprobado para distinguir adecuadamente sujetos con TDAH de controles, así como tampoco sujetos con TDAH de aquellos con otras comorbilidades neurológicas o psiquiátricas, ni para discriminar los diferentes subtipos de TDAH, ni tampoco para evaluar mediante ésta técnica la respuesta terapéutica al tratamiento¹⁸.

Figura 1. Regiones del encéfalo presuntamente involucradas en el TDAH

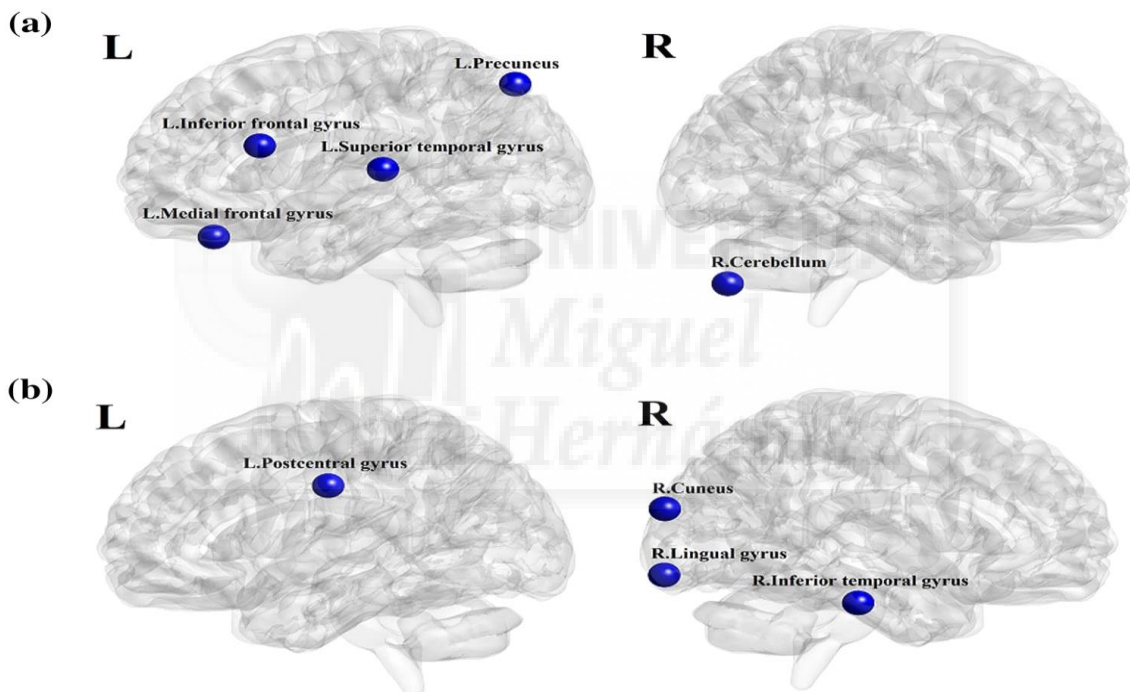


Fig. 1: Regiones del encéfalo que mostraron diferencias significativas frente al grupo control en el grado de ejecución de tareas y control de impulsos para (a) penitencia de juego y (b) tareas emocionales.

4.5. Electrofisiología

En un artículo de revisión sobre literatura publicada entre 2002 y 2012 en el campo de la neurofisiología, con respecto a los potenciales relacionados a eventos (ERP, por sus siglas en inglés); se analizó la respuesta de funciones cerebrales en niños y adolescentes con TDAH, enfocándose en los dominios de atención, control inhibitorio, resultados sobre el test de seguimiento continuo

de Conners (Conners Continuous Performance Test; CPT) e interacciones sobre el potencial energético/ERPs¹⁹.

Como resultados se obtuvieron, que en la evaluación sobre dominios de atención, en tareas de atención selectiva, los niños con TDAH-C, mostraron positividad de selección frontal atenuada que indica un problema en la selección entre estímulos visuales basados en características de superficies salientes, así como un objetivo de ondas P3b diferente, que indica problemas con la selección basada en información semántica más compleja¹⁹. En las tareas del CPT, se reportó un incremento en la señal N1 y un descenso en las señales P3a/P3b, que se interpreta como una orientación inicial demasiado fuerte hacia ese tipo de señales y los subsiguientes problemas con la asignación de recursos de atención, respectivamente. Los niños con TDAH-C, mostraron diferencias en señal P3, indicativo de problemas con la orientación de señalización, y posteriores diferencias en la contingencia de variación negativa (CNV, por sus siglas en inglés) que indican una preparación ineficaz para el próximo estímulo, efectos que no estaban presentes para el trastorno oposicionista desafiante²⁰ (TOD). Las señales a estímulos P3a y P3b reducidas indicaron un deterioro persistente en la orientación de la atención y la asignación de recursos²¹.

Empleando el ERP de amplitud/latencia y los datos de rendimiento de tareas audibles excéntricas, se logró clasificar el TDAH (ambos subtipos principales) frente a controles sanos con un 73% de precisión en niños; los parámetros que más contribuyeron a la clasificación fueron: el tiempo de reacción al pulsar el botón, latencia N1, P2 y P3 a estímulos estándar, y la amplitud de P3 al estímulo estándar y objetivo. La precisión fue menor en adolescentes (59%), siendo los parámetros amplitud y latencia de P3 a los estímulos objetivo y estándar los que más contribuyeron a la clasificación²².

En lo que respecta a procesos emocionales, se analizó la respuesta de los sujetos al ver caras que mostraron distintas emociones; una amplia muestra de individuos de todos los rangos de edad con TDAH diagnosticado, mostraron actividad reducida en P120 occipital, lo que indica un deterioro del análisis emocional perceptivo temprano, con diferencias de flujo en N170 relacionadas con la codificación de la entrada emocional, y una reducción en P300 que indica problemas con el procesamiento contextual¹⁹.

A tenor de los conocimientos actuales expuestos anteriormente sobre patrones neurofisiológicos, el desarrollo de la tecnología digital y las últimas investigaciones en estos campos, se hace evidente la necesidad de encontrar la utilidad de una herramienta para detectar y diagnosticar el TDAH basándose en estos principios y conocimientos. Esta herramienta de utilidad podría ser el electroencefalograma (EEG). A raíz de los trabajos publicados en los que se considera la existencia de un EEG anormal en personas diagnosticadas de TDAH²³, crece el interés por identificar el perfil electroencefalográfico específico del trastorno. En varios trabajos se considera que los sujetos afectados por el TDAH tienden a mostrar un patrón alterado en las ondas beta-theta, mostrando en el registro excesiva actividad lenta en las regiones centrales y frontales del cerebro, del mismo modo que se muestran amplitudes de onda alpha más altas en la en la parte frontal del cerebro, cuando se suelen dar amplitudes más altas en la parte posterior que en la frontal en individuos sanos. Frecuentemente se encuentra en estos pacientes la extensión de la banda beta de la parte anterior de un hemisferio hacia la parte anterior del otro hemisferio²⁴.

En un estudio llevado a cabo por Monastra et al.²⁵, se halló que la ratio theta-beta produce una sensibilidad de 86-90% y una especificidad de 94-98% para discriminar casos de TDAH frente a población sin TDAH, esto se sustenta en la teoría de que la ratio theta-beta elevada es común en niños diagnosticados de TDAH.

Por estos motivos, y debido a que se ha establecido suficiente evidencia en torno a las posibilidades del EEG para ser aplicado como dispositivo capaz de servir de ayuda cuando se utiliza como parte de un examen médico y psicológico completo, fue aprobado²⁶ en el año 2013 por la *Food and Drug Administration* (FDA) como herramienta válida, bien para ayudar a confirmar un diagnóstico de TDAH en población comprendida entre los 6 y los 17 años de edad, o bien para evidenciar que es necesario solicitar otras pruebas de diagnóstico adicionales para confirmar el diagnóstico de TDAH. Además, el EEG puede ser un instrumento eficaz para diferenciar el trastorno de otras condiciones médicas o comportamientos disruptivos con características similares al TDAH.

5. Etiología

Existe evidencia suficiente en la actualidad, si se atiende a los estudios publicados sobre el tema, como para pensar que el origen del TDAH es neurofisiológico y genético y no se sustenta por factores sociales. El TDAH no parece ser un problema derivado de una mala educación, ni debido a una mala crianza²⁷⁻²⁹. El hallazgo de una influencia social significativa en el TDAH es incierto y puede provenir de fuentes poco validadas, por tanto, el TDAH a priori no se justifica en la actualidad solo por factores sociales medioambientales, sino que los factores neurofisiológicos y genéticos se piensa que cumplen un rol fundamental en el origen y expresión del trastorno²⁹.

5.1. Estilo de vida y complicaciones perinatales

Las complicaciones durante el embarazo y el parto, y los malos hábitos de vida de la madre durante la gestación, están asociados de forma significativa a la presencia del TDAH en su descendencia, especialmente presentes se muestran el mal hábito de fumar y el consumo de bebidas alcohólicas, también hay estudios que muestran posibles niveles altos de fenilalanina en la madre gestante como factor de riesgo y se posulta además el estrés y la ansiedad durante el embarazo como situaciones que pueden tener correlación con la aparición del trastorno²⁹. El TDAH fue diagnosticado en mayor proporción en niños y niñas cuyas madres o padres fueron dependientes del alcohol, en aquellas madres que consumieron alcohol durante el embarazo, en neonatos con bajo peso y en madres con un estado de salud deficiente durante el embarazo³⁰.

Varios estudios observacionales arrojaron diferencias significativas en el perfil de las complicaciones durante el embarazo, durante el trabajo de parto y en la etapa neonatal en niños con TDAH en comparación con sus hermanos no afectados; los pacientes con TDAH tiene un nivel incrementado de complicaciones durante su gestación como: toxemia, eclampsia, sufrimiento

fetal, duración excesiva del parto, bajo peso al nacer y hemorragia previa al parto³⁰. Estos hechos han mostrado ser en ocasiones determinantes para el desarrollo del trastorno.

5.2. Origen neurobioquímico

5.2.1. Teoría dopaminérgica

Los defensores de la teoría dopaminérgica señalan que la dopamina (DA) juega un papel clave en la patología del TDAH, debido al rol principal que ejerce este neurotransmisor en la modulación del input excitatorio desde los sistemas mesolímbico y mesocortical hacia las neuronas de la CPF, implicadas en las vías de transmisión desde el área ventral tegmental (AVT) hasta el núcleo accumbens y del AVT hasta la CPF respectivamente. Esta corriente que explica que el origen del TDAH es debido a un defecto en la neurobioquímica dopaminérgica-noradrenérgica, parte de dos modelos complementarios interconectados basados en la desregulación de la interacción neuronal mediada por las rutas de actividad fronto-cortical noradrenérgica inhibitoria sobre las estructuras dopaminérgicas del cuerpo estriado y los circuitos ascendentes del sistema límbico³¹. La falta de inhibición del lóbulo frontal sobre la corteza motora conduce a síntomas de hiperactividad. Las deficiencias en la función de inhibición del lóbulo frontal sobre la amígdala conducen a los síntomas de impulsividad³².

El origen del TDAH puede explicarse entonces, a partir de esta teoría mayoritariamente compartida entre los expertos, como consecuencia de una mala regulación de las redes del cerebro a gran escala, debido a un defecto en el desarrollo de conexiones neuronales dependientes de DA y noradrenalina (NA). Esta red comprende un conjunto de áreas cerebrales que siguen activas incluso cuando el individuo no está enfocado en ninguna tarea concreta o se encuentra en estado de reposo, se aduce por lo tanto a una supuesta supresión inadecuada de la actividad de la red predeterminada por el sistema de tareas activas, lo cual conduce de forma inequívoca a la ineficacia de facto en las funciones neurobioquímicas de los neurotransmisores presuntamente implicados, DA y NA.

En un estudio de gran relevancia llamado *Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway* llevado a cabo por Volkow et al.³³ en 2010, se investigó sobre la vía dopaminérgica del mesoaccumbens, que proyecta desde el área tegmental ventral en mesencéfalo hasta el núcleo accumbens en el estriado ventral, y se llegó a la conclusión de que esta vía está implicada críticamente en la recompensa y la motivación y puede ser determinante en los síntomas de desmotivación presentes en pacientes con TDAH. Para este estudio se empleó la PET y se mostró una disponibilidad inferior a la normal de los receptores D2 y D3 de DA medidos con la molécula marcada [11C]raclopride y también una menor disponibilidad de las moléculas transportadoras de DA (DAT), medido con [11C]cocaína en el mesencéfalo y en el núcleo accumbens en participantes naïves diagnosticados con TDAH en comparación con el grupo control TDAH negativo.

Esta teoría es aceptada por la mayoría de miembros de la comunidad científica, no obstante, no está exenta de detractores fuera y dentro del campo sanitario, como es el caso de Marino Pérez Álvarez, especialista en Psicología Clínica y coautor del libro *Volviendo a la normalidad*, quien concedió una entrevista en los medios titulada *Los que respaldan el Déficit de Atención tienen intereses con las farmacéuticas*, en ella declaró que: “Los estudios en los que aparecen esos correlatos neurobiológicos asociados al TDAH son más defectuosos que aquellos en los que no aparecen evidencias de estos datos en términos metodológicos. Y por último, y no menos importante, en la inmensa mayoría, por no decir en el 100% de los estudios que muestran alguna evidencia neurobiológica, sus autores tienen conflictos de intereses con relación a la industria farmacéutica que financia esos estudios”³³.

En el libro *Volviendo a la normalidad*, Marino Pérez asegura, siguiendo la línea del periodista norteamericano Robert Whitaker, que el metilfenidato es un psicoestimulante peligroso y que las anfetaminas hace tiempo que se prohibieron porque se consideraron una droga de abuso con un efecto marcadamente nocivo para la salud, por lo que asegura que la supuesta mejoría que impresiona a padres y profesores al iniciar la medicación con psicoestimulantes puede que sea “una forma de atontamiento de los niños”, ya

que según este autor los psicoestimulantes no han demostrado eficacia en la mejora del rendimiento académico, ni en la disminución de los síntomas del TDAH a largo plazo³⁴.

La que se podría denominar ‘teoría de la conspiración de la industria farmacéutica’ a la que hace alusión Pérez, se basa en los trabajos previos publicados por Langberg et al.³⁵, donde se llega a la conclusión de que: “El uso de esta medicación suele producir mejoría a corto plazo en el ‘mal comportamiento’ de niños que podríamos describir como ‘molestos’ para padres o educadores, dado que los niños medicados para el TDAH obedecen y cumplen mejor con los requerimientos del maestro o profesor y alteran menos la clase, lo que se traduce en mejores valoraciones de síntomas de TDAH por parte de padres y maestros”.

Debido al componente tan subjetivo y emocional de la observación que se ha de valorar, Langberg et al. en su estudio llegan a la conclusión de que es preferible desconfiar de los resultados obtenidos sobre las supuestas ‘mejorías’ de este tipo de evaluaciones a nivel doméstico y escolar, además de cuestionar sistemáticamente la evidencia hallada en la inmensidad de estudios realizados sobre la farmacoterapia con psicoestimulantes, por estar financiados y –por lo tanto, según los seguidores de esta teoría- manipulados sus resultados por parte de las corporaciones farmacéuticas, las cuales producen los fármacos empleados para el tratamiento del TDAH³⁵.

5.2.2. Teoría de la ubiquitina

Por otro lado, existe otra teoría neurobioquímica basada en distintos estudios que sugieren la implicación de la maquinaria de ubiquitinación en el TDAH, en la línea de informes previos que muestran la evidencia de la asociación entre los genes de la familia ubiquitina y el autismo, el trastorno bipolar o la discapacidad intelectual³⁶.

El FBXO33 es un miembro de la familia de proteínas F-box que actúa como un componente de reconocimiento de sustrato de un complejo proteína-ubiquitina-ligasa implicado en la orientación de sustratos para la degradación proteosomal. El FBXO33 tiene expresión embrionaria y en la etapa adulta en una amplia gama de tejidos neuronales. La disminución de niveles de esta

proteína se ha asociado previamente con desórdenes del espectro autista en amplios estudios llevados a cabo. Aunque se sabe que la vía ubiquitina-proteosoma modula tanto la actividad sináptica, como la liberación de neurotransmisores y el reciclado de vesículas sinápticas, el mecanismo exacto por el cual FBXO33 contribuye al TDAH queda actualmente por dilucidar³⁶.

Un estudio de expresión génica sugiere que la disminución de los niveles de FBXO33 puede favorecer la vulnerabilidad del sujeto ante el TDAH, este hecho también se encuentra vinculado con la regulación negativa de los genes relacionados en el ciclo de la ubiquitina identificados mediante biopsia en el cerebro post-mortem de pacientes con trastorno bipolar diagnosticado³⁷.

5.2.3. Teoría de la disrupción endocrina

Respecto a la exposición durante la gestación a ciertos agentes plásticos, que se relacionan con una actividad nociva en el organismo llamada disrupción endocrina, encontramos varios estudios que revelaron niveles más altos de metabolitos de moléculas que actúan como disruptores endocrinos en la orina de niños afectados por el TDAH tipo Combinado (TDAH-C) y TDAH tipo Hiperactivo (TDAH-H) en comparación con los niños con desarrollo normal^{38,39}.

En un estudio se detectaron concentraciones de nueve metabolitos del ftalato en la orina de mujeres embarazadas, que demostraban altos niveles de exposición a estas sustancias, que posteriormente tuvieron hijos con TDAH⁴⁰. Los ftalatos pertenecen al grupo de sustancias químicas llamadas modificadores del género sexual, que hace que los machos de muchas especies se vuelvan más femeninos. Asimismo, estos químicos están relacionados con enfermedades crónicas como alergias, asma y autismo, y pueden causar inflamación en niños que se encuentran en una situación de riesgo.

Varias diferencias neurológicas y de comportamiento también se observaron en estos estudios, como anomalías del grosor cortical del cerebro y mayores tasas de trastornos externalizantes. Curiosamente, los niveles más altos de metabolitos de ftalato se asociaron con el TDAH-C y

TDAH-H, pero no se encontraron elevados, sin embargo, en niños con TDAH de tipo inatento (TDAH-I)³⁹.

Con respecto a la toxicidad de los ftalatos y su relación con trastornos del neurodesarrollo, en diversos estudios con animales, tras la exposición a estos disruptores endocrinos, se observó que los ftalatos eran capaces de inducir alteraciones hormonales y alteraciones del neurodesarrollo, con síntomas de hiperactividad muy similares al TDAH humano. Los estudios en animales han encontrado una correlación directa entre la exposición a productos químicos industriales como ftalatos y bisfenol A, y el desarrollo de sintomatología similar a la típicamente humana asociada a trastornos neurológicos como el TDAH y el autismo⁴⁰.

Al igual que los ftalatos, el bisfenol A (BPA) es común en los envases de alimentos y otros productos hechos de material plástico. Este producto químico ha recibido la atención de los medios debido a su correlación con la disfunción de insulina y sus ligeros efectos estrogénicos que pueden influir en el desarrollo intrauterino y fetal⁴¹. Se ha descubierto que el BPA influye directamente en el sistema dopaminérgico durante el desarrollo temprano, lo cual es especialmente relevante para el TDAH y otros trastornos marcados por la conducta de tipo impulsiva. Del mismo modo que con los ftalatos, en estudios en ratas gestantes expuestas a BPA se encontraron mutaciones y anomalías en su descendencia; específicamente, una menor plasticidad sináptica y una desinhibición del sistema GABAérgico, lo cual conduce a una mayor respuesta dopaminérgica⁴¹. Traducido a los síntomas, significa que se dan tasas mucho más altas de comportamientos hiperactivos en la prole de ratas expuestas que en la prole de las no expuestas al BPA, este hecho incluso se ha observado en animales que fueron expuestos a concentraciones muy bajas de estos disruptores endocrinos⁴².

6. Tratamiento

El tratamiento del TDAH requiere un abordaje multimodal, que combine de la mejor manera intervenciones psicosociales e intervenciones médicas. Las intervenciones psicosociales eficaces son que se centran en el entorno social del niño o el adulto, se intenta que esta parte fundamental del abordaje terapéutico la desarrolle la terapia cognitivo conductual. Entre las intervenciones médicas, la terapia farmacológica con los psicoestimulantes metilfenidato (MPH) y lisdexanfetamina (LDX) es la más empleada actualmente y la que cuenta con mejores datos de eficacia frente a las otras alternativas farmacológicas no-estimulantes para el TDAH, la atomoxetina (ATX), la guanfacina (GFC) y la clonidina (CLN)

En un elevado número de ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego, resumidos en varios metaanálisis, realizados sobre niños, adolescentes y adultos; se han arrojado datos de consistencia suficiente como para llegar a la conclusión de que los diferentes tipos de drogas psicoestimulantes demuestran ser más eficaces que el placebo, al menos en el corto plazo, para tratar los síntomas centrales del TDAH, mostrando a la vez ser superiores al resto de alternativas terapéuticas no estimulantes y con evidencia en torno a los efectos positivos sobre estructuras y actividad cerebral en el tratamiento a largo plazo con MPH y LDX. Siendo medida comparativa de la eficacia del tratamiento el resultado positivo con respecto a la mejora de varios indicadores de parámetros específicos del trastorno ponderados como tamaño de efecto del fármaco frente a placebo en pruebas de función ejecutiva y efectos positivos sobre estructura y actividad cerebral en pruebas de neuroimagen, esto será tratado a lo largo de esta sección.

Sin embargo, en algunas revisiones publicadas recientemente se ha cuestionado la calidad de la evidencia encontrada a partir de los datos de estos ensayos clínicos⁴³, en contraste con un examen anterior realizado por el Instituto para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE), donde evaluaron la calidad de la evidencia como alta⁴⁴.

Con respecto a la terapia con fármacos indicados para el tratamiento del TDAH en España, existe actualmente autorización de comercialización para cuatro principios activos; dos del grupo de los psicoestimulantes, que actúan como simpaticomiméticos y agonistas dopaminérgicos; y un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y un simpaticolítico de acción indirecta considerados no estimulantes. Se trata de las sales de MPH y LDX, y de los fármacos ATX y GFC respectivamente. Como farmacoterapia alternativa, se emplean *off label* (o fuera de indicación) varias clases de antidepresivos: tricíclicos, IMAOs, reboxetina y bupropión; un agente adrenérgico selectivo sobre receptores α_{2A} con actividad simpaticolítica indirecta, la clonidina; y un agente psicoanaléptico con actividad agonista dopaminérgica y simpaticomimética de acción central, se trata del modafinilo.

6.1. Tratamiento farmacológico

6.1.1. Metilfenidato

Grupo farmacoterapéutico: Psicoestimulantes, agentes usados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y nootrópicos: simpaticomiméticos de acción central: metilfenidato. Código ATC. N06B A04.

El clorhidrato o hidrocloreuro de metilfenidato es un estimulante débil del sistema nervioso central (SNC) con efectos más destacados sobre las actividades mentales que sobre las motoras. Su mecanismo de acción no se conoce completamente, pero se estima, debido a su estructura y actividad biológica, que se trata de un agonista dopaminérgico-noradrenérgico que al parecer bloquea la recaptación de NA y DA en la neurona presináptica e incrementa la liberación de estas monoaminas en la brecha o espacio sináptico. El MPH es una mezcla racémica constituida por los dos enantiómeros dextrógiro y levógiro (d-MPH y l-MPH, respectivamente).

El mecanismo por el cual el MPH ejerce sus efectos a nivel cognitivo y comportamental en niños no está claramente establecido, tampoco hay evidencia concluyente que demuestre cómo estos efectos están relacionados con su actividad sobre el sistema nervioso central⁴⁴, por lo que su uso

ampliamente establecido desde su aprobación como tratamiento del TDAH en los 60's es más empírico que científico-analítico.

Atendiendo a la información de la ficha técnica de una de las presentaciones comercializadas más empleadas en España, "*RUBIFEN® 10 mg COMPRIMIDOS*"; se dice que el metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH en niños a partir de 6 años cuando otras medidas por sí solas han demostrado ser insuficientes⁴⁴. En ella se dice además, que antes de prescribir el MPH, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco; la medicación concomitante, los trastornos o síntomas comórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento, deben estar documentados en la historia clínica completa antes de iniciarse el tratamiento⁴⁵.

También se advierte en la ficha técnica sobre el empleo a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes, se dice que su seguridad y eficacia a largo plazo no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con MPH no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con MPH generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar MPH durante períodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que el tratamiento con MPH se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente⁴⁵.

El MPH es sin duda, año tras año, el psicoestimulante más frecuentemente prescrito para tratar el TDAH desde que se tienen registros hasta la fecha. Está indicado como primera línea de tratamiento en el TDAH y, además de tener indicación aprobada para el tratamiento del TDAH, se usa *off label* para tratar la narcolepsia y el síndrome de taquicardia ortostática; también se emplea para tratar casos resistentes de fatiga crónica ideopática y algunos

tipos de depresión refractaria al tratamiento habitual con antidepresivos. Debido a su estructura química de tipo fenilpiperidina, actúa aumentando la concentración extracelular disponible de DA y NA en el cerebro, elevando los niveles de estos neurotransmisores a través de la inhibición de la recaptación de los respectivos transportadores de estas monoaminas a nivel de cuerpo estriado y CPF. El MPH comparte, además de similitudes de estructura química con las anfetaminas, mecanismo de acción -de tipo inhibidor de la recaptación de monoaminas- con otras drogas de abuso como la cocaína, no obstante su actividad biológica y efectos terapéuticos observados son considerablemente distintos⁴⁶.

Con respecto a los datos de eficacia publicados, en un estudio se analizó la respuesta comparada al tratamiento con MPH por tipo de formulación (liberación modificada o no) y edad; las posibles interacciones existentes entre edad y dosis, y los resultados obtenidos en pacientes naïves frente a los ya tratados; todos los resultados revelaron inconsistencia de asociación entre estas variables y los efectos en la inhibición de respuesta, memoria de trabajo y atención sostenida sobre los pacientes tratados⁴⁷. Por lo tanto se considera que la efectividad de las distintas formulaciones de MPH es equivalente y que el tratamiento tiene eficacia similar para tratar a niños o adultos, de cualquier edad, tanto si se trata de un nuevo tratamiento (naïve) como si ya se había estado tratado con MPH⁴⁷.

Existen en la actualidad 27 presentaciones del principio activo metilfenidato autorizadas para ser comercializadas en España, hay tres formas farmacéuticas y varias concentraciones disponibles. Están comercializadas presentaciones que van desde los 5mg hasta los 54mg de clorhidrato de metilfenidato por unidad y se puede encontrar en forma de cápsulas duras de liberación modificada, comprimidos o comprimidos de liberación prolongada (sistema osmótico de liberación oral, o simplemente "OROS").

6.1.2. Lisdexanfetamina

Grupo farmacoterapéutico: Agentes simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06 BA12.

El componente farmacológicamente activo de la LDX es el (2S)-2,6-diamina-N-[(1S)-1-metil-2-feniletilil]hexanamida dimetanosulfonato. En España este fármaco está comercializado en exclusiva por la compañía *Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.* con el nombre comercial de Elvanse®, el fármaco se encuentra disponible en 3 presentaciones con concentraciones de 30, 50 y 70 mg por unidad (cápsula dura).

La lisdexanfetamina (LDX) es el profármaco de la dextroanfetamina, la unión al aminoácido lisina es lo que lo transforma en farmacológicamente inactivo. Cuando se separa el residuo de lisina se libera la dextroanfetamina que es la forma biológicamente activa del fármaco. Tras la administración oral, la lisdexanfetamina se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y se hidroliza mayoritariamente a través de los eritrocitos. La disponibilidad de la forma activa viene dada por la capacidad de saturación de las hidrolasas eritrocitarias, la LDX no se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450⁴⁸.

Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas no catecolaminas con actividad estimulante del sistema nervioso central. El mecanismo de acción terapéutico de la anfetamina en el TDAH no se conoce totalmente, sin embargo es sabido que actúa en el SNC como potente agonista dopaminérgico-noradrenérgico y al parecer su actividad biológica se debe a su capacidad de bloquear la recaptación de NA y DA en la neurona presináptica y aumentar la liberación de estas monoaminas en el espacio sináptico⁴⁹, sería por lo tanto muy similar al mecanismo de acción predicho para el MPH.

En la ficha técnica de su presentación *ELVANSE® 30 mg CAPSULAS DURAS* dice que la LDX está indicada como parte de un programa de tratamiento integral para el TDAH en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con MPH se considere clínicamente inadecuada. Elvanse® no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de utilizar el medicamento debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño, en relación con su edad y el potencial de abuso, de mal uso o de uso ilícito⁴⁹.

Los resultados también fueron significativamente superiores para Elvanse® en comparación con el placebo cuando se evaluaron los

componentes individuales de los criterios de respuesta. Además, las puntuaciones medias para los síntomas del TDAH tras la interrupción del tratamiento no excedieron las puntuaciones basales previas al tratamiento, lo cual indica que no hubo efecto rebote. Elvanse® también mostró una mejoría significativa en los logros académicos de los niños, según las estimaciones del instrumento para medir la calidad de vida relativa a la salud (HealthRelated Quality of Life) y la sección de logros del informe de los padres sobre el perfil de salud y enfermedad infantil⁴⁹.

En ensayos clínicos controlados aleatorizados frente a placebo, la LDX mostró datos estadísticamente significativos favorables sobre su eficacia y una duración prolongada de su acción farmacológica, de forma consistente con respecto a los datos hallados en ensayos clínicos sobre evaluación de otros estimulantes anfetamínicos -como fueron la mezcla de sales de d(dex)-anfetamina de acción prolongada- con posología de dosis única diaria. Además, en estudios sobre la potencialidad de abuso de la LDX se obtuvieron puntuaciones inferiores referidas a abuso y uso ilícito en comparación con dosis equipotentes de d-anfetamina de liberación inmediata^{50,51}.

6.1.3. Efecto neurofisiológico de la terapia con psicoestimulantes

En un ensayo clínico de seis semanas de duración donde se comparaba la medicación estimulante frente a placebo, se detectó un aumento de la actividad en la corteza cingulada anterior (CCA) dorsal, la CPF dorsolateral, las cortezas premotora y parietal, el caudado, el tálamo y el cerebelo en el trabajo de inhibición de respuesta en pacientes que recibían MPH frente a controles⁵². En otros análisis de metarregresión basado en estudios de RMf sobre atención e inhibición, se halló que la administración a largo plazo de psicoestimulantes (entre seis meses y tres años) estaba asociada con la normalización de la actividad del caudado derecho durante tareas que exigían atención y de la actividad de la CPF dorsolateral derecha durante tareas de *timing* (consiste en organizar una serie de tareas o acciones dentro de un marco de tiempo concreto). En un estudio donde se analizó los resultados de varios metaanálisis se llegó a la conclusión de que el tratamiento a corto y a largo plazo con

psicoestimulantes comporta la estimulación de dos áreas alteradas clave en el TDAH: la corteza frontal inferior derecha y los ganglios basales⁵³.

En dos análisis de metarregresión se analizaron una serie de estudios con morfometría vóxel en los que se trató de conocer qué efectos tenía sobre el cerebro de los pacientes con TDAH la medicación a largo plazo con psicoestimulantes. En ambos estudios los resultados fueron coincidentes, en ellos se halló evidencia de que la terapia con psicoestimulantes a largo plazo comportaba un mayor volumen de los ganglios basales en pacientes con TDAH tratados con respecto a los no tratados⁵⁴. Estudios de RM apuntan también a que la medicación estimulante podría ejercer un efecto neuroprotector en la estructura y función del cerebro⁵⁵.

En cambio, los estudios que han investigado los efectos neurobioquímicos de adaptación del cerebro de los pacientes con TDAH al tratamiento a largo plazo no han aportado indicios tan positivos sobre la terapia psicoestimulante. En un metaanálisis de estudios de PET, llamado *Adult Attention Deficit–Hyperactivity Disorder* publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2013, llevado a cabo por Volkow et al.⁵⁶ y centrado en pacientes adultos con TDAH; se puso de manifiesto que el tratamiento prolongado con psicoestimulantes estaba asociado con niveles anormalmente altos de DAT – implicados en la recaptación- en el estriado, siendo menores en los pacientes naïve respecto a los controles sanos, lo cual sugiere que sea posible la adaptación neurofisiológica en pacientes en terapia con psicoestimulantes, de modo que existe la posibilidad de una autoregulación a la baja de los transportadores DAT en ausencia de ésta, y por ende, una sobreexpresión de estos transportadores cuando se administran fármacos agonistas dopaminérgicos como son los psicoestimulantes. También en el mismo estudio, se halló que para cualquier nivel dado de los transportadores de dopamina en el cerebro, los pacientes adultos diagnosticados con TDAH experimentan niveles mucho más altos de falta de atención en comparación con los sujetos control⁵⁶.

Por lo tanto, a tenor de los resultados publicados en la bibliografía sobre las vías dopaminérgicas se sugiere, en la línea de los descubrimientos publicados por la misma Dra. Volkow en su artículo escrito en 2010³³, que los

niveles del DAT por sí solos no pueden dar cuenta de la gravedad de los síntomas de falta de atención en el TDAH, de tal manera quedarían reevaluadas y revalidadas las afirmaciones anteriormente vertidas por Gene-Jack Wang en su artículo *Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD: Clinical Implications* publicado en 2009 y del que es coautor junto a la Dra. Volkow: “Está claro a partir de estos resultados que las medidas clínicas de los transportadores de dopamina no se deben utilizar como base para un diagnóstico de TDAH”⁵⁷. Estos estudios pueden dar consistencia a la idea de que como los sujetos con TDAH liberan menos dopamina en las neuronas dopaminérgicas, se inicia en ellos una vía de neuroadaptación que puede terminar con niveles más bajos de transportadores de DA como resultado de la regulación a la baja -es decir que para compensar los niveles bajos de dopamina, se reduce el número de proteínas transportadoras implicadas en su recaptación. Estos descubrimientos pueden ser claves para dar sentido al hallazgo que se obtuvo en el posterior estudio publicado por la misma Dra. Volkow³³ donde sujetos de control, con mayores niveles basales de dopamina, tuvieron puntuaciones más bajas en pruebas de atención en comparación con sujetos con TDAH con niveles basales bajos de DAT.

6.1.4. Potencial de abuso de fármacos psicoestimulantes

Es bien conocido, dentro y fuera del ámbito científico-sanitario, que cuando se habla de anfetaminas (LDX) o análogos estructuralmente relacionados (MPH) empleados como estimulantes del SNC, nos encontramos delante de fármacos de elevada potencia psicoanaléptica y por lo tanto con un potencial implícito de uso ilícito (o lúdico-recreativo), lo que lleva aparejado, además de dependencia y mal uso, un gran número de efectos indeseables que en ocasiones no supera el posible beneficio atribuible a su acción terapéutica. Es por ello que su empleo en terapéutica debe estar motivadamente justificado y debe ser sistemáticamente monitorizado por los profesionales sanitarios para alertar sobre posibles problemas relacionados con el uso del medicamento (PRM) y tratar de evitar un resultado negativo de la medicación (RNM).

A pesar de que se estima que el 70% de los pacientes responden de forma positiva al tratamiento psicoestimulante, debido a que estos compuestos

son considerados también drogas de uso recreativo o abuso, incluidas en la Lista II del Anexo del informe estadístico anual sobre las sustancias sicotrópicas (formulario P) Lista Verde (27ª edición, 2016) elaborado por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (de conformidad con el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971), cuestiones como el uso ilícito o mal uso de estos compuestos por parte del paciente con TDAH deberían ser valoradas antes de iniciar el tratamiento. Debido a que existe este riesgo potencial de abuso y dependencia, algunos médicos y pacientes muestran reticencias a la hora de prescribir o adherirse al tratamiento psicoestimulante, para evitar este efecto en la medida de lo posible, se vienen desarrollando estudios de tecnología farmacéutica con agentes que permiten la acción prolongada del fármaco, retrasando la liberación del principio activo estimulante en el tracto gastrointestinal de forma mecánica, con ello se consigue, además de mejorar la adherencia a través de una pauta posológica única, reducir el estigma asociado a la toma de la medicación durante la jornada en la escuela o lugar de trabajo⁵⁸.

6.1.5. Fármacos no-psicoestimulantes

A diferencia de los psicoestimulantes, que tienen efecto inmediato sobre parámetros cognitivos, los fármacos no-psicoestimulantes puede tardar de 4 a 6 semanas en mostrar algún efecto sobre la mejora de resultados en pruebas de función ejecutiva en pacientes con TDAH. Hablaremos de 4 fármacos:

- **Atomoxetina:** Es un inhibidor potente y altamente selectivo del transportador presináptico de la NA. Actúa inhibiendo el transporte de este neurotransmisor a nivel presináptico y pertenece a la familia de las aminas simpaticomiméticas. Está indicada para el tratamiento de los desórdenes conductuales como hiperactividad nerviosa o los síndromes disatencionales asociados al TDAH, en niños, adolescentes y adultos. La atomoxetina integra el grupo farmacológico de los no-estimulantes para el tratamiento del TDAH cuyo perfil es novedoso y difícil de categorizar, a la que se atribuyen propiedades activantes selectivas sobre las funciones ejecutivas y la cognición, debido a sus efectos nootrópicos. Se trata de una molécula que ha demostrado potenciar los mecanismos inhibitorios implicados en el control de las conductas impulsivas⁵⁹.

- **Guanfacina:** Es un fármaco simpaticolítico utilizado en el TDAH, en trastornos de ansiedad e hipertensión, se trata de un agonista selectivo del receptor α -2A adrenérgico. Estos receptores se concentran en gran medida en la CPF y el locus coeruleus, con el potencial de mejora de la atención resultante de la interacción con los receptores en la CPF. Se sabe que la guanfacina disminuye la presión arterial tanto sistólica como diastólica al activar los autorreceptores α -2A de las neuronas dependientes de NA del sistema nervioso central, lo que se traduce en una disminución del flujo de salida simpático periférico y, por lo tanto, una reducción del tono simpático periférico⁶⁰.

- **Clonidina:** Al igual que la GFC, es un fármaco agonista α -2A selectivo prescrito históricamente como agente antihipertensivo, se trata de fármacos simpaticolíticos presinápticos o de acción indirecta. Se le han encontrado varios usos off label incluyendo el tratamiento de algunos tipos de dolor neuropático, destoxificación de opioides, hiperhidrosis del sueño y para contrarrestar los efectos secundarios de psicoestimulantes como el MPH o la LDX en pacientes con TDAH⁶¹.

- **Modafinilo:** El mecanismo de acción del modafinilo es desconocido aunque comparte algunas de sus propiedades con la anfetamina y el metilfenidato, aunque a diferencia de la anfetamina y otros estimulantes del sistema nervioso central, la actividad del modafinilo no se debe a interacciones con el sistema dopaminérgico o simpaticomimético. Tiene indicación terapéutica como tratamiento de la somnolencia asociada a narcolepsia, además de esto, se emplea off label para tratar el TDAH, depresión, dependencia a opioides y cocaína, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y fatiga relacionada a enfermedades, así como a la fatiga producto de efectos secundarios de otros medicamentos⁶².

6.2. Tratamiento no-farmacológico

La Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) surgió de la unión de la “terapia cognitiva”, desarrollada en los 60’s por Beck y Ellis, y la “terapia conductual”, desarrollada por Skinner et al. Beck y Ellis postulaban que todos tenemos

pensamientos automáticos que aparecen inmediatamente como respuesta a un acontecimiento, situación o estímulo; estos pueden ser positivos o negativos. Estos pensamientos negativos suelen basarse en creencias irracionales o distorsiones cognitivas, algunos ejemplos de ello serían: el pensamiento 'todo o nada', la atención selectiva a los acontecimientos o resultados negativos, el catastrofismo y la personalización.

El tratamiento aborda tanto los comportamientos como los pensamientos negativos. Los ejercicios –desarrollados tanto en sesiones clínicas como en el hogar- suelen consistir en una exposición gradual sistemática a situaciones que producen ansiedad, así como en el desarrollo y ensayo de habilidades para manejar mejor estas situaciones y contrarrestar los pensamientos irracionales automáticos que puedan aparecer⁶³.

En los últimos años, se han desarrollado programas de TCC específicos para adultos con TDAH. Unos programas tratan de ayudar a los adultos a superar sus problemas con las funciones cotidianas como gestión del tiempo, organización y planificación, a corto y a largo plazo, mientras que otros se centran en la auto-regulación emocional, el control de la impulsividad y el manejo del estrés⁶⁴.

DISCUSIÓN

El TDAH se presenta como un conjunto de fenómenos de naturaleza psíquica y origen neurofisiológico, de prevalencia incierta debido a divergencias en su diagnóstico, creciente debido a la introducción de nuevos criterios y categorización de síntomas para el diagnóstico en la edad adulta, con manifestaciones clínicas que debutan principalmente en la infancia y que presumiblemente continúan durante el resto de la vida del sujeto, pero que no son observables por igual en todos los pacientes. De igual modo, varía su naturaleza sintomática con el transcurso de los años y en ocasiones no se correlaciona con la valoración neuropsicológica de las funciones ejecutivas. El tratamiento farmacológico con psicoestimulantes asociado de forma

coadyuvante a terapia cognitivo-conductual, es en estos momentos, la terapia-tratamiento de elección en la práctica clínica cuando se establece el diagnóstico de TDAH, tanto en la edad infanto-juvenil como en la edad adulta, siempre que no aparezcan otras circunstancias excepcionales.

Los fármacos psicoestimulantes son los elegidos como primera línea de tratamiento para el TDAH debido a su alta eficacia y a que sus principales efectos adversos son tolerables para la mayoría de los pacientes. El MPH y la LDX comparten esta alta eficacia, pero algunos pacientes responden mejor a uno que a otro fármaco. No hay predictores de quién responde mejor a qué medicamento y no hay tampoco datos empíricos que establezcan inequívocamente un único tratamiento de primera línea, de tal forma que los clínicos utilizan actualmente su propia experiencia como guía en la toma de decisiones sobre qué fármaco psicoestimulante disponible en cada sistema de salud debe ser el tratamiento de primera línea.

Para los pacientes sin comorbilidades psiquiátricas graves, varios factores influyen en la selección del tratamiento: un historial previo de antecedentes clínicos, la evaluación continua de la respuesta al tratamiento, la duración de la acción del fármaco y la necesidad del paciente de una dosificación flexible, son cuestiones a tener en cuenta a la hora de instaurar la terapia farmacológica con psicoestimulantes. En el caso de presentar comorbilidades como TUS, Trastorno Bipolar o Síndrome de Tourette, la farmacoterapia no-estimulante debe ser considerada como de elección frente a la psicoestimulante, sin poder entrar a valorar el resto de patologías concomitantes por la naturaleza reducida de este trabajo.

Además de esto, en los casos en los que el coste del tratamiento psicoestimulante sea económicamente relevante, la posibilidad de prescribir por principio activo formulaciones genéricas comercializadas podría considerarse como más eficiente, según las características propias de cada población y sistema sanitario

No obstante, las evidencias están lejos de establecer un criterio uniforme en torno a la relación causal y la etiopatogenia del fenómeno descrito en esta revisión, existen dudas razonables en la comunidad científica en cuanto a la

certeza del criterio diagnóstico y a los indicadores de prevalencia a nivel global que se desprenden del uso de los mismos, así como también existen discrepancias entre los miembros de la comunidad científica entorno a las vías neurobioquímicas implicadas y a los datos de eficacia y resultados positivos publicados con respecto a la idoneidad de la terapia con psicoestimulantes.

A pesar de las controversias, en las guías de práctica clínica se manifiesta la opinión de la mayoría de expertos en medicina, avalando la eficacia de los tratamientos con psicoestimulantes como el metilfenidato, la dexanfetamina o en el caso de España, su profármaco la lisdexanfetamina; a tenor de los resultados publicados que generan suficiente evidencia sobre la mejora de indicadores cognitivos y conductuales específicos del trastorno.

OBJETIVOS

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es entender la naturaleza del fenómeno estudiado llamado Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y cómo actúan los fármacos psicoestimulantes en pacientes adultos y población infanto-juvenil; en este trabajo de revisión se intenta buscar el mayor grado de evidencia científica publicada para extraer ideas válidas que sirvan para establecer conclusiones.

Como objetivos específicos se busca: 1) Demostrar la eficacia de los tratamientos psicoestimulantes para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en población adulta. 2) Evaluar los datos de prevalencia en población global y nacional. 3) Describir las vías neuronales implicadas en el trastorno. 4) Analizar y evaluar los criterios y métodos de diagnóstico para el TDAH. 5) Conocer su etiopatogenia y presentar las distintas teorías en torno al origen del fenómeno. 6) Identificar comorbilidades principales y factores socioeconómicos implicados.

MÉTODOS

El presente documento se trata de un Trabajo Final de Grado en Farmacia de tipo revisión bibliográfica, donde se llevan a cabo una serie de búsquedas de información científica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad -primando la búsqueda sobre población adulta, registradas en publicaciones científicas contenidas en bases de datos (tales como MedLine, Cochrane Library, Embase, Scopus, Web of Science y otras); libros de neuroanatomía, psicología, publicaciones de entidades sanitarias públicas y privadas, así como otras fuentes de información complementaria. No se aplican filtros por idioma o año de publicación, a pesar de ello, el mayor volumen de documentación científica empleada en esta revisión proviene de artículos de publicación relativamente recientes (menos de 10 años); publicaciones de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis en población adulta con este trastorno han sido las publicaciones de preferencia.

Se hace hincapié en búsquedas que aborden el tema desde la perspectiva psicosocial, conductual y holística en adultos y población infanto-juvenil, buscando dilucidar la etiopatogenia del trastorno y conocer sus bases neurobioquímicas, su neurofisiología y sus herramientas de diagnóstico, para aplicar estos conocimientos a la hora de valorar la idoneidad de la farmacoterapia con psicoestimulantes en población adulta con TDAH.

RESULTADOS

Figura 2. Diferencia de tamaño de efecto hallada entre fármacos usados en el tratamiento del TDAH⁶⁵

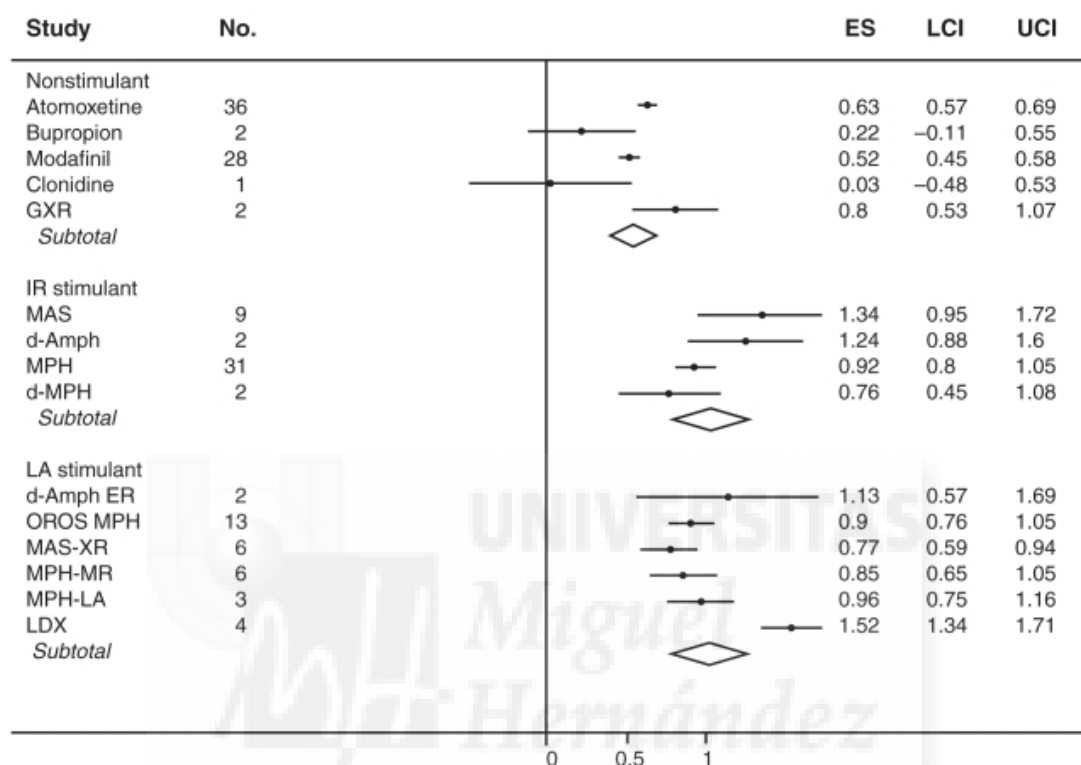


Fig. 2: Diferencias de medias estandarizadas e intervalos de confianza (IC) del 95% estratificados por tipo de fármaco. El punto indica el tamaño del efecto para cada estudio. La línea horizontal el IC del 95%. Los diamantes el IC para cada tipo de fármaco. d-Amph= dextroanfetamina; ER= liberación prolongada; ES= tamaño del efecto; GXR= guanfacina de liberación prolongada; IR= liberación inmediata; LA= acción prolongada; LCI= intervalo de confianza menor 95%; LDX= lisdexanfetaminadimesilato; MAS= sales mixtas de amfetamina; MPH= metilfenidato; MR= liberación modificada; No.= número de observaciones; OROS= sistema oral de liberación osmótica; UCI= intervalo de confianza mayor 95%; XR= liberación prolongada⁶⁵. Fuente: Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. P T. 2009;34(12):678-94.

En el estudio llamado *Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder* llevado a cabo por Volkow et al.⁴⁶ se halló que la actividad del MPH sobre la inhibición de respuesta fue de un tamaño de efecto (*effect size*; ES) ES=0,40; $p < 0,0001$; intervalo de confianza del 95% (*confidence interval*; CI): [0,22-0,58]. Sobre memoria de trabajo se

obtuvo que $ES=0,24$; $p=0,053$; CI 95%: $[0,00-0,48]$. Sobre atención sostenida $ES=0,42$; $p<0,0001$; CI 95%: $[0,26-0,59]$. No se observaron en este estudio dependencias de edad, lineales o cuadráticas, lo que indica que los efectos de MPH en las funciones ejecutivas son independientes de la edad en niños y adultos con TDAH. Al agrupar los datos, se halló un efecto medio de 0,38 (95% CI:0,27-0,49), que resultó ser significativo ($p <0,0001$), lo que refleja un efecto global positivo del MPH sobre las funciones ejecutivas a corto y largo plazo.

En otro estudio de tipo metaanálisis, llevado a cabo por Faraone et al.⁶⁶ sobre farmacoterapia en adultos, se determinó un mayor tamaño de efecto de las anfetaminas (sales de d-anfetamina, como la LDX) en comparación con el MPH, lo que podría corresponderse con una mejora de la eficacia clínica. Se sugiere que las diferencias de eficacia entre ambos estimulantes radicarían en un mecanismo de acción más global y facilitador de la neurotransmisión cerebral de las anfetaminas en comparación con el MPH. También se realizó una comparación de la eficacia en función de la gravedad de los síntomas según la puntuación inicial en el ASRS, de manera que se estratificaron los pacientes en menos graves (aquellos que tenían puntuaciones basales por debajo de 42) y más graves (aquellos con puntuaciones entre 42-54). La eficacia fue significativamente superior con LDX que con MPH formulación OROS para ambos subgrupos. El tamaño del efecto fue mayor (+0,564) en el grupo tratado con lisdexanfetamina tanto en el grupo menos grave ($p=0,005$) como en el grupo de mayor gravedad (+0,586), $p=0,007^{48}$.

Con respecto a la formulación de MPH de liberación retardada OROS, las diferencias observables en el tamaño del efecto, sumadas a la pauta posológica única pueden traducirse en una mayor adherencia al tratamiento, lo que añadiría otra justificación sobre una mayor efectividad de los fármacos estimulantes de acción prolongada frente al MPH de liberación inmediata. Además se ha observado una frecuencia de uso recreativo menor con las formulaciones de acción intermedia o prolongada que con formulaciones de liberación inmediata⁶⁶.

En estudios farmacocinéticos, la LDX demostró poca variabilidad inter e intrapaciente a distintas dosis. Cuando se evaluaron diferentes dosis (50-250

mg) en distintos pacientes, así como dicho rango de dosis en el mismo paciente, la variabilidad estimada mediante la valoración del área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) y la $C_{m\acute{a}x}$ fue en ambos paradigmas muy baja, entre un 10% y un 20%⁵⁰.

En un estudio europeo pivotal de fase III (SPD489-325), se evaluaron 336 pacientes con edades comprendidas entre los 6 y 17 años. En este estudio de siete semanas, aleatorizado, doble ciego, con optimización de la dosis, con control activo y con placebo, Elvanse® mostró mayor eficacia que el placebo de manera significativa. La reducción media ajustada por placebo desde el inicio, en la puntuación total de la escala ASRS fue de 18,6 ($p < 0,001$) en pacientes tratados con Elvanse®. En cada visita durante el tratamiento y en el momento de valoración final, el porcentaje de sujetos que cumplieron los criterios de respuesta predefinidos, que fueron una reducción del 30% desde el inicio en la puntuación total de la escala ASRS y un valor de la escala de impresión clínica global de la gravedad (CGI-I) de 1 o 2, fue significativamente mayor ($p < 0,001$) para Elvanse® en comparación con el placebo⁴⁹.

CONCLUSIONES

Un mayor conocimiento del fenómeno es necesario desde una perspectiva holística que integre, junto al estudio en profundidad de las características que le son propias, conceptos de medicina preventiva, para lograr reducir la incidencia del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

Personalmente considero que se debería de llevar a cabo nuevos proyectos como campañas de salud pública y estudios de investigación en los que se incorporara como variables a analizar los factores de riesgo asociados al trastorno ya descritos, como factores medioambientales y de exposición; factores socioeconómicos y del estilo de vida, y accesibilidad al sistema sanitario por parte de ciertos colectivos desfavorecidos. También sería interesante establecer en el ámbito de la atención primaria, pruebas de cribado para detectar el TDAH en poblaciones marcadamente susceptibles, todo ello

sería positivo para afrontar con nuevas herramientas este fenómeno; considero que es importante que se implementen nuevas estrategias orientadas a reducir su impacto, el cual es creciente en la actualidad en términos económicos y psicosociales.

Para lograr un avance en esta empresa, se ha de seguir investigando con más intensidad sobre el origen y características neurofisiológicas del TDAH, desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico y favorecer la integración de conceptos ya conocidos con los nuevos descubrimientos que se vienen presentando sobre la materia. Como objetivo se ha de buscar la forma de aplicar estos conocimientos en la práctica clínica, para que sirvan como herramientas finalistas o métodos complementarios que permitan cambiar de paradigma, desde el diagnóstico presuntivo al diagnóstico de certeza.

Debería llevarse a cabo también, en la línea de lo anteriormente expuesto, intervenciones en el plano social y sanitario financiadas y promovidas por los sistemas sanitarios nacionales y transnacionales –para evitar en lo posible injerencias de la industria farmacéutica. En cuanto a los retos que nos esperan, se ha de conseguir mejorar el abordaje terapéutico, reducir el impacto social del trastorno y establecer un criterio diagnóstico universal de referencia, consensuado y completamente validado por la comunidad científica.

Con la elaboración de este trabajo he conocido las posibles líneas de investigación encaminadas a profundizar en el conocimiento de la multifactorialidad inherente a la ideosincrasia del TDAH, por eso creo que son muchas las posibilidades de mejorar del entendimiento sobre la naturaleza del fenómeno para lograr plasmar todos los esfuerzos en unas mejores guías de práctica clínica y desterrar finalmente las suspicacias en torno a los intereses espurios y puramente mercantilistas de la industria farmacéutica con respecto a la farmacoterapia estimulante para el tratamiento del TDAH.

Bibliografía

1. Artigas-Pallarés J. Modelos cognitivos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2009;49(11):587-593
2. Matza LS, Paramore C, Prasad M: A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc*. 2005;3:5.
3. Barkley R.A. Avances en el diagnóstico y la subclasificación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: qué puede pasar en el futuro respecto al DSM-V. *Rev Neurol*. 2009;48(Supl 2): S101-S106
4. Aragonès E, Cañisá A, Caballero A, Piñol-Moreno JL. Cribado para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad en pacientes adultos de atención primaria. *Rev Neurol*. 2013;56:449-55.
5. Catalá-López et al.: Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012;12:168.
6. Weissenberger S, Ptacek R, Klicperova-Baker M, Erman A, Schonova K, Raboch J, et al. ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective – from Medical to Societal Intervening Factors. *Frontiers in Psychology*. 2017;8.
7. Cortese S, Ramos Olazagasti M, Klein R, Castellanos F, Proal E, Mannuzza S. Obesity in Men With Childhood ADHD: A 33-Year Controlled, Prospective, Follow-up Study. *PEDIATRICS*. 2013;131(6):e1731-e1738.
8. Russell A, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry & Human Development*. 2015;47(3):440-458.
9. Woolf SH, Aron L, Dubay L, Zimmerman E, Simon S M, Lux KX. How are Income and Wealth Linked to Health and Longevity?. Virginia Commonwealth University, Center on Society and Health. 2015;1-22.
10. Grizenko N, Osmanliu E, Fortier M-È, Joober R. Increased Risk of Asthma in Children with ADHD: Role of Prematurity and Maternal Stress during Pregnancy. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;24(2):109-115.
11. APA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5a ed. Madrid: Médica Panamericana. 2014.
12. López Ibor J. CIE 10. 1st ed. Madrid: Meditor. 1994.
13. Abad-Mas L, Caloca-Català O, Mulas F, Ruiz-Andrés R. Comparación entre el diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad con el DSM-5 y la valoración neuropsicológica de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*. 2017;64(S1): S95-100.
14. Portellano-Pérez JA, Martínez-Arias R, Zumárraga L. ENFEN: evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en niños. Madrid: Editorial TEA; 2009.
15. Park B, Kim M, Seo J, Lee J, Park H. Connectivity Analysis and Feature Classification in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Sub-Types: A Task Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Brain Topography*. 2015;29(3):429-439.
16. Gehricke JG, Kruggel F, Thampipop T, Alejo SD, Tatos E, et al. The brain anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults – a magnetic resonance imaging study. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0175433
17. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, García-Segura JM, Quiñones-Tapia D. Neuroimagen en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2010;50(Supl 3): S125-33.

18. Pinto R, Rijdsdijk F, Ronald A, Asherson P, Kuntsi J. The Genetic Overlap of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autistic-like Traits: an Investigation of Individual Symptom Scales and Cognitive markers. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2016;44:335-345.
19. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Metaanalysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1361-9.
20. Johnstone, S. J., Barry, R. J. & Clarke, A. R. Ten years on: A follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*. 2013;124:644-657.
21. Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A. Association of ADHD and conduct disorder--brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003;44:356-76.
22. Doehner M, Brandeis D, Imhof K, Drechsler R, Steinhausen H-C. Mapping attention deficit/hyperactivity disorder from childhood to adolescence - No neurophysiologic evidence for a developmental lag of attention but some for inhibition. *Biol Psychiatry* 2010;67:608-16.
23. Williams LM, Hermens DF, Palmer D, Kohn M, Clarke S, Keage H, et al. Misinterpreting emotional expressions in attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence for a neural marker and stimulant effects. *Biol Psychiatry*. 2008;63:917-26.
24. Cornelio-Nieto J, Borbolla-Sala M, Gallegos-Dimas A. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2011;52(1):97-101.
25. Moreno I, Lora JA, Sánchez J. Evaluación electroencefalográfica en la identificación del TDAH. *Apuntes de Psicología*. 2011;29(2):227-242
26. La FDA permite la comercialización del primer examen de ondas cerebrales para evaluar el trastorno de déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes [Internet]. *Fda.gov*. 2013 [cited 31 May 2017]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm360903.htm>
27. Monastra VJ, Lubar JF, Linden M, VanDeusen P, Green G, Wing W, et al. Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencefalography: An initial validation study. *Neuropsychology*. 1999;13:424-443
28. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol*. 2004 Oct;72(5):757-66
29. Rivera-Flores G.W. Etiología del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y Características Asociadas en la Infancia y Niñez. *ACTA DE INVESTIGACIÓN PSICOLÓGICA*. 2013,3(2):1079-1091.
30. Amor L.B., Grizenko N., Schwartz G., Lageix P., Baron C., Ter-Stepanian M. et al. Perinatal complications in children with attention-deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings. 2005;30(2):120–126
31. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 2005;17:785-806.
32. Cao M, Shu N, Cao Q. Imaging functional and structural brain connectomics in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Neurobiol* 2014;50:1111-23.
33. Volkow N, Wang G, Newcorn J, Kollins S, Wigal T, Telang F et al. Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. *Molecular Psychiatry*. 2010;16(11):1147-1154.
34. Olias L. Los que respaldan el Déficit de Atención tienen intereses con las farmacéuticas. *eldiario.es*. [Internet]. 2014 [cited 31 May 2017]. Available from: http://www.eldiario.es/sociedad/respaldan-TDAH-conflictos-industria-farmaceutica_0_339116304.html
35. García-Vinuesa F, González-Pardo H, Pérez-Alvarez M. *Volviendo a la normalidad*. Madrid: Alianza Editorial; 2015.

36. Langberg J, Becker S. ADHD Treatment and Long-Term Academic Outcomes: Response to Arnold and Colleagues. *Journal of Attention Disorders*. 2015.
37. Pinto R, Rijdsdijk F, Ronald A, Asherson P, Kuntsi J. The Genetic Overlap of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autistic-like Traits: an Investigation of Individual Symptom Scales and Cognitive markers. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2016;44:335-345.
38. Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature*. 2009;459(7246):569-73.
39. Coghlan A. 'Gender-bending' chemicals found to 'feminise' boys [Internet]. *New Scientist*. 2005 [cited 28 May 2017]. Available from: <https://www.newscientist.com/article/dn7440-gender-bending-chemicals-found-to-feminise-boys/>
40. Park S, Lee J-M, Kim J-W, Cheong JH, Yun HJ, Hong Y-C, et al. Association between phthalates and externalizing behaviors and cortical thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2015;45(8):1601–12.
41. Masuo Y, Morita M, Oka S, Ishido M. Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. *Regulatory Peptides*. 2004;123(1-3):225-234.
42. Zhou R, Bai Y, Yang R, Zhu Y, Chi X, Li L et al. Abnormal synaptic plasticity in basolateral amygdala may account for hyperactivity and attention-deficit in male rat exposed perinatally to low-dose bisphenol-A. *Neuropharmacology*. 2011;60(5):789-798.
43. Valverde-Eizaguirre MA., Inchauspe-Aróstegui JA. Alcance y limitaciones del tratamiento farmacológico del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes y Guías de Práctica Clínica: una revisión bibliográfica. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* [Internet]. 2014 Mar [citado 2017 Mayo 31] ; 34(121): 37-74. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352014000100004&lng=es.
44. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. 2009. Leicester; London, The British Psychological Society; The Royal College of Psychiatrists. National Clinical Practice Guideline Number 72.
45. "Ficha técnica de: RUBIFEN 10 mg COMPRIMIDOS". Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/55369/FichaTecnica_55369.html
46. Volkow ND, Wang G, Tomasi D, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, et al. Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience*. 2012;32:841-849.
47. Tamminga H, Reneman L, Huizenga H, Geurts H. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a meta-regression analysis. *Psychological Medicine*. 2016;46(09):1791-1807.
48. Alda JA, Soutullo C, Ramos-Quiroga JA, Quintero J, Hervás A, Hernández-Otero I, et al. Recomendación de expertos: aportaciones a la práctica clínica del nuevo profármaco lisdexanfetamina dimesilato (LDX) en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42(Supl. 1):1-16
49. "Ficha técnica de: ELVANSE 30 mg CAPSULAS DURAS". Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/77642/FichaTecnica_77642.html
50. Ermer J, Homolka R, Martin P, Buckwalter M, Purkayastha J, Roesch B. Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(9):1001-10.
51. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1208-18.

52. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, Shin LM, Valera EM, Seidman LJ, et al. Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:102-14.
53. Rubia K, Alegria AA, Brinson H. Anomalías cerebrales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: una revisión. *Rev Neurol*. 2014;58(Supl 1):S3-18.
54. Nakao T, Radua C, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD and the effects of stimulant medication: voxel-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168: 1154-63.
55. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 125:114-26.
56. Volkow N, Swanson J. Adult Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(20):1935-1944.
57. Volkow N, Wang GJ. Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD: Clinical Implications. *JAMA*, September 9, 2009
58. Faraone SV, Upadhyaya HP. Effect of stimulant treatment for ADHD on later substance abuse and the potential for medication misuse, abuse, and diversion. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:e28
59. Ravishankar V, Chowdappa S, Benegal V, Muralidharan K. The efficacy of atomoxetine in treating adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis of controlled trials. *Asian Journal of Psychiatry*. 2016;24:53-58.
60. Zwieten P, Thoolen M, Timmermans P. The Pharmacology Of Centrally Acting Antihypertensive Drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1983;15(Sup 4):455S-462S.
61. Treating ADHD in Prison: Focus on Alpha-2 Agonists (Clonidine and Guanfacine). *J Am Acad Psychiatry Law*. 2016;44:151–57.
62. Keating GM, Raffin MJ. Modafinil A Review of its Use in Excessive Sleepiness Associated With Obstructive Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome and Shift Work Sleep Disorder. *CNS Drugs*. 2005;19(9):785-803
63. Bloomquist ML, August GJ, Ostrander R: Effects of a school based cognitive-behavioral intervention for ADHD children. *J Abnorm Child Psychol*.1991;19:591–605
64. Sonuga-Barke E, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M et al. Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(3):275-289.
65. Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P T*. 2009;34(12):678-94
66. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using metaanalysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jun;71(6):754-63.