



Capítulo 49/94

Tratado de psiquiatría clínica  
Massachusetts General Hospital  
2017 - 2018

**FARMACOTERAPIA DEL TRASTORNO  
POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON  
HIPERACTIVIDAD A LO LARGO  
DE LA VIDA**

*Trabajamos para su tranquilidad...*

# Farmacoterapia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad a lo largo de la vida

*Jefferson B. Prince, MD*

*Timothy E. Wilens, MD*

*Thomas J. Spencer, MD*

*Joseph Biederman, MD*

## Puntos clave

- El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es frecuente en niños, adolescentes y adultos.
- Aunque el fenotipo del TDAH cambia a lo largo de la vida, el trastorno persiste en muchos niños, adolescentes y adultos.
- Formulaciones de medicamentos estimulantes y no estimulantes están aprobadas por la Food and Drug Administration como tratamientos para el TDAH en niños, adolescentes y adultos.
- Los trastornos psiquiátricos y del aprendizaje concomitantes son frecuentes en pacientes con TDAH a lo largo de la vida.
- Cuando se tratan el TDAH y los trastornos concomitantes, los profesionales clínicos deben establecer prioridades, tratando primero las alteraciones más graves y reevaluando con regularidad los síntomas de TDAH y de los trastornos concomitantes.

## Perspectiva general

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una alteración psiquiátrica frecuente que, a nivel mundial, afecta al 3-10% de los niños en edad escolar, hasta al 8% de los adolescentes y hasta al 4% de los adultos.<sup>1-5</sup> El TDAH se caracteriza por la tríada clásica de alteraciones de la atención, impulsividad y actividad motora excesiva, aunque algunos pacientes solo manifiestan síntomas de falta de atención.<sup>6,7</sup> El TDAH suele persistir, en un grado significativo, desde la infancia hasta la adolescencia y la edad adulta.<sup>8,9</sup> La mayoría de los niños, adolescentes y adultos con TDAH padecen significativas alteraciones funcionales en múltiples áreas,<sup>10</sup> así como trastornos psiquiátricos y del aprendizaje concomitantes.<sup>5,11-18</sup> Hay estudios que demuestran que el TDAH a menudo es concurrente con trastorno de oposición desafiante (TOD), trastorno del comportamiento (TC), diversos trastornos de ansiedad (trastorno de angustia, trastorno obsesivo-compulsivo [TOC], trastorno de tics), trastornos del estado de ánimo (p. ej., depresión, distimia y trastorno bipolar [TBP]), trastornos del aprendizaje (p. ej., problemas del procesamiento auditivo y dislexia) y trastornos por consumo de drogas y otras sustancias (TCDS) y, con frecuencia, complica el desarrollo de los pacientes con trastornos del espectro autista (TEA). Las alteraciones concomitantes psiquiátricas, del aprendizaje y del desarrollo deben ser evaluadas en todos los pacientes con TDAH, estableciendo la relación de los síntomas con el TDAH.<sup>1,19,20</sup>

Antes de utilizar medicamentos, los médicos deben proceder a una completa evaluación clínica, que incluya una exhaustiva anamnesis de los síntomas, diagnóstico diferencial, revisión de evaluaciones/tratamientos previos y de los antecedentes médicos y descripción de los actuales síntomas físicos (incluidas preguntas sobre los antecedentes físicos y sobre los antecedentes personales o familiares de síntomas o problemas cardiovasculares [CV]). Con anterioridad al tratamiento farmacológico, suele ser importante medir los valores basales de talla, peso, presión arterial y pulso, y proceder a su seguimiento a lo largo del tratamiento (v.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm165858.htm> para consultar las más recientes recomendaciones de la Food and Drug Administration [FDA] sobre el seguimiento en niños, y <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm279858.htm> para las destinadas a adultos). Los profesionales clínicos y los pacientes/familiares deben elegir el tratamiento inicial, con un estimulante o un no estimulante; decidir el patrón de ajuste de la dosis planteada como objetivo (en términos absolutos o en función del peso) y establecer los medios para controlar la tolerabilidad y la respuesta al tratamiento (utilizando escalas de valoración, puntos de anclaje, o ambos). A los pacientes se les debe instruir convenientemente en lo relativo a la importancia del cumplimiento, la conservación segura de los medicamentos (p. ej., en el caso de estudiantes universitarios) y los tipos adicionales de tratamientos (p. ej., en cuanto a orientación y ayuda organizativa) que puedan ser útiles.

## Estimulantes

Durante más de 60 años, los psicoestimulantes se han utilizado con seguridad y eficacia en el abordaje del TDAH<sup>21</sup> y se cuentan entre los tratamientos más sólidamente establecidos en psiquiatría.<sup>22,23</sup> Algunos de los estimulantes más utilizados son el metilfenidato (MFD), las sales de anfetamina mixtas (MAS, mixture of amphetamine salts) y la dextroanfetamina (DEX). El reciente desarrollo de varios nuevos sistemas de administración ha supuesto un significativo avance en la farmacoterapia del TDAH (consulte la lista de estos medicamentos en la [tabla 49-1](#)).

Tabla 49-1

Tratamientos aprobados por la FDA disponibles para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Nombre genérico	Formulación y mecanismo	Duración de la actividad	Modo de administración	Intervalo de dosis absoluta habitual (en función del peso)	Dosis máxima aprobada por la FDA para el TDAH
MFD*	Comprimido de mezcla racémica 50:50 de d,l-treo-MFD	3-4 h	Comprimidos de 5, 10 y 20 mg	(0,3-2 mg/kg/día)	60 mg/día
Dex-MFD*	Comprimido de d-treo-MFD	3-5 h	Comprimidos de 2,5, 5 y 10 mg (2,5 mg de d-MFD equivalen a 5 mg de MFD)	(0,15-1 mg/kg/día)	20 mg/día
MFD-LM	Comprimido con base de cera de mezcla racémica 50:50 de d,l-treo-MFD	3-8 h Variable	Comprimidos de 20 mg (la cantidad absorbida parece variar)	(0,3-2 mg/kg/día)	60 mg/día
	Dos tipos de gránulos determinan una liberación bimodal (30% de liberación inmediata y 70% de liberación retardada) de mezcla racémica 50:50 de d,l-treo-MFD	8 h	Cápsulas de 20 mg; su contenido puede esparcirse	(0,3-2 mg/kg/día)	60 mg/día
MFD-LP*	Comprimido con base de cera de mezcla racémica 50:50 de d,l-treo-MFD	3-8 h Variable	Comprimidos de 10 y 20 mg (la cantidad absorbida parece variar)	(0,3-2 mg/kg/día)	60 mg/día
	Comprimido con base de hidroxipropil-metilcelulosa de mezcla racémica	8 h	Comprimidos de 10 y 20 mg Comprimidos masticables de 2,5, 5 y 10 mg	(0,3-2 mg/kg/día)	60 mg/día

Nombre genérico	Formulación y mecanismo	Duración de la actividad	Modo de administración	Intervalo de dosis absoluta habitual (en función del peso)	Dosis máxima aprobada por la FDA para el TDAH
	50:50 de d,l-treo-MFD; sin conservantes		Solución oral de 5 mg/5 ml y de 10 mg/5 ml		
	Dos tipos de gránulos determinan una liberación bimodal (50% de liberación inmediata y 50% de liberación retardada) de mezcla racémica 50:50 de d,l-treo-MFD	8 h	Cápsulas de 20, 30 y 40 mg; su contenido puede esparcirse	(0,3-2 mg/kg/día)	60 mg/día
	Líquido de liberación prolongada	12 h	25 mg/5 ml	(0,3-2 mg/kg/día)	60 mg/día
d-MFD-LP	Dos tipos de gránulos determinan una liberación bimodal (50% de liberación inmediata y 50% de liberación retardada) de d,l-treo-MFD	12 h	Cápsulas de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 40 mg	0,15-1 mg/kg/día	30 mg/día en niños y jóvenes; 40 mg/día en adultos
STM*	Sistema transdérmico de MFD	12 h (parche aplicado durante 9 h)	Parches de 10, 15, 20 y 30 mg	0,3-2 mg/kg/día	30 mg/día
MFD-OROS*	Sistema de presión osmótica que libera una mezcla racémica	12 h	Comprimidos oblongos de 18, 27, 36 y 54 mg	(0,3-2 mg/kg/día)	72 mg/día

Nombre genérico	Formulación y mecanismo	Duración de la actividad	Modo de administración	Intervalo de dosis absoluta habitual (en función del peso)	Dosis máxima aprobada por la FDA para el TDAH
	50:50 de d,l-treo-MFD				
Dextroanfetamina ‡	Comprimidos de d-anfetamina	4-5 h	Comprimidos de 5 mg	(0,15-1 mg/kg/día)	40 mg/día
	Comprimidos de d-anfetamina	4-5 h	Comprimidos de 5 y 10 mg	(0,15-1 mg/kg/día)	40 mg/día
	Dos tipos de gránulos en una mezcla 50:50 de d-anfetamina de liberación rápida y retardada	8 h	Cápsulas de 5, 10 y 15 mg	(0,15-1 mg/kg/día)	40 mg/día
Sales de anfetamina mixtas†	Comprimidos de isómeros de d,l-anfetamina (75% de d-anfetamina y 25% de l-anfetamina)	4-6 h	Comprimidos de 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20 y 30 mg	(0,15-1 mg/kg/día)	40 mg/día
Sales de anfetaminas mixtas* ‡ (LP)	Dos tipos de gránulos determinan una liberación bimodal (50% de liberación inmediata y 50% de liberación retardada) de una mezcla racémica 75:25 de d,l-anfetamina	Al menos 8 h (aunque parece durar mucho más en ciertos pacientes)	Cápsulas de 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg; su contenido puede esparcirse	(0,15-1 mg/kg/día)	30 mg/día en niños Dosis recomendada de 20 mg/día en adultos
Lisdexanfetamina*	Comprimidos de dextroanfetamina y L-lisina	12 h	Comprimidos de 30, 50 y 70 mg		70 mg/día



Nombre genérico	Formulación y mecanismo	Duración de la actividad	Modo de administración	Intervalo de dosis absoluta habitual (en función del peso)	Dosis máxima aprobada por la FDA para el TDAH
Atomoxetina <sup>* ‡</sup>	Cápsulas de atomoxetina	Semivida plasmática de 5 h, aunque los efectos en el SNC parecen durar mucho más	Cápsulas de 10, 18, 25, 40, 60 y 80 mg	1,2 mg/kg/día	1,4 mg/kg/día o 100 mg
Guanfacina LP <sup>**</sup>	Comprimidos de liberación prolongada de guanfacina	Formulada para una sola dosis diaria	Comprimidos de 1, 2, 3 y 4 mg	Hasta 4 mg/día	Hasta 4 mg/día
Clonidina LP <sup>**</sup>	Comprimidos de liberación prolongada de clonidina	Formulada para 2 dosis/día	Comprimidos de 0,1 mg	0,1-0,2 mg dos veces al día	Hasta 4 mg/día

\* Aprobado para tratar el TDAH a partir de los 6 años.

† Aprobado para tratar el TDAH a partir de los 3 años.

‡ Específicamente aprobado para tratamiento del TDAH en adultos.

\*\* Aprobado para tratar el TDAH en niños y jóvenes de 6 a 17 años, en monoterapia o combinado con psicoestimulantes.

### Propiedades farmacodinámicas de los estimulantes

Los estimulantes incrementan las concentraciones intrasínapticas de dopamina (DA) y noradrenalina (NA).<sup>24-27</sup> El MFD se une principalmente a la proteína transportadora de DA

(DAT), bloqueando la recaptación de DA y elevando así la DA intrasináptica.<sup>25,27</sup> Mientras que las anfetaminas disminuyen la recaptación presináptica de DA, uniéndose a la DAT, estos compuestos también se desplazan a la neurona de DA, favoreciendo la liberación de DA a partir de vesículas sensibles a la reserpina en la neurona presináptica.<sup>25,26</sup> Además, los estimulantes (anfetamina > MFD) elevan las concentraciones de NA y serotonina (5-HT) en el espacio interneuronal.<sup>24</sup> Aunque los estudios de grupos en los que se comparan el MFD y las anfetaminas generalmente muestran una eficacia similar,<sup>19,20</sup> sus diferencias farmacodinámicas pueden explicar por qué un paciente responde a un determinado estimulante, o lo tolera, mejor que a otro. Es necesario considerar que, mientras que la eficacia de la anfetamina y el MFD son similares, sus potencias son distintas, de modo que 5 mg de anfetamina tienen aproximadamente la misma potencia que 10 mg de MFD.

## Metilfenidato

En su formulación original, el MFD se producía como mezcla igual de d,l-treo-MFD y d,l-eritro-MFD. Los isómeros eritro del MFD parece que generan efectos secundarios, por lo que en la actualidad el MFD se fabrica como mezcla racémica 50:50 de d,l-treo-MFD.<sup>28</sup> Los efectos conductuales del MFD de liberación inmediata (LI; MFD-LI) son máximos después de 1 o 2 h tras la administración, y tienden a disiparse en un plazo de 3 a 5 h. Tras la administración oral, el MFD-LI se absorbe con facilidad, alcanzando una concentración plasmática máxima en 1,5-2,5 h, y su semivida de eliminación es de 2,5-3,5 h. Después de la administración oral, pero antes de llegar al plasma, la enzima carboxilesterasa (CES-1), localizada en las paredes del estómago y en el hígado, metaboliza extensamente el MFD por hidrólisis y desesterificación, con escasa oxidación.<sup>29,30</sup> Las diferencias individuales en la actividad hidrolizante de CES-1 pueden dar lugar a un metabolismo y concentraciones séricas del MFD variables.<sup>31</sup> Aunque el MFD genérico presenta un perfil farmacocinético similar al de algunas formulaciones comerciales, se absorbe más rápidamente y alcanza más pronto su concentración máxima.<sup>32</sup> Debido a su preparación con matriz de cera, la absorción del MFD de liberación retardada es variable,<sup>33</sup> con concentraciones plasmáticas máximas a las 1-4 h, semivida de 2 a 6 h y efectos conductuales que pueden durar hasta 8 h.<sup>34</sup> La disponibilidad de las diversas nuevas formulaciones de estimulantes de liberación prolongada ha restringido sensiblemente el uso del MFD-LM.

Un preparado comercial de MFD utiliza la tecnología del sistema oral de liberación osmótica (OROS, osmotic releasing oral system) para administrar una mezcla racémica 50:50 de d,l-treo-MFD.<sup>35</sup> El preparado MFD-OROS, indicado para tratar el TDAH en niños y adolescentes, está disponible en dosis de 18, 27, 36 y 54 mg, aunque se prescriben dosis de hasta 72 mg/día. El comprimido oblongo de 18 mg de MFD-OROS proporciona un bolo inicial de 4 mg de MFD, liberando el MFD restante con un patrón ascendente, de modo que las concentraciones máximas suelen alcanzarse unas 8 h después de la dosis; en su prospecto se indica una cobertura de 12 h.<sup>28,36</sup> Una única dosis matutina de 18, 27, 36, 54 o 72 mg de MFD-OROS es bioequivalente aproximadamente a 5, 7,5, 10, 15 o 20 mg de MFD-LI, administrados tres veces al día, respectivamente. La eficacia y la tolerabilidad de MFD-OROS se han constatado en niños,<sup>37-39</sup> adolescentes<sup>40</sup> y adultos<sup>41</sup> con TDAH. Los datos registrados avalan la eficacia continuada de MFD-OROS en muchos casos de TDAH a lo largo de un ciclo terapéutico de 24 meses.<sup>42</sup>

Otro preparado comercial de MFD de liberación modificada (MFD-LM), la primera formulación de un psicoestimulante de liberación prolongada que utilizó tecnología de



microgránulos, está disponible en cápsulas de 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg, cuyo contenido puede esparcirse. Obtenido mediante la tecnología Diffucaps de Eurand, el MFD-LM contiene dos tipos de gránulos recubiertos, los de MFD-LI y los de MFD de liberación prolongada (MFD-LP). El MFD-LM libera un 30% de d,l-treo-MFD inicialmente y un 70% de d,l-treo-MFD varias horas más tarde. El MFD-LM está diseñado para simular una dosis de dos veces al día de MFD-LI, proporcionando una cobertura de unas 8 h. La eficacia de las cápsulas de MFD-LM se ha confirmado,<sup>43</sup> por lo que ha sido aprobado para tratar a jóvenes con TDAH en dosis de hasta 60 mg/día.<sup>28</sup> Los comprimidos de MFD-LP están también disponibles en dosis de 10 y 20 mg.

Un tercer preparado comercial de MFD en cápsulas de liberación prolongada (MFD-CLP), otro psicoestimulante en microgránulos, que puede dispersarse,<sup>28</sup> está disponible en cápsulas de 10, 20, 30 y 40 mg, básicamente equivalentes a dosis de 5, 10, 15 y 20 mg de MFD-LI administradas dos veces al día. El MFD-CLP utiliza la tecnología de microgránulos de sistema de absorción de fármacos orales esferoidales (SODAS) para conseguir un perfil de liberación bimodal, que libera un 50% de su contenido de d,l-treo-MFD inicialmente y otro bolo unas 3 o 4 h después, proporcionando una cobertura de unas 8 h. La eficacia del MFD-CLP se ha constatado en jóvenes con TDAH.<sup>44</sup>

La principal forma activa de MFD parece ser el isómero d-treo,<sup>45-47</sup> disponible en comprimidos de LI (de 2,5, 5 y 10 mg) y, utilizando la tecnología SODAS, cápsulas de liberación prolongada (de 5, 10, 15 y 20 mg). La eficacia del d-MFD está bien contrastada en niños, adolescentes y adultos, tanto en estudios abiertos como doble ciego.<sup>48-51</sup> El d-MFD está aprobado para tratar el TDAH en niños, adolescentes y adultos en dosis de hasta 20 mg/día y su prospecto le atribuye una cobertura de unas 12 h.<sup>28</sup> Aunque no se trata de una determinación definitiva, 10 mg de MFD parecen ser aproximadamente equivalentes a 5 mg de d-MFD, y los profesionales pueden utilizar razonablemente esta estimación en la práctica clínica.<sup>52</sup>

El sistema transdérmico de administración de MFD (STM) libera el MFD a través de la piel, utilizando el método transdérmico de la impresora de matriz de punto. Los parches se aplican una vez al día y están planificados para utilizarse durante 9 h, aunque en la práctica clínica es posible utilizarlos durante períodos más breves o más largos. El STM suele hacer efecto en un plazo de 2 h y proporciona cobertura durante 3 h después de su retirada. Está disponible en parches de 10, 15, 20 y 30 mg.<sup>53-55</sup> Dado que el MFD se absorbe a través de la piel, no experimenta metabolismo de primer paso por acción de la CES-1 en el hígado, lo que determina mayores concentraciones plasmáticas del fármaco.<sup>56</sup> En consecuencia, las dosis necesarias de STM son inferiores a las de los preparados orales (10 mg de STM = 15 mg de MFD oral de liberación prolongada). El STM puede ser una opción terapéutica particularmente útil para pacientes con dificultades para tragar o tolerar las formulaciones de estimulantes orales, o bien para los pacientes que requieren flexibilidad en cuanto a la duración del efecto del medicamento.

Recientemente, se ha presentado una formulación de suspensión oral de MFD de liberación prolongada (de 25 mg/5 ml). Aunque no se han publicado ensayos comparativos directos y la experiencia clínica hasta la fecha es limitada, esta formulación parece presentar una eficacia y una duración del efecto similares a las de otros preparados de MFD de liberación prolongada.<sup>57,58</sup> Este preparado en concreto puede ser especialmente útil para pacientes jóvenes que prefieren un preparado líquido o para quienes experimentan reacciones cutáneas con los parches cutáneos. Antes de utilizarlo, el fabricante recomienda agitar el contenido en la botella para garantizar la distribución uniforme del fármaco.

## **Anfetaminas**

La anfetamina está disponible en tres formulaciones: DEX, MAS y dimesilato de lisdexanfetamina (LDX). Los comprimidos de DEX alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 3 h después de su administración oral y tienen una semivida de 4 a 6 h. Sus efectos conductuales llegan a su máximo 1 o 2 h después de la administración y duran entre 4 y 5 h. Para los preparados de DEX de liberación retardada, estos valores son algo más prolongados. Las MAS constan de partes iguales de sacarato de d-anfetamina, aspartato de d,l-anfetamina, sulfato de d-anfetamina y sulfato de d,l-anfetamina, y una sola dosis determina una correlación aproximada de 3:1 de d- a l-anfetamina.<sup>28</sup> Los dos isómeros tienen propiedades farmacodinámicas diferentes y algunos pacientes responden mejor a uno de ellos. La eficacia de los comprimidos de MAS está contrastada en jóvenes<sup>59</sup> y adultos<sup>60</sup> con TDAH. Un preparado de liberación prolongada de MAS (MAS-LP) está disponible en cápsulas que contienen dos tipos de microgránulos de misoprostol. Los gránulos están presentes con una correlación 50:50, y los gránulos de LI están diseñados para liberar la MAS según una pauta similar a la de los comprimidos de MAS, en tanto que los gránulos de liberación prolongada están formulados para ser liberados 4 h después de la administración. La eficacia de MAS-LP está contrastada en niños,<sup>61,62</sup> adolescentes<sup>63</sup> y adultos.<sup>64,65</sup> Por otro lado, el tratamiento abierto con MAS-LP parece ser eficaz para tratar a jóvenes con TDAH durante períodos superiores a 24 meses.<sup>66</sup>

El LDX ha sido aprobado por la FDA para tratar el TDAH en niños, adolescentes y adultos. Se trata de un profármaco de la anfetamina<sup>28</sup> en el que la L-lisina, un aminoácido natural, se enlaza covalentemente a la d-anfetamina. Tras la administración oral, el profármaco se hidroliza metabólicamente en el organismo para liberar d-anfetamina. El LDX parece reducir el riesgo de dependencia (p. ej., por mal uso, consumo como estupefaciente o sobredosis), ya que su administración intravenosa e intranasal ejerce efectos similares a la oral.<sup>67,68</sup> Está disponible en cápsulas de 20, 30, 40, 50, 60 y 70 mg, de efectos comparables a las dosis de MAS-LP de 10, 15, 20, 25, 30 y 35 mg, respectivamente.

## **Uso clínico de los estimulantes**

Recientemente se han publicado directrices y excelentes revisiones clínicas relativas al uso de psicoestimulantes en niños, adolescentes y adultos.<sup>1,7,19,20,69-72</sup> El tratamiento con preparados de LI suele comenzar con dosis de 5 mg de MFD o anfetamina una vez al día, ajustando al alza cada 3-5 días hasta percibir un efecto adecuado o hasta que se registran efectos secundarios. Es característico el hecho de que la semivida de los estimulantes de acción corta hace necesaria una pauta de dosificación de al menos dos veces al día, con adición de una dosis similar a la primera o reducida por la tarde, dependiendo de la eventual reagudización de los síntomas. En el adulto promedio, la dosis de MFD-LI suele ser de hasta 30 mg tres o cuatro veces al día, mientras que la de anfetamina es de 15 a 20 mg tres o cuatro veces al día. En la actualidad, la mayoría de los adultos con TDAH son tratados con un estimulante de liberación prolongada. Dado que no hay modo de saber qué estimulante será mejor tolerado y más eficaz, es razonable realizar ensayos con preparados de liberación prolongada tanto de MFD como de anfetamina.<sup>73</sup>

## **Efectos secundarios de los estimulantes**

Aunque suelen ser bien tolerados, los estimulantes producen efectos secundarios clínicamente significativos (como anorexia, náuseas, dificultad para conciliar el sueño, obsesividad, cefaleas, xerostomía, fenómenos de rebote, ansiedad, pesadillas, mareos, irritabilidad, disforia y pérdida de peso).<sup>1,20,74-77</sup> Las tasas y tipos de efectos secundarios de los estimulantes parecen resultar similares en todos los pacientes con TDAH, independientemente de la edad. En pacientes con trastornos del estado de ánimo/ansiedad concomitantes, los profesionales clínicos han de evaluar si un determinado efecto adverso corresponde a reflejo del trastorno concomitante, si es un efecto secundario del tratamiento o si es una reagudización de la enfermedad concomitante. Por otro lado, aunque los estimulantes pueden generar tales efectos secundarios, muchos pacientes con TDAH los padecen antes del tratamiento. Por ello, es importante documentar estos síntomas desde el primer momento.<sup>76</sup> Las recomendaciones sobre el abordaje de algunos efectos secundarios frecuentes se especifican en la [tabla 49-2](#).

Tabla 49-2

Estrategias farmacológicas en casos complejos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Síntomas	Intervenciones
Empeoramiento o ausencia de cambios en los síntomas del TDAH (desatención, impulsividad, hiperactividad)	Cambio de la dosis del fármaco (aumento o disminución)
	Cambio de la distribución temporal de las dosis
	Cambio del preparado, sustitución del psicoestimulante
	Evaluación de posible tolerancia
	Consideración de tratamiento adicional (antidepresivo, $\alpha$ -adrenérgico, potenciador cognitivo)
Efectos secundarios intolerables	Consideración de ajuste de los abordajes no farmacológicos (terapias cognitivo-conductuales o de orientación, o reevaluación del perfil neuropsicológico para precisar las capacidades de función ejecutiva)
	Determinación de si los efectos secundarios son inducidos por fármacos
	Valoración de la respuesta a la medicación en relación con la tolerabilidad del efecto secundario
Síntomas de rebote	Abordaje intensivo del efecto secundario (cambios en el momento de administrar la dosis, cambio de preparado estimulante, tratamiento complementario o alternativo)
	Cambios en el momento de administrar la dosis
	Suplementación con dosis bajas de estimulantes de acción corta o un $\alpha$ -adrenérgico 1 h antes del inicio de los síntomas

Síntomas	Intervenciones
	Cambio de preparado
	Aumento de la frecuencia de las dosis
Desarrollo de tics o de síndrome de Tourette (ST) o uso con tics o ST concomitantes	Valoración de la persistencia de los tics o el ST
	Si los tics remiten, reanudación del tratamiento
	Si los tics empeoran claramente con el estimulante, suspensión de su administración
	Consideración del uso del estimulante junto con un tratamiento específico contra los tics (haloperidol, pimocida) o uso de un tratamiento alternativo (antidepresivos, $\alpha$ -adrenérgicos)
Aparición de disforia, irritabilidad, aceleración, agitación	Valoración de la toxicidad o el rebote
	Evaluación del desarrollo o agravamiento de los trastornos concomitantes (estado de ánimo, ansiedad, consumo de drogas y otras sustancias [incluidos tabaco y cafeína])
	Reducción de la dosis
	Cambio del preparado psicoestimulante
	Valoración del sueño y el estado de ánimo
	Consideración de un tratamiento alternativo
Aparición de depresión mayor, inestabilidad emocional o síntomas pronunciados de ansiedad	Valoración de la toxicidad o el rebote
	Evaluación del desarrollo o el agravamiento de los trastornos concomitantes
	Reducción o interrupción del estimulante
	Consideración del uso de antidepresivos o antimaníacos
	Evaluación del consumo de drogas y otras sustancias
	Consideración de intervenciones no farmacológicas
Aparición de psicosis o manía	Interrupción del uso del psicoestimulante
	Valoración de los trastornos concomitantes
	Evaluación del consumo de drogas y otras sustancias
	Tratamiento de la psicosis o la manía

## Crecimiento

El efecto de los psicoestimulantes sobre el crecimiento es un elemento problemático y los datos al respecto del mismo son controvertidos. Por ejemplo, en el estudio MTA, niños con TDAH tratados con medicación estimulante durante un período de 24 meses, experimentaron una desaceleración del crecimiento del orden de 1 cm al año. A pesar de ello, excepto en los que presentaban los percentiles de talla más bajos, los niños se mantuvieron dentro de los valores de la curva normales.<sup>78</sup> Recientemente, Biederman et al. informaron sobre las trayectorias de crecimiento en dos muestras de casos y controles de niños y niñas con TDAH comparados con controles.<sup>79</sup> A lo largo de 10-11 años de seguimiento, estos investigadores no hallaron un efecto significativo del TDAH o su tratamiento sobre los parámetros de crecimientos, excepto en casos con TDAH y depresión, en los que las niñas eran más grandes, y los niños, más pequeños. Estos datos resultaron tranquilizadores para profesionales clínicos, familiares y pacientes en lo que respecta al desarrollo físico idóneo, y este tipo de dificultades no suelen plantear problemas clínicos significativos en la mayor parte de los casos. Para abordar de manera eficaz estas cuestiones, los parámetros de práctica clínica de la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) para el TDAH recomiendan el control sistemático de la talla y el peso, con representación gráfica seriada de los parámetros de crecimiento.<sup>1,20</sup> Los casos que están por debajo de dos líneas de percentil de talla y/o peso pueden ser indicativos de alteración clínicamente significativa del crecimiento, que debe abordarse convenientemente. Pueden considerarse diversas opciones, como la retirada temporal o el cambio de la medicación, el ajuste de la dosis y/o la consulta. En última instancia, el efecto sobre el crecimiento debe evaluarse, contrastándolo con los beneficios globales de la administración del fármaco.

## **Sueño**

Con frecuencia, los padres refieren trastornos del sueño en sus hijos afectados por TDAH, antes<sup>80-83</sup> y durante el tratamiento.<sup>84-87</sup> Diversas estrategias (incluidas la mejora de la higiene del sueño, modificaciones conductuales, ajuste del tiempo de administración o del tipo de estimulantes o el cambio a un abordaje alternativo del TDAH) se han propuesto para ayudar a conciliar el sueño a los pacientes con TDAH.<sup>88,89</sup> Entre los tratamientos farmacológicos complementarios cabe considerar los siguientes: melatonina (1-3 mg), clonidina (0,1-0,3 mg),<sup>90</sup> difenhidramina (25-50 mg), trazodona (25-50 mg) y mirtazapina (3,75-15 mg). Recientemente ha aumentado el interés por el uso de la melatonina, una hormona secretada por la glándula pineal que ayuda a regular los ritmos circadianos, para abordar los problemas del sueño en niños.<sup>92</sup> Utilizada sola<sup>93</sup> y en combinación con técnicas de higiene del sueño,<sup>94</sup> la melatonina parece mejorar el sueño en jóvenes con TDAH. En dos estudios, bien diseñados aunque reducidos, los efectos adversos más problemáticos fueron migraña (n = 1), pesadillas (n = 1) y agresividad (n = 1). Aunque no se ha analizado aún con detalle, otra posible opción es el ramelteón, agonista sintético de los receptores de melatonina.<sup>95</sup>

## **Inhibición del apetito**

Los pacientes tratados con estimulantes a menudo experimentan una reducción del apetito relacionada con la dosis y, en ciertos casos, pérdida de peso.<sup>74</sup> Aunque la inhibición del apetito con frecuencia disminuye con el tiempo,<sup>42</sup> los médicos han de ofrecer orientación sobre la mejora de las opciones nutricionales del paciente, mediante una mayor ingesta calórica que contrarreste las consecuencias de la menor ingesta de alimento.<sup>19</sup> Aunque la

inhibición del apetito es un efecto secundario común de los psicoestimulantes, es escasa la investigación que se ha realizado para intentar ponerle remedio. Recientemente se ha notificado que la ciproheptadina, en dosis de 4 a 8 mg, mejora el apetito en pacientes con TDAH con inhibición del mismo asociada a psicoestimulantes.<sup>96</sup>

## **Interacciones farmacológicas con los estimulantes**

Las interacciones de los psicoestimulantes con otros medicamentos, dispensados con o sin receta, son generalmente leves y no suelen ocasionar problemas importantes.<sup>97,98</sup> El uso simultáneo de fármacos simpaticomiméticos (p. ej., pseudoefedrina) puede potenciar los efectos de ambos medicamentos. Igualmente, es posible que una ingesta excesiva de cafeína condicione la eficacia de los estimulantes y agrave las dificultades para conciliar el sueño. Aunque los datos sobre coadministración de psicoestimulantes y antidepresivos tricíclicos (ATC) indican escasa interacción entre ambos,<sup>99</sup> se ha de proceder a un minucioso control cuando se prescriben estimulantes, bien con ATC, o bien con anticonvulsivos. La administración de estimulantes con atomoxetina (ATMX) es común en la práctica clínica y, en función de la experiencia clínica, parece ser segura, bien tolerada y eficaz, aunque hasta la fecha solo se han estudiado muestras reducidas, por lo que conviene seguir estrechamente a los pacientes que toman esta combinación.<sup>100</sup> La única contraindicación real es el uso combinado de psicoestimulantes e IMAO.

A pesar de la creciente aplicación de los estimulantes a pacientes con TDAH, muchos no responden bien, experimentan efectos secundarios adversos o manifiestan patologías concomitantes, que pueden reagudizarse con ellos, que, por otra parte, son a veces ineficaces en su tratamiento.<sup>17,101</sup> Durante los últimos 10 años la ATMX se ha evaluado de modo sistemático y está aprobada por la FDA para tratar el TDAH en niños, adolescentes y adultos.<sup>28</sup>

## **Atomoxetina**

A diferencia de los psicoestimulantes, la ATMX no es de dispensación controlada, por lo que los médicos pueden recetarla sin limitaciones. La ATMX actúa bloqueando la bomba de recaptación de NA en la membrana presináptica, incrementando la disponibilidad de NA intrasináptica, con escasa afinidad por otros transportadores de monoaminas y receptores de neurotransmisores.<sup>102</sup> Además de los pronunciados efectos de la ATMX sobre la inhibición de la recaptación de NA, los datos preclínicos muestran también que la proteína de recaptación presináptica noradrenérgica regula la DA en los lóbulos frontales y que, al bloquear dicha proteína, la ATMX aumenta la DA en esos lóbulos.<sup>103</sup> La ATMX se absorbe rápidamente tras su administración oral, el alimento no parece afectar a la absorción y la  $C_{máx}$  se produce 1 o 2 h después de la dosis.<sup>104</sup> Aunque la semivida plasmática es del orden de 5 h, parece que los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) perduran hasta 24 h.<sup>105</sup> La ATMX es metabolizada principalmente en el hígado, a 4-hidroxiatomoxetina, por la enzima 2D6 del citocromo (CYP) P450.<sup>106,107</sup> Si bien los pacientes identificados como «metabolizadores lentos» (es decir, con baja actividad 2D6) en general toleran la ATMX, parecen presentar más efectos secundarios, por lo que en ocasiones es necesario reducirles la dosis.<sup>108,109</sup> En consecuencia, en pacientes que están tomando medicamentos con potente efecto inhibidor de 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina, quinidina), en ocasiones es preciso



reducir la dosis de ATMX. Desde el punto de vista clínico, la ATMX se prescribe a menudo junto con estimulantes. Aunque la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de esta combinación no se han estudiado a fondo, hay informes que indican que es bien tolerada y eficaz.<sup>100,110,111</sup> Por consiguiente, aunque la seguridad de su uso simultáneo no se ha constatado plenamente, se dispone de datos adecuados para ser extrapolados, y corresponde a los médicos la evaluación ponderada de los riesgos y beneficios en cada caso.

## **Uso clínico de la atomoxetina**

La ATMX debe iniciarse con dosis de 0,5 mg/kg/día, aumentando a los pocos días la dosis hasta alcanzar un objetivo de 1,2 mg/kg/día. Aunque se han estudiados dosis de hasta 2 mg/kg/día, las pautas posológicas actuales tienden a recomendar una dosis máxima de 1,4 mg/kg/día. Si bien ciertos pacientes manifiestan una respuesta temprana, en ocasiones pueden transcurrir hasta 10 semanas para que se aprecien los beneficios plenos del tratamiento con ATMX.<sup>112-114</sup> En los ensayos iniciales, el fármaco se administraba dos veces al día (generalmente, después del desayuno y de la cena). No obstante, estudios recientes han constatado que una dosis diaria es bien tolerada y eficaz en numerosos pacientes.<sup>115-117</sup> Aunque los efectos de la ATMX administrada una vez al día, por la mañana o al acostarse, parecen ser similares (con una dosis media de 1,25 mg/kg/mañana o de 1,26 mg/kg/noche), la tolerancia es en general mejor cuando la dosis se toma a última hora de la tarde. Sin embargo, Dunn et al.<sup>118</sup> observaron que los pacientes con concentración plasmática de ATMX superior a 800 ng/ml exhibían mejores respuestas, si bien los tratados con dosis más altas experimentaban más efectos secundarios.

La ATMX resulta particularmente útil cuando el TDAH va acompañado de ansiedad, síntomas que repercuten en el estado de ánimo o tics. Por ejemplo, un extenso estudio multicéntrico de 14 semanas, sobre el uso de ATMX en adultos con TDAH y trastorno de ansiedad social, comunicaron efectos clínicamente significativos, tanto sobre el TDAH como sobre la ansiedad.<sup>119</sup> Aunque no probada en este ámbito, por su falta de riesgo de dependencia,<sup>120</sup> es posible que la ATMX tenga aplicación en adultos con trastornos en curso por uso de sustancias. Así, por ejemplo, Wilens et al.,<sup>121</sup> en un ensayo controlado de 12 semanas, demostraron que el uso de ATMX en alcohólicos con síndrome de abstinencia reciente se asociaba a mejora del TDAH y reducción de la ingesta de alcohol, aunque las tasas de abstinencia absolutas no se veían afectadas. Por otra parte, no hay informes de que la ATMX ejerza interacciones significativas o graves con el alcohol o la marihuana.<sup>122</sup>

## **Efectos secundarios de la atomoxetina**

Si bien suele ser bien tolerada, los efectos secundarios más habituales de la ATMX en niños y adolescentes comprenden menor apetito, dispepsia y mareo,<sup>28</sup> mientras que la talla y el peso con uso a largo plazo no parecen alterarse.<sup>113</sup> En adultos, la ATMX se asocia en ocasiones a xerostomía, insomnio, náuseas, disminución del apetito, estreñimiento, reducción de la libido, mareo y sudoración.<sup>123</sup> Además, en algunos casos, los hombres que toman ATMX pueden tener dificultades para alcanzar o mantener la erección. Son varias las estrategias aplicables a los efectos secundarios de la ATMX. Cuando los pacientes experimentan náuseas, la dosis del fármaco debe dividirse y administrarse con alimento. La sedación es con frecuencia transitoria, y su efecto puede atenuarse administrando la dosis por la noche o

dividiéndola. Si se registran alteraciones del estado de ánimo, es necesario evaluar al paciente, eventualmente replanteando su diagnóstico.

Aunque el tratamiento con ATMX se asocia a aumentos medios de la frecuencia cardíaca de 6 latidos/min y a incrementos de la presión arterial sistólica y diastólica de 1,5 mmHg, el efecto del fármaco sobre el sistema CV parece mínimo.<sup>124-126</sup> El control mediante electrocardiograma (ECG) extensivo pone de manifiesto que la ATMX no ejerce efecto aparente sobre los intervalos QT, y el seguimiento con ECG fuera de la asistencia médica de rutina no parece necesario. En adultos es preciso comprobar las constantes vitales antes de iniciar el tratamiento con ATMX y, a intervalos periódicos, a continuación.

Se han planteado dudas ante la posibilidad de que la ATMX pueda aumentar el riesgo de hepatitis. Durante la vigilancia posterior a la comercialización del fármaco, dos pacientes (de entre más de 3 millones de exposiciones) desarrollaron hepatitis durante el tratamiento con ATMX.<sup>127</sup> Los pacientes y los familiares deben ponerse en contacto con su médico si presentan prurito, ictericia, orina oscura, dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho o síntomas seudogripales idiopáticos.<sup>28</sup>

La FDA publicó unas pautas de asesoramiento de salud pública, y el fabricante incluyó más tarde un recuadro de advertencia en el prospecto, relacionado con el posible desarrollo de ideas suicidas en pacientes tratados con ATMX.<sup>28</sup> De manera similar a lo que sucede con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), en ensayos controlados se registró un leve incremento de la ideación suicida. Los familiares y cuidadores han de estar alerta ante cualquier eventualidad relacionada con este tipo de procesos y han de controlar cualquier cambio en el estado de ánimo o el comportamiento.

## Agonistas $\alpha$ -adrenérgicos

La clonidina, derivado de la imidazolina con propiedades agonistas  $\alpha$ -adrenérgicas, se ha utilizado fundamentalmente para tratar la hipertensión.<sup>128</sup> Según parece, en dosis bajas estimula los autorreceptores presinápticos inhibidores en el SNC.<sup>129</sup> En 2010 la FDA aprobó una formulación oral de liberación prolongada de clonidina, la clonidina LP, para tratar el TDAH en niños y jóvenes de entre 6 y 17 años de edad.<sup>28</sup> Este preparado está aprobado para su uso tanto en monoterapia como para tratamientos combinados con psicoestimulantes. Aunque la clonidina reduce los síntomas del TDAH,<sup>130</sup> su efecto global es menor que el de los estimulantes<sup>131</sup> y, probablemente, menor que el de la ATMX, los ATC y el bupropión. La clonidina resulta especialmente útil en pacientes con TDAH y cuadros concomitantes, como TC o TOD,<sup>132-134</sup> trastornos de tics<sup>135,136</sup> o trastornos del sueño asociados al TDAH,<sup>90,137</sup> y reduce la ansiedad y la hipervigilancia en niños traumatizados.<sup>138</sup>

La clonidina es un compuesto de acción relativamente corta, con una semivida plasmática que oscila entre unas 5,5 h (en niños) y 8,5 h (en adultos). La clonidina LP suele iniciarse con dosis de 0,1 mg al acostarse, durante varios días, ajustando al alza hasta una dosis máxima recomendada de 0,2 mg dos veces al día. El tratamiento con clonidina de LI se suele comenzar con la dosis más reducida posible, de un cuarto o medio comprimido de 0,1 mg. La dosis diaria habitual suele oscilar entre 3 y 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , generalmente en dosis divididas, de dos a cuatro veces al día; también se dispone de un preparado transdérmico. El efecto adverso a corto plazo más habitual de la clonidina es la sedación, que tiende a remitir a medida que avanza el tratamiento. En algunos casos también induce hipotensión, xerostomía, sueños vívidos, depresión y confusión. Un reciente resumen sobre la seguridad de la clonidina LP

está disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM319363.pdf>. Las sobredosis de clonidina en niños de menos de 5 años de edad son potencialmente mortales.<sup>139</sup> Dado que la interrupción brusca de la administración del fármaco se ha asociado a hipertensión de rebote, se recomienda su retirada gradual.<sup>140,141</sup> Por otro lado, es preciso mantener exhaustivas precauciones cuando se administran simultáneamente clonidina y  $\beta$ -bloqueantes o antagonistas del calcio.<sup>142</sup> Aunque la seguridad de la coadministración de clonidina y los psicoestimulantes ha sido objeto de debate,<sup>143</sup> datos recientes avalan su tolerabilidad, seguridad y eficacia.<sup>144</sup> Las actuales directrices se centran en controlar la presión arterial al comenzar el uso de clonidina o al interrumpirlo gradualmente, aunque no suele ser necesaria monitorización ECG.<sup>145</sup> La guanfacina, el agonista  $\alpha_{2A}$ -adrenérgico más selectivo actualmente disponible, parece actuar simulando la unión a NA en la corteza prefrontal.<sup>146</sup> En 2009, una formulación de liberación prolongada, guanfacina LP, fue aprobada por la FDA para tratar el TDAH, en monoterapia o en combinación con psicoestimulantes.<sup>28</sup> La administración de guanfacina LP suele iniciarse con 1 mg/día al acostarse, ajustando hasta una dosis máxima de 4 mg. Entre las posibles ventajas de la guanfacina con respecto a la clonidina cabe citar la menor sedación, una duración de la acción más prolongada y, dada su escasa afinidad por los receptores II de la imidazolina del tronco del encéfalo, un perfil CV más leve.<sup>146</sup> Información reciente de la FDA sobre la experiencia posterior a la comercialización de la guanfacina LP está disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM255105.pdf>. Informes ocasionales indican que la guanfacina puede ser de mayor utilidad en la mejora del déficit cognitivo por TDAH. Niños en edad escolar con TDAH y trastorno de tics concomitante, tratados con guanfacina de LI en dosis que oscilaban entre 0,5 mg dos veces al día y 1 mg tres veces al día, experimentaron reducciones tanto de los tics como del TDAH.<sup>147,148</sup> La guanfacina se asocia a reducciones de la presión arterial y la frecuencia del pulso menores, clínicamente insignificantes. Los efectos adversos de la guanfacina comprenden sedación, irritabilidad y depresión. Se han descrito varios casos de manía aparente inducida por guanfacina, aunque el efecto del fármaco sobre los trastornos del estado de ánimo no está claro.<sup>149</sup> Los fármacos  $\alpha$ -adrenérgicos son a veces especialmente útiles para niños y jóvenes con un componente principal hiperactivo/impulsivo y/o agresivo.<sup>150</sup> En cambio, los datos sobre uso de  $\alpha$ -agonistas en adultos con TDAH son escasos.

## Estrategias terapéuticas a lo largo de la vida

Una vez establecido el tratamiento del TDAH, el adulto debe familiarizarse con los riesgos y beneficios de la farmacoterapia, la disponibilidad de tratamientos alternativos y los probables efectos adversos. Es importante analizar las expectativas del paciente y definir con claridad unos objetivos terapéuticos realistas.<sup>151</sup> Asimismo, el médico debe repasar con el paciente las diversas opciones farmacológicas disponibles, cada una de las cuales requiere ensayos sistemáticos de los medicamentos anti-TDAH, durante períodos de tiempo razonables y en dosis clínicamente significativas. Los pacientes con TDAH que padecen enfermedades psiquiátricas concomitantes o sintomatología residual a pesar del tratamiento, o que refieren alteraciones psicológicas relacionadas con el TDAH (p. ej., problemas de

autoestima, patrones de autolesiones, trastornos interpersonales), han de ser sometidos a una intervención psicoterapéutica adecuada a cargo de profesionales experimentados en el tratamiento del TDAH.

Reconociendo la morbilidad asociada al TDAH, su efecto sobre el desarrollo psicológico, social y emocional y los síntomas concomitantes/residuales psiquiátricos y de TDAH, es necesario establecer un plan terapéutico global ajustado a cada caso. Las bases de esta planificación comprenden educación, farmacoterapia y terapias psicosociales. El apoyo mediante planificación educativa, interacciones sociales y análisis del entorno de trabajo es en ocasiones útil y complementa a la farmacoterapia.

Los estimulantes, la ATMX, la guanfacina LP y la clonidina LP están aprobados por la FDA y se consideran la primera línea de tratamiento del TDAH a lo largo de la vida. No hay directrices basadas en la evidencia sobre la selección de un fármaco como primera opción para el TDAH; sin embargo, es importante considerar cuestiones como alteraciones concomitantes, tolerabilidad, eficacia y duración de la acción.<sup>1,19,20,70,72</sup> La European Network Adult ADHD publicó un documento de consenso en el que se exponían una serie de directrices referidas al tratamiento del TDAH con estimulantes. En ellas se indicaba que la gravedad del TDAH y de los trastornos concomitantes debe ser el primer criterio de selección de los medicamentos, y los estimulantes son la primera medicación de elección. Las formulaciones de liberación prolongada a largo plazo son las preferidas por razones asociadas al mejor cumplimiento terapéutico, la protección ante la habituación, la evitación de los síntomas de rebote y el alivio de los síntomas a lo largo del día, sin necesidad de múltiples dosis. Cada pocos días, la dosis puede aumentarse para optimizar la respuesta. A menudo los pacientes consiguen un efecto beneficioso añadiendo una anfetamina o MFD-LI a los preparados de acción prolongada, con objeto de adecuar la dosis a las necesidades individuales del paciente,<sup>152</sup> si bien la eficacia de esta práctica no se ha estudiado a fondo. Asimismo, se recomienda la psicoterapia combinada con uso de un psicoestimulante, a fin de aliviar las molestias adicionales.<sup>70</sup>

La consideración de otro estimulante o de la ATMX se recomienda cuando los síntomas no responden o si el paciente experimenta efectos secundarios clínicamente significativos con el medicamento inicial. Dadas las diferencias farmacodinámicas,<sup>26</sup> si como primera opción se seleccionó un producto a base de MFD, es conveniente pasar a una medicación a base de anfetaminas. Aunque muchos pacientes pueden tomar ATMX una vez al día, son muchos también los que obtienen beneficio de una posología de dos veces al día.<sup>123</sup> Los pacientes deben saber también que los efectos plenos de la ATMX en ocasiones no se presentan hasta después de transcurridas varias semanas, y que es probable que no «sientan» nada parecido a lo que percibían cuando tomaban psicoestimulantes. Es apropiado el control sistemático de los efectos secundarios, las constantes vitales y el eventual uso incorrecto de la medicación.

## **Seguridad de los fármacos utilizados para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

El Pediatric Drugs Advisory Committee (PDAC) de la FDA revisó los datos relativos a los efectos CV de los fármacos empleados para tratar el TDAH, así como la problemática relativa a la psicosis, la manía y el pensamiento suicida.

## Seguridad cardiovascular de los tratamientos del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

El tratamiento con psicoestimulantes se asocia a ligeros aumentos de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, que guardan una débil correlación con la dosis. Se ha suscitado cierta inquietud sobre la seguridad y los riesgos CV en pacientes tratados con estimulantes.<sup>153</sup> Un reciente trabajo ha aportado luz sobre el riesgo CV del uso de estimulantes en adultos. Habel et al. analizaron retrospectivamente los episodios CV importantes en un extenso grupo de usuarios y no usuarios de medicación (n = 443.198 adultos de entre 25 y 64 años de edad). Los autores refirieron datos de 806.182 años-persona de seguimiento (mediana de 1,3 años por persona), y no apreciaron correlación entre el uso pasado o actual de medicación para el TDAH y episodios importantes CV o de accidente cerebrovascular. Como detectaron estos investigadores,<sup>125</sup> en adultos jóvenes y de mediana edad, el uso actual o nuevo de fármacos para el TDAH, comparado con la ausencia de uso o con un uso remoto en el tiempo, no se asoció a mayor riesgo de episodios CV de alcance. Tales resultados son equiparables a los de otro estudio, de diseño similar, realizado en niños y jóvenes con TDAH,<sup>126</sup> y a los de una reciente revisión de la bibliografía sobre episodios CV en caso de exposición a psicoestimulantes en pacientes con TDAH.<sup>154</sup> Los datos parecen indicar que los cambios en las constantes vitales, observados de forma aguda y crónica, no suelen tener significación clínica. La [tabla 49-3](#) ofrece una estrategia de detección de síntomas CV, previa al inicio de la farmacoterapia y con seguimiento del tratamiento.

Tabla 49-3

Estrategia para detectar síntomas cardiovasculares

Antecedentes cardiovasculares	Sí	No	Comentario
<b>ANTECEDENTES PERSONALES</b>			
¿Cardiopatía congénita o adquirida?			
¿Enfermedad arterial coronaria?			
¿Dolor torácico?			
¿Palpitaciones?			
¿Disnea?			
¿Mareo?			
¿Síncope?			
¿Cambios en la tolerancia al ejercicio o las actividades físicas habituales?			
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES (&lt; 30 AÑOS DE EDAD)</b>			
¿Infarto de miocardio temprano?			
¿Muerte por causas cardíacas?			
¿Arritmias significativas?			



Antecedentes cardiovasculares	Sí	No	Comentario
¿Síndrome de QT largo?			
<b>OBJETIVO</b>			
Presión arterial y frecuencia cardíaca basales dentro de los límites del intervalo de normalidad (sin medicación)			

Adaptado de Massachusetts General Hospital Cardiovascular Screen.<sup>a,b</sup>

Este recurso puede ser útil para la detección en la valoración inicial y antes de iniciar la administración del fármaco o fármacos empleados para tratar el TDAH. Integrado en las visitas de seguimiento, es posible utilizarlo para controlar el tratamiento en curso, así como antes de modificar las dosis farmacológicas. Durante el tratamiento, los médicos deben preguntar al paciente por eventuales síntomas cardiovasculares, las mediciones de pulso y presión arterial y los cambios en los antecedentes familiares.

<sup>a</sup> Copyright Timothy E. Wilens, MD. Publicado con autorización.

<sup>b</sup> Si la respuesta a una de las preguntas es positiva, se recomienda derivación a atención primaria o cardiología para una valoración cuidadosa antes de iniciar la administración de los fármacos.

El PDAC puntualizó que el índice basal de muertes súbitas de origen desconocido en la población pediátrica oscila entre 0,6 y 6 casos por 100.000 años-paciente.<sup>155</sup> Partiendo de la investigación de la FDA, el PDAC presentó datos que indicaban que las tasas de muerte súbita de origen desconocido registradas en la población pediátrica en tres valoraciones comprendidas entre 1992 y febrero de 2005, para pacientes tratados con MFD, anfetamina o ATMX, eran de 0,2, 0,3 y 0,5 casos por 100.000 años-paciente, respectivamente. Con tales datos, el PDAC rechazó la inclusión de un recuadro de advertencia (black box warning) en los prospectos, aunque recomendó que las puntualizaciones incluidas en los de las anfetaminas, sobre los riesgos CV en pacientes con anomalías cardíacas estructurales, debían hacerse extensivas a todos los fármacos aprobados para tratar el TDAH. Dos recientes revisiones han aportado información detallada sobre esta cuestión.<sup>156,157</sup>

La American Heart Association previamente había tratado el seguimiento CV de niños y jóvenes que tomaban psicotrópicos.<sup>145</sup> A pesar de los efectos CV generalmente benignos de estos fármacos, se recomendaba precaución en casos con afectación del aparato CV (p. ej., hipertensión no tratada, arritmias y defectos cardíacos estructurales conocidos). Parece prudente el control de los síntomas atribuibles a disfunciones del aparato CV (p. ej., síncope, palpitaciones y dolor torácico) y de las constantes vitales, tanto a nivel basal como durante el tratamiento, en todos los pacientes con TDAH. En la mayoría de los pacientes pediátricos no es necesario obtener un ECG basal o a lo largo del tratamiento. En casos de riesgo de síntomas CV, es importante la colaboración con el médico de atención primaria y la verificación de que la hipertensión no es potencialmente problemática. Datos recientes,



obtenidos de un estudio abierto sobre tratamiento del TDAH en adultos, señalan que, si la hipertensión está bien controlada, los psicoestimulantes pueden utilizarse en condiciones seguras a corto plazo.<sup>158</sup> La seguridad continúa siendo el principal problema en este contexto; en consecuencia, en cada caso el médico y el paciente han de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento.

### **Agresividad durante el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

A partir de la investigación de la FDA, el PDAC presentó datos que informaban de episodios de agresividad con todos los fármacos destinados a tratar el TDAH, durante los ensayos clínicos y en el seguimiento posterior a la comercialización. Sin embargo, el comportamiento agresivo en pacientes con TDAH suele responder al tratamiento con psicoestimulantes.<sup>159</sup> Durante los ensayos clínicos, las tasas de agresión fueron similares en los tratamientos activos o con placebo. El PDAC indicaba que la decisión sobre la eventual continuación del tratamiento tras un episodio de agresividad es compleja, y que el médico y los padres han de ponderar los riesgos y los beneficios que el niño obtiene de ese tratamiento.

### **Síntomas psicóticos o maníacos durante el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

La FDA ha recibido cientos de informes sobre síntomas psicóticos o maníacos, particularmente alucinaciones, asociados al uso de fármacos para tratar el TDAH en niños y adolescentes. Los analistas de la seguridad farmacológica de la FDA recomendaron incorporar a los prospectos de los medicamentos de tratamiento del TDAH advertencias de que su uso debe interrumpirse si un paciente experimenta signos y síntomas de psicosis o manía. Una reciente revisión de ensayos sobre estimulantes puso de manifiesto que los síntomas seudopsicóticos o seudomaníacos pueden registrarse en alrededor del 0,25% de los niños (1 de cada 400) tratados con estimulantes.<sup>160</sup>

En conclusión, el PDAC recomendaba la publicación de una guía de medicamentos, que incluyera todos los utilizados en el TDAH, con especificación de los potenciales riesgos psiquiátricos, de agresividad y CV, y que tales riesgos fueran claramente expuestos en todos los prospectos de fármacos destinados a tratar el TDAH. No obstante, el PDAC también puntualizaba que los potenciales episodios de psicosis, agresividad, tendencias suicidas y episodios cardíacos durante el tratamiento farmacológico del TDAH en niños no hacía necesaria la inclusión de un recuadro especial de advertencia.

En la actualidad, el único recuadro de este tipo en los psicoestimulantes es el que advierte sobre el potencial riesgo de drogodependencia.

## **Tratamientos alternativos (no aprobados por la FDA) para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

### **Bupropión**

Se ha notificado que el clorhidrato de bupropión, una aminocetona monocíclica, aprobado para el tratamiento de la depresión y como medio de ayuda para dejar de fumar en adultos,<sup>28</sup> resulta moderadamente útil en la reducción de los síntomas de TDAH en niños, adolescentes<sup>161-163</sup> y adultos.<sup>164-167</sup> Aunque sirve de ayuda, la magnitud del efecto del bupropión es menor que la de los psicoestimulantes o la ATMX. El bupropión se emplea a menudo en pacientes con TDAH y enfermedades concomitantes y se ha estudiado en pequeños grupos de adolescentes con TDAH y dependencia de la nicotina,<sup>168</sup> consumo de drogas y otras sustancias y trastornos del estado de ánimo,<sup>169</sup> consumo de drogas y otras sustancias y trastornos de la conducta,<sup>170</sup> y depresión.<sup>171</sup> A la vista de las elevadas tasas de consumo de marihuana en pacientes con TDAH,<sup>172</sup> es importante que los médicos tengan en cuenta que los adolescentes tratados con bupropión pueden experimentar mayor irritabilidad durante los episodios de abstinencia de esta.<sup>173</sup> Además, el bupropión se ha demostrado útil en el tratamiento de adultos con TDAH y TBP,<sup>174</sup> consumo de drogas y otras sustancias<sup>175.176</sup> o anomalías cardíacas coexistentes.<sup>177</sup>

El bupropión modula tanto la NA como la DA. Parece ejercer un efecto estimulante más pronunciado que otros antidepresivos, puede causar irritabilidad, se ha comunicado que reagudiza los tics<sup>178</sup> y se asocia a un aumento de las convulsiones inducidas por fármacos, en mayor medida que otros antidepresivos.<sup>28</sup> Al parecer, estas convulsiones se relacionan con la dosis (> 450 mg/día) y es más probable que ocurran en pacientes con bulimia o trastornos convulsivos, por lo que en ellos el fármaco debe evitarse. En adultos con TDAH, las formas de bupropión de LI y de liberación mantenida (LM) han de administrarse en dosis divididas, sin que las dosis individuales excedan los 150 mg, para el de LI, o los 200 mg, para el de LM. La dosis para el TDAH es similar a la establecida para la depresión. El preparado de una sola dosis máxima diaria de bupropión LP suele iniciarse con una única dosis de 150 mg por la mañana, ajustando cada 7-14 días hasta una dosis máxima de 450 mg de bupropión LP. Entre los efectos secundarios comunes se cuentan insomnio, nerviosismo, temblor y riesgo de convulsiones, principalmente con preparados de LI.

## **Antidepresivos tricíclicos**

Aunque los ensayos controlados en jóvenes<sup>179</sup> y adultos<sup>180</sup> con TDAH demuestran la eficacia de los ATC, sus efectos son menos intensos que los de los psicoestimulantes. En comparación con ellos, los ATC presentan un riesgo de dependencia insignificante, pueden administrarse en una sola dosis diaria y son útiles en pacientes que también presentan ansiedad, TOD,<sup>181</sup> tics<sup>182</sup> y, en teoría, depresión (en adultos). Sin embargo, dados sus posibles problemas de cardiotoxicidad y la disponibilidad de opciones como ATMX, guanfacina LP y clonidina LP, el uso de los ATC se ha visto significativamente restringido.

Antes de comenzar a administrar ATC, es necesario obtener un ECG basal (además de preguntar por eventuales antecedentes familiares de arritmias cardíacas de inicio temprano o súbitas).<sup>183</sup> La dosis para el TDAH es similar a la aplicada en la depresión. Los ECG se repiten a medida que se va aumentando la dosis. El control de las concentraciones séricas de los ATC es más útil para evitar la toxicidad que para determinar los niveles de respuesta óptimos.

Entre las consecuencias adversas a corto plazo de los ATC cabe mencionar xerostomía, visión borrosa, ortostatismo y estreñimiento. Ya que sus efectos anticolinérgicos limitan el flujo de saliva, pueden provocar problemas dentales. Tras la muerte súbita de varios niños

tratados con desipramina (DMI), se generó inquietud por la potencial toxicidad cardíaca de los ATC en niños.<sup>184</sup> No obstante, la evaluación epidemiológica de la asociación entre DMI y muerte súbita en niños no ha constatado una relación causal.<sup>185</sup> Es previsible que los ATC eleven la frecuencia cardíaca y se asocien a retrasos de la conducción, que generalmente afectan a la rama derecha, por lo que es preciso control ECG.<sup>186</sup> Sin embargo, cuando son leves, estos efectos rara vez son significativos desde el punto de vista fisiopatológico sin afectación cardíaca y con ECG basal normal. En pacientes con cardiopatía congénita o adquirida documentada, las alteraciones patológicas del ritmo (p. ej., bloqueo auriculoventricular, taquicardia supraventricular o ventricular y síndrome de Wolff-Parkinson-White), con antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o miocardiopatía, con hipertensión diastólica (> 90 mmHg) o con dudas sobre su estado CV, antes de instaurar un tratamiento con ATC está indicada una evaluación cardíaca completa (no invasiva), a fin de concretar su correlación de riesgo-beneficio. Un episodio adverso importante asociado al uso de ATC es la sobredosis, por lo que se requiere una estrecha supervisión de la administración y la conservación de estos fármacos.

## **Modafinilo**

El modafinilo, un nuevo estimulante diferenciado de la anfetamina, ha sido aprobado para tratar la narcolepsia.<sup>28</sup> A diferencia de la extensa activación que se observa con la anfetamina, el modafinilo parece activar regiones hipotalámicas específicas.<sup>187,188</sup> Un ensayo controlado realizado en adultos con TDAH resultó positivo.<sup>189</sup> En cambio, un reciente y extenso (n = 330) estudio de tratamiento, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico (con 18 localizaciones), también relativo a adultos con TDAH, no observó reducciones significativas en los participantes tratados con modafinilo en comparación con los tratados con placebo.<sup>190</sup> Sin embargo, los investigadores de este estudio apreciaron que algunos de los pacientes experimentaban efectos beneficiosos, lo que apuntaba a que este fármaco podría merecer un análisis más pormenorizado. Aunque ensayos controlados con modafinilo en niños con TDAH demostraron su eficacia,<sup>191-193</sup> el PDAC de la FDA concluyó que el modafinilo se considera «no aprobable» para el TDAH pediátrico, ante su posible asociación con síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrosis epidérmica tóxica (NET). Clínicamente, puede resultar razonable la combinación de modafinilo con psicoestimulantes,<sup>194,195</sup> y los médicos han de ser, asimismo, conscientes de la posible reagudización de los cuadros de manía.<sup>196</sup>

## **Nuevos tratamientos del trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

### **Derivados nicotínicos**

Ante las propiedades de mejora cognitiva de la nicotina,<sup>197</sup> los derivados nicotínicos se han analizado como potenciales tratamientos del TDAH. Aunque pequeños estudios cruzados sobre análogos nicotínicos, con propiedades agonistas completas o parciales, constataron la eficacia en adultos con TDAH,<sup>198-200</sup> el seguimiento de estudios de diseño paralelo multicéntricos más extensos no detectó efectos significativos de este tipo de compuestos en

la disminución de la sintomatología del TDAH,<sup>201</sup> por lo que la función de los análogos nicotínicos continúa siendo objeto de investigación.

## **Medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Alzheimer**

A pesar de la existencia de evidencias convincentes sobre su eficacia en la enfermedad de Alzheimer y de ciertas experiencias positivas en pacientes con TDAH,<sup>202</sup> los ensayos en adultos afectados por TDAH tratados con donepecil<sup>203</sup> y galantamina<sup>204</sup> resultaron negativos. En la actualidad no se dispone de datos que avalen el uso de estos colinérgicos en el tratamiento del TDAH. Recientemente, Surman et al.<sup>205</sup> trataron en un estudio abierto a 34 adultos con TDAH con memantina, un antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). En este estudio piloto, la memantina, ajustada hasta una dosis máxima de 10 mg dos veces al día, fue generalmente bien tolerada e indujo mejoras en las valoraciones de los síntomas de TDAH y neuropsicológicas. Estos resultados alentadores, aunque preliminares, justifican la realización de un estudio controlado.

### **Metadoxina**

Recientemente, la MG01CI, una formulación de liberación prolongada de metadoxina, fue estudiada en adultos con TDAH. La metadoxina es una sal de par iónico de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) y 2-pirrolidona-5-carboxilato, utilizada en Europa durante más de 30 años para tratar la intoxicación alcohólica aguda y la abstinencia alcohólica. En un ensayo controlado a corto plazo con MG01CI, los participantes experimentaron mejoras de los síntomas de TDAH y de los valores neuropsicológicos y de función global.<sup>206</sup>

### **Selegilina**

La selegilina (l-deprenilo), un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) tipo B irreversible metabolizado a anfetamina y metanfetamina, se comparó con el MFD en dos ensayos realizados en jóvenes con TDAH<sup>207,208</sup> y solo en adultos.<sup>209</sup> El trabajo previo en niños con TDAH y síndrome de Tourette indica que es posible que atenúe los síntomas de TDAH.<sup>210,211</sup> Si bien, hasta la fecha, su papel en el tratamiento del TDAH se ha visto limitado por la disponibilidad de opciones terapéuticas alternativas y por el potencial de la llamada «reacción del queso», crisis hipertensiva por tiraminas; el fármaco se aplica mediante un parche, lo que puede aminorar esta reacción y ha aumentado el interés por su uso.

## **Farmacoterapia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastornos psiquiátricos concomitantes frecuentes**

### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y agresividad**

La importancia de la agresividad no debe subestimarse, ya que este tipo de pacientes a menudo padecen psicopatologías, afectan negativamente a sus familias/entornos e implican

tasas elevadas de uso de los servicios psiquiátricos.<sup>213</sup> Aunque los fármacos suelen ser eficaces en la reducción de los síntomas de agresividad impulsiva,<sup>22,23</sup> se benefician en mayor medida de los tratamientos multimodales.<sup>214-216</sup> Los medicamentos pueden destinarse a tratar el trastorno subyacente más grave, tras lo cual es conveniente abordar los síntomas específicos (p. ej., irritabilidad, hostilidad, hipervigilancia, impulsividad, temor o desregulación emocional).<sup>217,218</sup> Estos pacientes a menudo muestran agresividad antes del tratamiento, así como durante el mismo, lo que obliga a documentar sus conductas agresivas antes de la introducción de los fármacos, y a hacer que tales conductas se conviertan en objetivos explícitos del tratamiento. El PDAC de la FDA indica que, en caso de que un paciente exhiba un agravamiento de las conductas agresivas durante el tratamiento farmacológico del TDAH, el médico ha de evaluar la tolerabilidad y la eficacia del mismo (v. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) para consultar las recomendaciones más recientes al respecto).

En pacientes con TDAH y TOD/TC concomitantes, el médico debe intentar, en primer lugar, optimizar la farmacoterapia del TDAH,<sup>219</sup> continuando con la optimización de las terapias conductuales. Corroborando esta estrategia, un metaanálisis de estudios desarrollados entre 1975 y 2001 determinó que los psicoestimulantes aminoran significativamente el grado de agresividad, tanto manifiesta como encubierta, valorada por padres, profesores y médicos.<sup>159</sup> Durante el ensayo MTA, los jóvenes con o sin TOD o TC respondieron sensible y unánimemente bien a los fármacos estimulantes.<sup>220</sup> Por otra parte, en él, la terapia conductual sin medicación concomitante fue menos eficaz en afectados por TDAH o TOD/TC. De manera similar, en el tratamiento de jóvenes con TDAH, la ATMX, la MAS-LP y el MFD-OROS redujeron los síntomas de TOD.<sup>42,221-223</sup> Aunque este tipo de intervenciones son a menudo suficientes, un número significativo de estos pacientes padecen síntomas graves, que requieren tratamiento con fármacos adicionales o alternativos. El uso de neurolépticos debe restringirse a los pacientes con TDAH afectados por trastornos graves de agresividad, de desregulación disruptiva o del estado de ánimo.<sup>224,225</sup>

En años recientes, el uso de antipsicóticos atípicos en poblaciones pediátricas ha aumentado considerablemente.<sup>226</sup> La AACAP ha publicado recomendaciones terapéuticas sobre el uso de antipsicóticos en jóvenes agresivos.<sup>215,216</sup> Debe alentarse a los profesionales clínicos a optimizar las intervenciones psicosociales/educativas, seguidas de una farmacoterapia apropiada para el trastorno psiquiátrico primario y, si procede, del uso de un fármaco antipsicótico atípico. El tratamiento con antipsicóticos atípicos requiere un cuidadoso control, ya que son previsibles diversos efectos secundarios. Entre ellos se cuentan sedación o síntomas extrapiramidales (SEP), que suelen registrarse al comienzo de dicho tratamiento, en tanto que otros, como la acatisia o las discinesias/distonías, se desarrollan tras varios meses de tratamiento. Los médicos han de controlar estos efectos secundarios y documentar periódicamente los movimientos, sirviéndose de la Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser sometidos, asimismo, a control de la sedación, la hiperprolactinemia, los síntomas CV, la ganancia de peso y el desarrollo de síndrome metabólico. No específicamente redactadas para niños, las directrices de la American Diabetes Association recomiendan que, mientras se está tratando a pacientes con antipsicóticos atípicos, los médicos deben interesarse por los posibles antecedentes familiares de diabetes, así como verificar regularmente el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la presión arterial, la glucemia y el perfil lipídico en ayunas.<sup>227,228</sup> La seguridad se mantiene como factor fundamental y, tras un período de remisión de los síntomas de agresividad, se debe considerar la retirada gradual del antipsicótico atípico. Dicha retirada tiene que ser lenta, a fin de evitar discinesias por abstinencia y de permitir que



se disponga de un tiempo adecuado para el ajuste a la dosis reducida. Si se aprecian signos de inestabilidad grave del estado de ánimo, pueden considerarse otros estabilizadores del mismo (v. más adelante).

### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad más trastornos de ansiedad**

Los trastornos de ansiedad, como la agorafobia, la angustia, el trastorno por exceso de ansiedad, la fobia simple, el trastorno de ansiedad por separación y el TOC, son frecuentes en niños, adolescentes y adultos con TDAH.<sup>5,11,23,229</sup> El efecto del tratamiento con psicoestimulantes en jóvenes con TDAH y ansiedad es variable. Estudios preliminares observaron un incremento de la respuesta al placebo, aumento de los efectos secundarios y respuesta atenuada a los estimulantes en pacientes afectados por ambos cuadros,<sup>230-232</sup> mientras que en otros se concluyó que el tratamiento con estimulantes era bien tolerado y eficaz.<sup>23,220,233</sup> Numerosos jóvenes con TDAH y ansiedad experimentan notables mejoras al ser tratados con estimulantes, sin registrar reagudizaciones de la ansiedad.<sup>234,235</sup> Cabe destacar que se ha referido que la ATMX reduce la ansiedad en jóvenes<sup>236</sup> y adultos<sup>119</sup> con TDAH. El grupo de consenso del Texas Medication Algorithm Project (TMAP) recomienda iniciar la farmacoterapia de pacientes con TDAH y trastorno de ansiedad concomitante con ATMX, dirigida a atenuar tanto el TDAH como la ansiedad, o recetando en primer lugar un estimulante, para abordar el TDAH, añadiendo a continuación un ISRS, con objeto de atenuar la ansiedad, si es necesario.<sup>219</sup>

### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad más trastorno obsesivo-compulsivo**

El solapamiento entre el TDAH y el TOC pediátricos es considerable,<sup>237</sup> hasta el punto de que la tasas de TDAH son de hasta el 51% en niños con TOC y de hasta el 36% en adolescentes con ese trastorno.<sup>238,239</sup> En general, los pacientes con TOC y TDAH precisan tratamiento para ambas alteraciones. Los ISRS, especialmente combinados con terapia cognitivo-conductual (TCC), están sólidamente establecidos como tratamiento del TOC pediátrico y en adultos.<sup>240</sup> Aunque los estimulantes pueden reagudizar los tics, las obsesiones o las compulsiones, se emplean a menudo, muchas veces combinados con ISRS, en pacientes con estos trastornos.<sup>19,241,242</sup> Por consiguiente, los profesionales clínicos han de identificar la alteración más grave y dar prioridad a su tratamiento, para a continuación abordar los problemas secundarios, vigilando en cualquier caso el empeoramiento de los síntomas, y siendo conscientes de que los pacientes tratados de manera satisfactoria presentan una notable morbilidad residual y de que la TCC es un componente esencial del abordaje a largo plazo.

### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad más trastornos de tics**

Los tics y los trastornos de tics son comunes en pacientes con TDAH,<sup>241</sup> así como en estudiantes que reciben educación especial.<sup>243</sup> Un estudio comunitario de 3.006 niños (de entre 6 y 12 años de edad) constató que el 27% de los afectados por TDAH también presentaban tics y que el 56% de los afectados por tics padecían TDAH.<sup>244</sup> Los tics son más



habituales en hombres (de 2:1 a 6:1) y en niños y jóvenes con TDAH tipo combinado. Niños, adolescentes y adultos sufren la tríada de tics, TDAH y TOC.<sup>245</sup> La farmacoterapia de los niños y jóvenes con TDAH y trastornos de tics resulta problemática. El abordaje de primera línea en lo que respecta a los tics es la educación. En la mayoría de los casos, suelen ser de intensidad leve o moderada, presentan una evolución fluctuante, incluso cuando se están tratando farmacológicamente, y, en general, disminuyen al comienzo de la edad adulta. Aunque los psicoestimulantes pueden agudizar en ocasiones los tics y se consideran contraindicados para su coadministración con MFD,<sup>28</sup> en estos pacientes son bien tolerados y eficaces.<sup>241,242,246,247</sup> El tratamiento aleatorizado con MFD (26,1 mg/día), clonidina (0,25 mg/día) o MFD más clonidina (26,1 mg/día más 0,28 mg/día) se analizó en 136 niños con TDAH y trastornos de tics crónicos.<sup>241</sup> El MFD mejoró el TDAH y la clonidina redujo los tics, pero el mayor efecto se registró con tratamiento combinado. La intensidad de los tics se redujo con todos los tratamientos activos, según el siguiente orden: clonidina más MFD, clonidina sola y MFD solo. No se apreciaron efectos adversos CV clínicamente significativos. La frecuencia de la agudización de los tics fue equiparable, sin diferencias estadísticamente significativas, en los participantes tratados con MFD (20%), clonidina (26%) y placebo (22%). El seguimiento de niños con TDAH y tics tratados con MFD a lo largo de un período de 2 años registró mejoras en los síntomas de TDAH, sin empeoramiento de los tics.<sup>242</sup> Ante los datos observados con la clonidina, ha aumentado el interés por la guanfacina, que parece eficaz en la atenuación de los síntomas, tanto del TDAH como de los tics.<sup>147,148</sup>

Palumbo et al.<sup>248</sup> observaron tasas similares de tics durante un tratamiento a corto plazo con placebo (3,7%), MFD-LI (2,3%) o MFD-OROS (4%). Durante un tratamiento abierto de 24 meses de duración con MFD-OROS, la incidencia de los tics se mantuvo estable. No obstante, los médicos deben analizar más en profundidad estas cuestiones, y se requiere la obtención del consentimiento informado de pacientes y familiares antes de utilizar psicoestimulantes en pacientes con trastornos de tics. En este contexto, las investigaciones han demostrado la utilidad de fármacos noradrenérgicos, como DMI<sup>182</sup> y ATMX.<sup>249</sup> Aunque el tratamiento con ATMX no se asoció a reducciones significativas de los tics en comparación con placebo (con disminuciones en la escala de Yale para la intensidad global de los tics de  $-5,5 \pm 6,9$  frente a  $-3,3 \pm 8,9$ ;  $P = 0,063$ ), la intensidad de los tics no aumentó y los síntomas de TDAH mejoraron de modo significativo. En pacientes que no toleran o que no responden a los estimulantes, a los noradrenérgicos o  $\alpha$ -adrenérgicos, o a su combinación, debe valorarse el tratamiento con un neuroléptico.<sup>219</sup>

## **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad más depresión**

La depresión y la distimia son cuadros a menudo concomitantes con el TDAH.<sup>5,11,17,250,251</sup> En pacientes con TDAH, la depresión no es un artefacto<sup>252</sup> y debe diferenciarse de la desmoralización.<sup>253</sup> Aunque no hay directrices basadas en la evidencia específicas, en general, los médicos han de valorar la gravedad del TDAH y la depresión, orientando el tratamiento inicial hacia el cuadro que genere mayor disfunción. Al abordar la depresión infantil es preciso tener en cuenta los recientes recuadros de advertencia relativos a los antidepresivos y el riesgo de suicidio. Una excelente información para profesionales, padres y pacientes puede encontrarse en [www.parentsmedguide.org](http://www.parentsmedguide.org). Asimismo, se remite a los médicos a las pertinentes revisiones relativas a la depresión pediátrica.<sup>254</sup> En adultos con

TDAH y depresión, los ATC se mantienen como opción razonable para ambos. Como ya se ha apuntado, la administración de ATC requiere un estricto seguimiento.

## **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad más trastorno bipolar**

El TBP se ha reconocido en pacientes con TDAH, que en ocasiones complica la presentación, el diagnóstico y el tratamiento de aquel.<sup>255-257</sup> La distinción del TBP y el TDAH es a veces compleja, ya que ambos comparten numerosas características (como síntomas de tendencia a la distracción, hiperactividad, impulsividad, locuacidad y trastornos del sueño).<sup>258-263</sup> Los médicos deben afrontar el importante reto de diferenciar los cuadros de TBP, TDAH, TDAH con desregulación emocional y el nuevo diagnóstico del DSM-5 trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo.<sup>264</sup> En la actualidad están obteniéndose datos que pueden ayudar a los profesionales en esta tarea, aunque a menudo en términos controvertidos y confusos.<sup>265-268</sup> Datos anteriores ponen de manifiesto que el TBP parece aumentar su incidencia en niños y adolescentes de ambos sexos, tanto a nivel basal (11%) como durante un seguimiento de 4 años longitudinal (23%), en comparación con controles emparejados sin TDAH ( $P < 0,01$ ).<sup>269</sup> Un extenso estudio sobre TBP en adultos financiado por los National Institutes of Mental Health (NIMH), el Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), estableció que el 9,5% de los adultos incorporados para recibir tratamiento de TBP padecían TDAH concomitante presente a lo largo de toda su vida, con un 6% que satisfacía los criterios valorados en ese estudio.<sup>270,271</sup> Una amplia variedad de información al respecto y relativa a las escalas de calificación para la evaluación del TBP puede consultarse en [www.bpkids.org](http://www.bpkids.org) y en [www.schoolpsychiatry.org](http://www.schoolpsychiatry.org).

Ante la importante morbilidad inherente al TBP pediátrico, las familias y los niños afectados suelen beneficiarse de un plan terapéutico integral y coordinado, que incluya farmacoterapia (a menudo se requiere más de un fármaco), psicoterapias (individual, de grupo y de familia), intervenciones educativas/ocupacionales (ajustes y modificaciones en el centro educativo o en el trabajo) y psicoeducación y apoyo para los padres/familiares (accesibles en EE. UU. a través de organizaciones nacionales, como la National Alliance for the Mentally Ill y la Child and Adolescent Bipolar Foundation).

Los medicamentos son habitualmente una parte fundamental del plan terapéutico de todos los pacientes con TBP. Remitimos al lector a las directrices prácticas que tratan esta cuestión, tanto para pacientes pediátricos<sup>272</sup> como para adultos.<sup>273</sup> Las directrices para adultos no abordan específicamente la farmacoterapia del TBP en un contexto de TDAH concomitante, por lo que los médicos deben en primer lugar asegurarse de la estabilidad del estado de ánimo, antes de comenzar el tratamiento del TDAH. Los pacientes con TBP tipo I sin síntomas de psicosis deben tratarse en monoterapia con un estabilizador del estado de ánimo (p. ej., litio, ácido valproico o carbamacepina) o un antipsicótico atípico (p. ej., risperidona, olanzapina o quetiapina).<sup>272,274</sup> En casos que solo presentan respuesta parcial, la medicación inicial puede reforzarse con un estabilizador del estado de ánimo o un antipsicótico atípico adicionales. La combinación de litio y ácido valproico ha demostrado reducir sustancialmente los síntomas de manía y depresión en niños. En pacientes con TBP tipo I y psicosis, es necesario administrar simultáneamente un estabilizador del estado de ánimo y un antipsicótico atípico (siguiendo la misma estrategia de aumento).

En pacientes con TDAH más TBP, por ejemplo, el riesgo de manía o hipomanía debe ser evaluado y controlado durante el tratamiento del TDAH. Una vez que el estado de ánimo es

eutímico, ha de considerarse la introducción conservadora de fármacos anti-TDAH, junto con estabilizadores de dicho estado de ánimo.<sup>275</sup> Scheffer et al.<sup>276</sup> han constatado recientemente la tolerabilidad y la eficacia de la MAS-LP en la reducción de los síntomas del TDAH, a corto plazo, en pacientes pediátricos bipolares, tras una estabilización satisfactoria del estado de ánimo con ácido valproico. De modo similar, en un pequeño ensayo a corto plazo, desarrollado en adultos bipolares, el bupropión disminuyó satisfactoriamente los síntomas de TDAH, sin reagudización de los episodios de manía.<sup>174</sup> McIntyre et al. trataron a 40 pacientes adultos con TBP tipos I/II con LDX para abordar su TDAH concomitante.<sup>277</sup> Los pacientes sometidos a tratamiento a corto plazo (9 semanas), con una dosis media de  $60 \pm 10$  mg/día, refirieron significativas mejoras en su autocalificación del TDAH, en tanto que los médicos observaron mejoras, también significativas, en los síntomas de TDAH y la funcionalidad, sin reagudizaciones de la manía. Ciertos informes de casos notifican un tratamiento satisfactorio de los síntomas de TDAH en pacientes bipolares, con ATMX sola<sup>278</sup> y combinada con MFD-OROS.<sup>279</sup> Sin embargo, es necesario que los médicos indiquen a los pacientes (y, eventualmente, a sus familiares) que controlen cualquier posible inducción o reagudización/empeoramiento de la manía o el ciclado durante el tratamiento farmacológico del TDAH.<sup>280-286</sup> En tales situaciones es prioritario estabilizar el estado de ánimo, lo que en ocasiones requiere interrumpir el tratamiento del TDAH hasta alcanzar la eutimia.<sup>272,287</sup>

### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad más trastorno por consumo de drogas y otras sustancias**

Numerosos adolescentes y adultos jóvenes con TDAH padecen trastornos por consumo, pasado o presente, de alcohol o drogas, cuyo riesgo se ve aumentado por la concomitancia del TDAH.<sup>17,172,288,289</sup> Es frecuente que los pacientes con TDAH consuman diversas sustancias (alcohol, marihuana, cocaína, estimulantes, opiáceos, tabaco). De hecho, los niños con TDAH empiezan a fumar como promedio unos 2 años antes que sus equivalentes sin TDAH,<sup>290</sup> y registran mayores índices de consumo de tabaco en la edad adulta, dificultades para dejar de fumar<sup>291,292</sup> y dependencia de la nicotina (alcanzada más rápidamente y de duración más prolongada que en controles).<sup>293,294</sup> Puesto que las tasas de consumo de drogas y otras sustancias en pacientes con TDAH están aumentadas,<sup>295</sup> persiste la inquietud ante el hecho de que el tratamiento con estimulantes contribuya a favorecer ulteriormente ese consumo. Wilens et al.<sup>296</sup> realizaron un análisis conjunto de seis estudios que examinaban la relación entre el tratamiento con psicoestimulantes y el consumo de drogas y otras sustancias. Su metaanálisis reveló que el tratamiento con estimulantes determinaba una disminución en 1,9 veces del riesgo de posterior consumo en jóvenes que lo recibían para tratar su TDAH, en comparación con los que no recibían farmacoterapia para el trastorno.<sup>296</sup> El efecto protector era mayor durante la adolescencia y menor en la edad adulta. Los seguimientos longitudinales indican, igualmente, que la farmacoterapia del TDAH con estimulantes no eleva el riesgo de TCDS.<sup>297-299</sup>

Una cuidadosa anamnesis del consumo/mal uso/abuso de sustancias debe efectuarse como parte de la evaluación del TDAH en adolescentes y adultos.<sup>300</sup> Cuando el mal uso/abuso/dependencia es un potencial problema, el médico ha de valorar la gravedad relativa del TDAH y el TCDS. Además, las adicciones a menudo afectan a la función cognitiva, la conducta y el estado de ánimo/ansiedad, lo que dificulta la evaluación de los síntomas de TDAH. La estabilización y el abordaje del trastorno o trastornos concomitantes suelen ser

prioritarios al tratar a pacientes con TDAH y TCDS. El tratamiento de estos casos habitualmente comprende una combinación de terapia/psicoterapia y de farmacoterapia.<sup>301</sup> A los pacientes con consumo o dependencia no se les debe tratar el TDAH hasta que se hayan aplicado los pertinentes tratamientos de la adicción y hayan mantenido un período libre de consumo de drogas o alcohol. La farmacoterapia se inicia con un fármaco que presente escasa posibilidad de uso como estupefaciente y baja propensión a la dependencia, como bupropión<sup>175</sup> o ATMX,<sup>121</sup> para pasar a continuación, si es preciso, al uso de psicoestimulantes. Cuando se administran estimulantes a esta población de pacientes, es conveniente prescribir una formulación de liberación prolongada, en la que el riesgo de mal uso es mínimo (p. ej., STM o LDX), y establecer un método de control del TCDS y del cumplimiento del plan terapéutico. Por otro lado, dado que los psicoestimulantes pertenecen a la categoría II de la ley de sustancias controladas, preocupa su potencial adictivo. Los posibles problemas de uso de los psicoestimulantes como estupefacientes obligan a proceder a un estrecho seguimiento.<sup>302-304</sup> En estas poblaciones conviene considerar la administración de preparados de estimulantes de liberación retardada, más difíciles de tomar para un uso indebido, o de medicamentos no estimulantes.<sup>301</sup> Cuando se administran por vía oral en las dosis previstas, los psicoestimulantes no parecen provocar euforia ni ser adictivos.<sup>305,306</sup>

### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad más trastornos del espectro autista**

Los niños, adolescentes y adultos con TEA pueden exhibir un patrón persistente y nocivo de hiperactividad, impulsividad y desatención.<sup>307-311</sup> Cuando estos signos pueden diferenciarse de las características fundamentales del TEA, el DSM-5 permite que se diagnostique el TDAH.<sup>264</sup> Al tratar a este grupo de pacientes, los médicos, en colaboración con los padres, han de ponderar los riesgos y beneficios de los tratamientos. En general, la pauta de actuación se centra en identificar los síntomas y establecer prioridades para afrontar los factores perjudiciales.

El interés por la farmacoterapia del TDAH y el TEA es creciente. Aunque los primeros trabajos en este contexto, desarrollados en muestras reducidas, avalaban la administración de MFD en dosis de 0,3 a 0,6 mg/kg/día, estos pacientes experimentaban a menudo efectos secundarios (como irritabilidad), lo que limitaba el uso de psicoestimulantes.<sup>312,313</sup> Una de las Research Units in Pediatric Psychopharmacology (RUPP) comparó placebo con dosis bajas, medias y altas de MFD en 72 niños con trastorno generalizado del desarrollo y TDAH.<sup>314</sup> En ellos, aunque el MFD mejoró significativamente la atención y redujo la tendencia a la distracción, la hiperactividad y la impulsividad, el alcance de sus efectos, según padres y educadores, fue inferior al observado habitualmente en niños con TDAH. Por otro lado, los efectos adversos, fundamentalmente irritabilidad, dieron lugar a suspensión del MFD en un 18% de los casos, mayoritariamente con dosis medias y altas. Un reciente ensayo, desarrollado en 24 jóvenes con TEA y TDAH, determinó que el MFD era generalmente bien tolerado y eficaz en la atenuación de los síntomas de hiperactividad e impulsividad.<sup>315</sup> De modo similar, los datos indican que la ATMX puede ser útil en pacientes con TEA y síntomas de TDAH.<sup>316,317</sup> Para acceder a una completa supervisión de los tratamientos farmacológicos de los TEA, se remite al lector interesado a varias excelentes revisiones recientes.<sup>318-320</sup>

### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad más epilepsia**

A menudo, los niños con epilepsia presentan dificultades conductuales y cognitivas, en este último caso acentuadas por los efectos secundarios cognitivos de los antiepilépticos. No obstante, el tratamiento con este tipo de fármacos puede mejorar el control de las convulsiones y las funciones cognitivas y conductuales. Aunque continúa inquietando la posibilidad de que el tratamiento con psicoestimulantes reduzca el umbral de convulsiones,<sup>28</sup> revisiones y datos recientes desmienten esa tradicional alarma y aportan evidencias del uso seguro y eficaz de los estimulantes en pacientes con epilepsia, si se aplica un tratamiento antiepiléptico apropiado.<sup>321-324</sup> Las actuales recomendaciones sobre evaluación, diagnóstico y tratamiento del TDAH reconocen la existencia de datos contradictorios en la bibliografía sobre el solapamiento del TDAH y la epilepsia, pero no recomiendan la obtención sistemática de electroencefalogramas (EEG) en la valoración del TDAH.<sup>1-20,70</sup>

## **Tratamiento de las respuestas subóptimas**

A pesar de disponer de diversos fármacos para adultos con TDAH, parece que se registran numerosos casos que, o bien no responden a ellos, o no toleran los efectos adversos de los medicamentos anti-TDAH. En la gestión de los casos difíciles son aplicables diferentes estrategias terapéuticas (v. [tabla 49-2](#)). Cuando se desarrollan efectos adversos psiquiátricos concurrentes con una respuesta farmacológica inadecuada, es preciso buscar tratamientos alternativos. Varios síntomas psiquiátricos graves que se presentan en el curso de la fase aguda pueden resultar problemáticos, con independencia de la eficacia de los fármacos destinados a tratar el TDAH. En ocasiones estos síntomas obligan a reconsiderar el diagnóstico de TDAH y a reevaluar atentamente la presencia de trastornos concomitantes. Por ejemplo, es frecuente observar síntomas depresivos en un adulto con TDAH cuando estos son independientes del propio trastorno o del tratamiento. Si la reducción de la dosis o la modificación del preparado (es decir, un estimulante de liberación regular frente a uno de liberación lenta) no resuelve el problema, pueden considerarse opciones alternativas. Ante un posible TBP o un caso de agitación extrema concomitantes, es posible valorar un fármaco neuroléptico como parte del plan terapéutico global. Las intervenciones no farmacológicas concurrentes (como terapias conductuales o cognitivas) contribuyen en ocasiones a mejorar la reducción de los síntomas y la funcionalidad.

## **Conclusión**

Se concluye, pues, que la bibliografía agregada avala el hecho de que la farmacoterapia es eficaz para niños, adolescentes y adultos con TDAH y trastornos concomitantes. Entre los tratamientos farmacológicos eficaces del TDAH se distinguen los psicoestimulantes y los no psicoestimulantes. La psicoterapia estructurada es a menudo eficaz cuando se aplica conjuntamente con los medicamentos. Los grupos centrados en las capacidades de afrontamiento, el apoyo y la psicoterapia interpersonal también son de gran utilidad para estos pacientes. Para los adultos que consideran el acceso a un nivel educativo avanzado, en ocasiones se requieren planificación educativa e introducción de modificaciones en el entorno escolar. En pacientes con TDAH, son necesarias otras investigaciones controladas que valoren la eficacia de los fármacos, aislados o en combinación, prestando atención al diagnóstico, los síntomas y el pronóstico neuropsicológicos, la tolerabilidad a largo plazo y la eficacia, así como a los subgrupos específicos de TDAH.



Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

## Bibliografía

1. Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007–1022.
2. Barkley RA. International Consensus Statement on ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(12):1389.
3. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, et al. The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2(2):104–113.
4. Merikangas KR, He JP, Burstein M, et al. Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(1):32–45.
5. Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716–723.
6. Goldman L, Genel M, Bezman R, et al. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA*. 1998;279(14):1100–1107.
7. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1935–1944.
8. Biederman J, Faraone S, Mick E. Age dependent decline of ADHD symptoms revisited: Impact of remission definition and symptom subtype. *Am J Psychiatry*. 2000;157:816–817.
9. Kessler RC, Adler LA, Barkley R, et al. Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1442–1451.
10. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, et al. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):524–540.
11. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med*. 2006;36(2):167–179.



12. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*. 2005;115(6):1734–1746.
13. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1621–1627.
14. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, et al. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(2):195–211.
15. Wilens TE, Biederman J, Forkner P, et al. Patterns of comorbidity and dysfunction in clinically referred preschool and school-age children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13(4):495–505.
16. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40(1):57–87.
17. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1792–1798.
18. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*. 1991;148:564–577.
19. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl.):26S–49S.
20. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894–921: [Epub 2007/06/22].
21. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*. 1937;94:577–585.
22. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 113(4):762–769, 2004.
23. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56(12):1088–1096, 1999.
24. Kuczenski R, Segal DS. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem*. 1997;68(5):2032–2037.

25. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res.* 1998;94(1):127–152.
26. Wilens T, Spencer T. Pharmacology of amphetamines. In: Tarter R, Ammerman R, Ott P, eds. *Handbook of substance abuse: neurobehavioral pharmacology*. New York: Plenum Press; 1998:501–513.
27. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in human brain. *J Neurosci.* 2001;21(RC121):1–5.
28. Physicians desk reference, Montvale, NJ, 2013, Medical Economics Data Production Company.
29. Patrick KS, Markowitz JS. Pharmacology of methylphenidate, amphetamine enantiomers and pemoline in attention-deficit hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol.* 1997;12:527–546.
30. Markowitz JS, Patrick KS. Differential pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylphenidate enantiomers: does chirality matter? *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3 Suppl. 2):S54–S61.
31. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet.* 2008;82(6):1241–1248.
32. Greenhill LL, Osman BB. *Ritalin: theory and patient management*. New York: Mary Ann Liebert, Inc; 1999.
33. Patrick K, Straughn A, Jarvi E, et al. The absorption of sustained-release methylphenidate formulations compared to an immediate-release formulation. *Biopharm Drug Dispos.* 1989;10:165–171.
34. Birmaher B, Greenhill LL, Cooper TB, et al. Sustained release methylphenidate: Pharmacokinetic studies in ADHD males. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989;28(5):768–772.
35. Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(2):204–211.
36. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):387–395.

37. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, et al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics*. 2001;107(6):E105.
38. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):883–892.
39. Swanson JM, Gupta SK, Williams L, et al. Development of a new once-a -day formulation of methylphenidate for the treatment of ADHD: Effects on activity level in the classroom and on the playground. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(11):1306–1314.
40. Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(1):82–90.
41. Biederman J, Mick E, Surman C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(9):829–835.
42. Wilens T, McBurnett K, Stein M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(10):1015–1023.
43. Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;109(3):E39.
44. Biederman J, Quinn D, Weiss M, et al. Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Drugs*. 2003;5(12):833–841.
45. Ding YS, Fowler JS, Volkow ND, et al. Chiral drugs: comparison of the pharmacokinetics of [11C]d-threo and L-threo-methylphenidate in the human and baboon brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;131(1):71–78.
46. Ding YS, Gatley SJ, Thanos PK, et al. Brain kinetics of methylphenidate (Ritalin) enantiomers after oral administration. *Synapse*. 2004;53(3):168–175.
47. Patrick KS, Caldwell RW, Ferris RM, et al. Pharmacology of the enantiomers of threo-methylphenidate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;241(1):152–158.
48. Silva RR, Muniz R, Pestreich L, et al. Efficacy and duration of effect of extended-release dexmethylphenidate versus placebo in schoolchildren with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(3):239–251.

49. Greenhill LL, Muniz R, Ball RR, et al. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(7):817–823.
50. Silva R, Tilker HA, Cecil JT, et al. Open-label study of dexamethylphenidate hydrochloride in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2004;14(4):555–563.
51. Wigal S, Swanson JM, Feifel D, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(11):1406–1414.
52. Quinn D, Wigal S, Swanson J, et al. Comparative pharmacodynamics and plasma concentrations of d-threo-methylphenidate hydrochloride after single doses of d-threo-methylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in a double-blind, placebo-controlled, crossover laboratory school study in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(11):1422–1429.
53. McGough JJ, Wigal SB, Abikoff H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory classroom assessment of methylphenidate transdermal system in children with ADHD. *J Atten Disord*. 2006;9(3):476–485.
54. Pelham WE, Burrows-Maclean L, Gnagy EM, et al. Transdermal methylphenidate, behavioral, and combined treatment for children with ADHD. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2005;13(2):111–126.
55. Pelham Jr WE, Manos MJ, Ezzell CE, et al. A dose-ranging study of a methylphenidate transdermal system in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(6):522–529.
56. Zhu HJ, Wang JS, Donovan JL, et al. Interactions of attention-deficit/hyperactivity disorder therapeutic agents with the efflux transporter P-glycoprotein. *Eur J Pharmacol*. 2008;578(2-3):148–158.
57. Childress A, Sallee FR. The use of methylphenidate hydrochloride extended-release oral suspension for the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(9):979–988.
58. Wigal SB, Childress AC, Belden HW, et al. NWP06, an extended-release oral suspension of methylphenidate, improved attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms compared with placebo in a laboratory classroom study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(1):3–10.

59. Ahmann PA, Theye FW, Berg R, et al. Placebo-controlled evaluation of amphetamine mixture-dextroamphetamine salts and amphetamine salts (Adderall): efficacy rate and side effects. *Pediatrics*. 2001;107(1):E10.
60. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(8):775–782.
61. McCracken JT, Biederman J, Greenhill LL, et al. Analog classroom assessment of a once-daily mixed amphetamine formulation, SLI381 (Adderall XR), in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(6):673–683.
62. Biederman J, Lopez FA, Boellner SW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):258–266.
63. Spencer TJ, Wilens TE, Biederman J, et al. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescent patients: a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2006;28(2):266–279.
64. Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, et al. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial. *CNS Spectr*. 2006;11(8):625–639.
65. Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE. Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr*. 2005;10(12 Suppl. 20):16–25.
66. McGough JJ, Biederman J, Wigal SB, et al. Long-term tolerability and effectiveness of once-daily mixed amphetamine salts (Adderall XR) in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(6):530–538.
67. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol*. 2009;23(4):419–427.
68. Jasinski DR, Krishnan S. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol*. 2009;23(4):410–418.
69. Stevens JR, Wilens TE, Stern TA. Using stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical approaches and challenges. *Primary Care Companion CNS Disord*. 2013;15(2).

70. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010;10:67.
71. Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(10):1443–1465.
72. Weiss MD, Weiss JR. A guide to the treatment of adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl. 3):27–37.
73. Ramtvedt BE, Roinas E, Aabech HS, et al. Clinical gains from including both dextroamphetamine and methylphenidate in stimulant trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(9):597–604.
74. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reaction labelling for atomoxetine, methylphenidate and modafinil: comparison of product information for oral formulations in Australia, Denmark and the United States. *Curr Drug Saf*. 2013;8(3):162–168.
75. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):17–37.
76. Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics*. 1997;100(4):662–666.
77. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, et al. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 1990;86(2):184–192.
78. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):1015–1027. [Epub 2007/08/02].
79. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, et al. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J Pediatr*. 2010;157(4):635–640: 40 e1.
80. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, et al. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2003;111(3):554–563.
81. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, et al. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(10):1285–1293.



82. Mick E, Biederman J, Jetton J, et al. Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(3):223–231.
83. Owens JA, Maxim R, Nobile C, et al. Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(6):549–555.
84. Schwartz G, Amor LB, Grizenko N, et al. Actigraphic monitoring during sleep of children with ADHD on methylphenidate and placebo. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(10):1276–1282.
85. Stein MA. Unravelling sleep problems in treated and untreated children with ADHD. [Comment]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9(3):157–168.
86. Barrett JR, Tracy DK, Giaroli G. To sleep or not to sleep: a systematic review of the literature of pharmacological treatments of insomnia in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(10):640–647.
87. Surman CB, Roth T. Impact of stimulant pharmacotherapy on sleep quality: post hoc analyses of 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(7):903–908.
88. Kratochvil CJ, Lake M, Pliszka SR, et al. Pharmacological management of treatment-induced insomnia in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(5):499–501.
89. Cortese S, Brown TE, Corkum P, et al. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(8):784–796.
90. Prince J, Wilens T, Biederman J, et al. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(5):599–605.
91. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25(3-4):177–195.
92. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(11):1286–1293.
93. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, et al. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr*. 2003;162(7-8):554–555.

94. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, et al. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):512–519.
95. Zlotos DP. Recent advances in melatonin receptor ligands. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2005;338(5-6):229–247.
96. Daviss WB, Scott J. A chart review of cyproheptadine for stimulant-induced weight loss. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(1):65–73.
97. Markowitz JS, Morrison SD, DeVane CL. Drug interactions with psychostimulants. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(1):1–18.
98. Markowitz JS, Patrick KS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of ADHD. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:753–772.
99. Cohen L, Prince J, Biederman J, et al. Desipramine clearance in children and adolescence: Absence of effect of development and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(1):79–85.
100. Brown TE. Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(1):129–136.
101. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Pharmacotherapy of attention deficit disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(4):409–432.
102. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99(2):211–216.
103. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):699–711.
104. Ring BJ, Gillespie JS, Eckstein JA, et al. Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(3):319–323.
105. Witcher JW, Long A, Smith B, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13(1):53–63.
106. Sauer JM, Ponsler GD, Mattiuz EL, et al. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(1):98–107.

107. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(6):571–590.
108. Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, et al. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11):1219–1227.
109. Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose- response study. *Pediatrics*. 2001;108(5):E83.
110. Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L, et al. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children and adolescents who are atomoxetine partial responders: I. Effectiveness. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(5):485–492.
111. Hammerness P, Georgiopoulos A, Doyle RL, et al. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children who are atomoxetine partial responders: II. Tolerability and pharmacokinetics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(5):493–499.
112. Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, et al. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):294–299.
113. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(8):919–927.
114. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2006;149(1):112–119.
115. Adler L, Dietrich A, Reimherr FW, et al. Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18(2):107–113.
116. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(7):647–655.
117. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004;114(1):e1–e8.
118. Dunn D, Turgay A, Weiss M, editors. Use of plasma concentration to guide atomoxetine doses in ADHD patients. Program and abstracts of the American Psychiatric Association Annual Meeting. Atlanta, GA, 2005.

119. Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):212–221.
120. Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2002;67(2):149–156.
121. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2008;96(1-2):145–154.
122. Adler L, Wilens T, Zhang S, et al. Retrospective safety analysis of atomoxetine in adult ADHD patients with or without comorbid alcohol abuse and dependence. *Am J Addict*. 2009;18(5):393–401.
123. Michelson D, Adler L, Spencer T, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003;53(2):112–120.
124. Wernicke JF, Faries D, Girod D, et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf*. 2003;26(10):729–740.
125. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*. 2011;306(24):2673–2683.
126. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1896–1904.
127. Lim JR, Faught PR, Chalasani NP, et al. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children. *J Pediatr*. 2006;148(6):831–834.
128. Roden DM, Nadeau JHJ, Primm RK. Electrophysiologic and hemodynamic effects of chronic oral therapy with the alpha<sub>2</sub>-agonists clonidine and tiamenidine in hypertensive volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;43:648–654.
129. Buccafusco JJ. Neuropharmacologic and behavioral actions of clonidine: Interactions with central neurotransmitters. *Int Rev Neurobiology*. 1992;33:55–107.
130. Hunt RD, Inderaa RB, Cohen DJ. The therapeutic effect of clonidine and attention deficit disorder with hyperactivity: A comparison with placebo and methylphenidate. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(1):229–236.
131. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(12):1551–1559.

132. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39(1):15–25.
133. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(8):886–894.
134. Schvehla TJ, Mandoki MW, Sumner GS. Clonidine therapy for comorbid attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder: Preliminary findings in a children's inpatient unit. *South Med J*. 1994;87(7):692–695.
135. Singer HV, Brown J, Quaskey S, et al. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: A double-blind placebo controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*. 1995;95:74–81.
136. Steingard R, Biederman J, Spencer T, et al. Comparison of clonidine response in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:350–353.
137. Wilens TE, Biederman J, Spencer T. Clonidine for sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:424–426.
138. Donnelly CL. Pharmacologic treatment approaches for children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2003;12(2):251–269.
139. Klein-Schwartz W. Trends and toxic effects from pediatric clonidine exposures. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(4):392–396.
140. Leckman JF, Ort S, Caruso KA, et al. Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine: Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:1168–1176.
141. Nami R, Bianchini C, Fiorella G, et al. Comparison of effects of guanfacine and clonidine on blood pressure, heart rate, urinary catecholamines, and cyclic nucleotides during and after administration to patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1983;5(4):546–551.
142. Jaffe R, Livshits T, Bursztyrn M. Adverse interaction between clonidine and verapamil. *Ann Pharmacother*. 1994;28:881–883.
143. Wilens TE, Spencer TJ, Swanson JM, et al. Combining methylphenidate and clonidine: a clinically sound medication option. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(5):614–619: discussion 9-22.

144. Childress AC, Sallee FR. Revisiting clonidine: an innovative add-on option for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48(3):207–217.
145. Gutgesell H, Atkins D, Barst R, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. *Dallas American Heart Association*. 1999; 979–982.
146. Arnsten AF. The use of alpha-2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(10):1595–1605.
147. Scahill L, ed. *Controlled clinical trial of guanfacine in ADHD youth with tic disorders*. Boca Raton: NCDEU; 2000.
148. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1067–1074.
149. Horrigan JP, Barnhill LJ. Guanfacine and secondary mania in children. *J Affect Disord*. 1999;54(3):309–314.
150. Sallee F, Connor DF, Newcorn JH. A review of the rationale and clinical utilization of alpha2-adrenoceptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(5):308–319.
151. Haavik J, Halmoy A, Lundervold AJ, et al. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(10):1569–1580.
152. Adler LA, Reingold LS, Morrill MS, et al. Combination pharmacotherapy for adult ADHD. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8(5):409–415.
153. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1445–1448.
154. Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R, et al. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):978–990.
155. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1039–1044.
156. Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, et al. Treatment of ADHD with stimulant medications: response to Nissen perspective in the New England Journal of Medicine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(10):1147–1150.



157. Wilens TE, Prince JB, Spencer TJ, et al. Stimulants and sudden death: what is a physician to do? *Pediatrics*. 2006;118(3):1215–1219.
158. Wilens TE, Zusman RM, Hammerness PG, et al. An open-label study of the tolerability of mixed amphetamine salts in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and treated primary essential hypertension. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):696–702.
159. Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, et al. Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(3):253–261.
160. Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1149–1152.
161. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(10):1314–1321.
162. Barrickman L, Perry P, Allen A, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(5):649–657.
163. Casat CD, Pleasants DZ, Fleet JW. A double blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1987;23:120–122.
164. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):282–288.
165. Wender PH, Reimherr FW. Bupropion treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1018–1020.
166. Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, et al. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005;57(7):793–801.
167. Reimherr FW, Hedges DW, Strong RE, Bupropion SR, et al. in adults with ADHD: a short-term, placebo-controlled trial. *Neuropsychiatric Dis Treatment*. 2005;1(3):245–251.
168. Upadhyaya HP, Brady KT, Wang W. Bupropion SR in adolescents with comorbid ADHD and nicotine dependence: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(2):199–205.
169. Solhkhah R, Wilens TE, Daly J, et al. Bupropion SR for the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and mood disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(5):777–786.

170. Riggs P, editor. Preliminary findings on a controlled trial of pemoline for adolescents with ADHD and substance abuse. Scientific proceedings of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; Honolulu, 2001.
171. Daviss WB, ed. *Wellbutrin SR for adolescents with ADHD and depression*. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Chicago, IL: Solvay Pharmaceuticals, Inc; 1999.
172. Biederman J, Wilens T, Mick E, et al. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry*. 1995;152(11):1652–1658.
173. Haney M, Ward AS, Comer SD, et al. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Source Psychopharmacology*. 2001 May;155(2):171–179; *Psychopharmacology* 155(2):171–179, 2001.
174. Wilens TE, Prince JB, Spencer T, et al. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):9–16.
175. Wilens TE, Prince JB, Waxmonsky J, et al. An open trial of sustained release bupropion for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with ADHD plus substance use disorders. *J ADHD & Related Disord*. 2010;1(3):25–35.
176. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, et al. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis*. 2002;21(2):1–16.
177. Gelenberg AJ, Bassuk EL, Schoonover SC. *The practitioner's guide to psychoactive drugs*. ed 3. New York: Plenum Medical Book Company; 1991.
178. Spencer T, Biederman J, Steingard R, et al. Bupropion exacerbates tics in children with attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(1):211–214.
179. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, et al. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(5):777–784.
180. Wilens T, Biederman J, Prince J, et al. Six-week, double blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1147–1153.
181. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, et al. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child. Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(3):193–204.

182. Spencer T, Biederman J, Coffey B, et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(7):649–656.
183. Gutgesell H, Atkins D, Barst R, et al. AHA scientific statement: Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(8):979–982.
184. Riddle MA, Nelson JC, Kleinman CS, et al. Sudden death in children receiving Norpramin: a review of three reported cases and commentary. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30(1):104–108.
185. Biederman J, Thisted RA, Greenhill L, et al. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14- year old children. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(3):87–93.
186. Daly J, Wilens T. The use of tricyclic antidepressants in children and adolescents. In: *Pediatric Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Press; 1998. pp 1123-1135.
187. Lin JS, Gervasoni D, Hou Y, et al. Effects of amphetamine and modafinil on the sleep/wake cycle during experimental hypersomnia induced by sleep deprivation in the cat. *J Sleep Res*. 2000;9(1):89–96.
188. Lin JS, Hou Y, Jouvet M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:14128–14133.
189. Taylor FB, ed. *Comparing modafinil to dextroamphetamine in the treatment of adult ADHD*. Chicago: 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2000.
190. Arnold VK, Feifel D, Earl CQ, et al. A 9-Week, Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2012; [Epub 2012/05/24].
191. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, et al. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(1):137–147.
192. Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):503–511.
193. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a

randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics*. 2005;116(6):e777–e784.

194. Hellriegel ET, Arora S, Nelson M, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of modafinil given alone or in combination with methylphenidate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(8):895–904.

195. Wong YN, King SP, Simcoe D, et al. Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: influence of age and gender in normal subjects. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(3):281–288.

196. Vorspan F, Warot D, Consoli A, et al. Mania in a boy treated with modafinil for narcolepsy. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):813–814.

197. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001;49(3):258–267.

198. Wilens TE, Verlinden MH, Adler LA, et al. ABT-089, A neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: Results of a pilot study. *Biol Psychiatry*. 2006.

199. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, et al. A pilot controlled clinical trial of ABT-418, a cholinergic agonist, in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156(12):1931–1937.

200. Apostol G, Abi-Saab W, Kratochvil CJ, et al. Efficacy and safety of the novel alpha(4)beta(2) neuronal nicotinic receptor partial agonist ABT-089 in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(3):715–725.

201. Wilens TE, Gault LM, Childress A, et al. Safety and efficacy of ABT-089 in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: results from two randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(1):73–84: e1.

202. Wilens T, Biederman J, Wong J, et al. Donepezil in ADHD: Case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(3):217–222.

203. Wilens TE, Waxmonsky J, Scott M, et al. An open trial of adjunctive donepezil in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(6):947–955.

204. Biederman J, Mick E, Faraone S, et al. A double-blind comparison of galantamine hydrogen bromide and placebo in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(2):163–166.

205. Surman CB, Hammerness PG, Petty C, et al. A pilot open label prospective study of memantine monotherapy in adults with ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(4):291–298.
206. Manor I, Ben-Hayun R, Aharon-Peretz J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(12):1517–1523.
207. Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Alaghband-Rad J, et al. Selegiline in comparison with methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder children and adolescents in a double-blind, randomized clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(3):418–425.
208. Akhondzadeh S, Tavakolian R, Davari-Ashtiani R, et al. Selegiline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(5):841–845.
209. Ernst M, Liebenauer L, Jons P, et al. Selegiline in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Clinical efficacy and safety. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32:327–334.
210. Feigin A, Kurlan R, McDermott MP, et al. A controlled trial of deprenyl in children with Tourette's syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology*. 1996;46(4):965–968.
211. Jankovic J. Deprenyl in attention deficit associated with Tourette's syndrome. *Arch Neurol*. 1993;50(March 1993):286–288.
212. Transdermal selegiline (Emsam). *Med Lett Drugs Ther* 48(1235):41-42, 2006.
213. Rey JM, Sawyer MG, Prior MR. Similarities and differences between aggressive and delinquent children and adolescents in a national sample. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(5):366–372.
214. Burke JD, Loeber R, Birmaher B. Oppositional defiant disorder and conduct disorder: a review of the past 10 years, part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(11):1275–1293.
215. Pappadopulos E, Macintyre Ii JC, Crismon ML, et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(2):145–161.
216. Schur SB, Sikich L, Findling RL, et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part I: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(2):132–144.

217. Connor DF, Carlson GA, Chang KD, et al. Juvenile maladaptive aggression: a review of prevention, treatment, and service configuration and a proposed research agenda. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):808–820.
218. Steiner H, Karnik NS. Integrated treatment of aggression in the context of ADHD in children refractory to stimulant monotherapy: a window into the future of child psychopharmacology. *Am J Psychiatry*. 2009;166(12):1315–1317.
219. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al. The Texas Children’s Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(6):642–657.
220. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):147–158.
221. Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(3):240–248.
222. Spencer TJ, Abikoff HB, Connor DF, et al. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (adderall XR) in the management of oppositional defiant disorder with or without comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children and adolescents: A 4-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, forced-dose-escalation study. *Clin Ther*. 2006;28(3):402–418.
223. Biederman J, Spencer TJ, Newcorn JH, et al. Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(1):31–41.
224. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, et al. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9): CD008559.
225. Linton D, Barr AM, Honer WG, et al. Antipsychotic and psychostimulant drug combination therapy in attention deficit/hyperactivity and disruptive behavior disorders: a systematic review of efficacy and tolerability. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(5):355.
226. Olfson M, Blanco C, Liu L, et al. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(6):679–685.
227. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, et al. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006;163(10):1821–1825.
228. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27(2):596-601, 2004.



229. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al. Familial association between attention deficit disorder and anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1991;148(2):251–256.
230. Urman R, Ickowicz A, Fulford P, et al. An exaggerated cardiovascular response to methylphenidate in ADHD children with anxiety. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1995;5:29–37.
231. Tannock R, Ickowicz A, Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(7):886–896.
232. DuPaul GJ, Barkley RA, McMurray MB. Response of children with ADHD to methylphenidate: Interaction with internalizing symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(6):894–903.
233. Diamond I, Tannock R, Schachar R. Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(4):402–409.
234. Gadow KD, Nolan EE, Sverd J, et al. Anxiety and depression symptoms and response to methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder and tic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(3):267–274.
235. Abikoff H, McGough J, Vitiello B, et al. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(5):418–427.
236. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(9):915–924.
237. Geller DA, Biederman J, Faraone S, et al. Re-examining comorbidity of Obsessive Compulsive and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder using an empirically derived taxonomy. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(2):83–91: [Epub 2004/04/23].
238. Geller DA, Biederman J, Faraone S, et al. Developmental aspects of obsessive compulsive disorder: findings in children, adolescents, and adults. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189(7):471–477.
239. Geller D, Biederman J, Faraone SV, et al. Clinical correlates of obsessive compulsive disorder in children and adolescents referred to specialized and non-specialized clinical settings. *Depress Anxiety*. 2000;11(4):163–168.
240. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(16):1969–1976.

241. Group TTsSS Treatment of ADHD in children with tics: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2002;58(4):527–536.
242. Gadow K, Sverd J, Sprafkin J, et al. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(4):330–336.
243. Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology*. 2001;57(8):1383–1388.
244. Gadow KD, Nolan EE, Sprafkin J, et al. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(5):330–338.
245. Peterson BS, Pine DS, Cohen P, et al. Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(6):685–695.
246. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid tourette's syndrome: Effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(5):1–8.
247. Kurlan R. Methylphenidate to treat ADHD is not contraindicated in children with tics. *Mov Disord*. 2002;17(1):5–6.
248. Palumbo D, Spencer T, Lynch J, et al. Emergence of tics in children with ADHD: impact of once-daily OROS methylphenidate therapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(2):185–194.
249. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*. 2005;65(12):1941–1949.
250. Daviss WB. A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(6):565–571.
251. McIntyre RS, Kennedy SH, Soczynska JK, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(3).
252. Milberger S, Biederman J, Faraone S, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disorders: Issues of overlapping symptoms. *Am J Psychiatry*. 1995;152(12):1793–1799.
253. Biederman J, Faraone S, Mick E, et al. Psychiatric comorbidity among referred juveniles with major depression: fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(5):579–590: [Epub 1995/05/01].

254. Bostic JQ, Rubin DH, Prince J, et al. Treatment of depression in children and adolescents. *J Psychiatr Pract.* 2005;11(3):141–154.
255. Dilsaver SC, Henderson-Fuller S, Akiskal HS. Occult mood disorders in 104 consecutively presenting children referred for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a community mental health clinic. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(10):1170–1176: quiz 274-6.
256. Wilens TE, Biederman J, Wozniak J, et al. Can adults with attention-deficit/hyperactivity disorder be distinguished from those with comorbid bipolar disorder? Findings from a sample of clinically referred adults. *Biol Psychiatry.* 2003;54(1):1–8.
257. Duffy A. The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry.* 2012;169(12):1247–1255.
258. Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, et al. Clinical correlates of bipolar disorder in a large, referred sample of children and adolescents. *J Psychiatr Res.* 2005;39(6):611–622.
259. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, et al. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord.* 2005;7(6):483–496.
260. Geller B, Tillman R, Craney JL, et al. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(5):459–467.
261. Wozniak J, Biederman J, Kwon A, et al. How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates. *Biol Psychiatry.* 2005;58(7):583–588.
262. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry.* 2009;166(7):795–804.
263. Mick E, Spencer T, Wozniak J, et al. Heterogeneity of irritability in attention-deficit/hyperactivity disorder subjects with and without mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2005;58(7):576–582.
264. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. ed 5. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2013.
265. Copeland WE, Angold A, Costello EJ, et al. Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry.* 2013;170(2):173–179.

266. Axelson D, Findling RL, Fristad MA, et al. Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(10):1342–1350.
267. Arnold LE, Mount K, Frazier T, et al. Pediatric bipolar disorder and ADHD: family history comparison in the LAMS clinical sample. *J Affect Disord*. 2012;141(2-3):382–389.
268. Barkley RA. Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):e17.
269. Biederman J, Mick E, Faraone SV, et al. A prospective follow-up study of pediatric bipolar disorder in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Affect Disord*. 2004;82(Suppl. 1):S17–S23.
270. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1467–1473.
271. Simon NM, Otto MW, Weiss RD, et al. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5):512–520.
272. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, et al. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(3):213–235.
273. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 159(4 Suppl.):1-50, 2002.
274. Kowatch RA, Youngstrom EA, Horwitz S, et al. Prescription of psychiatric medications and polypharmacy in the LAMS cohort. *Psychiatr Serv*. 2013;64(10):1026–1034.
275. Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(8):749–762: e39.
276. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):58–64.
277. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(5):421–427.

278. Hah M, Chang K. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(6):996–1004.
279. Jaworowski S, Benarroch F, Gross-Tsur V. Concomitant use of atomoxetine and OROS-methylphenidate in a 10-year-old child suffering from attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid bipolar disorder and Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(3):365–370.
280. Henderson TA. Mania induction associated with atomoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5):567–568.
281. Henderson TA, Hartman K. Aggression, mania, and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics*. 2004;114(3):895–896.
282. Steinberg S, Chouinard G. A case of mania associated with tomoxetine. *Am J Psychiatry*. 1985;142(12):1517–1518.
283. Reichart CG, Nolen WA. Earlier onset of bipolar disorder in children by antidepressants or stimulants? An hypothesis. *J Affect Disord*. 2004;78(1):81–84.
284. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, et al. Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: a retrospective case review. *J Affect Disord*. 2004;82(1):149–158.
285. Carlson GA, Loney J, Salisbury H, et al. Stimulant treatment in young boys with symptoms suggesting childhood mania: a report from a longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(3):175–184.
286. Galanter CA, Carlson GA, Jensen PS, et al. Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder titration trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13(2):123–136.
287. Biederman J, Mick E, Prince J, et al. Systematic chart review of the pharmacologic treatment of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in youth with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9(4):247–256.
288. Wilens TE, Biederman J, Mick E, et al. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185(8):475–482.
289. Wilens TE, Martelon M, Joshi G, et al. Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(6):543–553.

290. Milberger S, Biederman J, Faraone S, et al. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:37–43.
291. Pomerleau CS, Downey KK, Snedecor SM, et al. Smoking patterns and abstinence effects in smokers with no ADHD, childhood ADHD, and adult ADHD symptomatology. *Addict Behav*. 2003;28(6):1149–1157.
292. Pomerleau O, Downey K, Stelson F, et al. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse*. 1995;7:373–378.
293. Wilens TE. Impact of ADHD and its treatment on substance abuse in adults. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl. 3):38–45.
294. Wilens TE, Vitulano M, Upadhyaya H, et al. Cigarette smoking associated with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2008;153(3):414–419.
295. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, et al. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Res*. 1994;53:13–29.
296. Wilens T, Faraone S, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003;111(1):179–185.
297. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(5):597–603.
298. Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, et al. Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(5):764–776.
299. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, et al. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*. 2003;111(1):97–109.
300. Wilens TE, Biederman J. Alcohol, drugs, and attention-deficit/ hyperactivity disorder: a model for the study of addictions in youth. *J Psychopharmacol*. 2006;20(4):580–588.
301. Wilens TE, Morrison NR. Substance-use disorders in adolescents and adults with ADHD: focus on treatment. *Neuropsychiatry*. 2012;2(4):301–312.
302. McCabe SE, Knight JR, Teter CJ, et al. Non-medical use of prescription stimulants among US college students: prevalence and correlates from a national survey. *Addiction*. 2005;100(1):96–106.

303. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ. The use, misuse and diversion of prescription stimulants among middle and high school students. *Subst Use Misuse*. 2004;39(7):1095–1116.
304. Upadhyaya HP, Rose K, Wang W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, medication treatment, and substance use patterns among adolescents and young adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(5):799–809.
305. Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci*. 2003;23(36):11461–11468.
306. Swanson JM, Volkow ND. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(7):615–621.
307. Fein D, Dixon P, Paul J, et al. Brief report: pervasive developmental disorder can evolve into ADHD: case illustrations. *J Autism Dev Disord*. 2005;35(4):525–534.
308. Kotte A, Joshi G, Fried R, et al. Autistic traits in children with and without ADHD. *Pediatrics*. 2013;132(3):e612–e622.
309. Goldstein S, Schwebach AJ. The comorbidity of Pervasive Developmental Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(3):329–339.
310. Johnston K, Dittner A, Bramham J, et al. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adults with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013;6(4):225–236.
311. Rommelse NN, Franke B, Geurts HM, et al. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):281–295.
312. Handen B, Feldman H, Lurier A, et al. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(7):805–812.
313. Quintana H, Birmaher B, Stedje D, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995;25(3):283–294.
314. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(11):1266–1274.
315. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, et al. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated



behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(5):337–351.

316. Jou RJ, Handen BL, Hardan AY. Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(2):325–330.

317. van der Meer JM, Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, et al. A randomized, double-blind comparison of atomoxetine and placebo on response inhibition and interference control in children and adolescents with autism spectrum disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(6):824–827.

318. Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, et al. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2013;35(2):119–127.

319. Siegel M. Psychopharmacology of autism spectrum disorder: evidence and practice. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012;21(4):957–973.

320. Kaplan G, McCracken JT. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(1):175–187: xii.

321. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2005;32(1):1–10.

322. Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):57–59.

323. Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC, et al. Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: Evidence of clinical benefit. *Epilepsia*. 2013;54(12):2071–2081.

324. Santos K, Palmieri A, Radziuk AL, et al. The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies. *Dev Med Child Neurol*. 2013;655(7):654–660.

|

(Stern, 20171024, pp. 551.e4-551.e8)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.