



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO POR
DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN EL
NIÑO Y EL ADULTO**

**PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT
HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) IN CHILDREN AND
ADULTS**

Autor/a: Dña. Carmen López-Vázquez Cabrillo

Director/es: D. Álvaro Díaz Martínez

D. Álvaro Díaz Gago

Santander, Junio 2022

Índice de contenidos

ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	6
1. OBJETIVOS	7
2. METODOLOGÍA	7
3. INTRODUCCIÓN	7
3.1. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO	7
3.1.1. Definición.....	7
3.1.2. Epidemiología.....	7
3.1.3. Criterios diagnósticos del TDAH.....	8
3.2. Etiopatogenia	10
3.2.1. Factores neuroquímicos.....	10
3.2.2. Factores neuroanatómicos.....	10
3.2.3. Factores genéticos y ambientales.....	11
4. SÍNTOMAS Y CIRCUITOS	12
4.1. TDAH COMO TRASTORNO DE LA CORTEZA PREFRONTAL (23)	12
4.2. ESTADOS DE EXCITACIÓN EXCESIVA Y DEFICIENTE DEL TDAH	13
4.2.1. Excitación deficiente y TDAH (23).....	13
4.2.2. Excitación excesiva y TDAH (23).....	16
5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH NIÑOS Y ADULTOS	19
5.1. EL TDAH EN LOS NIÑOS FRENTE A LOS ADULTOS	19
5.1.1. Impacto del desarrollo en el TDAH (23).....	20
5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	20
5.2.1. Tratamiento estimulante.....	21

5.2.2. Tratamiento no estimulante	26
5.3. DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO (23)	27
5.3.1. Indicaciones según las guías.....	28
5.4. EFECTOS SECUNDARIOS.....	29
5.5. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS	30
5.5.1. Terapias conductuales:	31
5.5.2. Terapias cognitivo-conductuales:	31
5.5.3. Entrenamiento para padres y abordaje en el entorno escolar:.....	31
6. CONCLUSIONES	32
7. AGRADECIMIENTOS	33
BIBLIOGRAFÍA	34

ABREVIATURAS

ACC: *Anterior cingulate cortex*

CSTC: *Cortico-striatal-thalamo-cortical*

DA: *Dopamina*

DAT: *Dopamine transporter*

DLPFC: *Dorsolateral prefrontal cortex*

NA: *Noradrenaline*

NAT: *Noradrenaline transporter*

NDRI: *Noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor*

NRI: *Noradrenaline reuptake inhibitor*

SNRI: *Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor*

TDAH: *Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad*

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes en pediatría, y que en la última década ha ido cobrando cada vez más importancia en el adulto. Clínicamente caracterizado por patrones persistentes de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que interfieren en el día a día del paciente. Etiológicamente es un trastorno heterogéneo multifactorial y complejo en el que entran en juego desregulaciones en los neurotransmisores dopaminérgicos y noradrenérgicos en diferentes áreas de la corteza cerebral, fundamentalmente en el área prefrontal. Teniendo en cuenta estas alteraciones neuroquímicas, el tratamiento farmacológico que se plantea son fármacos estimulantes (metilfenidato y anfetaminas) para conseguir la tasa normal de disparo tónico de DA y NA, aumentando dichas señales; y fármacos no estimulantes (atomoxetina y guanfacina) en caso de ineffectividad de los estimulantes o comorbilidades. Veremos como el tratamiento varía en función de la edad, predominando el tratamiento con estimulantes en los niños, con metilfenidato como fármaco de primera elección. Y fármacos no estimulantes, fundamentalmente atomoxetina para el tratamiento en los adultos, generalmente a causa de las comorbilidades existentes en dichos pacientes.

Palabras clave: TDAH, adultos, niños, estimulantes, no estimulantes.

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neuropsychiatric disorders in pediatrics, and in the last decade it has become increasingly important in adults. It is clinically characterized by persistent patterns of inattention and/or hyperactivity and impulsivity that interfere with daily life. Etiologically, it is a multifactorial and complex heterogeneous disorder in which dopaminergic and noradrenergic neurotransmitter dysregulation in different areas of the cerebral cortex, mainly in the prefrontal area, comes into play. Considering these neurochemical alterations, the pharmacological treatment proposed are stimulant drugs (methylphenidate and amphetamines) to achieve the normal rate of tonic firing of DA and NA, increasing these signals; and non-stimulant drugs (atomoxetine and guanfacine) in case of ineffectiveness of stimulants or comorbidities. We will see how treatment varies according to age, with treatment with stimulants predominating in children, with methylphenidate as the drug of first choice. And non-stimulant drugs, mainly atomoxetine for the treatment of adults, generally because of the comorbidities existing in these patients.

Palabras clave: ADHD, adults, children, stimulants, non-stimulants

1. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión es conocer los tratamientos actuales aprobados en España para el tratamiento del TDAH; un trastorno neuropsiquiátrico muy prevalente en nuestro entorno. Se investigará entre las diferentes líneas terapéuticas dependiendo de la edad, mostrando las diferencias existentes entre el niño y el adulto. Dando sentido al éxito de los fármacos relacionando la fisiopatología del trastorno con los síntomas y los diferentes mecanismos de acción de estos tratamientos.

2. METODOLOGÍA

La obtención de información de este trabajo se ha llevado a cabo recurriendo a bases de datos de Pubmed, a través de un filtrado de palabras clave y la realización de un cribado bibliográfico de los diferentes temas abordados en esta revisión, adecuando así los objetivos del trabajo. Los términos de búsqueda utilizados fundamentalmente fueron: "TDAH", "treatment", "adults", "children", "stimulants". El grosor de la información obtenida ha sido extraída de un libro: "Stahl Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications (Third Edition)". Así mismo, se recurrió también a las principales guías disponibles de trastornos pediátricos: la guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence), la Revista Oficial de la Academia Americana de Pediatría (PEDIATRICS), así como la Guía de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Finalmente se ha abordado información obtenida de los manuales diagnósticos del DSM-V y CIE-10.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

3.1.1. Definición

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se define como un trastorno del neurodesarrollo; caracterizado por un patrón de comportamiento y de funcionamiento cognitivo, que puede evolucionar en el tiempo y que es susceptible de provocar dificultades en el funcionamiento cognitivo, educacional y/o laboral (1).

Clínicamente se caracteriza fundamentalmente por un patrón persistente o continuo de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que resulta desadaptativo e incoherente con relación al nivel de desarrollo del paciente, interfiriendo en su vida diaria (2).

3.1.2. Epidemiología

Es considerado como el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la edad infanto-juvenil. Su prevalencia no está claramente establecida, aunque en los estudios más

recientes oscila entre el 5 y 10% a nivel global y en España se sitúa 6,8% para niños y adolescentes, mostrando una mayor prevalencia en varones que en mujeres (sobre todo, la expresión clínica hiperactiva-impulsiva) (1).

3.1.3. Criterios diagnósticos del TDAH

Apoyándonos en las diferentes Guías de Práctica Clínica, se concluye que el diagnóstico de este trastorno es exclusivamente clínico. Los síntomas nucleares del TDAH son la inatención, la hiperactividad y la impulsividad, teniendo un importante impacto en las áreas del funcionamiento del niño.

En la actualidad se utilizan dos sistemas de diagnóstico y clasificación internacional que han ido convergiendo, el reciente DSM-5 (3) que es el más utilizado y el CIE-10 (4).

- **CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales de la OMS)**

La CIE-10 (5), publicada en 1992, con sus diferentes modificaciones clínicas, es la última versión del CIE en vigor. La última edición electrónica en castellano (3ª edición-enero 2020), la podemos encontrar en la web del Ministerio de Sanidad (6). Según la CIE-10, el diagnóstico del TDAH, también llamado Trastorno Hiperkinético, requiere la presencia simultánea antes de los 7 años de los 3 tipos de síntomas: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad de forma mantenida en el tiempo, sin estar causados por otros trastornos como autismo, depresión, manía o ansiedad (7). Si comparamos con el sistema de clasificación del DSM, que veremos a continuación, podemos decir que los criterios diagnósticos del CIE-10 son más restrictivos (8,9).

- **Manual Diagnóstico Estadístico de Enfermedades Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-5) (2)**

Según los criterios diagnósticos del DSM-5 se reconocen tres presentaciones clínicas según la presencia o ausencia de determinados síntomas particulares que están recogidos en la tabla 1:

Tabla 1. Criterios diagnósticos del TDAH especificados en el DSM-5. Tomado de AAP (2013)

Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con la función o el desarrollo, caracterizado por inatención y/o hiperactividad e impulsividad:

Inatención: 6 o más de los siguientes síntomas, o al menos 5 para mayores de 16 años, con persistencia durante al menos 6 meses, inadecuados con el nivel de desarrollo y que impactan negativamente en las actividades sociales y académicas/ ocupacionales

- A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades
- A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas
- A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente
- A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo
- A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades
- A menudo evita, le disgusta o rechaza dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido
- A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades
- A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes
- A menudo es descuidado en las actividades diarias

Hiperactividad e impulsividad: 6 o más de los siguientes síntomas, o al menos 5 para mayores de 16 años, o 5 o más para adolescentes igual o mayores de 17 años y adultos; los síntomas han persistido durante al menos 6 meses hasta un grado disruptivo e inapropiado con el nivel de desarrollo de la persona y que impactan negativamente en las actividades sociales y académicas/ocupacionales

- A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento
- A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado
- A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo
- A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio
- A menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor
- A menudo habla en exceso
- A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas
- A menudo tiene dificultades para guardar turno
- A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros

Además, se deben cumplir las siguientes condiciones:

- Algunos síntomas de desatención o hiperactividad-impulsividad estaban presentes antes de los 12 años de edad
- Algunos síntomas de desatención o hiperactividad-impulsividad se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en casa, escuela o trabajo; con amigos o familiares; en otras actividades)
- Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren o reducen la calidad de la actividad social, académica o laboral
- Los síntomas no aparecen exclusivamente motivados por esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad)

Se especificará el tipo de presentación predominantemente de desatención, de hiperactividad/impulsividad o combinada; si se encuentra en remisión parcial y si el grado de afectación actual es leve, moderado o severo

- TDAH presentación predominante de falta de atención: El déficit principal es la lentitud en el procesamiento de la información. Dándose más en las niñas (30% niñas y 16% niños). Al no presentar problemas de conducta en casa o clase, suelen tardar más en diagnosticarse y se asocian con trastornos del humor y ansiedad (2).
- TDAH presentación predominante hiperactiva-impulsiva: El menos frecuente. Siendo más común en niños en la etapa preescolar y posiblemente es el precursor evolutivo del subtipo combinado (2).
- TDAH presentación clínica combinada: El individuo presenta síntomas de ambas presentaciones clínicas mencionadas. Es el más prevalente (80% de los niños y 60% de las niñas) (2).

La 5ª edición del DSM fue publicada en 2013, siendo sus criterios diagnósticos muy similares a los de la cuarta edición (DSM-4). Manteniéndose los 18 síntomas correspondientes a dos categorías principales: inatención e hiperactividad-impulsividad (8,10,11).

Entre las diferencias con el DSM-4 tenemos que el DSM-5 indica como criterios diagnósticos el inicio de síntomas antes de los 12 años en lugar de los 7 y la necesidad de interferencia en el entorno del paciente, en lugar de producirle un deterioro (el cual ocurre cuando la sintomatología es más marcada). Estos son cambios que amplían la definición de TDAH al reducir el umbral diagnóstico e incluir a mayor número de personas que el DSM-4 (12,13). Lo cual resulta en un aumento de las tasas de prevalencia (14) y conduce potencialmente a la ampliación de las recomendaciones de tratamiento (15).

3.2. ETIOPATOGENIA

El TDAH es un trastorno heterogéneo **multifactorial** y **complejo** que no puede explicarse por una única causa, sino por una serie de vulnerabilidades biológicas que interactúan entre sí junto con factores ambientales (1,16).

3.2.1. Factores neuroquímicos

A nivel neuroquímico, existe un desequilibrio en los neurotransmisores, principalmente dopaminérgicos y noradrenérgicos, lo cuales podrían explicar los principales síntomas del TDAH.

Por una parte, las dificultades de atención, motivación, y aprendizaje podría deberse a la alteración de las vías noradrenérgicas. Sin embargo, los déficits cognitivos y dificultades de pensamiento complejo y memoria podrían tener relación con una alteración de las vías dopaminérgicas (disfunción del circuito frontoestriatal, y del córtex prefrontal, respectivamente) (1).

3.2.2. Factores neuroanatómicos

Los estudios de neuroimagen clásicos (neuroimagen estructural) en población pediátrica han encontrado volúmenes significativamente inferiores de la corteza prefrontal dorso lateral y de regiones conectadas con esta (núcleo del caudado, núcleo pálido, giro cingular anterior y cerebelo) (1).

Hoy día, la neuroimagen funcional está aportando muchos datos en cuanto a diferencias en la actividad cerebral en niños con TDAH. Así, por ejemplo, los estudios con SPECT muestran la existencia de una distribución anormal del flujo sanguíneo cerebral en niños con TDAH, con relación inversa entre este flujo en áreas frontales del hemisferio derecho y la gravedad de los síntomas conductuales. En adolescentes, la PET ha mostrado un hipometabolismo cerebral regional de la glucosa en el lóbulo frontal. Y estudios con RMf y MEG han encontrado una hipoactivación de la corteza prefrontal (ver figura 1), más marcada en el hemisferio derecho y en el núcleo caudado, así como alteraciones en el cíngulo anterior y activación de ganglios basales (1,17,18).

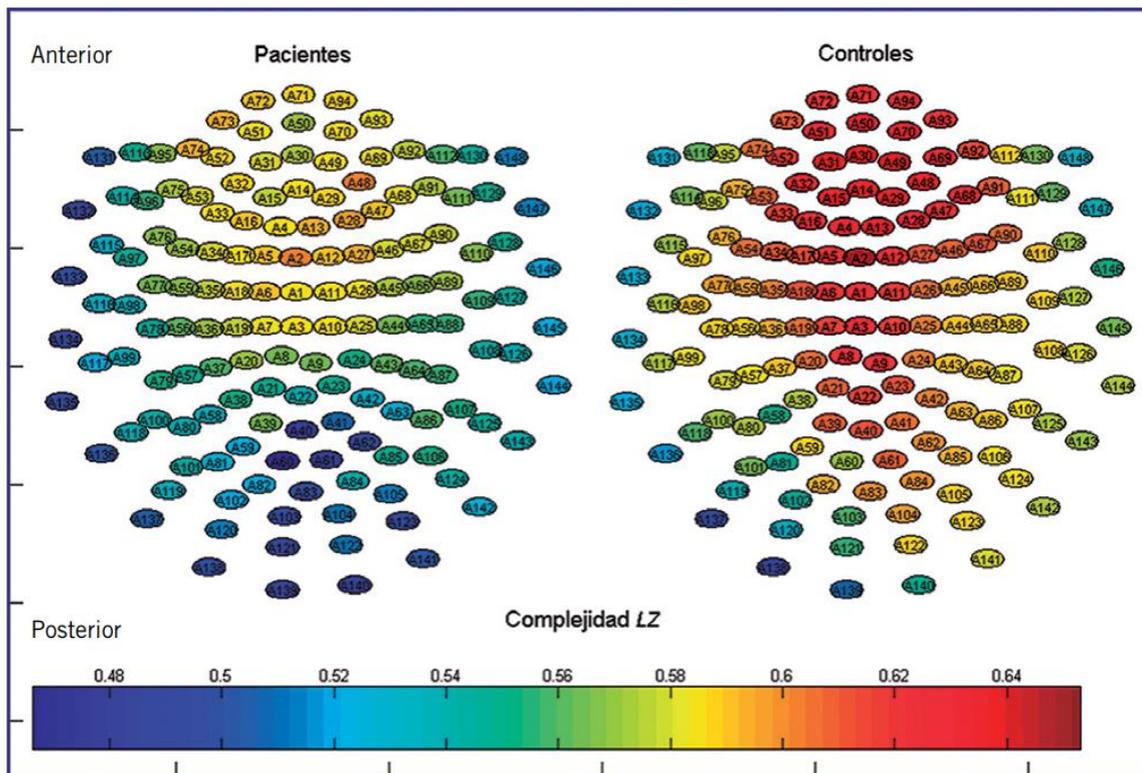


Figura 1: Complejidad cerebral: hipoactivación de corteza prefrontal. Tomado de Fernández & Quintero et al. Biol Psychiatry (2009).

3.2.3. Factores genéticos y ambientales

Diferentes estudios han establecido una base genética del TDAH, con una heredabilidad en torno al 75%, con genes pertenecientes a vías de señalización de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y serotonina (*DAT*, *HTR1B*, *SNAP25*, etc.) (1,19,20).

Además de los factores mencionados, es importante entender la interacción con el ambiente y el papel que juega en la modulación de la expresión de los factores de riesgo. Esto incluye factores como el nacimiento prematuro, el tabaquismo materno durante el embarazo y otros. Destaca el papel del hierro para un adecuado desarrollo del SNC y, de forma más específica, en el adecuado funcionamiento del sistema dopaminérgico (es coenzima de la tirosina hidroxilasa y de la mono-aminoxidasa); parece que su déficit disminuye la densidad de receptores D2 y D4 y altera su funcionamiento. Algunos estudios han observado, que el tratamiento con suplementos férricos podría ser una alternativa en pacientes con TDAH) y ferropenia (1,21).

También se consideran aspectos dietéticos/nutricionales relacionados con el desarrollo del SNC y el posible papel que podrían tener en el TDAH destacando alimentos y alergia a algunos aditivos, toxicidad de metales pesados, dietas bajas en proteínas y alto contenido en carbohidratos, déficits de aminoácidos y del complejo vitamínico B, y deficiencia de ácidos grasos esenciales (1,22).

4. SÍNTOMAS Y CIRCUITOS

4.1. TDAH COMO TRASTORNO DE LA CORTEZA PREFRONTAL (23)

El TDAH se caracteriza por un trío de síntomas: falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Actualmente se plantea la hipótesis de que todos estos síntomas surgen en parte de anomalías en varias partes de la corteza prefrontal, específicamente:

- Los síntomas de inatención selectiva están hipotéticamente vinculados con el procesamiento ineficiente de la información en la **corteza cingulada anterior (ACC)**.
- Los síntomas de disfunción ejecutiva (incapacidad de mantener la atención y, por lo tanto, la incapacidad de resolver problemas) están hipotéticamente vinculados con el procesamiento ineficiente de la información en la **corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC)**.
- Los síntomas de hiperactividad hipotéticamente vinculados a la **corteza motora suplementaria/corteza motora prefrontal**.
- Los síntomas impulsivos están hipotéticamente relacionados con la **corteza frontal orbital**.

No todos los pacientes tienen todos estos síntomas, ni tienen todos con la misma gravedad, lo que sugiere una distribución topográfica de las diferentes anomalías de la corteza prefrontal en diferentes pacientes con diferentes perfiles de síntomas.

A través de circuitos corticales se vinculan unas áreas de la corteza prefrontal con otras, y a través de bucles córtico-estriatal-talámico-corticales (CSTC) se conectan áreas específicas de la corteza prefrontal con áreas cerebrales subcorticales. De manera que cada área de la corteza prefrontal está vinculada a áreas topográficas específicas en el estriado-núcleo accumbens y en el tálamo. Por tanto, los síntomas específicos del TDAH están hipotéticamente vinculados a cada uno de estos circuitos cerebrales prefrontales:

Por un lado, la corteza cingulada anterior; **ACC dorsal**, incluyendo sus proyecciones del CSTC puede activarse mediante pruebas de **atención selectiva**, como la prueba de Stroop. En los pacientes con TDAH pueden no activar esta parte del cerebro cuando deberían enfocar su atención, o bien activan esta parte del cerebro de manera muy ineficiente y sólo con gran esfuerzo y fácil fatiga.

La corteza prefrontal dorsolateral; **DLPFC** puede activarse con pruebas de **función ejecutiva**, como la prueba n-back. En los pacientes con TDAH con procesamiento ineficiente de la información esta área, no pueden mantener su atención en una tarea y experimentan dificultades para organizar, seguir y resolver problemas. Además, los problemas de activación de esta parte del cerebro afectan a muchos síndromes que comparten el síntoma de la disfunción ejecutiva, desde la esquizofrenia hasta la depresión mayor y la manía; a la ansiedad; a los trastornos del dolor; y a los trastornos del sueño y la vigilia.

De manera que el mismo circuito de la DLPFC puede estar involucrado en la mediación de estos síntomas de disfunción ejecutiva en muchos **trastornos psiquiátricos**, y los mismos tratamientos empíricos, pueden ser útiles para la disfunción ejecutiva y la falta de atención, ya sea que el paciente tenga el déficit de atención de un síndrome psiquiátrico o el déficit de atención del TDAH.

Otras áreas de la corteza prefrontal que pueden no estar funcionando eficientemente en el TDAH son el **área motora suplementaria** y la **corteza motora prefrontal**, vinculadas a síntomas de **hiperactividad motora**.

Y finalmente, la **corteza frontal orbital**, vinculada a síntomas de **impulsividad**. La corteza frontal orbital a su vez se relaciona también con una amplia variedad de síntomas que atraviesan varias **condiciones psiquiátricas**, como la impulsividad en la esquizofrenia y la manía y el suicidio en la depresión. Probablemente todos estos síntomas de impulsividad se deban a un defecto talámico de la información en los bucles del CSTC, lo que permite que se produzca una acción impulsiva antes de que el "gobernador" de la corteza prefrontal, el DLPFC, pueda inhibirla.

La corteza frontal orbital forma parte del sistema límbico y está vinculada a otra área límbica importante, conocida como el núcleo accumbens, a través de bucles CSTC. Este circuito específico puede ser responsable de vincular un estímulo entrante con las emociones y de transformar las emociones en acciones. Así, el circuito CSTC límbico de la corteza frontal orbital parece hacer esto respondiendo a varios estímulos "salientes"; que son relevantes, interesantes, fascinantes o gratificantes provocando la liberación de neurotransmisores como la dopamina. Estos estímulos salientes son poderosos motivadores y, cuando se reciben, tienen el potencial de transformarse inmediatamente en acción antes de aplicar el análisis cognitivo, la reflexión y el juicio.

No es de extrañar que la corteza frontal orbital también esté implicada en el **abuso de sustancias**, por lo que no es de extrañar que haya un considerable abuso de nicotina, alcohol, estimulantes y otras drogas en los pacientes con TDAH.

4.2. ESTADOS DE EXCITACIÓN EXCESIVA Y DEFICIENTE DEL TDAH

4.2.1. Excitación deficiente y TDAH (23)

La tasa normal de **disparo tónico** de las neuronas de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) está hipotéticamente relacionada con el hecho de estar normalmente excitado y tener un procesamiento eficiente de la información en la corteza prefrontal y, por tanto, niveles normales de atención, actividad motora y control de los impulsos.

Asumimos entonces que, en condiciones normales existe un disparo tónico de DA y NA, y el TDAH está relacionado con la neurobiología de estos mecanismos de excitación, con un disparo tónico deficiente:

Los niños hiperactivos suelen parecer "excitados" y sobreestimulados. Desde esta perspectiva, puede parecer contradictorio que el TDAH se trate con estimulantes, que en realidad hacen que los individuos sanos se exciten y sobreestimen. Sin embargo, como sabemos, las influencias inhibitorias defectuosas de una corteza prefrontal comprometida

desde el punto de vista del neurodesarrollo pueden contribuir a un procesamiento ineficiente de la información, lo que resulta en los síntomas del TDAH de falta de atención, hiperactividad e impulsividad.

Por lo tanto, los agentes que aumentan el impulso de la red de excitación mediante la mejora de las acciones sinápticas de la DA y la NA pueden mejorar la eficiencia del procesamiento de la información en los circuitos prefrontales y, por lo tanto, de forma un tanto paradójica, mejorar los síntomas de falta de atención, impulsividad e hiperactividad en el TDAH.

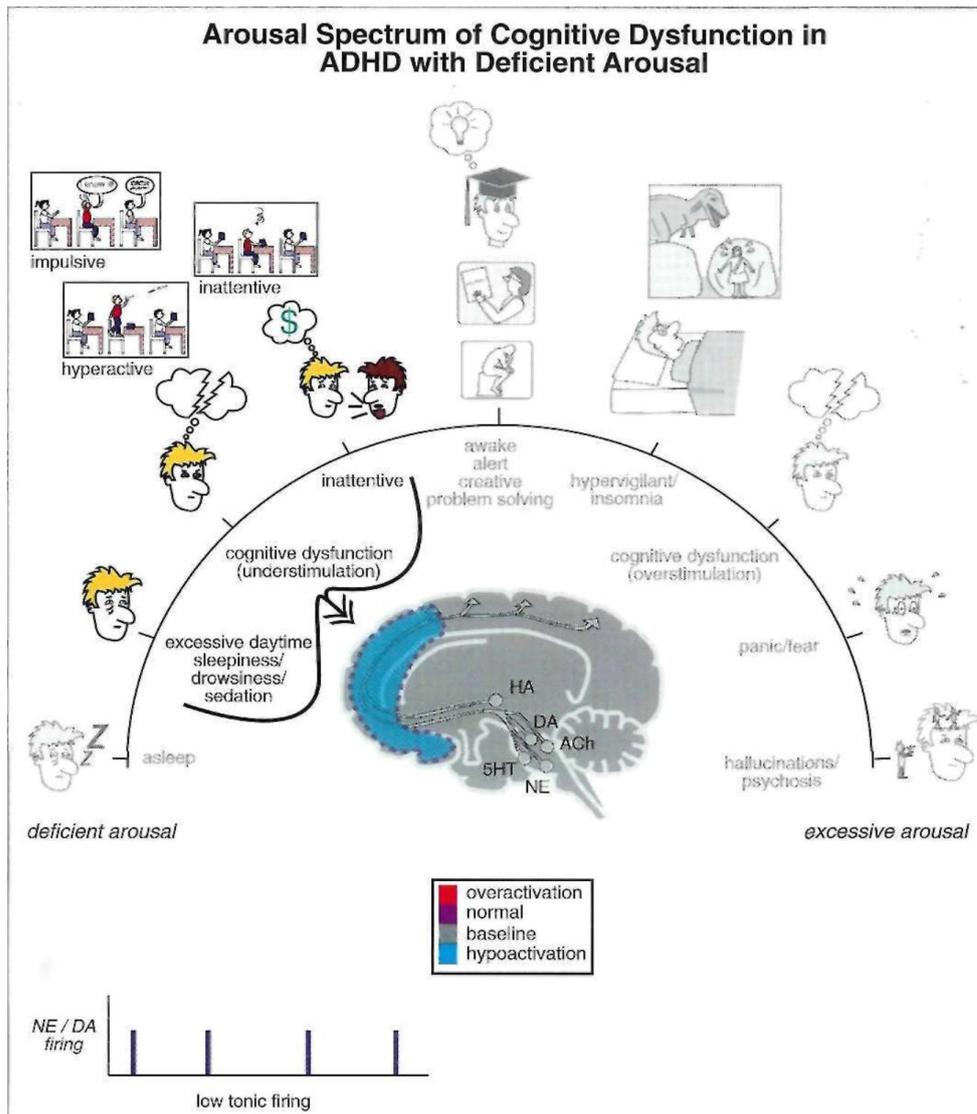


Figura 2: Excitación deficiente en TDAH: Obsérvese que la corteza prefrontal hipoactivada asociada a los síntomas de la izquierda, también se asocia a la disminución de la frecuencia de disparo tónico de NA y DA, que se muestra en la parte inferior de la figura. **Tomado de Stahl's essential psychopharmacology. CHAPTER 17 (23).**

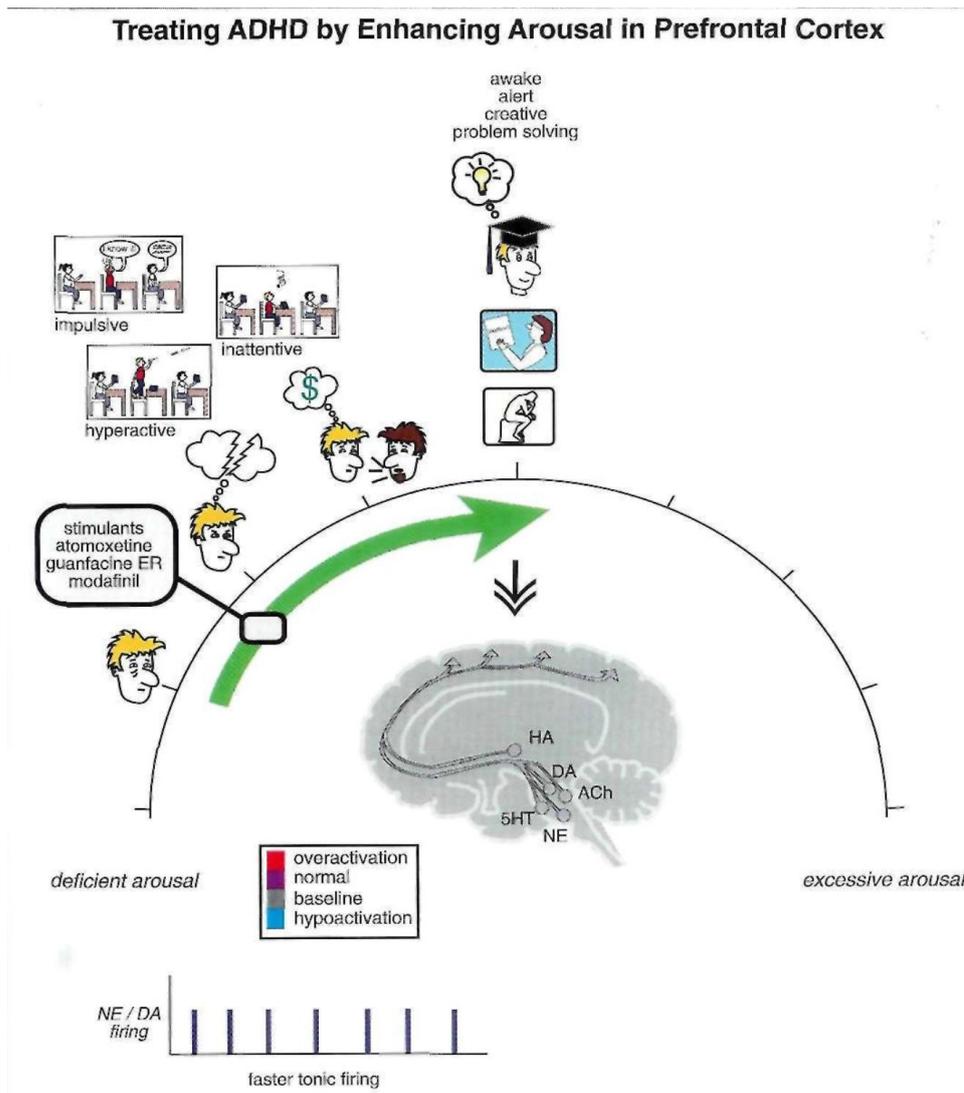


Figura 3: Mejora de la excitación en corteza prefrontal tras tratamiento del TDAH. Obsérvese como los mecanismos de excitación deficientes pueden aumentar hasta alcanzar niveles normales de activación, como se muestra en la figura, después de un tratamiento exitoso con estimulantes, atomoxetina, guanfacina ER o modafinilo. **Tomado de Stahl's essential psychopharmacology. CHAPTER 17 (23).**

Los pacientes con TDAH generalmente no pueden activar adecuadamente las áreas de la corteza prefrontal en respuesta a las tareas cognitivas de atención y funcionamiento ejecutivo. Algunos estudios muestran que los pacientes con TDAH no sólo no activan la corteza prefrontal dorsal en respuesta a la prueba de Stroop, sino que, de hecho, reclutan áreas cerebrales que normalmente no participan en esta función; un proceso que hace el trabajo, pero de manera ineficiente, lenta y con errores. Cuando se les trata con agentes que aumentan la activación de los receptores dopaminérgicos D1 y/o de los receptores adrenérgicos alfa 2A en la corteza prefrontal, estos individuos pueden ahora activar el área cerebral apropiada, y realizar la tarea con precisión.

Un fenómeno muy similar se observa en la corteza prefrontal de los pacientes con narcolepsia después de que se les administren estimulantes para mejorar su rendimiento

cognitivo. Por lo tanto, las redes de excitación también están sólidamente vinculadas a la base neurobiológica de los trastornos del sueño/vigilia y sus tratamientos.

Además, cuando los mecanismos de excitación son bajos, no sólo son bajas las tasas de disparo tónico en las neuronas de excitación que utilizan NA y DA, sino que las neuronas piramidales de la corteza prefrontal están "desafinadas" y son incapaces de distinguir las señales neuronales importantes del "ruido" sin importancia. De esta manera, cuando las neuronas piramidales prefrontales están desafinadas en el TDAH, los pacientes no pueden concentrarse en una cosa más que en otra porque todas las señales son iguales; razón de ello que no pueden mantener la atención porque es fácil distraerse de una señal a otra; pueden moverse o actuar impulsivamente, sin pensar. Con el aumento de los mecanismos de excitación prefrontal mediante la potenciación de la actividad de la DA y la NA se puede mejorar la detección de la señal en la corteza prefrontal y aliviar estos síntomas. La DA que actúa en los receptores D1 puede disminuir el nivel de ruido, mientras que la NA que actúa en los receptores adrenérgicos alfa 2A puede aumentar el tamaño de la señal.

4.2.2. Excitación excesiva y TDAH (23)

También existe la posibilidad de que haya un **exceso de los mecanismos de excitación** y que se presenten los mismos síntomas que otros pacientes de TDAH con un déficit de excitación. En estos pacientes suele haber un estrés crónico y, en los adultos, una alta incidencia de comorbilidades vinculadas a la sobreestimulación por NA y DA: como son los estados de ansiedad, el abuso de sustancias y los estados de ánimo maníacos/mixtos. Y cuando la excitación es demasiado alta, también puede causar trastornos del sueño/vigilia.

Hay diferencias importantes entre el funcionamiento de las neuronas NA y DA cuando la excitación es demasiado alta en comparación con cuando la excitación es demasiado baja, aunque en cualquiera de los dos casos la corteza prefrontal está alterada y los síntomas del TDAH pueden ser muy similares.

En los casos que se deben hipotéticamente a una excitación excesiva, está presente el **disparo fásico** de las neuronas NA y DA, contrastando con los casos que se deben hipotéticamente a una excitación deficiente, en los que hay cantidades inadecuadas de disparo tónico, pero no hay disparo fásico. Es decir, el disparo fásico de las neuronas DA y NA puede ser una indicación de sobreestimulación.

A los estados clínicos que se cree que están asociados con la sobreestimulación se les puede administrar tratamientos que no sólo reduzcan lentamente la excitación excesiva a lo largo del tiempo mediante la desensibilización de los receptores postsinápticos de NA y DA, sino que también disminuyan constantemente la actividad neuronal para que las neuronas de NA y DA vuelvan a tener un disparo tónico normal. Por tanto, la estrategia terapéutica tiene como objetivo volver conseguir el disparo tónico de DA y NA normal, por un lado, desensibilizando a los receptores postsinápticos y por otro disminuyendo la actividad de disparo.

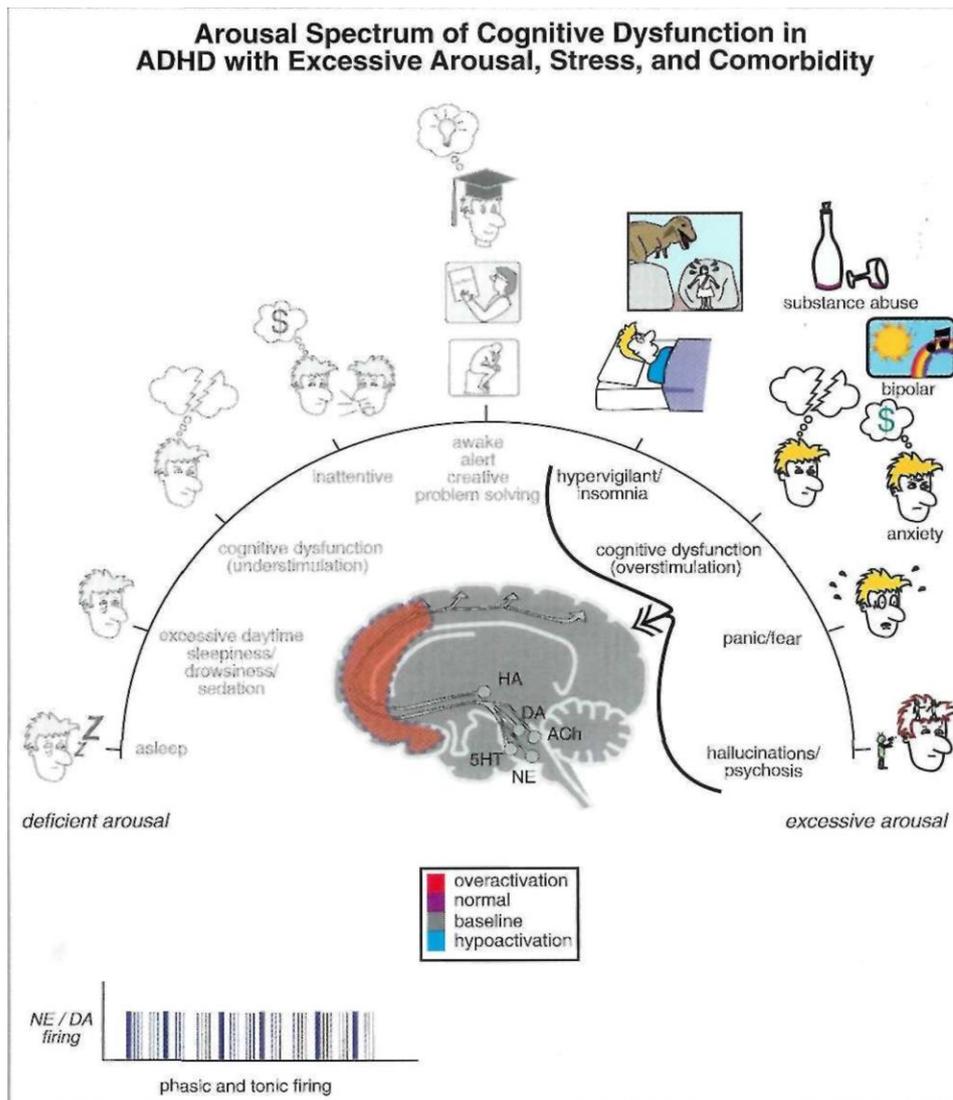


Figura 4: Excitación excesiva en el TDAH: Obsérvese el estado de hiperexcitación de la corteza prefrontal, con algunos de los mismos síntomas cognitivos que los individuos con hypoactivación de la corteza prefrontal, sumado a un estrés crónico con síntomas y comorbilidades como ansiedad, abuso de sustancias... Se muestra también la hiperexcitación en relación a un disparo fásico de NA y DA. **Tomado de Stahl's essential psychopharmacology. CHAPTER 17 (23).**

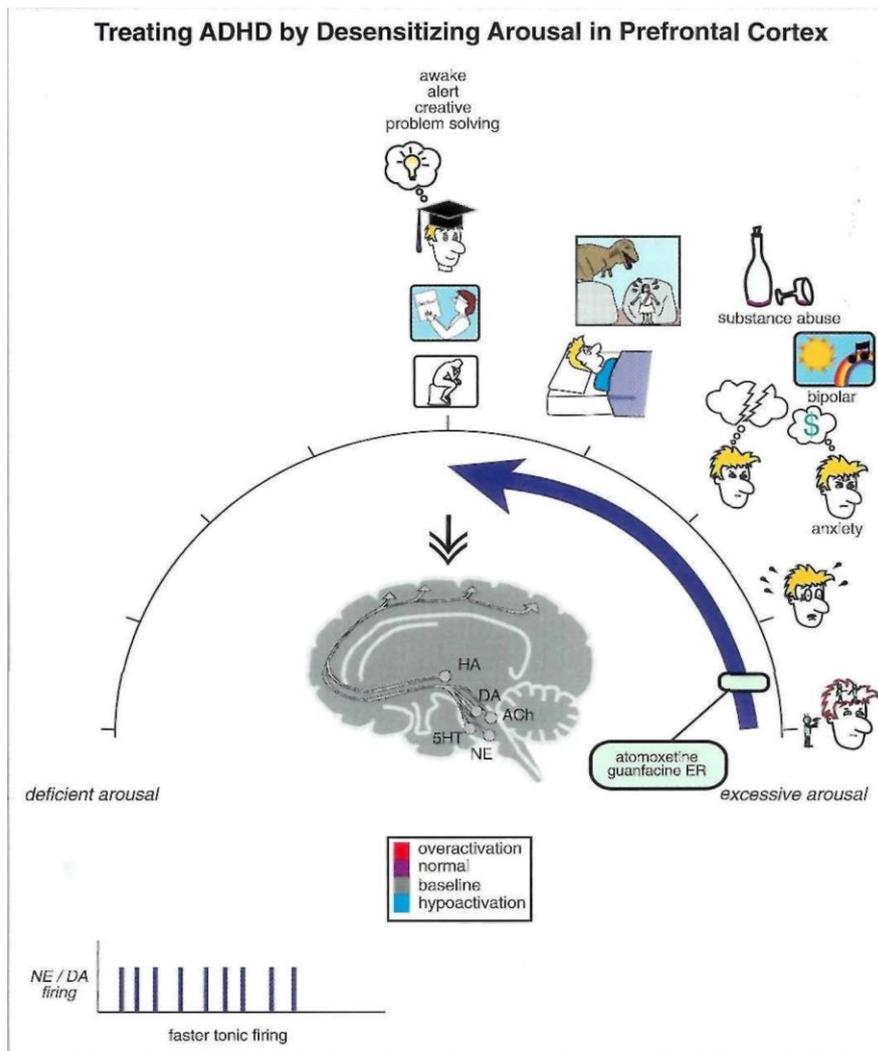


Figura 5. Tratamiento del TDAH mediante la desensibilización de la excitación en corte prefrontal: Se observan como fármacos como la atomoxetina y la guanfacina que tienen acciones tónicas sobre la DA y NA, también son capaces de desensibilizar los receptores postsinápticos de la DA y NA y reducir lentamente la excitación excesiva con el paso del tiempo y devolver a las neuronas a la activación tónica. **Tomado de Stahl's essential psychopharmacology. CHAPTER 17 (23).**

Los tratamientos que hacen esto pueden ser los mismos que aumentan las acciones de DA y/o NA de forma tónica en lugar de fásica. Y, por otro lado, los inhibidores NAT (inhibidores de la recaptación de noradrenalina, NRI) que bloquean NAT durante todo el día parecen desensibilizar los sistemas de excitación excesiva con el tiempo y devolverlos a una activación tónica más rápida de NA y DA; llegando al mismo punto final que los tratamientos que mejoran los sistemas de excitación deficientes.

Por otra parte, las acciones selectivas sobre los receptores adrenérgicos alfa 2A que son persistentes también pueden restablecer la sensibilidad y las tasas de disparo de las neuronas NA hiperactivas con el tiempo. Tales acciones pueden reducir concomitantemente los síntomas comórbidos que también son producto de la excitación excesiva en la corteza prefrontal, como la ansiedad, el abuso de sustancias y los estados de ánimo maníacos/mixtos.

Al principio puede parecer algo contradictorio que los agentes que aumentan la DA y/o la NA, incluso de forma tónica, puedan reducir la actividad excesiva de la DA y la NA con el tiempo. De hecho, tales tratamientos pueden empeorar en cierta medida afecciones como la ansiedad antes de mejorarlas. No obstante, los efectos terapéuticos de dichos agentes en el tratamiento del TDAH y sus comorbilidades aumentan durante los primeros meses a medida que los sistemas NA y DA se desensibilizan teóricamente.

5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH NIÑOS Y ADULTOS

5.1. EL TDAH EN LOS NIÑOS FRENTE A LOS ADULTOS

Tradicionalmente, el TDAH se ha considerado un trastorno de la infancia. Esta perspectiva está cambiando rápidamente, considerándose ahora también como un trastorno psiquiátrico importante de los adultos. De hecho, hasta un 30% de los sujetos diagnosticados de TDAH en la infancia presentan el síndrome completo en la edad adulta, y hasta un 65% no cumplen todos los criterios, pero mantienen síntomas importantes (24). Sin embargo, el TDAH en adultos tiene unas características importantes que lo diferencian del TDAH en niños y adolescentes, siendo la clínica predominante en adultos el déficit de atención, ya que la hiperactividad e impulsividad disminuyen con la edad (24).

La forma clásica del TDAH tiene su inicio a los 7 años, posiblemente relacionado con anomalías en los círculos de la corteza prefrontal que comienzan antes de los 7 años, pero duran toda la vida (23).

Las sinapsis aumentan rápidamente en la corteza prefrontal a los 6 años, y luego hasta la mitad de ellas se eliminan rápidamente durante la adolescencia. *El momento de la aparición del TDAH sugiere que la formación de sinapsis puede contribuir a la aparición y a la fisiopatología de por vida de esta condición.* Aquellos que son capaces de compensar estas anomalías prefrontales mediante la formación de nuevas sinapsis pueden ser los que "crecen fuera de su TDAH", y esto puede explicar por qué la prevalencia de TDAH en los adultos es sólo la mitad que en los niños y adolescentes (23).

Además, que la prevalencia del TDAH en los adultos sea sólo la mitad de la de los niños, puede deberse a que en los adultos no se reconoce con tanta facilidad; es mucho más difícil de diagnosticar y sus síntomas no suelen tratarse. De hecho, se cree que menos de 1 de cada 5 adultos con TDAH es diagnosticado y tratado (23).

Las razones de esto son múltiples. Los adultos suelen tener dificultades para realizar diagnósticos retrospectivos precisos, especialmente si la enfermedad no fue identificada y tratada cuando eran niños (23).

La mayoría de los niños con TDAH son diagnosticados y tratados por pediatras, psiquiatras y psicólogos infantiles y son remitidos por los padres y profesores con un alto grado de sospecha del diagnóstico. Por otro lado, la mayoría de los adultos con TDAH se auto remiten y son atendidos por psiquiatras y profesionales de la salud mental y médica de

adultos y además suelen tener una condición comórbida que es el foco del tratamiento, y no el TDAH. Por lo tanto, los profesionales que tratan a los adultos pueden dar prioridad al tratamiento de estas otras afecciones sobre el TDAH hasta el punto de que el TDAH nunca es diagnosticado formalmente, ni es objeto de un tratamiento específico (23).

5.1.1. Impacto del desarrollo en el TDAH (23)

Los niños en edad preescolar con TDAH pueden mostrar hiperactividad e impulsividad, pero la falta de atención puede ser difícil de identificar, tal vez porque no tienen una corteza prefrontal lo suficientemente madura como para manifestar estos síntomas de manera anormal. El desarrollo normal no conduce a la atención sostenida hasta los 6 ó 7 años. En esta etapa preescolar el tratamiento es un concepto actualmente controvertido debido a que la mayoría de los estudios sobre estimulantes involucran a niños mayores de los 6 años.

En la edad escolar, la falta de atención se hace evidente y la hiperactividad y la impulsividad suelen seguir presentes.

A lo largo de la adolescencia, aunque la falta de atención sigue siendo importante, la hiperactividad y la impulsividad suelen disminuir.

En la edad adulta el TDAH suele caracterizarse únicamente por las dificultades de atención. Los adultos con TDAH también tienen una alta tasa de comorbilidades, aunque puede ser que estas comorbilidades estuvieran presentes antes y simplemente se pasaran por alto cuando el tratamiento se centró en el TDAH.

Es decir, una vez que la falta de atención se convierte en un síntoma prominente del TDAH, permanece así durante toda la vida del individuo. Sin embargo, la impulsividad y la hiperactividad disminuyen notablemente en la adolescencia y en los primeros años de la edad adulta.

5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico se considera como la primera elección en el tratamiento del TDAH. De manera que, si no hay contraindicación se deberá medicar a cualquier niño/adolescente/adulto con TDAH grave o con impacto funcional secundario al TDAH: aprendizaje escolar, relaciones familiares e interpersonales y adaptación social en general (25).

Cabe reseñar que la medicación no es curativa, pero si mejora los síntomas de hiperactividad, impulsividad, inatención y funcionamiento ejecutivo e indirectamente también consigue aumentar la autoestima y la motivación en el paciente.

Dentro de los tratamientos farmacológicos encontramos dos tipos: los ESTIMULANTES (metilfenidato y anfetaminas) y los NO ESTIMULANTES (atomoxetina, guanfacina o clonidina) (26). El tratamiento debe ser **individualizado** y ajustarse a las necesidades del individuo según su edad, gravedad de los síntomas, repercusión funcional e incluso preferencias del paciente y su familia (27).

5.2.1. Tratamiento estimulante

Debido entonces que en el TDAH lo que tenemos es una condición en la que las señales de NA y DA en la corteza prefrontal son débiles y por consiguiente el sistema de excitación es deficiente (con tasas de disparo tónico de NA y DA demasiado bajas) se consideran los estimulantes en el tratamiento del TDAH.

Los estimulantes son seguros y eficaces en el TDAH, y su mecanismo de acción consiste en elevar la DA y NA cerebral, principalmente inhibiendo su recaptación en la sinapsis (28).

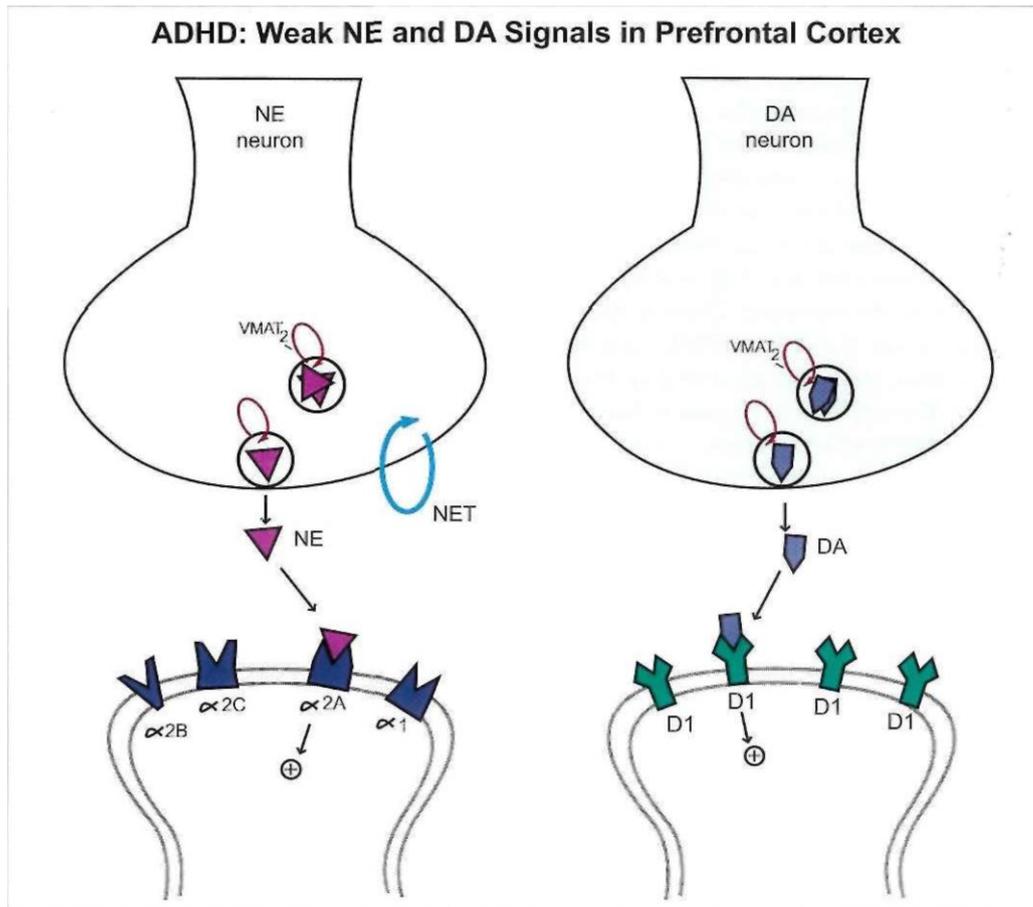


Figura 6. Sitios de mecanismo de acción de los estimulantes en TDAH. Se observa la deficiente excitación de NA y DA a los receptores postsinápticos. Los estimulantes actuarán bloqueando los NAT y DAT, impidiendo su recaptación y aumentando su liberación tónica al espacio intersináptico. **Tomado de Stahl's essential psychopharmacology. CHAPTER 17 (23).**

Los estimulantes son psicofármacos simpaticomiméticos con estructura y mecanismo de acción similar a la DA o NA. Aunque su mecanismo de acción no se conoce del todo, se sabe que producen un incremento de NA y DA en el espacio sináptico, aumentando la actividad del sistema nervioso central (27). Existen fundamentalmente dos tipos de estimulantes aprobados en España para el TDAH: el **metilfenidato** y las **anfetaminas (Lisdexanfetaminas)** (27) y se considera que ambos potencian estas señales de NA y DA de varias maneras diferentes.

Farmacocinética: absorción, vida media y eliminación

Se administran por vía oral, se absorben por vía gastrointestinal y al ser lipofílicos cruzan rápidamente la barrera hematoencefálica. En cuanto al metilfenidato, el de liberación inmediata tiene una vida media más corta que la dextroanfetamina, alcanza su pico plasmático en 1-2 horas y tiene una vida media de 3-6 horas. Su efecto terapéutico empieza en 30-60 minutos, alcanza su pico de efecto terapéutico en 1-2 horas, y se disipa 2-6 horas después, por lo que su efecto terapéutico dura unas 4-6 horas. Se metaboliza por desesterificación en el hígado al metabolito inactivo ácido ritalínico y el 100% se elimina en 12-24 horas, el 90% en la orina. El metabolismo del metilfenidato no parece afectarse por inhibidores del citocromo p450 (28,29).

Farmacodinámica: mecanismo, sitio de acción y eficacia de los estimulantes

El objetivo de estos estimulantes por tanto es el de elevar los niveles dopaminérgicos y noradrenérgicos en la sinapsis. Sin embargo, el mecanismo de acción de estos va a ser distinto dependiendo de si tratamos con metilfenidato o con anfetaminas (23).

Específicamente, el metilfenidato actúa bloqueando a los transportadores dopaminérgicos y noradrenérgicos (DAT y NAT). De esta manera impiden la recaptación de NA y DA elevando sus niveles en el espacio intersináptico (23).

Por su parte, la anfetamina es un inhibidor competitivo y un pseudosustrato para los NAT y DAT con lo que consigue inhibir la recaptación, estimular la liberación, impedir el almacenamiento en las vesículas de DA y NA, y revertir la dirección de acción del transportador, sacando activamente DA y NA a la sinapsis (28).

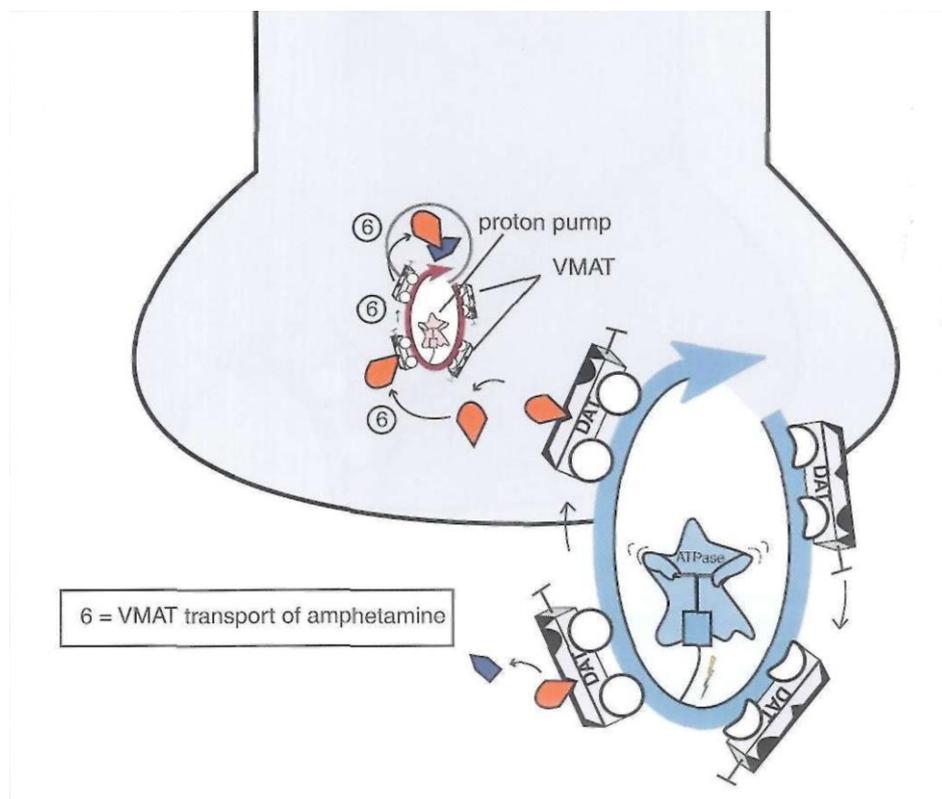


Figura 7. Mecanismo de acción de anfetaminas en TDAH. Se observa como la anfetamina bloquea los DAT por inhibición competitiva evitando la recaptación de DA y elevando los niveles en el espacio intersináptico. Y como en la neurona bloquea al transportador vesicular de monoamina (VMAT) para evitar el almacenamiento en las vesículas de DA y favorecer así su liberación. *Tomado de Stahl's essential psychopharmacology. CHAPTER 17 (23).*

El 60-75% de los casos de TDAH responden favorablemente al tratamiento con metilfenidato, además de mejorar las características principales: hiperactividad, inatención e impulsividad, también mejora la función social y cognitiva, y la agresividad. El tamaño del efecto del Metilfenidato es de 0,9 a 1 (Tabla 2) (28,30).

Tabla 2: Estimulantes indicados en el tratamiento del TDAH. *Tomado de Soutullo Esperón C, Álvarez Gómez M.J. Pediatría integral (2014) (28).*

Tabla II. Estimulantes indicados en el tratamiento del TDAH	
Formulaciones de Metilfenidato	<p>Metilfenidato (Rubifén®)^a: duración del efecto: 4 horas</p> <p>Metilfenidato cápsulas de liberación prolongada por pellets (Medikinet®)^a: duración del efecto: 8 horas</p> <p>Metilfenidato cápsulas de liberación prolongada por pellets (Equasym®)^a: duración del efecto 8-9 horas</p> <p>Metilfenidato-OROS® de liberación prolongada por sistema osmótico OROS® (Concerta®)^a: duración del efecto: 10-12 horas</p> <p>Dextro-metilfenidato (Focalin®)^b</p> <p>Parches Transdérmicos de Metifenidato (Daytrana®)^b</p>
Dextroanfetamina y derivados	<p>Dextro-anfetamina (Dexedrine®)^b</p> <p>Mezcla de sales de anfetaminas de liberación prolongada (Adderal-XR®)^b</p> <p>Lisdexanfetamina (Elvanse®)^a</p> <p>Duración del efecto: 13 horas</p>

^aDisponible en España (en negrita).
^bNo disponible en España.

En cuanto a las dosis terapéuticas; los mecanismos farmacológicos de acción como estimulantes para el tratamiento del TDAH se consiguen con las **dosis terapéuticas más bajas**. Sin embargo, las dosis más altas de estos estimulantes tendrían acciones adicionales que entran en juego cuando son utilizadas por los consumidores de estimulantes. Es decir, cuando el metilfenidato satura el DAT puede producir una disponibilidad sustancialmente mayor de DA sináptica en el núcleo accumbens y, por lo tanto, causar refuerzo, recompensa, euforia y abuso continuo (23).

Tanto para el uso terapéutico para el TDAH, como para el abuso de los estimulantes, recientes descubrimientos apoyan que las consideraciones farmacocinéticas pueden ser tan importantes como sus mecanismos farmacodinámicos. Y en los últimos años se ha producido una avalancha de actividades de desarrollo de nuevos fármacos destinados a optimizar las características de administración de estos estimulantes para el TDAH.

Lo que es más importante, es que los estimulantes de "dosis prolongada" van a optimizar el ritmo, la cantidad y la duración del tiempo que un estimulante ocupa el NAT y el DAT para su uso terapéutico en el TDAH (23).

Esta optimización para el TDAH significa ocupar una cantidad suficiente de NAT en la corteza prefrontal, con un inicio lo suficientemente lento y una duración de acción lo suficientemente larga como para mejorar la señalización tónica de NA a través de los receptores alfa-2A y aumentar la señalización tónica de DA a través de los receptores D1, pero ocupando lo suficientemente poco del DAT en el núcleo accumbens para no aumentar la señalización fásica a través de los receptores D2. Por lo que parece que la mejoría terapéutica de los pacientes con TDAH por medio de estimulantes depende de la rapidez, la cantidad y la duración con que los estimulantes ocupan la NAT y la DAT (23).

Cuando esto se hace de manera ideal, con un inicio lento, niveles robustos, pero sin llegar a saturarse, y una larga duración de la acción antes de declinar y desaparecer; el paciente se beneficia con una mejora de los síntomas del TDAH (23).

Por otro lado, sabemos la forma de no tratar el TDAH (como representa la Figura 8A); mediante administraciones frecuentes de dosis altas y pulsátiles de estimulantes de acción corta, amplificando los disparos fásicos indeseables de DA y NA (23).

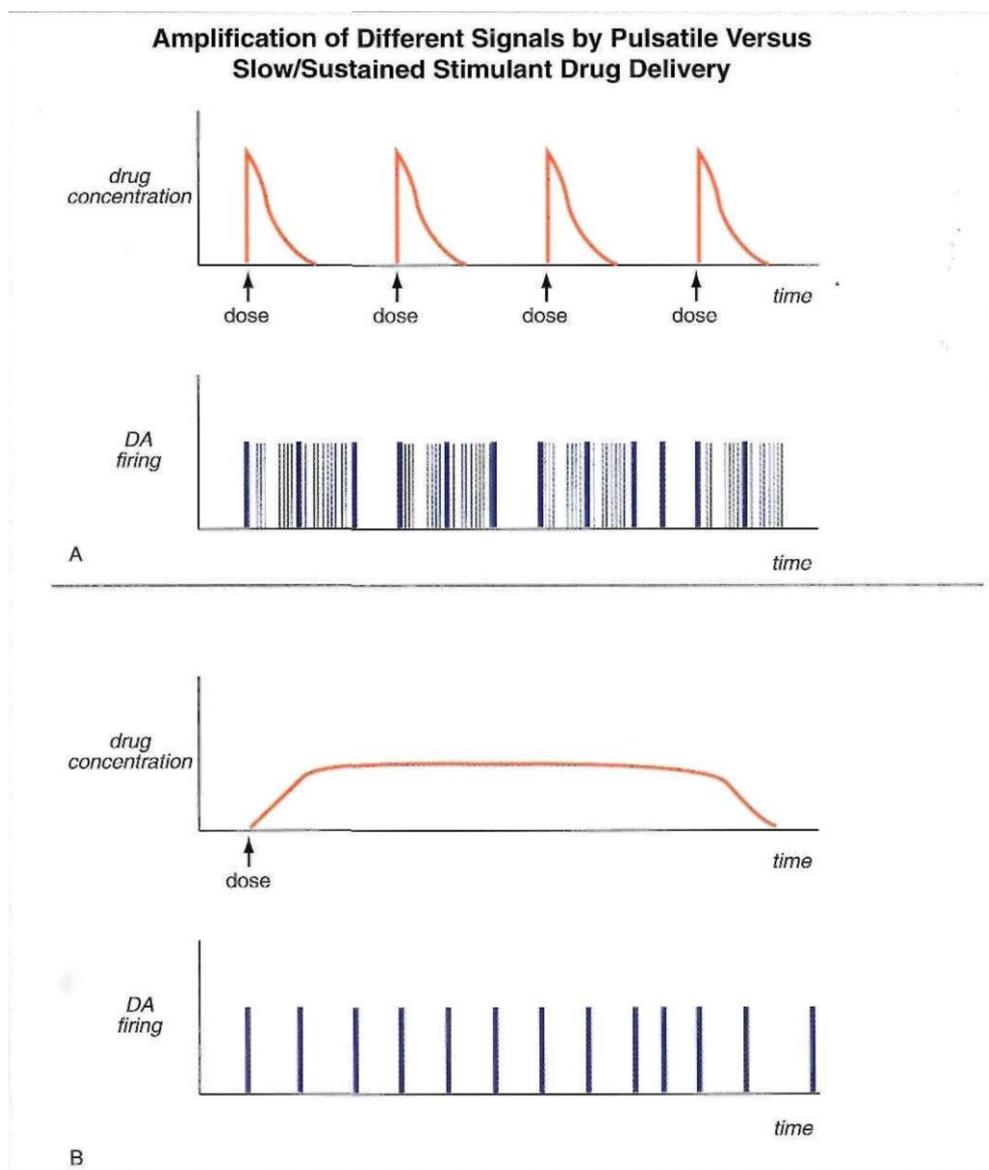


Figura 8. Amplificación de señales con liberación pulsátil vs sostenida de estimulantes. Se observa como administración pulsátil fásica del fármaco amplifica los disparos fásicos indeseables de DA y NA (Figura A) y la administración tónica de dosis lenta consigue amplificar los disparos tónicos deseables de DA y NA (Figura B). *Tomado de Stahl's essential psychopharmacology. CHAPTER 17 (23)*

Al igual que cualquier tratamiento, el uso de estimulantes en el TDAH tiene sus contraindicaciones absolutas y relativas:

- Absolutas: psicosis, glaucoma, arritmias, angina y tratamientos con IMAOS (hasta 15 días previos).
- Relativas: síntomas ansioso-depresivos, hipertensión, epilepsia, embarazo y abuso de sustancias (25).

5.2.1.1. Metilfenidato:

En España están comercializadas 5 presentaciones farmacológicas de metilfenidato: dos de liberación inmediata ([Rubifén®] y [Medicebrán®]), dos de liberación “modificada” que combinan proporciones de liberación inmediata y retardada ([Medikinet®] y [Equasym®] y una de liberación prolongada [Concerta®] (28,31,32).

Normalmente, la dosis eficaz en niños suele ser entre 1 y 2 mg por kilo y día, y se va aumentando gradualmente. Sin embargo, gracias a esta variedad de formulaciones podemos adecuar el tratamiento a las necesidades particulares de cada paciente. Ya que el tratamiento en el TDAH es un tratamiento individualizado (28,29).

Las formas de liberación prolongada como hemos explicado son las de primera elección, al facilitar el cumplimiento terapéutico con un efecto más estable durante el día y menor riesgo de abuso (27,33). Se debe tomar a diario sin descansos vacacionales salvo excepciones, y debe mantenerse hasta mejoría o remisión sintomática (27).

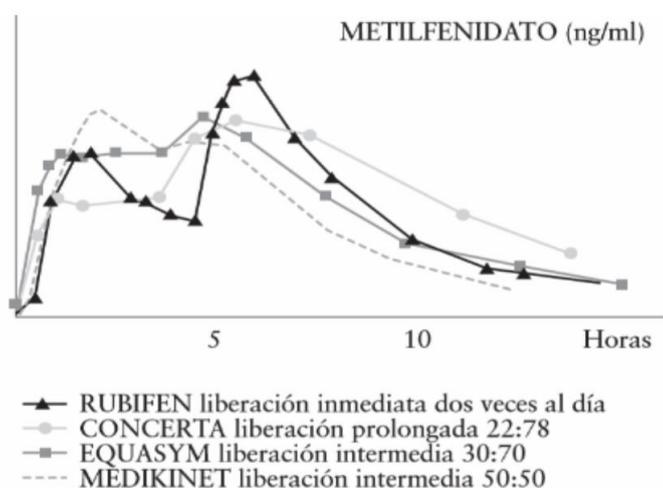


Figura 9. Perfil farmacocinético de las diferentes posologías de metilfenidato. *Tomado de García Ron A. Rev Española Pediatría 2015 (27).*

5.2.1.2. Lisdexanfetamina:

La lisdexanfetamina, se encuentra disponible en España desde 2014. Es una forma de dextroanfetamina conjugada con el aminoácido lisina, un profármaco dextroanfetamina que es inactivo fuera del cuerpo humano (28).

La Lisdexanfetamina se considera el primer profármaco estimulante eficaz en el tratamiento del TDAH. Su uso está aprobado en España como parte de un programa de tratamiento integral para el TDAH en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considera clínicamente inadecuada. Su principal ventaja es que, al ser un profármaco, evita su uso recreativo y el abuso independientemente de la vía de administración (27,28,32,34).

Tras ser administrada, se absorbe a la sangre y por acción de las enzimas en la pared del eritrocito se separa la dexanfetamina de la lisina, activándose la medicación. La Lisdexanfetamina ofrece mejor protección contra una sobredosis de anfetamina y ofrece protección contra un uso indebido de la medicación por personas que no son el paciente (28,31,34)

Estudios farmacocinéticos han demostrado que es el fármaco estimulante de mayor duración de acción: desde 1,5 a 13 horas en niños hasta 2 a 14 horas en adultos. Está disponible en cápsulas de 30, 50 y 70 mg/día que se pueden abrir y disolver en agua, para niños que no saben tragar cápsulas. Se recomienda empezar con 30 mg/día 1 semana, luego 50 mg/día 1 semana, y luego 70 mg/día, y valorar la respuesta. En niños pequeños, la dosis eficaz suele ser la de 30 mg, en niños más mayores, de 50, y en adolescentes, de 70 mg/día (27,28).

5.2.2. Tratamiento no estimulante

El tamaño de efecto de los fármacos no estimulantes es menor que el de los estimulantes, por lo que se debe considerar su uso en el caso de comorbilidades como el trastorno por tics, el trastorno ansioso depresivo o en el abuso de sustancias. Y en casos en los que no sean efectivos los estimulantes.

Dentro de este grupo, la **atomoxetina** y la **guanfacina** son los únicos aprobados en España para esta indicación. También se han empleado fármacos como la clonidina, el bupropión y los antidepresivos tricíclicos, pero no cuentan con indicación aprobada para el TDAH en España (26).

5.2.2.1. Tratamiento noradrenérgico: Atomoxetina

Está disponible en España desde 2007. Hasta finales de 2013 necesitaba un visado de inspección médica para poder tener cobertura por el Sistema Nacional de Salud, pero ahora no tiene ese requisito (28).

La atomoxetina inhibe muy selectivamente el transportador presináptico de NA, y así inhibe la recaptación de NA. Eleva los niveles de NA y DA en el córtex prefrontal, por lo que tiene un efecto beneficioso sobre el TDAH, pero no afecta los niveles de NA y DA en el

nucleus accumbens (zona del cerebro que media la respuesta a sustancias de abuso) ni en el estriado (zona implicada en el control de movimientos y en los tics) (23,28,29,32,35).

Se absorbe bien tras su administración por vía oral, se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 2d6, y se excreta en la orina. De manera que, medicaciones que inhiben el P450 2d6 como: fluoxetina, paroxetina y quinidina, pueden elevar los niveles de atomoxetina (29,31,32).

Su vida media plasmática es de unas 4 horas en metabolizadores rápidos, y de 19 horas en metabolizadores lentos (28).

Como hemos dicho, la atomoxetina es el único agente de este tipo aprobado para su uso en el TDAH, pero existen otros agentes que también tienen esta acción de IR, incluyendo antidepresivos NRI como la reboxetina o los diversos SNRI, que además de inhibir la recaptación de NA, también inhiben la recaptación de serotonina. El bupropión es un NRI débil y también un inhibidor débil de la DAT, conocido como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina (NDRI). Y varios antidepresivos tricíclicos, como la desipramina y la nortriptilina también encontramos que tienen notables acciones de NRI (23).

Sin embargo, a pesar de que todos estos agentes con propiedades SRNI han sido utilizados en el tratamiento del TDAH con diversos grados de éxito, sólo la atomoxetina está bien investigada y aprobada para este uso en niños y adultos (23).

El inicio de acción puede tardar varias semanas, al contrario que los fármacos estimulantes, cuyo efecto es inmediato. Es por ello que, el efecto beneficioso sucede de forma lenta y gradual, pudiendo tardar hasta 8-12 semanas (27).

5.2.2.2. Tratamiento agonista adrenérgicos alfa 2A: Guanfacina

Se trata de un agonista selectivo de los receptores alfa 2A adrenérgicos, que presenta una duración de acción de 24 horas. Al no tener efecto directo sobre el sistema de recompensa, tiene menor potencial de abuso que los estimulantes y un comienzo de acción más rápido que otros fármacos no estimulantes, de unas 4 semanas (27). La Guanfacina ha sido recientemente aprobada en España para el tratamiento del TDAH. Es un fármaco especialmente beneficioso en los siguientes casos (27):

- Ante inefectividad de los fármacos estimulantes o para compensar algunos de sus efectos secundarios, como problemas de sueño.
- Comorbilidad de TDAH con tics, con trastorno oposicionista desafiante o con trastornos del espectro autista.

5.3. DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO (23)

También hay muchas diferencias en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes en comparación con los adultos.

Respecto al uso de estimulantes; dos tercios de todo su uso para el TDAH es en pacientes menores de 18 años, la mayoría de ellos menores de 13 años. El uso de estimulantes

disminuye en los adolescentes y luego cae mucho en los adultos. Siendo sólo un tercio del consumo de estimulantes para el TDAH en los adultos.

Por otro lado, dos tercios de todo el uso de atomoxetina involucra a los adultos, y sólo un tercio involucra a los menores de 18 años, en su mayoría adolescentes.

De manera que, a rasgos generales se podría decir que en los niños se trata fundamentalmente con estimulantes, mientras que en adultos fundamentalmente con atomoxetina.

¿A qué se deben estas diferencias? Una de las razones podría ser que a muchos profesionales que tratan a adultos no les gusta prescribir sustancias controladas como los estimulantes. Otro factor podría ser las diferencias en las tasas de comorbilidad en los niños frente a los adultos con TDAH y en los tipos de afecciones comórbidas de los niños frente a los adultos con TDAH. Así, las frecuentes comorbilidades de abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y estados bipolares o mixtos pueden limitar la utilidad y tolerabilidad de los estimulantes en el típico paciente adulto con TDAH con estas comorbilidades.

Por lo tanto, puede ser preferible complementar los antidepresivos y ansiolíticos con no estimulantes. También hay mucho más uso fuera de lo indicado del antidepresivo NDRI bupropion, los diversos SNRI y del agente promotor de la vigilia modafinilo en adultos que en niños; a menudo como agentes potenciadores en el TDAH comórbido de adultos.

Actualmente, el reconocimiento y el tratamiento del TDAH en adultos está aumentando a un ritmo rápido. Cada vez se reconoce más que el aumento de la atomoxetina (u otro inhibidor de la NAT), de los antidepresivos y ansiolíticos no sólo pueden mejorar los síntomas cognitivos del TDAH, sino que también tiene el potencial de mejorar los síntomas de ansiedad, los síntomas depresivos y quizás incluso el consumo excesivo de alcohol. Además, es posible que el agonista adrenérgico selectivo alfa 2A guanfacina ER, que se encuentra en una fase avanzada de desarrollo para niños, también pueda ser útil para el tratamiento de adultos fuera de indicación. Y los estimulantes de acción prolongada también pueden ser útiles en los adultos.

5.3.1. Indicaciones según las guías

Revisando las indicaciones de tratamiento establecidas por tres guías de referencia: Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (SNS) (26), la Guía de la Academia Americana de Pediatría y la Guía NICE (36). Se llega a la conclusión de que las tres coinciden en lo siguiente:

- En edad preescolar (menores de 5 años): NO se recomienda el uso de tratamiento farmacológico salvo en situaciones de gravedad o ineficacia/indisponibilidad del tratamiento no farmacológico, y siempre iniciando con la dosis terapéutica más baja posible.
- En edad escolar (mayores de 5 años) y adolescentes: con afectación leve se recomienda emplear terapias no farmacológicas, recurriendo al tratamiento farmacológico en caso de rechazo o inefectividad del tratamiento no farmacológico,

o en casos con afectación moderada o grave. Según la Guía NICE (36), el fármaco de primera elección en escolares y jóvenes es el Metilfenidato, ya sea de acción corta o larga. Se debe considerar el cambio a Lisdexamfetamina si el anterior resulta ineficaz. En casos de intolerancia o ineficacia de los fármacos estimulantes, se puede recurrir a la Atomoxetina o Guanfacina

- En adultos: El tratamiento de elección en los casos moderados o graves es el tratamiento farmacológico con metilfenidato. Si el metilfenidato no muestra eficacia o no se tolera, se puede probar la atomoxetina o la dexanfetamina estando alertas cuando el individuo puede estar en riesgo de darle un mal uso a los fármacos e indicando atomoxetina en ese caso (37). Siendo posibles la elección de tratamiento psicológico o farmacológico en los casos leves (38).

5.4. EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos adversos más frecuentes de los estimulantes son: insomnio de conciliación, disminución del apetito, cefaleas, y nerviosismo (28). Estos efectos suelen ser leves y si causan problemas, generalmente responden a cambios en la dosis o en el horario de toma de la medicación, suelen ser transitorios y dosis dependientes. En cuanto al efecto rebote consiste en el empeoramiento brusco de los síntomas 3-5 horas después de haber recibido la última dosis, debido a una bajada del efecto y se trata dando dosis de liberación inmediata varias veces al día, y a las 5 pm, o con formulaciones de liberación prolongada (28,29,32,39).

Mientras que los efectos secundarios de la atomoxetina suelen ser bien tolerados, leves, presentándose al principio del tratamiento y suelen mejorar a los pocos días/semanas. Suponen una tasa de abandonos del 2-4%, siendo los más frecuentes la disminución de apetito, vómitos y mareos (28,35).

Resumiendo, los efectos adversos en los tratamientos aprobados para el TDAH que nos podemos encontrar, tenemos efectos a nivel cardiovascular, digestivo, nervioso, endocrino psiquiátrico y otros como el abuso. Basándome en datos del Up To Date y Micromedex, los principales efectos secundarios del tratamiento aprobado para el TDAH son:

Tabla 3: Efectos secundarios de los tratamientos del TDAH. Tomado de Alcalde Alfonso M <http://hdl.handle.net/10810/54711> (2020)

EFFECTOS	METILFENIDATO	LISDEXANFETAMINA	ATOMOXETINA	GUANFACINA
CARDIO-VASCULARES	Enfermedad vascular periférica (infrecuente)	Aumento TA (\approx 4mmHg) y FC (3-6 lpm). Se han asociado a casos de muerte súbita incluso en niños sin defecto congénito previo		Bradiarritmias (1-5%) e hipotensión (2%)
NERVIOSO	Cefalea, insomnio (13%),	Mareo, insomnio	Mareos, cefalea, somnolencia	insomnio,

	tics (7%)			
ENDOCRINO	Pérdida de peso (9%) y ↓ crecimiento		Pérdida de peso	
DIGESTIVO	Pérdida apetito (26%), náuseas (12%) vómitos (10%)	Común: Pérdida apetito, náuseas, dolor abdominal, vómitos y xerostomía Diarrea con LDX, estreñimiento		Dolor abdominal, estreñimiento, xerostomía (8%)
PSIQUIÁTRICOS	Trastornos afectivos (6%), reacciones psicóticas y maníacas	Ansiedad en adultos (5%) e irritabilidad en niños (10%)	Comportamiento agresivo, trastorno psicótico, manía, pensamientos suicidas (0.4%)	
OTROS	Abuso Efecto rebote		Fatiga, dismenorrea (3%) o disfunción eréctil (8%) en adultos	Fatiga (7-22%)

Por tanto, en pacientes que están en tratamiento con estos fármacos se recomiendan controles mensuales de las constantes vitales (tensión arterial y frecuencia cardiaca) y antropométricos, para valorar los posibles efectos cardiovasculares del fármaco, así como su repercusión sobre el crecimiento (26,40). Y en caso de disminución del crecimiento, se recomienda la interrupción de los tratamientos farmacológicos hasta que las curvas de crecimiento de los niños recuperan su normalidad (26).

Además, el uso indebido de estimulantes se puede prevenir, en cierta medida, mediante la prescripción de estimulantes de acción prolongada con menos potencial de abuso y mediante el seguimiento de las fechas de prescripción (40).

5.5. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

Aunque el objetivo principal de este TFG es hablar de las opciones farmacológicas en el TDAH, cabe destacar que además contamos con intervenciones no farmacológicas para el manejo de pacientes con este trastorno. El objetivo principal de estas intervenciones es mejorar el funcionamiento de las personas afectadas, modificando su comportamiento y sus relaciones familiares y sociales.

La terapia no farmacológica está indicada como tratamiento inicial y único para el TDAH en niños y adolescentes con sintomatología leve, impacto del TDAH mínimo, diagnóstico incierto, niños menores de 5 años y ante rechazo parental al empleo de medicación (41).

Una revisión sistemática publicada en 2015 concluía que la combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico se asocia de manera más consistente a mejores resultados a largo plazo, especialmente en relación con los resultados académicos, la autoestima o las habilidades sociales (42). Además, esta asociación parece ayudar en la disminución de la tasa de abandono del tratamiento y en casos de comorbilidades psiquiátricas asociadas al TDAH (41). Dentro del abordaje no farmacológico del TDAH se incluyen:

5.5.1. Terapias conductuales:

Cuyo objetivo es reforzar, desarrollar o mantener las conductas deseadas y reducir o eliminar las conductas no deseadas mediante técnicas como el refuerzo positivo o la penalización de conductas no deseadas. Estos pacientes mejoran sustancialmente su impulsividad, hiperactividad y atención durante el tratamiento. Sin embargo, una de las limitaciones de esta terapia es que la eficacia se alcanza a largo plazo (41).

5.5.2. Terapias cognitivo-conductuales:

Cuyo objetivo es normalizar la conducta y los sentimientos del sujeto, cambiando su forma de percibir y juzgar la realidad y, por lo tanto, su modo de pensar, comportarse y establecer relaciones interpersonales. Las técnicas empleadas se basan en el aprendizaje de estrategias de autocontrol y resolución de problemas, favoreciendo su asertividad. Se ha demostrado su eficacia sobre todo en el TDAH comórbido con trastornos emocionales (41).

5.5.3. Entrenamiento para padres y abordaje en el entorno escolar:

Es fundamental un buen abordaje por parte de las familias y del profesorado, ya que en ellos radica la clave para un manejo adecuado de los síntomas de los menores, tanto en su conducta como en su rendimiento, al tener la capacidad de modificar el ambiente que rodea al niño (41). Existe una fuerte evidencia científica de la eficacia de este abordaje, que aumenta la aceptabilidad de los tratamientos y alivia el malestar parental (7,26,41).

Tabla 4: Terapia no farmacológico V.S. terapia farmacológica. Tomado de Alcalde Alfonso M <http://hdl.handle.net/10810/54711> (2020)

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA	TERAPIA FARMACOLÓGICA
Terapia conductual	Estimulantes { Metilfenidato Lisdexanfetamina
Terapia cognitivo-conductual	
Entrenamiento para padres	No estimulantes { Atomoxetina Guanfacina
Abordaje escolar	

Ante la controversia sobre los beneficios y la seguridad de los medicamentos para el TDAH, se publicó un metaanálisis en 2018 (43), basado en los ensayos controlados aleatorizados doble ciego disponibles hasta la fecha, con el fin de comparar la eficacia y tolerabilidad de los fármacos para el TDAH en niños, adolescentes y adultos entre sí y con placebo a corto y largo plazo. Este estudio concluyó que en niños y adolescentes el metilfenidato es el fármaco más eficaz y con mejor tolerabilidad frente a placebo, mientras que la anfetamina (lisdexanfetamina en España) es el más eficaz y mejor tolerado frente a placebo en adultos (43).

6. CONCLUSIONES

Nos situamos ante un problema de alta prevalencia evidenciada en los últimos años con importantes repercusiones en el entorno socioeducativo y familiar en la edad infantojuvenil. De hecho, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad representa el problema del neurodesarrollo más frecuente en la edad pediátrica y cada vez adquiere más importancia en el adulto.

Es un trastorno heterogéneo multifactorial y crónico que se inicia en etapas precoces de la vida y evoluciona hasta la edad adulta en un gran porcentaje de los pacientes.

Los síntomas principales por los que se caracteriza el TDAH son la inatención, la hiperactividad y la impulsividad. Esto va a suponer un gran impacto en las áreas del funcionamiento del paciente a nivel cognitivo, académico, familiar, conductual y social.

A nivel etiológico se ha visto que en el TDAH parece que hay una desregulación en los niveles de DA y NA. En condiciones de normalidad tenemos un disparo tónico de DA y NA. Sin embargo, en el TDAH existe o una disminución del disparo tónico de DA y NA y por tanto una excitación deficiente; o una excitación excesiva con disparos fásicos de DA y NA, lo cual se asocia a un estrés crónico y a una alta incidencia de comorbilidades en los adultos. Esta desregulación de neurotransmisores tanto por defecto como por exceso se relaciona con alteraciones en la corteza prefrontal y síntomas similares.

El tratamiento del TDAH debe ser individualizado y ajustarse a las necesidades del paciente según edad, comorbilidades, repercusión funcional... Independientemente del tratamiento elegido, el objetivo es el mismo: reestablecer el disparo tónico normal de DA y NA. Dentro de los tratamientos farmacológicos los agrupamos en dos grupos: los estimulantes, liderados por el metilfenidato y los no estimulantes, liderados por la atomoxetina.

En cuanto a las dosis terapéuticas; el beneficio terapéutico de los estimulantes se consigue con la administración de dosis bajas y prolongadas del fármaco, ya que la administración de estos de manera pulsátil fásica resultaría en aumento de los disparos fásicos indeseables de DA y NA.

A rasgos generales, se ha evidenciado que en los niños y adolescentes se trata fundamentalmente con estimulantes, siendo el metilfenidato el fármaco más eficaz y mejor tolerado. Por otro lado, en adultos se trata fundamentalmente con atomoxetina, generalmente a causa de las comorbilidades presentes en estos.

7. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mis padres y a mi hermano Juan; por apoyarme y animarme desde el primer momento a estudiar esta carrera y por confiar y creer tanto en mí.

Agradecer a esta carrera los amigos tan buenos que me ha dado, sin ellos no sería lo mismo y sin ellos las horas de estudio no se hubieran hecho tan llevaderas. A día de hoy, puedo decir que son mi familia. También dar las gracias a mis amigas del colegio, que pese a que muchas veces he estado aislada en el bucle de la medicina y viéndonos poco, siempre me han demostrado su apoyo.

Y finalmente, agradecer a mis tutores del TFG la ayuda que me han brindado, resolviéndome las dudas y guiándome durante el proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quintero J, Castaño de la Mota C. Pediatría Integral. Introducción y etiopatogenia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). SEPEAP. Vol. XVIII. 2014. 600–608 p.
2. Hidalgo Vicario M.I., Sánchez Santos L. Pediatría Integral. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Manifestaciones clínicas y evolución. Diagnóstico desde la evidencia científica. SEPEAP. Vol. XVIII. 2014. 609–624 p.
3. American Psychiatric Association. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM- 5). American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013 p 59.
4. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. CIE- 10 Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1995.
5. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. 10a Edición. Organización Mundial de la Salud, editor. Ginebra; 1992.
6. Ministerio de Sanidad SS e I, Dirección General de Salud Pública C e I,46 Innovación SG de IS e. eCIE10ES Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. [Consultado el 20 de marzo de 2020] Disponible en:http://eciemaps.msssi.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html. 2016.
7. Saiz-Fernández LC. Atentos al déficit de atención (TDAH) Entre la naturaleza incierta y la prescripción hiperactiva. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra). 2013;21(5):1-19.
8. Jara Segura AB. El TDAH, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, en las clasificaciones diagnósticas actuales (C.I.E.10, D.S.M.IV–R y C.F.T.M.E.A.–R 2000). Norte Salud Ment. 2009; 8(35):30-40.
9. Bastardas Sardans J, Ortiz-Guerra J, Sánchez-Gistau V, Sabaté Chueca J. Diagnóstico del TDAH. Revista Española Pediatría 2015;71(2): 69-74.
10. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, Quinta edición (DSM-5). American Psychiatric Publishing; Washington, DC: 2013.
11. Epstein JN, Loren REA. Changes in the Definition of ADHD in DSM-5: Subtle but Important. Neuropsychiatry (London). 2013 Oct;3(5):455–8.
12. Kazda L, Bell K, Thomas R, McGeechan K, Barratt A. Evidence of potential overdiagnosis and overtreatment of attention deficit hyperactivity disorder

(ADHD) in children and adolescents: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2019; 9(11): e032327.

13. Singh I, Filipe AM, Bard I, Bergey M, Baker L. Globalization and cognitive enhancement: Emerging social and ethical challenges for ADHD clinicians. *Curr Psychiatry Rep*. 2013.
14. Merten EC, Cwik JC, Margraf J, Schneider S. Overdiagnosis of mental disorders in children and adolescents (in developed countries). *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11(1):1–11.
15. Sanders S, Thomas R, Glasziou P, Doust J. A review of changes to the attention deficit/hyperactivity disorder age of onset criterion using the checklist for modifying disease definitions. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):357.
16. Herreros O, Rubio B, Sánchez F, García R. Etiology of ADAH: a review. *Rev Psiquiatr Infanto-Juv*. 2002; 19 (1): 82-8.
17. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD et al. Developmental trajectories of Brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002 Oct 9; 288 (14): 1740-8.
18. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1; 57 (11): 1263-72.
19. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar; 152 (3): 431-5.
20. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmfren MA et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1; 57 (11): 1313-23.
21. Soto Insuga V, Calleja ML, Prados M, Castaño C, Losada R, Ruiz-Falcó ML. Utilidad del hierro en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79 (4): 230-5.
22. Quintero J, Rodríguez-Quirós J, Correas Lauffer J, Pérez Templado J. Aspectos nutricionales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2009; 49: 307-12.
23. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press; 2008. 1117 p.
24. González Collantes R, Rodríguez Sacristán A, Sánchez García J. Epidemiología del TDAH. *Rev Española Pediatría*. 2015;71(2):58-61.

25. Dra. Lola Moreno. TDAH en Adolescentes: “Implicaciones Terapéuticas.” Unidad de Adolescentes de Psiquiatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid; 2014.
26. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2017 Guías de Práctica Clínica en el SNS.
27. García Ron A, Blasco-Fontecilla H, Huete Hernani B, Sabaté Chueca J. Tratamiento farmacológico estimulante del TDAH. Rev Española Pediatría. 2015;71(2):75-81.
28. Soutullo Esperón C, Álvarez Gómez M.J. Pediatría Integral. Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia. SEPEAP. Vol. XVIII. 2014. 634–643 p.
29. San Sebastián Cabasés J, Soutullo Esperón C, Figueroa Quintana A. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Capítulo 4. En: Soutullo C y Mardomingo MJ. Co-Editores: Manual de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AEPNYA). Editorial Médica Panamericana. 2010: 57-78.
30. Faraone SV & Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010; 19: 353-364.
31. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Official Action. Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007; 46(7)896-921.
32. NICE clinical guideline 72. (2008). Attention deficit hyperactivity disorder. www.nice.org.uk/CG072. September 2008.
33. Krull KR. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications. In: UpToDate, Marylin Augustin,MD(Ed), UpToDate, 2020. [Consultado el 25 de marzo 2020].
34. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. European Neuropsychopharmacology. 2013 Oct; 23(10): 1208-18.
35. Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2002; 159(11) 1986-1901.

36. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018-Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management[2018th ed.]; 62 p.
37. Ministerio de Sanidad SS e I, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), editors. Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). 2017th ed.
38. Casas I. UNIDAD 15 Intervención con los adultos. Vol. 11ª edición, Postgrado Experto en TDAH, trastornos del Aprendizaje y trastornos de la Conducta. ADANA training; 2020.
39. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el TDAH en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
40. Krull KR. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications. In: UpToDate, Marylin Augustin,MD(Ed), UpToDate, 2020. [Consultado el 25 de marzo 2020].
41. Fenollar Iváñez F, Gómez Sánchez J, Muñoz Ruiz A. Tratamiento no farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y su abordaje en el entorno escolar. Rev Española Pediatría. 2015;71(2):62-68.
42. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. PLoS One. 2015;10 (2): e0116407.
43. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2018; 5(9):727-38.