

# Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: estado de la cuestión y futuras líneas de investigación

E. Cardo<sup>a</sup>, M. Servera<sup>b</sup>

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD:  
ESTADO DE LA CUESTIÓN Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Resumen.** *Objetivo.* El presente trabajo es una revisión sobre el estado de la cuestión del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Desarrollo.* En el primer apartado, se revisan las limitaciones y controversias en los campos de la prevalencia, la etiología, los criterios diagnósticos y la comorbilidad. En el segundo apartado, se revisan los avances desde el punto de vista de los fundamentos neurobiológicos, la etiología genética, la relevancia de la evaluación de las funciones ejecutivas y la eficacia de los tratamientos farmacológicos, conductuales y otros alternativos. En todos los casos se hace una selección de la bibliografía más relevante publicada recientemente, se abordan de manera esquemática las controversias o las cuestiones pendientes y se hace especial hincapié en destacar aquellas líneas de investigación que parece que serán más relevantes en un futuro inmediato. [REV NEUROL 2008; 46: 365-72]

**Palabras clave.** Diagnóstico. DSM-IV. Investigación. Revisión. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

Los síntomas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) tienen un gran impacto en el desarrollo del individuo e interfieren en su funcionamiento social, emocional y cognitivo, y causan una importante morbilidad y disfuncionalidad no sólo en el niño, sino también en el grupo de compañeros y en su familia [1].

Los efectos secundarios del TDAH pueden ser extremadamente perjudiciales. Los niños con TDAH están expuestos frecuentemente a años de respuestas negativas por su comportamiento y sufren una desventaja social y educativa. Esta dificultad, en la mayoría de los casos, es persistente, se mantiene más o menos estable a lo largo de la edad infantil y en un porcentaje no despreciable en la etapa adulta [2]. Sin embargo, los síntomas del TDAH son comunes a la población general y se representan como un continuo (en el cual los límites de la normalidad se establecen de una forma relativamente arbitraria, a partir, por ejemplo, de una desviación estándar y media o dos con respecto a la media), de modo que podríamos decir que se trata de los extremos de un comportamiento normal. Por tanto, no es la presencia del síntoma en sí (inatención, hiperactividad, impulsividad) lo que determina la disfuncionalidad, sino la intensidad y la frecuencia con la que se da con respecto a la edad de desarrollo del niño y a su contexto, y sobre todo por la repercusión que tiene en el funcionamiento diario del individuo [3]. A esto hay que añadir que existen muchos otros trastornos o enfermedades, tanto médicas como psíquicas o del comportamiento, que se pueden presentar con los síntomas diana del TDAH. Para complicar más el tema, muchos de estos trastornos se asocian al TDAH con una frecuencia muy superior a la esperada en la población general (comorbilidad) [4]. La tipificación en subtipos

(‘inatento’, ‘hiperactivo/impulsivo’, ‘combinado’) arroja más confusión, especialmente el subtipo inatento, que a menudo no concuerda con el conocimiento general que tienen los profesionales sobre el TDAH.

Existe, por tanto, una gran controversia en la misma comunidad científica sobre las dimensiones reales de este trastorno, que aún hoy en día continúa sin ninguna prueba diagnóstica patognomónica y cuyos criterios definitorios se siguen debatiendo.

## LIMITACIONES Y CONTROVERSIAS

### Prevalencia

Se admite que el TDAH es la patología neurocomportamental infantil y juvenil más frecuente. La preocupante alta prevalencia que ha aparecido en algunos estudios ha de tenerse en cuenta. Pero, por otra parte, no puede dejar de señalarse que al tratar con patologías del desarrollo las cifras de prevalencia mórbida que se alejan muy por encima del 5% obligan a una interpretación cautelosa. Aunque sólo sea por lógica estadística, si se afirma que un 17% [5] de la población infantil y juvenil presenta un determinado trastorno, cabe esperar que se hayan incluido como casos patológicos numerosos sujetos que realmente pertenecen al espectro de la normalidad. Bastantes de los niños etiquetados en los estudios epidemiológicos como TDAH pueden ser capaces de afrontar de forma aceptable los aprendizajes, las relaciones sociales y la aceptación personal, de modo que sus recursos intelectuales, personales, familiares, sociales y educativos son suficientes. En este sentido, algunos trabajos han intentado delimitar la dimensión real del problema, tanto en muestra poblacional como clínica [6,7].

### Etiología

Todo parece indicar que estamos ante un tipo de herencia poligénica multifactorial; por lo tanto, con influencia cuantitativa y expresión variable, dependiendo de los factores ambientales diversos, entre los cuales parecen encontrarse las circunstancias perinatales y posiblemente los métodos de crianza y de educación [8].

Aunque no se ha establecido una relación causal entre los modos de vida y el TDAH, parece factible que el modelo de la

Aceptado tras revisión externa: 20.02.08.

<sup>a</sup> Laboratorio de Neurociencias IUNICS. Hospital Son Llàtzer. <sup>b</sup> Departamento de Psicología. Universitat de les Illes Balears (UIB). Palma de Mallorca, Baleares, España.

Correspondencia: Dra. Esther Cardo. Laboratorio de Neurociencias IUNICS. Hospital Son Llàtzer. Ctra. Manacor, km 4. E-07171 Palma de Mallorca. Fax: +34 871 202 290. E-mail: ecardojalon@gmail.com

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

sociedad actual ('infointoxicación') pueda estar contribuyendo a generar una mayor disfuncionalidad del TDAH. La proliferación de los modelos que favorecen refuerzos externos inmediatos (videojuegos, dibujos animados, televisión, Internet, publicidad, etc.), la sociedad de consumo y materialista, etc., presentan pocas oportunidades para favorecer y entrenar la atención sostenida, cultura del esfuerzo, demora de recompensa, estrategias reflexivas, autocontrol, etc. [9]. El establecimiento de límites y modelos de conducta organizada supone un importante esfuerzo educativo y requiere inversión de tiempo por parte de los padres, elemento que cada vez es más escaso en los países industrializados. La alerta debe implicar a los clínicos y neurobiólogos, pero, sobre todo, a los responsables de la política educativa y sociofamiliar y a los propios padres.

### **Crterios diagnósticos del DSM-IV**

La vaguedad de las definiciones del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.<sup>a</sup> edición (DSM-IV) (de hecho su propio título ya lleva a confusión: 'manual de trastornos mentales') no sólo conlleva a posibles interpretaciones erróneas y estigmatización innecesarias, sino que también tiene importantes implicaciones prácticas para las familias y los profesionales [10]. Mezclar grupos neurobiológicos heterogéneos en función del resultado final de patrones de comportamiento comunes ha complicado la interpretación de las intervenciones terapéuticas. En este sentido, McCough realiza una excelente crítica del DSM-IV por clasificar como entidades psiquiátricas a los trastornos neurobiológicos del desarrollo (trastornos del neurodesarrollo). El autor recuerda a los lectores que el método de clasificación se basa exclusivamente en la descripción de síntomas y compara el DSM-IV con una guía clínica naturalista, en el sentido de que no aporta ningún dato en la clasificación sobre factores biológicos/genéticos subyacentes y frecuentemente agrupa diferentes entidades nomológicas por compartir el mismo fenotipo conductual [11]. Sin embargo, todos coinciden en que es fundamental que exista una herramienta como el DSM, aunque sea una herramienta imperfecta. Lo que es evidente es que muy probablemente en su quinta edición tendrá cambios sustanciales, dado el consenso cada vez más generalizado en que es necesario introducir cambios en su formato categorial y ateorico [12]. A continuación revisaremos con más detalle sus limitaciones para cada uno de los criterios.

#### **Crterio A**

- Los criterios del DSM-IV conceden el mismo peso a cada síntoma a la hora de tomar decisiones diagnósticas, a pesar de que la evidencia de los múltiples estudios en los que se basó el DSM-IV indicó claramente que no todos los ítems de inatención (INT) e hiperactividad-impulsividad (H/I) son iguales con respecto a su capacidad para predecir un TDAH [13]. No existen datos empíricos claros que apoyen cuántos ítems son necesarios para un correcto diagnóstico, y es probable que el sistema categorial postulado por el DSM-IV no sea el más apropiado, al no plantear que puede haber diferencias en la capacidad diagnóstica de los 18 criterios propuestos. En este sentido, hay trabajos que demuestran que, ya sea en función del evaluador, de la edad, del sexo o incluso de aspectos culturales, los síntomas/ítems pueden tener un peso diferente para el diagnóstico del TDAH [14,15]. Por tanto, la combinación aleatoria de los mismos, como propone el DSM-IV (sistema poliético), tiene que ser me-

nos útil clínicamente que la combinación de los ítems con un mayor valor predictivo. Esta validez será aún mayor si combinamos estos ítems en ambos evaluadores (maestros y padres) [16].

- La aplicabilidad de los criterios a los diferentes intervalos de edad y sexo. No deja de ser paradójico que trastornos del neurodesarrollo tengan criterios fijos y categóricos independientemente de la edad y del género. Ciertamente, las manifestaciones del TDAH son distintas en un niño, en un adolescente o en un adulto, o en niños y niñas [17]; sin embargo, eso no se tiene en cuenta. Es importante conocer las variaciones comunes de la normalidad en el comportamiento, así como distinguir niños que presentan sintomatología, pero a niveles inferiores de los necesarios para cumplir criterios y que no tienen repercusiones significativas. Sin embargo, la tipificación, frecuencia y seguimiento de esta variabilidad dentro de la normalidad en las áreas de inatención, hiperactividad e impulsividad no ha sido suficientemente estudiada en muestras poblacionales. Existen, en este sentido, algunos trabajos en nuestro medio para normalizar puntos de cortes de las escalas, teniendo en cuenta, además, los factores socioambientales que pueden influir en los síntomas dentro de una perspectiva del desarrollo [18].
- Se discute la categorización en subtipos. No existe consenso en la comunidad científica en cuanto a la tipificación en subtipos, y se cuestiona incluso la existencia de alguno de ellos, como el hiperactivo/impulsivo [19]. Algunos sujetos que en un primer estadio del trastorno presentaban el tipo con predominio de déficit de atención o el tipo con predominio hiperactivo-impulsivo pueden llegar a desarrollar el tipo combinado y viceversa. En la interesante revisión de Baeyens et al [20], se concluye que sólo en el nivel de diagnóstico clínico se hacen diferencias claras en los ámbitos cognitivo, social, académico o conductual entre TDAH combinados y TDAH inatentos (ya casi da por hecho que el subtipo hiperactivo-impulsivo queda reducido a la edad preescolar, con previsible evolución hacia el combinado). Cuanto más básico es el nivel de medida siguiendo esta escala (de más a menos), genético, neuroanatómico, neurofisiológico/neuroquímico y neuropsicológico, menos evidencias hay de las diferencias entre los subtipos. Por tanto, podemos concluir que este tema continúa siendo polémico, porque mientras que la investigación aplicada, de base psicométrica y factorial, sigue manteniendo un sistema categorial en la clasificación del TDAH, desde el punto de vista de la investigación básica no siempre ha sido posible encontrar evidencias claras a favor de esta clasificación.

#### **Crterio B**

Es la edad de inicio de los síntomas. En muchos casos, los síntomas del TDAH pueden no ser evidentes antes de los 7 años, edad en la que la exigencia escolar los pone de manifiesto. Determinar la edad de inicio y duración de los síntomas requiere la realización de una anamnesis detallada. No disponemos de suficientes datos que delimiten claramente cuáles son los síntomas del TDAH en preescolares. A esto se añade la dificultad de recordar los síntomas retrospectivamente en adolescentes o adultos, y su inconsistencia con la evidencia recogida en los trabajos de campo en los que se basó el DSM-IV, que mostraban que muchos pacientes con el subtipo inatento no mostraban ningún síntoma hasta los 9 años o incluso después [13].

### *Criterio C*

Las manifestaciones comportamentales deben producirse en múltiples contextos, que incluyen el hogar, la escuela, el trabajo y las situaciones lúdicas o sociales. Es muy poco frecuente que un sujeto despliegue el mismo nivel de disfunción en todas partes o permanentemente en una misma situación. Habitualmente, los síntomas empeoran en las situaciones que exigen una atención o un esfuerzo mental sostenidos, o que carecen de atractivo o novedad intrínseca (p. ej., escuchar al maestro en clase, hacer los deberes, escuchar o leer textos largos, o trabajar en tareas monótonas o repetitivas). Los signos del trastorno pueden ser mínimos o nulos cuando la persona en cuestión se halla bajo un control muy estricto, en una situación nueva, dedicada a actividades especialmente interesantes, en una situación de relación personal de uno a uno (p. ej., en la consulta clínica) o mientras experimenta gratificaciones frecuentes por el comportamiento adecuado. Los síntomas tienden a producirse con más frecuencia en situaciones de grupo (p. ej., en grupos de juego, clases o ambientes laborales). Por consiguiente, el clínico debe investigar el comportamiento del sujeto en distintas circunstancias dentro de cada situación. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado poca concordancia entre evaluadores en la tipificación de estos síntomas. Algunos sectores de la comunidad científica han desarrollado una tendencia a considerar las diferencias o inconsistencias entre informantes como una representación del uso de medidas poco fiables o no validadas. El coeficiente de correlación en los ítems entre padres y maestros suele ser bastante bajo, y es ligeramente superior en los ítems de H/I en comparación con los de INT [21-22]. En un trabajo realizado por los autores, encontramos correlaciones muy similares a las documentadas en la literatura científica (0,67 y 0,87 para INT e H/I respectivamente), lo que indica una correlación moderadamente positiva entre ambos evaluadores (aunque aparentemente sea alta, el hecho de estar 'midiendo lo mismo' obligaría a que todavía presentase valores más elevados) [16]. La cuestión es si los padres y profesores tienen formas distintas de conceptualizar las conductas, o si estas diferencias podrían ser un reflejo de la diversidad de los contextos [21].

### *Criterio D*

La sintomatología tiene que interferir en la actividad social, académica o laboral, propia del nivel de desarrollo. Sin embargo, no se dispone de herramientas clínicas validadas para evaluar el grado de disfuncionalidad. Esta información proviene de la síntesis de datos, obtenida de los padres, de los informes escolares del maestro, de la entrevista y de la exploración clínica del niño. Con estos datos, el clínico puede juzgar el efecto que los síntomas diana del TDAH tienen en el rendimiento académico, en las relaciones en el ámbito escolar y familiar, en el funcionamiento independiente, en la autoestima, en las actividades de recreo, y en las actividades de la vida diaria (aseo, baño, ducha, cepillado de dientes, vestirse, comer, organización de la mochila, etc.). En este sentido, se precisa un esfuerzo para diseñar herramientas fiables que puedan medir el grado de interferencia en el funcionamiento adaptativo del sujeto en dos o más ambientes.

### *Criterio E*

El trastorno no se explica mejor por la presencia de otro trastorno. Sin embargo, muchos niños con retraso mental pueden tener TDAH asociado [23]. Es importante delimitar en este caso la

edad mental de desarrollo y los niveles de atención, hiperactividad e impulsividad asociados. Es cierto que inicialmente se aceptaba que sólo las formas idiopáticas se debían clasificar como TDAH. Sin embargo, actualmente se plantea cómo deberíamos clasificar a aquellos pacientes con otros diagnósticos (p. ej., con secuelas de traumatismos craneoencefálicos o síndrome alcohólico fetal) cuyos síntomas principales son los mismos del TDAH y responden al tratamiento con psicoestimulantes. ¿Deberíamos plantear dos categorías, una idiopática y otra sindrómica, como sucede con la enfermedad de moyamoya o el síndrome de moyamoya, o sería más aceptable el concepto de TDAH primario/secundario? La experiencia clínica sugiere que la medicación estimulante puede ser de utilidad en el tratamiento de los síntomas típicos del TDAH que se asocian a otras enfermedades; sin embargo, no se han realizado estudios sistemáticos que aporten evidencia científica para apoyar esta posición [23].

### *Comorbilidad*

Los trastornos del desarrollo se diagnostican en función de criterios dimensionales y, por tanto, tienen unos límites poco definidos y que frecuentemente se solapan. En este sentido, Spencer hizo una revisión muy amplia de los aspectos de comorbilidad que afectan al TDAH, y el autor concluye que el trastorno, más que una entidad homogénea, es un 'grupo de condiciones con factores etiológicos y de riesgo potencialmente diferentes y distintos resultados finales'. El estudio de subgrupos de sujetos TDAH comórbidos con otros trastornos no sólo externalizados, sino de ansiedad o de estado de ánimo, es una necesidad clave para entender la naturaleza del problema [4].

Se trata de perfilar lo más fielmente posible todo el espectro de fenotipos comportamentales que pueden subyacer bajo el paraguas del TDAH y de sus diversas asociaciones comórbidas. De ello se derivará no sólo un mejor conocimiento de la entidad, sino, también, probablemente, criterios predictivos sobre pronóstico, respuesta al tratamiento farmacológico etc.

### **AVANCES**

En general, podríamos agrupar las líneas prioritarias de investigación en TDAH en los siguientes apartados: fundamentos neurobiológicos, estudios genéticos, estudios sobre funciones ejecutivas y aspectos de eficacia de los tratamientos.

#### *Fundamentos neurobiológicos*

En los últimos tiempos, se han intensificado enormemente los conocimientos neurobiológicos sobre el TDAH, no sin que ciertos datos hayan resultado polémicos. A continuación expondremos los resultados más interesantes, a nuestro juicio, de una serie de trabajos experimentales y de revisión que dan idea del estado de la cuestión y de las líneas de futuro que presumiblemente se seguirán en este campo.

Arnsten hizo una revisión de la implicación del córtex prefrontal (CPF) y sus conexiones en el TDAH a partir de estudios de laboratorio con animales (y de la observación de pacientes con lesiones en el CPF). Además de confirmar la implicación estructural del CPF en la atención sostenida, la inhibición de la distracción, la atención dividida y la inhibición conductual, los estudios neuroquímicos con simios muestran cómo el bloqueo de los adrenerreceptores  $\alpha_2$  (con la implicación de la norepinefrina y la interacción con el receptor  $D_1$  de la dopamina) recrea los síntomas de los TDAH (memoria de trabajo reducida, incre-

mento de la impulsividad y de la sobreactividad motora). Esta disfunción de los circuitos adrenérgicos y dopaminérgicos del CFP puede venir determinada por alteraciones genéticas [24]. La revisión da base a la intervención psicofarmacológica actual sobre el TDAH, tanto por la vía de la atomoxetina (ATX) como del metilfenidato (MPH).

En el mismo campo de trabajo, Cabral analizó los mecanismos subyacentes a las variaciones de *arousal* y activación durante el ciclo vigilia/sueño. Entre otras cuestiones, considera que hay suficiente evidencia de que los periodos rítmicos durante el sueño de descenso del 'tono' noradrenérgico en la porción dorsolateral del CPF son muy explicativos del TDAH, que, en definitiva, se podría redefinir como un problema del CFP que depende del control inhibitorio, muy relacionado con la atención (y donde la hiperactividad y la impulsividad serían dimensiones de menor importancia) [25]. Cortese et al presentaron un metanálisis sobre este tema y concluyeron que el TDAH y las muestras normales no difieren en eficiencia del sueño, si bien los TDAH presentan mayores niveles de somnolencia diurna, de índice de apneas/hipoapneas y más movimientos durante el sueño [26].

Por su lado, Snyder et al realizaron un metanálisis del electroencefalograma cuantitativo aplicado al estudio de la proporción ondas theta/beta de sujetos TDAH frente a los normales, y confirmaron la hipótesis de que los TDAH presentan índices más elevados (lo cual para algunos sería una prueba a favor del uso del *neurofeedback* como tratamiento del TDAH, aunque sigue siendo un tema polémico) [27].

Fassbender et al, a través de una revisión de los estudios de neuroimagen funcional, concluyeron que hay evidencias que apuntan a que la ampliamente reconocida hipoactivación de los TDAH en ciertas zonas corticales se puede ver compensada por una hiperactivación en otras. Los déficit en el CPF y en el córtex cingular anterior dificultan el reclutamiento de otras zonas cerebrales (especialmente las implicadas en tareas visuales, espaciales o motoras, y no tanto las verbales), y esto hace que los niños con TDAH, ante algunos requisitos novedosos de estos tipos de tareas, tengan que realizar un mayor esfuerzo de procesamiento (hiperactividad cortical) sin que resulte suficiente [28]. En la misma línea, el trabajo de Krain et al se ha centrado en los estudios de neuroimagen para encontrar diferencias anatómicas de los niños TDAH frente a los normales en el circuito frontoestriado, pero también en aspectos más generales, como el volumen cerebral, en la materia blanca y gris, las regiones prefrontales, los ganglios basales, el cuerpo calloso y el cerebelo [29]. Los resultados aún son relativamente heterogéneos, pero, sin duda, se trata de una línea de investigación que será impulsada en el futuro.

### Estudios genéticos

En esta área, en el año 2006 se publicó una excelente revisión [30]. Son 37 páginas que ponen al día 15 años de estudios. El lector encontrará los conocimientos actuales sobre la asociación entre genes candidatos y TDAH (algunos autores hablan específicamente de ocho candidatos [31]), y una revisión de los temas emergentes que guiarán la investigación del futuro en este ámbito: los estudios de consistencia y de replicación, la transición del uso de polimorfismos únicos a múltiples para caracterizar las variaciones de los genes candidatos y el desarrollo de métodos analíticos basado en el haplotipo para estudiar estos datos, la especificidad de vínculos genéticos con subtipos de TDAH o dimensiones del trastorno, la heterogeneidad de la asociación

entre genes candidatos y TDAH debida a características del individuo, aspectos/interacciones ambientales y, finalmente, el uso de endofenotipos en estudios genéticos (es decir, marcadores subyacentes psicológicos o biológicos que pueden ayudar a explicar mejor la acción de los genes). En esta línea, el estudio controlado de Gilbert et al también es muy destacable: analizó el efecto del MPH y la ATX sobre el *short interval cortical inhibition* (SICI), que es más reducido en los niños TDAH, medido en el córtex motor con estimulación magnética transcraneal en función de variaciones genéticas en el *DAT1* (gen vinculado con el transporte de la dopamina). Los resultados indican que los dos fármacos aumentan como era deseable el SICI, pero los efectos de la medicación difieren en función del tipo de alteración en el *DAT1* que presentan los sujetos [32]. En la misma línea, si bien haría falta una investigación más exhaustiva, puesto que los datos son muy preliminares, ya existe una revisión centrada en la eficacia diferencial de los psicofármacos en preescolares con TDAH mediada genéticamente [33]. Tanto el grupo de Acosta [34], como, en España, Mulas et al [35] o Ramos-Quiroga et al [36], también han publicado interesantes trabajos sobre la genética del TDAH. Por ejemplo, en el caso de Acosta se afirma que estamos muy cerca de conocer el origen genético del TDAH, pero el reto está en cómo utilizar esta información para beneficiar a los pacientes. Por su parte, en el trabajo de Mulas et al se sintetizan las numerosas evidencias favorables a una etiología orgánica del TDAH. Y, finalmente, en el trabajo de Ramos-Quiroga et al se resalta que el TDAH presenta una alta carga genética, de herencia compleja, y modulada por factores ambientales, considerando que su estudio en adultos puede ser un buen modelo para mejorar los conocimientos en este campo.

### Funciones ejecutivas

Prácticamente nadie pone en duda ya que el TDAH provoca alteraciones en las 'funciones ejecutivas'. Pero existe gran confusión en todo lo que realmente abarca este término, que en la práctica se operativiza en multitud de tareas no siempre bien definidas y estructuradas. Por ejemplo, Doyle ha revisado, desde una perspectiva de metaanálisis, los conocimientos actuales sobre la relación del TDAH con problemas en las funciones ejecutivas, que en la última década ha sido la clave del trastorno [37]. La autora considera, por un lado, que hay muchas evidencias de alteración de las funciones ejecutivas (especialmente inhibición de respuesta y memoria de trabajo), pero, por otro lado, encuentra una gran variabilidad neuropsicológica entre y dentro de las muestras de TDAH que dificultan la conceptualización del problema. En la misma línea está el trabajo de Seidman, en el que se revisa el efecto de las funciones ejecutivas sobre el TDAH a lo largo de todo el ciclo vital, teniendo en cuenta variables como la comorbilidad, el sexo, la psicofarmacología, etc. En este caso, la conclusión es que 'la investigación futura debe clarificar las múltiples fuentes de la disfunción del TDAH, debe seguir refinando y optimizando los instrumentos neuropsicológicos para su evaluación, e incorporar diseños evolutivos y longitudinales para comprender el trastorno a lo largo del ciclo vital' [38].

Dickstein et al efectuaron un metanálisis de estudios de neuroimagen funcional para determinar disfunciones ejecutivas en las redes frontoparietales y frontoestriadas. Los resultados muestran, en tareas de función ejecutiva en general, patrones de hipoactivación frontal en los sujetos con TDAH. En tareas de inhibición de respuesta los patrones, al contrario de lo que sería previsible, no son tan claros. Los autores, de todas maneras, plan-

tean algunos sesgos y limitaciones que se deberán corregir en futuros estudios [39].

Romero-Ayuso et al realizaron un estudio con 22 niños TDAH inatentos, 22 TDAH combinados y 44 normales para establecer diferencias entre ellos en medidas de función ejecutiva: stroop, la escala Magallanes de impulsividad computarizada (EMIC), efecto Simon, pruebas de la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada, pruebas del *Behavioral Assessment of Dys-executive Syndrome*, etc. Los resultados mostraron cómo el grupo de TDAH combinado y el TDAH inatento se diferenciaron de los normales en amplitud atencional (tareas verbales) y en memoria de trabajo. Los TDAH combinados, por su parte, también se diferenciaron en fluidez, impulsividad cognitiva, inhibición de respuestas y flexibilidad cognitiva. Los TDAH inatentos, por su parte, lo hicieron en amplitud atencional (tareas visuoespaciales) y planificación. Y, finalmente, entre ellos, combinados e inatentos sólo se diferenciaron en la EMIC, en el sentido de que los combinados presentaron mayor impulsividad cognitiva [40]. Entrando más directamente en tareas de evaluación, Servera et al publicaron la normalización y algunos índices psicométricos de la tarea de atención sostenida en la infancia [41], una tarea de atención sostenida, basada en el paradigma de la vigilancia, para niños entre 6 y 11 años, y especialmente pensada para aplicar en casos de sospecha de TDAH. Se trata de una de las pocas pruebas informatizadas para evaluar la atención sostenida en la infancia que dispone de baremos realizados en muestras de nuestro país.

Con todo, a nuestro juicio todavía no hay un cuerpo de conocimientos plenamente establecido entre TDAH y funciones ejecutivas, y, a modo de conclusión, como señaló Doyle, podemos decir que 'el TDAH puede conceptualizarse como una condición neuropsicológicamente heterogénea. Pero se requieren más trabajos para caracterizar adecuadamente esta heterogeneidad y sus implicaciones clínicas y patofisiológicas'.

### **Eficacia de los tratamientos**

Uno de los trabajos más interesantes en el tratamiento del TDAH lo ha publicado recientemente Prince, desde el Massachussets General Hospital. El autor ha puesto al día el estado del tratamiento farmacológico del TDAH con la revisión de nueve formulaciones basadas en el MPH, cinco en las anfetaminas y una en la ATX, y con la presentación de nuevos tratamientos basados en el modafinilo, el GW320659 (un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la dopamina), la reboxetina, la selegilina, agentes anti-Alzheimer y nicotínicos, y la teofilina. Los resultados de esta revisión son complejos y superan el espacio y los objetivos de esta editorial, pero el lector interesado podrá encontrar en este trabajo una actualización de la investigación en este campo de sumo interés [42].

Desde el punto de vista de estudios clínicos, controlados y aleatorizados, en los últimos tiempos han predominado los centrados en el MPH, en sus diversas presentaciones. Hay evidencia de eficacia del MPH de liberación osmótica (OROS) [43-45] y del MPH inmediato o tradicional con niños de preescolar, si bien el tamaño del efecto no es tan significativo como en niños más mayores [46] y en niños escolares con TDAH comórbido con dificultades de aprendizaje [47]. También hay evidencia de la eficacia del MPH de liberación transdérmica [48]. Un estudio comparativo entre la eficacia del MPH inmediato y el OROS ha dado ventaja a esta segunda formulación [49]. Por otro lado, también hay bastantes estudios centrados en la ATX. Wilens et

al han publicado un metaanálisis sobre los efectos a largo plazo de la ATX para tratar a niños y adolescentes con TDAH y concluyeron que, en general, los niveles de eficacia son elevados y los efectos secundarios muy reducidos [50]. En general, el tratamiento se ha administrado como mínimo dos años, y no hay mucha diferencia entre niños y adolescentes [51,52]. También Biederman et al han aportado datos favorables a la ATX [53], con algunas excepciones, porque en un estudio controlado donde todos los sujetos eran niñas (un hecho poco habitual), las sales de anfetamina o dextroanfetaminas fueron más eficaces que la ATX en escalas de maestros [54]. De todas maneras, entre los trabajos que comparan la ATX y el MPH, la conclusión más extendida es la falta de diferencias entre ellos. Por ejemplo, en un trabajo que estudió los efectos activadores e inhibidores del córtex motor, no se encontraron diferencias entre los dos fármacos [55]. De todas maneras, algunos autores concluyen que aunque la eficacia pueda ser similar, la ATX representa menos riesgo de abuso y de efectos secundarios, al menos a corto plazo [56].

Por otro lado, nos gustaría destacar algunos planteamientos más innovadores en el estudio de psicofármacos. Por ejemplo, Ashton et al revisan un dilema psiquiátrico no resuelto: ¿es factible el uso prolongado de los psicoestimulantes en adultos con TDAH? Según su parecer, hasta el momento no tenemos claro ni los riesgos de la retirada de los fármacos, ni los posibles efectos a largo plazo de su prescripción sobre la adicción, la depresión, la psicosis o el embarazo [57]. Es más, Hechtman afirma que sólo entre un 18 y un 50% de los pacientes medicados toman el fármaco durante dos o tres años; más allá de este período aún son menos, de manera que las pocas conclusiones sobre los efectos a largo plazo del fármaco pueden estar muy sesgadas [58]. Otro ejemplo de investigación innovadora en este campo son los trabajos estrictamente económicos, de carácter sociopolítico. Por ejemplo, King et al, desde la Universidad de York, hicieron una revisión sistemática para concluir que ya que la terapia de conducta (incluso en combinación con psicofármacos) aporta resultados inciertos al tratamiento del TDAH, la cuestión para los organismos públicos ha de ser decidir cuál es el fármaco que presenta la mejor relación coste/eficacia (entre psicoestimulantes y atomoxetina, los autores no encuentran suficientes elementos para poder optar) [59]. De manera más puntual, hay evidencias de eficacia de otros fármacos: por ejemplo, el modafinilo [60,61] y la selegilina [62].

Sin embargo, no todo son buenas noticias para los psicofármacos. Desde Australia, la revisión de Poulton concluye que los psicoestimulantes provocan un enlentecimiento (ya sea leve o moderado) del crecimiento o desarrollo del niño [63]. Charach et al lo han apoyado en un estudio longitudinal a cinco años [64]. Por otro lado, en uno de los trabajos más potentes del año 2006, Wells et al, del *Multimodal Treatment Study* de niños con TDAH [65], compararon cuatro formas de intervención: medicación, terapia de conducta intensiva, tratamiento combinado y tratamiento comunitario. Utilizaron un registro objetivo de interacciones padres/niño en situación de laboratorio. Los sujetos fueron 579 con TDAH combinado, y los resultados muestran cómo el tratamiento combinado fue el que produjo mejoras más significativas en *constructive parenting* (acciones de los padres más adaptativas a la hora de tratar a sus hijos). En cualquier caso, lo que más enfatizan los autores es la importancia de las medidas comportamentales objetivas para validar los tratamientos (debemos recordar que la mayoría de psicofármacos se han validado sobre medidas indirectas, escalas/cuestio-

narios o tareas neuropsicológicas). Sin duda, la incorporación de estas medidas comportamentales (probablemente, junto con la progresiva incorporación de las medidas neuroelectrofisiológicas), de modo complementario a las tradicionales escalas y cuestionarios, será un punto fuerte para los futuros estudios de eficacia farmacológica.

En cuanto a los tratamientos no farmacológicos, en los últimos tiempos han aparecido nuevas líneas de interés, más allá de los habituales tratamientos conductuales o cognitivoconductuales. Holtman et al revisan las evidencias del *neurofeedback*, y afirman que cada vez hay más y que se reflejan en una mejora de la sintomatología atencional e impulsiva-motora [66]. En esta línea, disponemos de dos diseños controlados y aleatorizados que aportan conclusiones favorables a la capacidad del *neurofeedback* para 'regularizar' el funcionamiento cerebral de niños con TDAH a través de comparaciones con resonancia magnética funcional [67,68]. Por otro lado, también hay alternativas alimentarias para el tratamiento del TDAH: los ácidos grasos omega-3. El fisiólogo Richardson revisa las evidencias que indican que estos ácidos son esenciales y críticos para el desarrollo y el funcionamiento cerebral, y que su falta se relaciona con trastornos neuroevolutivos. El autor considera que no hay evidencias suficientes para considerar los preparados alimenticios con omega-3 como tratamiento de elección en el TDAH, pero los pocos estudios publicados han abierto una línea de investigación a tener en cuenta [69]. Otro tratamiento alternativo es el Pycnogenol® (extracto hidrosoluble de la corteza del pino marítimo francés). Trebaticka et al lo han sometido a un estudio aleatorizado y controlado [70]. Los resultados con 61 niños fueron positivos (frente al grupo control), y después de un mes de no administración del preparado se produjo un recaída. En todo caso, se trata de resultados preliminares que requieren replicación por parte de otros grupos de investigación. En muchos casos, estos estudios sobre tratamientos alternativos presentan cuestiones metodológicas que los hacen especialmente discutibles. Por ejemplo, en 2005, la Asociación Suiza de Médicos Homeopáticos financió un estudio controlado [71], doble ciego, en el que se demostraba que el tratamiento homeopático (aunque fuese con meses de trabajo) obtenía mejoras significativas en la sintomatología del TDAH frente al placebo. Sin embargo, hay que remarcar que sólo participaron en el estudio los niños con TDAH que en estudios piloto previos se mostraron 'respondedores' al tratamiento homeopático (por tanto, no todos los TDAH lo serían, y no se especifica claramente cómo diferenciarlos) y, además, cada niño recibió (en un enfoque idiopático típico de esta disciplina) un tratamiento individualizado y diferenciado, de modo que, aunque se pueda concluir que la disciplina puede ser útil para tratar el TDAH, no se especifica un tipo de producto determinado, sino que varía en cada caso en función de los conocimientos y la opinión del médico.

En cualquier caso, ante tantos estudios de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, es muy recomendable leer la revisión de Weiss et al. Los autores reflexionan sobre la metodología necesaria para pasar de estudios de laboratorio a la práctica clínica, es decir, en su opinión, es necesario diferenciar los estudios de eficacia (que demuestran si un tratamiento funciona o no en situación experimental) de los estudios de efectividad (*effectiveness*) (que demuestran si realmente funcionan en la práctica diaria) [72]. Se trata de una propuesta metodológica de gran interés, que también debería llegar a los futuros estudios de eficacia en el tratamiento del TDAH.

Desde la creciente implantación del modelo de autorregulación de Barkley [73], los tratamientos cognitivos en casos de TDAH han perdido peso en la investigación controlada. En este modelo se duda de que realmente los niños con TDAH sean muy sensibles a este tipo de intervención, y en todo caso se enfatiza más la importancia de la intervención comportamental. Los programas estructurados de formación de padres y educadores en manejo comportamental llevan aplicándose con éxito desde los años sesenta; sin embargo, su relación con la intervención farmacológica sigue siendo difícil. Tras múltiples polémicas, tal vez en estos momentos la opinión más fundamentada en este sentido es la que deriva del estudio de Pelham et al. Estos autores compararon una intervención típica en modificación de conducta con el MPH y, tras múltiples análisis, la conclusión más sólida es que la intervención conductual lo que permite fundamentalmente es poder trabajar con dosis más bajas de MPH para conseguir iguales resultados clínicos, con la posibilidad obvia de atenuar los efectos secundarios [74]. Por otra parte, una revisión clave sobre los efectos del reforzamiento y manejo de contingencias sobre el TDAH es la de Luman et al. Estos autores han revisado 22 trabajos que emplean contingencias de reforzamiento con niños con TDAH. El impacto de estas contingencias es más o menos el mismo en rendimiento y motivación sobre niños con TDAH y normales, si bien cuando hay TDAH se prefiere un reforzamiento inmediato (no demorado) y también deber ser más intenso para producir mejoras similares. Sin embargo, las principales pruebas sobre la relativa insensibilidad al reforzamiento de los niños con TDAH la encuentran los autores en las medidas psicofisiológicas. El trabajo acaba con una reflexión profunda sobre lo que esto puede implicar en todas las áreas del trastorno, en los modelos teóricos y, especialmente, en el estudio de su comorbilidad [75].

Por último, en el ámbito no farmacológico, el tratamiento en *neurofeedback* (muy popular en EE. UU. desde hace años) viene abriéndose paso en nuestro país, y arrastra la polémica perpetua sobre su eficacia. En este caso, unos autores claves en este ámbito, Monastra et al, publicaron una revisión sobre los estudios de caso y controlados realizados en este ámbito en las últimas tres décadas, para concluir que se trata de un tratamiento 'probablemente eficaz' que produce mejoras aproximadamente en el 75% de los casos. Sin embargo, los propios autores reconocen que hacen falta estudios controlados y aleatorizados mucho más perfeccionados metodológicamente para calcular correctamente el porcentaje de mejora clínica [76].

Respecto al TDAH en adultos, Ramos-Quiroga et al hacen una revisión de indudable interés [77]. Safren, por su lado, revisa su conocido modelo de intervención cognitivoconductual para la sintomatología residual o resistente al tratamiento farmacológico en adultos (y adolescentes). Los estudios controlados y aleatorizados de su equipo garantizan que en adultos la intervención multimodal farmacología/cognitivoconductual es recomendable. Safren tiene un modelo base de intervención cognitiva de tres módulos: organización y planificación, distraimiento y reestructuración cognitiva; con opción de ampliarlo a otros: afrontamiento de 'dejar las cosas para más adelante' (procrastinación), manejo de la ira, habilidad de comunicación y problemas de relación [78].

Para acabar, creemos que es necesario añadir la cuestión clave que supondrá el toque de calidad en la investigación sobre el TDAH en todos los ámbitos: la perspectiva de la psicopatología

evolutiva. La mayoría de los datos de los que disponemos sobre el TDAH proviene de diseños transversales, cuando todos los modelos teóricos (a pesar de sus múltiples diferencias) coinciden en destacar que se trata de un trastorno del desarrollo, claramente vinculado a un retraso en la maduración, que varía su sintomatología y sus implicaciones a lo largo del tiempo. Por ello los estudios longitudinales, si ya de por sí son de gran interés en casi

todas las alteraciones neurocomportamentales, en el caso del TDAH parecen inexcusables. Por tanto, en los próximos años es muy probable que todo lo hasta aquí comentado, los déficit ejecutivos, los subtipos, la respuesta diferencial al tratamiento, la eficacia de los tratamientos, etc., sea reinterpretado en función de sus efectos a lo largo de todo el ciclo vital de la persona, no sólo de la infancia a la adolescencia, sino también en la edad adulta.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martin A. The hard work of growing up with ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1575-7.
- McArdle P. Attention-deficit hyperactivity disorder and life-span development. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 468-9.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1495-503.
- Spencer TJ. ADHD and comorbidity in childhood. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 8): S27-31.
- Pineda DA, Lopera F, Palacio JD, Ramírez D, Henao GC. Prevalence estimations of atención-deficit/hyperactivity disorder: differential diagnoses and comorbidities in a Colombian sample. *Int J Neurosci* 2003; 113: 49-71.
- Cardo E, Servera M, Llobera J. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población normal de la isla de Mallorca. *Rev Neurol* 2007; 44: 10-4.
- Moffitt TE, Melchior M. Why does the worldwide prevalence of childhood attention deficit hyperactivity disorder matter? *Am J Psychiatry* 2007; 164: 856-8.
- Thapar A, Langley K, Asherson P, Gill M. Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 1-3.
- Peña JA, Montiel-Nava C. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: ¿mito o realidad? *Rev Neurol* 2003; 36: 173-9.
- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Washington: APA; 2000. p. 85-93.
- McGough JJ, McCracken JT. Adult attention deficit hyperactivity disorder: moving beyond DSM-IV. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1673-5.
- Sergeant J. Are we ready for endophenotypes in attention deficit hyperactivity disorder? *Rev Bras Psiquiatr* 2005; 27: 262-3.
- Frick PJ, Lahey BB, Applegate B, Kerdyck L, Ollendick T, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for the disruptive behavior disorders: symptom utility estimates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 529-39.
- Achenbach TM. Advancing assessment of children and adolescents: commentary on evidence-based assessment of child and adolescent disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2005; 4: 541-7.
- Power TJ, Costigan TE, Leff SS, Eiraldi RB, Landau S. Assessing ADHD across settings: contributions of behavioral assessment to categorical decision making. *J Clin Child Psychol* 2001; 30: 399-412.
- Cardo E, Bustillo M, Servera M. Valor predictivo de los criterios del DSM-IV en el diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad y sus diferencias culturales. *Rev Neurol* 2007; 44 (Suppl 2): S19-22.
- Bauermeister JJ, Shrout PE, Chavez L, Rubio-Stipec M, Ramirez R, Padilla L, et al. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48: 831-9.
- Servera M, Cardo E. *ADHD Rating Scale-IV* en una muestra escolar española: datos normativos y consistencia interna para maestros, padres y madres. *Rev Neurol* 2007; 45: 393-9.
- Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychological subtypes? *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1224-30.
- Baeyens D, Roeyers H, Walle JV. Subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): distinct or related disorders across measurement levels? *Child Psychiatry Hum Dev* 2006; 36: 403-17.
- Biederman J, Gao HT, Rogers AK, Spencer TJ. Comparison of parent and teacher reports of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from two placebo-controlled studies of atomoxetine in children. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1106-10.
- Ortiz-Luna JA, Acle-Tomasini G. Diferencias entre padres y maestros en la identificación de síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños mexicanos. *Rev Neurol* 2006; 42: 17-21.
- Fernández-Jaén A. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y retraso mental. *Rev Neurol* 2006; 42 (Suppl 2): S25-7.
- Arnsten AF. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 8): S7-12.
- Cabral P. Attention deficit disorders: are we barking up the wrong tree? *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 66-77.
- Cortese S, Konofal E, Yateman N, Mouton MC, Lecendreux M. Sleep and alertness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of the literature. *Sleep* 2006; 29: 504-11.
- Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 440-55.
- Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 445-65.
- Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 433-44.
- Waldman ID, Gizer IR. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 396-432.
- Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 13-20.
- Gilbert DL, Ridell KR, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM. Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 442-9.
- McGough JJ, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Kollins S, Greenhill L, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 1314-22.
- Acosta MT. Aspectos genéticos y moleculares en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: búsqueda de los genes implicados en el diagnóstico clínico. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 2): S37-41.
- Mulas F, Mattos L, De la Osa-Langreo A, Gandía R. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: a favor del origen orgánico. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 3): S47-9.
- Ramos-Quiroga JA, Ribasés-Haro M, Bosch-Munsó R, Cormand-Rifà B, Casas M. Avances genéticos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 3): S51-2.
- Doyle AE. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatr* 2006; 67 (Suppl 8): S21-6.
- Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 466-85.
- Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 1051-62.
- Romero-Ayuso DM, Maestú F, González-Marques J, Romo-Barrientos C, Andrade JM. Disfunción ejecutiva en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la infancia. *Rev Neurol* 2006; 42: 265-71.
- Servera M, Cardo E. Children Sustained Attention Task (CSAT): normative, reliability, and validity data. *Int J Clin Health Psychol* 2006; 6: 697-707.
- Prince JB. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: update on new stimulant preparations, atomoxetine, and novel treatments. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006; 15: 13-50.
- Gau SS, Shen HY, Soong WT, Gau CS. An open-label, randomized, active-controlled equivalent trial of osmotic releases oral system methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 441-55.
- McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 351-6.
- Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 82-90.
- Greenhill LL, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 1284-93.

47. Grizenko N, Bhat M, Schwartz G, Ter-Stepanian M, Joobar R. Efficacy of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: a randomized crossover trial. *J Psychiatr Neurosci* 2006; 31: 46-51.
48. McGough JJ, Wigal SB, Abikoff H, Turnbow JM, Posner K, Moon EA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory classroom assessment of methylphenidate transdermal system in children with ADHD. *J Atten Disord* 2006; 9: 476-85.
49. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: 50-62.
50. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, Gao H, Thomason CK, Rogers AK, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2006; 149: 112-9.
51. Wilens TE, Kratochvil C, Newcorn JH, Gao H. Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 149-57.
52. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, Gao H, Thomason CK, Rogers AK, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2006; 149: 112-9.
53. Biederman J, Gao HT, Rogers AK, Spencer TJ. Comparison of parent and teacher reports of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from two placebo-controlled studies of atomoxetine in children. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1106-10.
54. Biederman J, Wigal SB, Spencer TJ, McGough JJ, Mays DA. A post hoc subgroup analysis of an 18-day randomized controlled trial comparing the tolerability and efficacy of mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 2006; 28: 280-93.
55. Gilbert DL, Ridel KR, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM. Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 442-9.
56. Gibson AP, Bettinger TL, Patel NC, Crismon M. Atomoxetine versus stimulants for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1134-42.
57. Ashton H, Gallagher P, Moore B. The adult psychiatrist's dilemma: psychostimulant use in attention deficit/hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 602-10.
58. Hechtman L. Long-term treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Psychiatry Rep* 2006; 8: 398-408.
59. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamphetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Asses* 2006; 10 (Suppl 23): 1-162.
60. Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, Rugino TA, Sangal RB, Earl CQ, 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: 503-11.
61. Swanson JM, Greenhill LL, López FA, Sedillo A, Earl CQ, Jiang JG, 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 Psychiatr* 2006; 67: 137-47.
62. Rubinstein S, Malone MA, Roberts W, Logan WJ. Placebo-controlled study examining effects of selegiline in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 404-15.
63. Poulton A. Growth and sexual maturation in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 427-34.
64. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 415-21.
65. Wells KC, Chi TC, Hinshaw SP, Epstein JN, Piffner L, Nebel-Schwalm M, et al. Treatment-related changes in objectively measured parenting behaviors in the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74: 649-57.
66. Holtmann M, Stadler C. Electroencephalographic biofeedback for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood and adolescence. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 533-40.
67. Beauregard M, Levesque J. Functional magnetic resonance imaging investigation of the effects of neurofeedback training on the neural bases of selective attention and response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006; 31: 3-20.
68. Levesque J, Beauregard M, Mensour B. Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2006; 394: 216-21.
69. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18: 155-72.
70. Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z, Cínovsky K, Skodacek I, Suba J, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 329-35.
71. Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, Walther D, Hsu-Schmitz SF, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 758-67.
72. Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 8): 38-45.
73. Servera M. Modelo de autorregulación de Barkley aplicado al trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una revisión. *Rev Neurol* 2005; 40: 358-68.
74. Pelham WE, Burrows-Maclean L, Gnagy EM, Fabiano GA, Coles EK, Tresco KE, et al. Transdermal methylphenidate, behavioral, and combined treatment for children with ADHD. *Exp Clin Psychopharmacol* 2005; 13: 111-26.
75. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant JA. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 183-213.
76. Monastra VJ, Lynn S, Linden M, Lubar JF, Gruzeliel J, LaVaque TJ. Electroencephalographic biofeedback in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2005; 30: 95-114.
77. Ramos-Quiroga JA, Bosch-Munso R, Castells-Cervelló X, Nogueira-Morais M, García-Giménez E, Casas-Brugué M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: caracterización clínica y terapéutica. *Rev Neurol* 2006; 42: 600-6.
78. Safren SA. Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 8): S46-50.

#### ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: THE STATE OF THE MATTER AND FURTHER RESEARCH APPROACHES

**Summary.** Aim. *This paper is a review on the state of affairs of attention deficit hyperactivity disorder. Development. In the first section, the authors review the limitations and controversies in the fields of the prevalence, etiology, diagnostic criteria and comorbidities. In the second part, there is an update of the latest findings in the field of the neurobiological bases, the genetic etiology, the relevance of the evaluation of the executive functions and the effectiveness of drug therapies, behavioral and others alternatives therapies. The authors have selected the most relevant recently published bibliography and addressed in a schematic way, disputes or outstanding issues with a greater emphasis on the lines of research more relevant in the near future. [REV NEUROL 2008; 46: 365-72]*

**Key words.** Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis. DSM-IV. Research. Review. Therapy.