



PEDIATRIA CATALANA

| | | |
|----------------------------|----|--|
| EN AQUEST NÚMERO | 44 | Hi trobareu... |
| PÒRTIC | 45 | Comiat <i>V. Molina</i> |
| | 46 | Salutació. Caminant vers el centenari de la nostra Societat <i>FA. Moraga-Llop</i> |
| EDITORIAL | 48 | Els nens, l'activitat física i la competició esportiva <i>C. Porcar</i> |
| TREBALL ORIGINAL | 50 | L'augment de la incidència de malària en els últims cinc anys en infants VFR (<i>Visiting Friends and Relatives</i>) <i>S. Franch, M. Villela, O. Calavia, C. Bras, F. Gómez, A. Soriano</i> |
| TREBALLS DE REVISIÓ | 53 | TDA: ser distret o tenir distraccions? <i>J. Sasot, RM. Ibáñez</i> |
| | 62 | Problemes de salut, fàrmacs i hàbits tòxics en l'embarassada i la repercussió sobre el nadó i el nen a curt, mitjà i llarg termini <i>F. Raspall, X. Demestre, C. Vila-Ceren</i> |
| CAS CLÍNIC | 71 | Goll congènit <i>C. Mendoza, S. Ruiz, S. Maya, M. Grande, M. Dapena, E. Rodríguez</i> |
| QUIN ÉS EL SEU DIAGNÒSTIC? | 75 | Lactant de 6 mesos amb erupció facial intermitent <i>J. Azemar, A. Serra, MJ. Bernat, N. Rosell</i> |
| FORMACIÓ CONTINUADA | 77 | Cardiopaties congènites en període neonatal: aproximació diagnòstica <i>J. Bartrons, I. Jordan, M. Rissech, F. Prada</i> |
| OBSERVATORI PEDIÀTRIC | 84 | Els metges europeus donen suport suficient als programes de vacunació contra xarampió, rubèola i galteres (<i>MMR</i>)? |
| | 85 | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>: ara en el punt de mira de clínics i epidemiòlegs |
| IN MEMORIAM | 86 | Ignasi Aragó i Mitjans |

TDA: ser distret o tenir distraccions?

Jordi Sasot Llevadot, Rosa María Ibàñez Bordas

Unitat de Paidopsiquiatria (Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil). Centre Mèdic Teknon. Barcelona

RESUM

Què hi ha de nou en TDAH (trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat)? En aquest moment, els coneixements genètics i de neuroimatge truquen a la porta dels clínics.

El passat mes d'octubre de 2010 es va celebrar a Nova York la 57a reunió de l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, i un dels aspectes més importants que s'hi va discutir va ser la incorporació de nous diagnòstics clínics en la nova classificació DSM 5 (cinquena edició del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

Els conceptes de TDAH s'estan revisant: molt properament, l'any 2012 i en la propera classificació de l'Acadèmia Americana de Psiquiatria, ens parlaran d'un nou subtipus de TDAH, el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat: presentació inatenta (restrictiva). Així mateix, un dels objectius principals és que els diversos subtipus del TDAH s'identifiquin amb variables clíniques que estudiades mitjançant neuroimatge i genètica responguin a tractaments específics.

Avui dia, el diagnòstic encara és fonamentalment clínic; el coneixement futur ens ha de permetre objectivar amb l'evidència el diagnòstic de TDAH i els seus subtipus.

Paraules clau: Dèficit d'atenció. Trastorn d'hiperactivitat. TDAH. DA.

TDA: ¿SER O ESTAR DISTRAÍDO?

¿Qué hay de nuevo en TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad)? Estamos en un momento en el que los conocimientos genéticos y de neuroimagen llaman a la puerta de los clínicos.

El pasado mes de octubre de 2010 se celebró en Nueva York la 57ª reunión de la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, y uno de los aspectos más importantes a discutir en ella fue la incorporación de nuevos diagnósticos clínicos en la nueva clasificación DSM 5 (quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

Los conceptos de TDAH están siendo revisados: muy próximamente, en el año 2012 y en la próxima clasificación de la Academia Americana de Psiquiatría, nos hablarán de un nuevo subtipo de TDAH, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: pre-

sentación inatenta (restrictiva). Asimismo, uno de los principales objetivos es que los diversos subtipos del TDAH se identifiquen con variables clínicas que estudiadas mediante neuroimagen y genética respondan a tratamientos específicos.

Aún hoy el diagnóstico es fundamentalmente clínico, el conocimiento futuro nos tiene que permitir objetivar con la evidencia el diagnóstico de TDAH y sus subtipos.

Palabras clave: Déficit de atención. Trastorno de hiperactividad. TDAH. DA.

ATTENTION DEFICIT DISORDER: BE DISTRACTED OR HAVING DISTRACTIONS?

What's new in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)? Advances in genomic medicine and neuroimaging are knocking on the door of clinicians.

In October of 2010, the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry held its 57th Meeting in New York. One of the most important aspects discussed was the incorporation of new clinical diagnoses to the new DSM-5 classification (fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

The concepts inherent to the ADHD definition are currently being revised. In 2012, the next classification of the American Academy of Psychiatry will include a new subtype of ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Inattentive Presentation (Restrictive). Also, one of the main goals of the new classification is to identify the different subtypes of ADHD with unique clinical, neuroimaging, and genetic features, which may lead to specific treatments.

Currently, the diagnosis is mostly clinical; however, future developments will lead to optimization of the diagnosis of ADHD and its subtypes.

Key words: Attention deficit. Hyperactivity disorder. ADHD. ADD.

Introducció

Totes les persones, infants, adolescents o adults, poden tenir moments de distracció, són situacions completament normals encara que de vegades també poden tenir conseqüències. Qui no ha perdut o oblidat alguna cosa important! Ara bé, imaginem que això ens passés cada dia. Hi ha infants i adolescents que tenen aquesta dificultat d'una manera contínua, no tenen distraccions, són distrets.

El Dr. Jordi Sasot és psiquiatre i pediatre i la Sra. Rosa Maria Ibàñez és psicòloga clínica infantil i juvenil.

Correspondència: Jordi Sasot Llevadot
Unitat de Paidopsiquiatria (Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil)
Centre Mèdic Teknon. Barcelona
C/ Marquesa de Vilallonga, 12 08017- Barcelona
sasot@dr.teknon.es / www.centreguia.com

Treball rebut: 04.02.2011
Treball acceptat: 28.03.2012

A causa d'això, sembla que ens miren i ens senten, però no ens escolten; en no mantenir l'atenció no acaben el que comencen ni tampoc se centren en una activitat concreta. A casa i a l'escola no poden seguir les instruccions de manera que tenen la sensació de no poder comprendre el que se'ls explica, tampoc no són capaços d'anotar a l'agenda les tasques complementàries d'alguna lliçó que no van entendre, de manera que quan arriben a casa es repeteix el de cada dia: «l'agenda?», «Tens deures?».

Tot això condiciona l'esforç i la motivació, cosa que afecta la conducta adaptativa i el rendiment escolar.

Els conceptes de TDAH s'estan revisant, i molt properament, l'any 2012 i en la propera classificació DSM 5 de l'Acadèmia Americana de Psiquiatria ens parlaran d'un nou subtipus de TDAH, el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat: presentació inatenta (restrictiva), amb altres paraules, de l'infant i l'adolescent que sense ser hiperactiu-impulsiu, és distret.

Com evoluciona el concepte del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH)?

El trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) és un trastorn neurobiològic complex i encara insuficientment conegut.

Encara que els primers estudis es remunten a la primera meitat del segle XX, és a partir del 1962 que la literatura científica identifica aquests pacients amb el nom de *disfunció cerebral mínima*¹, un concepte que es modifica a partir de l'any 1965 (classificació CIE 9) i 1968 (classificació DSM II) amb el nom de *trastorn hiperactiu-impulsiu*; a partir dels anys vuitanta s'introdueix el concepte actual de trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat en la classificació DSM III.

Des del punt de vista etiològic, es calcula que del 50% al 82% de la varianza d'aquest trastorn és d'origen genètic²⁻⁴. Els factors ambientals més importants són la manera d'educar dels pares, els sistemes d'interacció familiar i el nivell socioeconòmic.

Els símptomes fonamentals del TDAH són el dèficit d'atenció, la hiperactivitat i la impulsivitat. Però, sempre van units aquests símptomes? Avui dia, els avenços científics van permetent delimitar subtipus i, amb això, millorar l'eficàcia terapèutica, així es troben identificats el grup en què participen els tres símptomes, el de predomini hiperactiu-impulsiu i el de predomini del dèficit d'atenció. No obstant això, totes aquestes classificacions s'estan replantejant en la pròxima revisió DSM-V, fonamentalment amb la proposta d'un nou subtipus: el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat: presentació inatenta (restrictiva). Encara que tot això pugui semblar nou, que també ho és, l'any 1980 amb els criteris DSM-III i els antics estudis de Douglas V. de l'any 1972⁵ es posava ja més èmfasi en el dèficit atencional, que es podia diagnosticar amb hiperactivitat o sense, tot i que

més tard el DSM-III R va eliminar aquest concepte.

Els símptomes de TDAH són l'expressió final d'alteracions neurobiològiques que neixen fonamentalment en el còrtex prefrontal i els circuits frontoestriats. En l'actualitat, i a partir d'aquests coneixements, s'ha desenvolupat un nou model explicatiu del TDAH que intenta explicar-ne les bases cognitives, conegut com a model dual de les funcions executives cognitives i motivacionals o model d'aversion a la demora⁶. L'aversion a la demora sosté que els infants i adolescents amb TDAH es decanten preferentment per l'obtenció d'una gratificació immediata, encara que sigui petita, per sobre d'una gratificació de més magnitud i de llarg abast, però demorada. En aquest model, la impulsivitat tindria com a objectiu reduir el temps de demora per obtenir la gratificació quan l'infant amb TDAH controla el seu entorn.

Quan no té cap control sobre l'entorn, opta per desconnectar i deixar que el temps vagi passant, és a dir, tracta d'ignorar la demora. Aquest model es basa en els circuits cerebrals de recompensa, modulats per catecolamines que connecten regions frontals (cingular anterior i còrtex orbitofrontal) amb el nucli acumbent. L'amígdala també està implicada en aquest sistema, i possiblement exerceix un paper en la definició del significat motivacional dels incentius. La dopamina té un paper clau com a neuromodulador de la recompensa.

Les funcions executives cognitives (circuit frontoestriat dorsal) són els processos cognitius que s'ocupen del control de la conducta dirigida a objectius mitjançant la planificació i l'execució de les tasques, i les funcions executives motivacionals (circuit frontoestriat ventral) es relacionen amb els processos d'impuls i recompensa en la realització de les accions.

Sobre la base del que s'ha comentat i per afectació sobretot del còrtex prefrontal i dels circuits frontoestriats dorsal i ventral es condicionen la regulació de l'atenció, la memòria de treball (entre les diverses funcions executives cognitives) i el control inhibitori.

Així doncs, hi ha alteracions neuroanatomiques, neurofisiològiques neurobioquímiques i genètiques, encara parcialment conegudes, que expliquen l'etiopatogènia d'aquest trastorn. Les publicacions actuals són molt nombroses⁷⁻¹⁹.

Quina és la simptomatologia del TDAH?

Els símptomes bàsics, tal com hem dit, són el dèficit d'atenció, la hiperactivitat i la impulsivitat.

Per identificar adequadament aquests pacients és aconsellable seguir un protocol en què es valori la rellevància del símptoma.

Els criteris més utilitzats avui en dia són els DSM-IV-TR de l'American Psychiatric Association, però no seria correcte en la nostra pràctica clínica especialitzada

reduir el diagnòstic d'un pacient a l'exigència despersonalitzada d'un text.

D'acord amb això, serà sempre la comprensió clínica global del trastorn la que faciliti el diagnòstic, tot i que sense deixar d'utilitzar aquests criteris diagnòstics.

Els criteris DSM-IV-TR exigeixen el compliment de 6 a 9 variables en dèficit d'atenció i en hiperactivitat-impulsivitat. Aquestes són:

Dèficit d'atenció

1. Sovint no presta prou atenció als detalls o incorre en errors per distracció en les tasques escolars, en el treball o en altres activitats.
2. Sovint té dificultats per mantenir l'atenció en tasques o en activitats lúdiques.
3. Sovint sembla no escoltar quan se li parla directament.
4. Sovint no segueix instruccions i no finalitza les tasques escolars, els encàrrecs o les obligacions (no es deu a comportament negativista o a la incapacitat per comprendre instruccions).
5. Sovint té dificultats per organitzar tasques i activitats.
6. Sovint evita, no li agrada, dedicar-se a tasques que requereixen un esforç mental sostingut (com treballs escolars o domèstics).
7. Sovint perd objectes necessaris per a tasques o activitats (per exemple, joguines, exercicis escolars, llapis, llibres o eines).
8. Sovint es distreu fàcilment per estímuls irrellevants.
9. Sovint és descuidat en les activitats diàries.

Hiperactivitat-impulsivitat

1. Sovint mou en excés mans o peus, o es mou al seient.
2. Sovint abandona el seient a la classe o en altres situacions en què s'espera que romangui assegut.
3. Sovint corre o salta excessivament en situacions en què és inapropiat fer-ho (en adolescents o adults es pot limitar a sentiments subjectius d'inquietud).
4. Sovint té dificultats per jugar o fer les activitats d'oci.
5. Sovint «està en marxa» o sol actuar com si tingués un motor.
6. Sovint parla en excés.
7. Sovint precipita respostes abans d'haver estat completades les preguntes.
8. Sovint té dificultats per guardar torn.
9. Sovint interromp o es posa en les activitats d'altres (per exemple, es posa en converses o jocs).

Així mateix, segons el DSM-IV TR, el trastorn ha d'haver tingut un inici precoç (anterior als 7 anys), afectar com a mínim dos àmbits de relació del pacient (habitualment són la família i l'escola) i portar un temps mínim d'afectació de sis mesos.

Aquest concepte clàssic del TDAH ha tingut els darrers anys diverses propostes de canvi; cal destacar a nivell clínic el concepte de *tempo cognitiu* lent, proposat per J. Artigas et al. el 2006²⁰, que estableix la presència d'un tipus de nen i adolescent fonamentalment inatent i que es correspon amb molta exactitud amb el nou subtipus de presentació inatenta (restrictiva).

TDAH: quines novetats tindrà el DSM 5?

El passat mes d'octubre de 2010 es va celebrar a Nova York la 57a reunió de l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, i un dels aspectes més importants que s'hi va discutir va ser l'adequació diagnòstica i la incorporació de nous diagnòstics clínics en la nova classificació DSM V.

Quins canvis afectaran el TDAH? En la pràctica clínica hi ha pacients que només tenen manca d'atenció, fins i tot les famílies d'aquests infants i adolescents no entenen el motiu pel qual fem el diagnòstic de TDAH tipus amb predomini del dèficit d'atenció si els seus fills ni tenen ni han tingut mai res d'hiperactius. Com tendeix a passar en la medicina pediàtrica, l'opinió dels pares, basada en el sentit comú, acostuma a trobar-se a prop de la realitat.

Una de les principals taules d'estudi de la 57a reunió de l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry va ser la proposta d'incorporar un nou subtipus clínic del TDAH en la pròxima classificació DSM 5: el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat: presentació inatenta (restrictiva), una altra variable que es proposa canviar és que es considera que no són els 7 anys el límit per a l'inici dels símptomes, sinó els 12 anys d'edat. Tanmateix es replanteja ampliar les variables clíniques que valoren la impulsivitat.

Quines són les característiques principals del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat: presentació inatenta (restrictiva)?

La proposta inicial del DSM 5 es limita als criteris següents: presentar un mínim de sis criteris de inatenció i no més de dos dels d'hiperactivitat-impulsivitat en els darrers sis mesos.

Ara bé, en la pràctica pediàtrica tenen gran interès les seves variables clíniques. Així doncs, i segons Barkley, els aspectes fonamentals d'aquest nou subtipus són els següents^{4,21} (Taula I).

- a. Baixa velocitat de processament de la informació (són infants excessivament lents).

TAULA I

Trets fonamentals del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat: presentació inatenta (restrictiva)

| |
|--|
| Baixa velocitat de processament de la informació |
| Dificultats en atenció selectiva |
| Més afectació de la memòria de treball |
| Dificultats epicrítiques |
| Poca popularitat i cert aïllament social |
| Trastorns internalitzants |

Barkley RA, 2009.

- b. Dificultats en atenció selectiva (no poden respondre davant d'un estimul i ignorar-ne d'altres al mateix temps).
- c. Més afectació de la memòria de treball (tenen dificultat per mantenir la informació dins la ment i operar-hi).
- d. Dificultats epicrítiques (la seva psicomotricitat fina és de baixa qualitat).
- e. Poca popularitat i cert aïllament social (són força tímids i tenen baixes habilitats socials).
- f. Trastorns internalitzants (tenen dificultats per expressar les seves emocions).

Com diagnostiquem el TDAH?

És aconsellable que el diagnòstic del TDAH sigui multidisciplinari, però que el paidopsiquiatre o el neuropsiquiatre, és a dir, el metge, sigui l'eix al voltant del qual girin els altres especialistes, el psicòleg i el pedagog fonamentalment.

El diagnòstic requereix la capacitat de contactar amb el pacient i la seva família en els primers moments, saber escoltar la demanda és fonamental. També s'ha de fer una anamnesi acurada acompanyada d'adequades entrevistes obertes i tancades amb pares i mestres, per a les quals són molt útils els qüestionaris de conducta de Conners²², o el Child Behavior Checklist (CBC) d'Achenbach²³, que ens ofereixen habitualment les primeres pistes en comorbiditat (trastorns associats). Altres entrevistes, si bé de llarga durada, són la Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA)²⁴ i la Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS)²⁵.

A nivell paidopsiquiàtric s'ha de fer una entrevista personal amb l'infant o l'adolescent per valorar la hiperactivitat, el control de l'impuls, l'autoconcepte i l'autoestima, les emocions, les conductes negativistes i desafiantes i les possibles conductes dissocials.

Els estudis genètics, de neuroimatge i neurofuncionals no tenen encara rellevància patognomònica, tot i que en un futur ja proper seran imprescindibles, ja que el TDAH és un trastorn neurobiològic.

A partir dels coneixements actuals, se sap que el TDAH és una de les patologies psiquiàtriques amb més predisposició genètica. En aquests moments estan en estudi diversos gens relacionats amb l'activitat dopaminèrgica, encara que no prou coneguts per ser utilitzats en la clínica, sobretot els gens reguladors dels receptors i del transport de la dopamina (DRD4 i DAT1), principal neurotransmissor implicat en el TDAH^{14, 16-19, 26-28}.

Encara que l'actual coneixement científic genètic sobre el TDAH està molt avançat, també hem de ser molt conscients de les nostres limitacions actuals, tal com diu l'actual director del Programa de Neurogenètica de la Universitat de Yale, Matthew W. State: «Hem estat capaços d'arribar a aquest punt de confusió i amb això hem de ser honorats»; cal dir, llavors, que sobre la base de les publicacions més recents²⁹, encara no podem donar validesa clínica basada en l'evidència a diversos tests comercialitzats que valoren genèticament possibles pacients amb TDAH, ja que aquestes noves anàlisis genètiques ens ajuden en el diagnòstic del TDAH, però encara no l'estableixen.

Els estudis de neuroimatge cerebral fets durant els últims 25 anys han aportat un millor coneixement de la neurobiologia del TDAH, i s'ha confirmat en estudis consistents la hipòtesi que el TDAH és una síndrome frontosubcortical³⁰⁻³¹.

Els estudis posen de manifest alteracions funcionals en certes àrees cerebrals, sobretot a nivell de còrtex prefrontal, ganglis basals i cerebel, estructures que semblen trobar-se també significativament reduïdes de mida. En conjunt, la mida del cervell en el TDAH és un 3,2% menor que en els controls^{7, 32-33}. Tanmateix, teories més recents es plantejen la presència d'alteracions més difuses, que impliquen regions frontals, ganglis basals i vèrmix cerebelós³⁴. El nexa que condicionaria la participació de múltiples regions possiblement seria una alteració en la connectivitat, tal com sembla que demostren uns estudis fets mitjançant ressonància magnètica funcional en adults^{13, 35}.

Les tècniques actuals que s'estan imposant en treballs d'investigació són la RMN en estat de repòs i les d'avaluació funcional, que tenen com a objectiu conèixer la resposta de les àrees cerebrals abans esmentades, que mostren un rendiment més baix en les seves funcions.

Els mètodes de neuroimatge funcional no invasiva són fonamentalment de dos tipus: els basats en tècniques electromagnètiques i els basats en tècniques hemodinàmiques.

Entre els mètodes basats en tècniques electromagnètiques, la magnetoencefalografia (MEG) ens permet identificar els circuits per on es mou la informació al cervell³⁶.

Entre les tècniques hemodinàmiques destaquem la tomografia per emissió de positrons (PET) i la res-

sonància magnètica funcional (RMf), que permeten estudiar l'activitat neurològica mitjançant la mesura dels canvis en el flux de sang cerebral. La PET mesura l'activitat neuronal mitjançant els canvis hemodinàmics relacionats amb la sang marcada radioactivament i la RMf mesura els canvis de flux de sang cerebral segons l'oxigenació³⁷.

És aconsellable que les exploracions psicodiagnòstiques i psicopedagògiques acompanyin l'estudi d'un infant o adolescent amb TDAH. L'exploració psicodiagnòstica ha d'incloure un ampli estudi neurocognitiu, valorant fonamentalment l'atenció selectiva (procés pel qual es respon a un estímul ignorant-ne d'altres) i sostinguda (procés que ens permet mantenir l'atenció per fer una tasca durant un temps determinat), el control inhibitori (capacitat de control de l'impuls que ens permet demorar una resposta) i les funcions executives (conjunt de processos que permeten analitzar el que es vol i com establir el pla d'actuació més adequat per aconseguir-ho) i psicopatològic. Finalment, l'exploració psicopedagògica ha d'identificar el nivell acadèmic de les tècniques instrumentals escolars.

En l'actualitat, encara que només a nivell d'investigació clínica, s'estan començant a utilitzar dins el mateix moment exploratori tècniques de neuroimatge funcional, sobretot RMf, amb proves psicotècniques neurocognitives específiques.

Epidemiologia: és tan freqüent el TDAH?

Els estudis epidemiològics indiquen que aquest trastorn afecta entre el 3,5 i el 5% de la població infantil i juvenil (National Institut of Mental Health Bethesda, USA 2006). No està encara prou estudiada la prevalença del TDA en la població infantojuvenil, tot i que sí que es coneix que el subtipus combinat és el més freqüent i el de predomini inatent el segon en freqüència.

Evidentment, el TDAH és un diagnòstic seriós que pot requerir tractament a llarg termini amb assistència psicològica i farmacològica i, per tant, és important que l'especialista busqui primer i tracti abans les moltes altres causes d'aquests comportaments; així doncs, es requereix la pràctica d'un adequat diagnòstic diferencial amb³⁸:

- variants de la normalitat,
- trastorns mèdics,
- trastorns generalitzats del desenvolupament,
- trastorns emocionals afectivoconductuals,
- trastorns ambientals.

El diagnòstic de TDAH pot acompanyar altres problemes?

Evidentment que sí. Aquí intervé el concepte de comorbiditat, és a dir, els trastorns associats al TDAH.

En medicina, el fet que una part de l'organisme pateixi una disfunció facilita que aquesta mateixa àrea en pateixi d'altres.

El TDAH és un trastorn comòrbid, per tant, és decisiu conèixer-ne la comorbiditat, ja que cada trastorn comòrbid pot necessitar un tractament diferent.

Els trastorns associats més freqüents ja van ser estudiats per J. Biederman el 1991, que va publicar el seu estudi a l'*American Journal of Psychiatry*. En aquest treball es donava rellevància comòrbida als processos següents:

- trastorn negativista-desafiant
- trastorn de conducta dissocial
- trastorns emocionals
- trastorns afectius
- trastorns d'aprenentatge

Ja en el nostre segle, el National Institute of Mental Health va correlacionar els treballs publicats per RA Barkley al *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry* l'any 1998 i va oferir unes dades rellevants: «Més del 50% dels infants o adolescents amb TDAH presenten com a mínim un trastorn comòrbid»⁴.

En aquest estudi es conclou que entre el 40-60% de la població amb TDAH presenta un trastorn negativista desafiant i entre el 20-40% un trastorn de conducta dissocial, és a dir, pacients amb alt risc de presentar conductes d'abús de substàncies, violència i delinqüència, així com la presència d'un nombre més alt d'embarassos en adolescents amb TDAH.

Un dels treballs més concloents en l'estudi del TDAH va ser l'estudi Milwaukee del grup de Barkley, publicat el 2002, que recull el seguiment d'una població de 123 pacients amb TDAH amb un grup control de 60 pacients sans des dels 6 fins als 21 anys d'edat, un estudi que a l'inici va exigir un criteri selectiu d'exclusió: els problemes de conducta.

En les conclusions del treball s'analitzen, entre altres variables, la comorbiditat als 14 i 21 anys dels pacients amb TDAH amb el trastorn de conducta dissocial i la comparen amb la que presenta el grup control. La realitat confirma la teoria, ja que s'observa una incidència més alta de robatoris, destrucció de la propietat, crueltat amb persones i animals i incendis provocats en la població amb TDAH comòrbida amb trastorn de conducta dissocial⁴.

Totes aquestes variables conductuals comòrbides amb el TDAH no són tan concloents amb el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat: presentació inatenta (restrictiva), ja que és freqüent trobar-se a aquest nivell infants i adolescents amb clínica fonamentalment internalitzant i molt rarament externalitzant, de manera que la clínica comòrbida més freqüent és l'emocional (ansietat) i l'afectiva (depressió)²¹.

Què passa amb els infants i adolescents inatents que presenten un significatiu rendiment acadèmic baix?

Evidentment, el dèficit d'atenció és responsable *per se* de dificultats d'aprenentatge, ja des de l'inici de l'etapa preescolar, però també és freqüent trobar infants en els quals els seus professors no aconsegueixen la manera d'avançar en l'aprenentatge d'alguna de les tècniques instrumentals escolars (llegir, escriure i calcular). Són pacients que presenten a nivell comòrbid el que el company neuropediatre J. Artigas anomena «desordres de l'aprendre».

Segons diversos estudis, el percentatge d'infants i adolescents amb TDAH que presenten trastorns de l'aprenentatge arriba al 60%³⁹. D'acord amb això, podem plantejar la hipòtesi que els infants o adolescents amb trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat: presentació inatenta (restrictiva) arriben molt probablement a uns percentatges més alts⁴⁰.

Els trastorns d'aprenentatge comòrbids més freqüents són els trastorns de la lectura, l'ortografia, l'escriptura i el càlcul, també anomenats dislèxia, disortografia, disgrafia i discalculia.

Les dificultats més significatives com a factor pronòstic en l'aprenentatge escolar són les lectures. A aquest nivell destaquen en aquests infants la presència de dificultats en la segmentació fonètica (capacitat per descompondre les paraules en sons), en la lectura visual (reconeixement de les lletres i paraules per la forma) i en la comprensió lectora.

Els infants inatents presenten habitualment dificultats en les adquisicions lectomecàniques (velocitat lectora) sense fer-se excessivament evidents les dificultats lectocomprensives, però quan aquestes es presenten i són rellevants, sempre hem de plantejar un trastorn dislèxic comòrbid. Altres aspectes que trobem sovint entre les dificultats escolars dels infants inatents són els dèficits en expressió escrita i la presència d'una disortografia significativa.

Com cal tractar el TDAH en els diversos subtipus?

El tractament del TDAH en els diversos subtipus ha de ser multimodal, és a dir, ha d'englobar i complementar conjuntament diversos aspectes. Requereix assessorament educatiu dels pares i col·laboració amb l'escola.

Els tractaments psicològics i psicopedagògics són habitualment necessaris⁴¹, els primers és aconsellable que siguin d'orientació cognitiva conductual i els segons han d'ajudar específicament a resoldre les dificultats d'aprenentatge consegüents als dèficits atentius i de les funcions executives, aquestes últimes de gran importància en els pacients inatents. Així mateix, cal destacar que no són prou útils les pràctiques pedagògiques

de reforç escolar, ni substituir un adequat tractament psicopedagògic personalitzat per tècniques Kumon o altres sense cap evidència científica reconeguda⁴¹.

Hi ha dues formes bàsiques d'intervenció psicològica, totes dues complementàries: la intervenció directa amb l'infant i la intervenció mitjançant adults, clau en l'entorn de l'infant, sobretot pares i mestres.

La intervenció directa es fa mitjançant procediments cognitivoconductuals que poden incloure diverses estratègies, com l'entrenament en autoinstruccions, la resolució de problemes, el control de les emocions (ira) i les tècniques assertives.

L'entrenament de pares facilita l'aprenentatge de tècniques destinades a fomentar l'aparició i eliminar la freqüència de certes conductes.

La intervenció per mitjà dels pares és eficaç per: a) disminuir les conductes de sobreactivitat, impulsivitat i falta d'atenció, b) disminuir la freqüència de les conductes desajustades i augmentar el compliment de les normes, c) augmentar les actituds d'esforç i les conductes d'atenció en les tasques escolars i d) disminuir les conductes agressives que neixen de l'absència d'un adequat control dels impulsos.

Finalment, i coneixent l'etiopatogènia del TDAH, el tractament psicofarmacològic és en la majoria dels casos la variable terapèutica fonamental per se, ja que permet que la resta dels recursos terapèutics assoleixin els seus objectius.

Quin és el tractament farmacològic dels diversos subtipus del TDAH?

Els psicofàrmacs són el pilar fonamental del tractament del TDAH, una alteració que afecta prop del 5% dels infants i adolescents, i els símptomes de la qual persisteixen en un alt percentatge en la vida adulta.

El tractament psicofarmacològic del TDAH va començar l'any 1937, quan Bradley va observar que un derivat amfetamínic, la bazedrina, millorava la hiperactivitat en un grup d'infants amb trastorns de la conducta.

Des de llavors, la investigació dels psicoestimulants no ha deixat d'avançar, i en l'actualitat el grup psicofarmacològic és d'elecció en el tractament del TDAH.

Psicoestimulants

Els psicoestimulants són psicofàrmacs que milloren l'atenció, disminueixen la hiperactivitat i augmenten el control de l'impuls. El més utilitzat és el *metilfenidat*. Els derivats amfetamínics (dextroamfetamina) i la pemolina de magnesi no s'utilitzen en l'actualitat a Catalunya ni Espanya, però si en altres països, on fàrmacs com l'Adderall®, que conté quatre sals amfetamíniques, és el segon més utilitzat als Estats Units i al Canadà.

La farmacocinètica dels psicoestimulants depèn de la forma de presentació.

El *metilfenidat d'acció ràpida* s'absorbeix en trenta minuts, en els quals ja pot mostrar efectes clínics; la màxima concentració s'assoleix a les dues hores i té un efecte terapèutic de 3 a 4 hores, en alguns casos 5 hores (en infants o adolescents metabolitzadors lents).

El *metilfenidat d'acció prolongada* permet que amb una única dosi presa al matí les concentracions plasmàtiques es mantinguin estables, i té una durada terapèutica segons la presentació i el pacient. Hi ha dos tipus de presentació, el metilfenidat d'alliberament prolongat de tecnologia osmòtica (oros) i el metilfenidat d'alliberament prolongat de tecnologia pèl·lets. El metilfenidat de presentació osmòtica té una vida mitjana estable i llarga, fins a dotze hores, i el de presentació pèl·lets té una vida mitjana aproximada de vuit hores.

La dosificació aconsellable del metilfenidat és de 0,5 a 1,1 mg/kg/dia, sense superar els 60 mg/dia. No obstant això, alguns autors⁴¹⁻⁴³ apunten a dosis màximes més elevades, fins a 2 mg/kg/dia, sense sobrepassar els 108 mg/dia (Taula II).

TAULA II

Dosificació del metilfenidat

| |
|--|
| <p>- Metilfenidat (acció ràpida) 0,5-1,1 mg/kg/dia (sense superar els 60 mg/dia). Administrat 2 o 3 vegades al dia, l'última dosi no més tard de les 17 h. Noms comercials: Rubifen® Medicebran®. Presentació: comprimits de 5, 10 i 20 mg.</p> |
| <p>- Metilfenidat (acció prolongada) 0,5-1,1 mg/kg/dia (sense superar els 60 mg/dia). Administrat una vegada al dia, una hora abans de l'inici escolar (Concerta®, Medikinet®) o administrat dos cops (Medikinet®), una hora abans de l'inici escolar i una segona dosi al cap de sis hores de la primera. Noms comercials: Concerta® i Medikinet®. Presentació: càpsules (presentació osmòtica) de 18, 27, 36 i 54 mg (Concerta®) i càpsules (presentació pèl·lets) de 10, 20, 30 i 40 mg (Medikinet®).</p> |

El metilfenidat és un psicoestimulant eficaç i segur. En l'actualitat hi ha centenars d'estudis a doble cec controlats amb placebo, i eficaç entre el 70-80% dels infants i adolescents amb TDAH. Cal destacar que en infants menors de sis anys la resposta clínica pot ser erràtica, amb menys eficàcia i més efectes secundaris.

Per iniciar un tractament és fonamental haver fet un diagnòstic mèdic precís, que no es basi només en valoracions indirectes mitjançant qüestionaris d'opinió per a pares i mestres. No oblidem que encara es llegeixen a la premsa (alguna d'autoritzada, com la revista oficial de l'Associació Espanyola de Pediatria) comentaris epidemiològics que indiquen que la prevalença del TDAH és del 15% de la població, greu error

que ha fet que alguns països, els Estats Units per exemple, tinguessin sota tractament amb psicoestimulants un percentatge excessiu d'infants i adolescents que són en realitat falsos positius.

Un cop iniciat el tractament, cal fer-ne un seguiment adequat, controlant pes, talla, pressió arterial i freqüència cardíaca. No és obligatori fer una anàlisi sanguínia, però sí que és aconsellable un estudi cardiològic complet que descarti la presència de patologia cardíaca (l'Acadèmia Americana de Cardiologia Pediàtrica recomana fer un electrocardiograma i un ecocardiograma).

La durada del tractament depèn de cada pacient. Es poden practicar proves de suspensió, encara que no abans de l'any. Es pot fer baixant la dosi a la meitat durant una setmana i valorant l'evolució sense medicació, amb opinió escolar sense coneixement de causa, les dues setmanes següents. No obstant això, són tractaments de llarga durada, i són molt poc freqüents els pacients que poden retirar la medicació en els primers anys de tractament.

Els psicoestimulants són medicaments que s'han d'administrar diàriament, sense suspendre els festius, com es feia abans en una època amb menys coneixement dels efectes secundaris (el TDAH és un trastorn que afecta la vida, no sols l'escola).

Els efectes secundaris més freqüents són la disminució de la gana i l'insomni. Les publicacions actuals⁴⁴⁻⁴⁵ confirmen que el metilfenidat no disminueix la talla de manera clínicament significativa.

Altres efectes secundaris són: insomni, ansietat, inquietud, nerviosisme, cefalees, estereotípies motores, tics, increment de la freqüència cardíaca i de la pressió arterial, i són molt més rars les psicosis i la mania induïdes pel fàrmac⁴⁶.

Quan administrem un psicoestimulant hem de comprendre que encara hi ha actituds de desconfiança davant els psicofàrmacs, amb idees falses, creences errònies i prejudicis que impedeixen en molts casos un compliment terapèutic adequat. Els pares pensen que provoquen addicció i dependència, que alteren la personalitat de l'infant o l'adolescent o, per contra, que els psicoestimulants són la solució de tots els seus problemes. És fonamental puntualitzar tots aquests aspectes amb la família, ja que el compliment de la prescripció depèn d'ells. Finalment, no oblidem que són fàrmacs que s'utilitzen en clínica pediàtrica des de fa més de 50 anys.

Atomoxetina

L'atomoxetina, anteriorment anomenada *tomoxetina*, és un inhibidor selectiu de la recaptació de noradrenalina. Investigat inicialment com a antidepressiu, la seva baixa eficàcia va plantejar la recerca d'una altra estratègia terapèutica, de manera que se'n va orientar

l'aplicació fa ja més de deu anys cap al tractament del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat.

El mecanisme d'acció de l'atomoxetina no es coneix en profunditat. Possiblement està relacionat amb la inhibició selectiva de la recaptació de noradrenalina, incrementant l'activitat de la noradrenalina, i el seu rol en equilibrar la regulació de la neurotransmissió noradrenèrgica i dopaminèrgica associada a aquest trastorn segons estudis neurobiològics i farmacològics que donen suport a la hipòtesi que el TDAH és també un trastorn noradrenèrgic en què és essencial aconseguir un equilibri entre l'activitat noradrenèrgica i dopaminèrgica.

Estudis de neuroimatge quantitativs en models animals mostren que l'atomoxetina s'uneix amb més eficàcia a locus associats amb el sistema frontosubcortical, àrees d'alta presència de neurones noradrenèrgiques que controlen l'atenció i la conducta motora.

L'atomoxetina es pot utilitzar a partir dels sis anys d'edat. Els efectes secundaris, tot i que poc freqüents, són: mal de cap, mal de panxa, disminució de la gana, mareigs i vòmits. És important controlar la pressió arterial i la freqüència cardíaca, ja que en pot provocar un increment significatiu, tot i que en estudis de seguiment aquests valors tornen a la normalitat en retirar el tractament; així mateix, l'atomoxetina no altera l'interval QT de l'ECG.

L'atomoxetina en infants i adolescents s'administra mitjançant una dosi inicial de 0,5 mg/kg/dia durant un mínim de set dies fins arribar a una dosi total d'1,2 mg/kg/dia, i se'n pot administrar una dosi diària total pel matí o repartida en dues dosis cada dotze hores, ja que no provoca insomni. És aconsellable no superar una dosi total de 100 mg/dia. Cal tenir present que la resposta terapèutica s'inicia a partir de les tres o quatre setmanes (Taula III).

En resum, l'atomoxetina és un inhibidor selectiu de la recaptació de noradrenalina que ha estat aprovat per la Food and Drug Administration per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat que ha demostrat eficàcia en assaigs clínics de curta durada en infants i adolescents.

TAULA III

Dosificació de l'atomoxetina

| |
|---|
| - Pacients amb menys de 70 kg 0,5 mg/kg/dia (7 primers dies) 1,2 mg/kg/dia, dosi de manteniment |
| - Pacients amb més de 70 kg 40 mg/dia (7 primers dies) 80 mg/dia, dosi de manteniment Administrat en dosi única al matí (es pot administrar cada 12 h) Nom comercial: Strattera® Presentació: càpsules s.r. de 10,18, 25, 40 i 60 mg |

Altres fàrmacs utilitzats amb TDAH

Encara que no tenen indicació aprovada per a TDAH a Catalunya i Espanya, poden ser utilitzats sobre la base de la seva disponibilitat per a situacions especials els fàrmacs següents:

- Agents adrenèrgics: clonidina
- Antidepressius: antidepressius tricíclics
 - reboxetina
 - bupropió
 - venlafaxina
 - IMAO
- Agents dopaminèrgics: modafinil

Finalment, és important comentar que en les futures revisions DSM es plantejarà que els diversos subtipus del TDAH s'identifiquin també amb variables clíniques que responguin a tractaments psicofarmacològics específics⁴⁷⁻⁴⁸.

Bibliografia

1. Clemens SD, Peters E. Minimal brain dysfunctions in the school age child. *Arch Gen Psychiatry* 1962; 6: 185-197.
2. Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity. The etiological role of genes, family relationship and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 691-709.
3. Mardomingo MJ. *Psiquiatria para padres y educadores*. Madrid: Narcea, 2002.
4. Barkley Russell A. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Handbook for diagnosis and treatment*. Nova York: Guilford, 2005.
5. Douglas V. Stop, look and listen: the problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci* 1972; 4: 259-82.
6. Sonuga-Barker, EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity Disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1.231-1.238.
7. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Various anatomic brain abnormalities have been reported for attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD). *Jama* 2002; 208: 1.740-1.748.
8. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 433-444.
9. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 332-337.
10. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Metaanalysis of structural imaging findings in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1.361-1.369.
11. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19.649-19.654.
12. Shaw P, Lalonde F, Lepage C, Rabin C, Eckstrand K, Sharp W, et al. Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 888-896.
13. Fransson P, Marrelec G. The precuneus / posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 2008; 42: 1.178-1.184.
14. Rutter M. *Genes and behavior*. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
15. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Metaanalysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1.052-1.057.
16. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2.276-2.284.

17. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1.313-1.323.
18. Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren MC, Verpillat P, Ades J, Gorwood P. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 53-59.
19. Cheuk DK, Wong V. Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* 2006; 36: 651-659.
20. Artigas-Pallarés J, Capdevila-Brophy C, Obiols-Llandrich JE. Tiempo cognitivo lento: ¿síntomas del trastorno de déficit de atención/hiperactividad predominantemente desatento o una nueva entidad clínica? *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl. 2): S127-S134.
21. Barkley RA. Advances in the diagnosis and subtyping of attention deficit Hyperactivity Disorder: what may lie ahead for DSM-V. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl. 2): S101-S106.
22. Conners CK, Barkley RA. Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 809-815.
23. Achenbach TM, Edelbrock CS. Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile. Burlington, VT: University Associates in Psychiatry, 1985.
24. Ezpeleta L, de la Osa N, Doménech JM, Navarro JB, Losilla JM. Fiabilidad test-retest de la adaptación española de la Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA-R). *Psicothema*, 1997; 9: 529-539.
25. Puig-Antich J, Chambers W. The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for Schoolage Children (Kiddie SADS). New York State Psychiatric Institute and Yale University School of Medicine, 1978.
26. Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A, Schnack HG et al. Differential effects of DRD4 i DAT 1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit Hyperactivity Disorder, their unaffected siblings, and Centrals. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 678-685.
27. 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-S41.
28. 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-S52.
29. Hoffman EJ, State MW. Progress in Cytogenetics: Implications for Child Psychopathology. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 2010; 49: 736-750.
30. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Lancet* 2005; 366 (9481): 237-248.
31. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity Disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1.273-1.284.
32. Castellanos FX, Acosta M. Neuroanatomía del Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38: 131-136.
33. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, et al. Global and regional grey matter reductions in ADHD: a Voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005; 389: 88-93.
34. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psicol Rev* 2006; 26: 433-444.
35. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit / hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 332-337.
36. 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-S49.
37. Bush G. Neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder: can new imaging findings be integrated in clinical practice? *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am* 2008; 17: 385-404.
38. Miller KJ, Castellanos FX. Management of attention deficit / Hyperactivity disorders. *Pediatr Rev* 1998; 19: 373-384.
39. Green M, Wong M, Atkins D, Taylor J, Feinleib M. Diagnosis of attention deficit / Hyperactivity Disorder. Technical review. No 3. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
40. Rodríguez-Salinas I, Navas M, González P, Fominaya S, Duelo M. La escuela y el trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH). *Rev Pediatría Aten Primaria* 2006; 8 Supl. 4: 175-198.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist, 2009.
42. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476-495.
43. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 894-921.
44. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, et al. Does prolonging therapy with a long-acting Stimulant suppress growth in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 527-537.
45. Pliszka SR, Crismó M L, Hughes C, et al. The Texas children's medication algorithm project: Revision of the algorithm for Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 642-657.
46. Wolraich ML, McGuinn L, Doffing M. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety considerations. *Drug Saf* 2007; 30: 17-26.
47. Martin A, Volkmar FR, Lewis MB. Child and Adolescent Psychiatry. Londres: Lippincot. Williams & Wilkins, 2007.
48. Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J (ed). Pediatric Psychopharmacology. Principles and Practice. Nova York: Oxford University Press, 2010.