

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Actualidades diagnósticas y terapéuticas

Dra. Matilde Ruiz-García¹, Dr. Juvenal Gutiérrez-Moctezuma², Dr. Saúl Garza-Morales³,
Dr. Francisco de la Peña-Olvera⁴

¹Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, ²Servicio de Neurología, Centro Médico 20 de Noviembre, ISSSTE, ³Departamento de Neurología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, ⁴Clínica del Adolescente, Instituto Nacional de Psiquiatría RFM, México, D. F., México.

Resumen

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad es la entidad más frecuente en la consulta pediátrica neuropsiquiátrica. Numerosos estudios sustentan el origen biológico de esta enfermedad. Es un padecimiento crónico que se caracteriza por una tríada de síntomas consistente en inatención, hiperactividad e impulsividad, que afectan el funcionamiento académico, social y laboral de quien lo padece. El diagnóstico se establece de forma clínica; existe una elevada comorbilidad con otras psicopatologías. El abordaje terapéutico debe contemplar tanto la intervención farmacológica como la estrategia principal, siendo los estimulantes la primera línea de elección. Las intervenciones psicosociales son complementarias.

Palabras clave. Trastorno por déficit de atención; diagnóstico; tratamiento.

Solicitud de sobretiros: Dr. Francisco de la Peña, Av. México-Xochimilco 101, Tlalpan, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 09-09-2004.

Fecha de aprobación: 08-12-2004.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) surge como un problema de salud pública mundial en el siglo XX; afecta de 4 a 12% de los escolares, por lo que se calcula que en México existen al menos 1 500 000 niños con TDAH.¹

Este trastorno es el padecimiento neuropsiquiátrico más frecuente en niños y es el primer motivo de consulta en centros de atención psiquiátrica. Es una entidad de presentación mundial, poliétnica que afecta a ambos géneros, aunque es tres a cuatro veces más comúnmente diagnosticada en los hombres. Las manifestaciones clínicas están presentes en forma continua aunque variable, es la causa más común de bajo rendimiento escolar y produce frecuentemente problemas sociales, familiares e inestabilidad laboral. Los síntomas de TDAH persisten en la adolescencia y adultez en alrededor de 60% de los pacientes.¹⁻³

Bases biológicas del TDAH

La evidencia científica actual, recopilada a través de estudios neuroquímicos, morfométricos, genéticos y de neuroimágenes apoya un claro sustento biológico en su etiología, en donde los factores ambientales pueden jugar un papel importante en algunos casos.

Las bases biológicas se pueden agrupar en: genéticas, alteraciones de la estructura frontoestriada y las obtenidas de imágenes cerebrales.

Genéticas

La biología molecular ha jugado un papel muy importante en el estudio de los genes candidatos que están relacionados con la fisiología de las catecolaminas (dopamina y noradrenalina), con la transmisión y la regulación sináptica de circuitos específicos. La selección de éstos se basa en las observaciones clínicas tales como la actividad de los estimulantes y reconocimiento de las deficiencias conductuales, cognitivas y ejecutivas características del TDAH que se relacionan con el funcionamiento de la corteza prefrontal y los circuitos frontoestriados,⁴ además de estudios de liga-

miento y de gemelos. Los estudios genéticos del TDAH han reportado una heredabilidad de 0.78, sin que los mecanismos genéticos específicos estén definidos. Se han identificado al menos dos genes dopaminérgicos asociados a este trastorno: el gen transportador de dopamina (DAT) y el gen receptor de dopamina (DRD4), además de un transportador (DAT) y la proteína 25 asociada a sinaptina (SNAP 25) que favorece la liberación del neurotransmisor. También se han involucrado los genes reguladores de la noradrenalina y de la nicotina, debido a que gemelos con este trastorno comparten una forma del receptor alfa de acetilcolina-nicotínica. Otros genes en evaluación son los hallados en varios grupos de hermanos como los que se encuentran en los cromosomas 16p13 y el 17p11. Se considera que múltiples genes pueden estar implicados aún en el mismo individuo: el HLA en el cromosoma 6, el gen transportador de dopamina en el cromosoma 5, el gen receptor de dopamina D4 en el cromosoma 11, entre otros.⁴

Alteración estructural frontoestriada

La evaluación de ratas recién nacidas con depleción inducida de dopamina produce hiperactividad, la cual disminuye con la administración de estimulantes y con el inicio de la pubertad,^{5,6} mientras que la privación de noradrenalina se relaciona con deficiencias en el aprendizaje sin hiperactividad, esta última se ha utilizado como modelo de la variante inatenta de TDAH,⁷ la deficiencia de serotonina se ha relacionado con impulsividad y agresividad.⁸ También los pacientes que han sufrido lesión o traumatismo en la región prefrontal son anormalmente inatentos, perseverantes y muestran dificultad en controlar su impulsividad y en la conducta instintiva, y en ellos se pueden identificar tres grupos de síntomas o síndromes del lóbulo frontal dependientes de la topografía de la lesión que los origina: dorsolateral, medial/cingulada y orbitaria.⁹ En la lesión de la corteza prefrontal dorsolateral los pacientes se muestran desinteresados, faltos de espontaneidad, con poca reactividad hacia eventos y personas y parecen no tener motivación, la memoria para hechos recientes y la capa-

cidad para planear es inadecuada. La lesión de la corteza prefrontal medial produce un trastorno para actuar y motivarse más evidente que el de la lesión de la porción dorsolateral. Todos los trastornos de integración son atribuidos a la inatención y falta de interés. La apatía y falta de espontaneidad son los componentes afectivos dominantes. La lesión de la corteza pre-frontal orbitaria difiere de las anteriores, en que los pacientes tienen un trastorno de atención y son incapaces de inhibir la interferencia de estímulos externos; estos sujetos muestran hiperactividad, no pueden inhibir acciones espontáneas y estímulos externos, son lábiles e impredecibles.⁹

Estudios de neuroimagen

La resonancia magnética (RM) ha demostrado disminución no significativa del volumen de la corteza frontal derecha, de la parte anterior del cuerpo calloso, cerebelo y la cabeza izquierda del núcleo caudado, así como pérdida de alrededor de 5% del volumen cerebral en niños que padecen TDAH.¹⁰⁻¹² Los estudios con imágenes funcionales como las de flujo cerebral por tomografía de fotón único (SPECT) sugieren alteraciones frontales y del estriado.^{13,14} Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) han mostrado una reducción en el metabolismo de la glucosa en el estriado, el lóbulo frontal y regiones somatosensitivas y occipitales.¹⁵

Factores ambientales

Éstos tienen la capacidad de amplificar, contener o perpetuar el padecimiento. Los más estudiados son la adversidad social (pobreza, psicopatología en los padres), así como el consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo, la prematuridad y el daño cerebral perinatal.¹⁵⁻¹⁷

Diagnóstico

El diagnóstico y tratamiento del TDAH constituye un gran reto, tanto por su importancia epidemiológica como porque implica la necesidad de crear programas interdisciplinarios de difusión, capacitación, intervención educativa, médica, familiar y pedagógica que representan un gran costo económico. El

diagnóstico del TDAH se realiza con bases clínicas según los criterios vigentes emitidos por el DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición) o el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, décima edición), ya que al momento no existen pruebas de gabinete o laboratorio que confirmen o descarten esta entidad. El TDAH se caracteriza por un patrón persistente de inatención, impulsividad o hiperactividad que se presenta por al menos seis meses en forma más frecuente y grave de lo que se observa en niños de sexo y edad similar. Esta conducta debe tener un impacto negativo en el funcionamiento del individuo en al menos dos ambientes diferentes (escuela, casa, amigos, etc.). Algunos de los síntomas deben presentarse antes de los siete años de edad y no ser explicados por disfunción sensorial (hipoacusia, trastornos visuales, etc.), enfermedades médicas (cardiopatías, malformaciones cerebrales, anemia ferropénica, etc.), consumo de fármacos o enfermedades psiquiátricas diferentes.^{2,3,16}

La *inatención* es la incapacidad (acorde a su edad) que tiene un individuo para concentrarse por periodos suficientes que le permitan terminar una actividad que requiera de un esfuerzo mental sostenido o lograr el aprendizaje. Se considera la inatención como significativa cuando el paciente tiene seis o más de los síntomas referidos en el cuadro 1. Este conjunto de síntomas tiene impacto determinante en el rendimiento académico de los pacientes, lo que genera frecuentemente falla académica o laboral y ansiedad en los individuos.

La *hiperactividad* se define como la actividad motora exagerada que parece conducir a un fin sin que éste se alcance. Los pacientes tienen dificultad para mantenerse quietos y cambian frecuentemente de posición, brincan, trepan o mueven persistentemente las manos y los pies. La *impulsividad* implica la dificultad que tienen los pacientes para lograr el autocontrol que les permita respetar el espacio y las actividades de los que lo rodean. Para considerar que la hiperactividad y/o la impulsividad son significativas, el paciente debe tener al menos seis de los siguientes síntomas del cuadro 2.

Considerando la expresión de las manifestacio-

Cuadro 1. Síntomas de inatención

1. No pone atención a los detalles o comete errores evidentes al momento de realizar tareas o actividades cotidianas
2. Tiene dificultades para mantener su atención y terminar juegos o tareas asignadas
3. Parece no escuchar lo que se le dice
4. Tiene olvidos frecuentes, pierde útiles, ropa, no entrega la tarea o los trabajos
5. No logra seguir instrucciones complejas o terminar actividades; tiene dificultad para iniciar aquellas poco interesantes o de alto grado de dificultad
6. Tiene dificultad para organizar o sistematizar el trabajo
7. Se distrae fácilmente a estímulos irrelevantes a veces producidos por él mismo
8. Evita tareas que requieren un esfuerzo mental

Cuadro 2. Síntomas de impulsividad e hiperactividad

1. Está inquieto, mueve constantemente las manos o los pies mientras está sentado
2. Se levanta de su asiento continuamente y no puede permanecer sentado en situaciones donde se espera que lo haga (en el salón de clases, en el cine, cuando come etc.)
3. Corre, trepa, brinca en situaciones que no corresponde
4. Muestra dificultades al jugar o compartir sus juguetes (impone reglas, siempre desea ganar)
5. Actúa como si tuviera un motor en marcha
6. Habla demasiado, hace comentarios que no tienen relación con las actividades
7. Se anticipa, contesta y actúa antes de que se termine la pregunta, siempre tiene una respuesta aún sin que ésta tenga una relación
8. Tiene dificultades para esperar el turno
9. Interrumpe continuamente las conversaciones, el juego o las actividades de otros

nes el TDAH puede ser: leve, moderado o severo. Según la predominancia de síntomas se han descrito tres variedades clínicas que son:

Variedad mixta o combinada: es la forma más frecuente y representa 60% de los pacientes; la severidad de los síntomas de inatención, impulsividad e hiperactividad es similar y condiciona que estos pacientes tengan dificultades severas y tempranas.

Variedad predominantemente hiperactivo-impulsivo: es la menos común y posiblemente representa sólo el extremo severo del TDAH mixto. Los síntomas condicionan importante disrupción en los ámbitos social, familiar y escolar.

Variedad inatenta: representa 15 a 25%; es probablemente la variedad más común en mujeres, frecuentemente es subdiagnosticada ya que lo que predomina es la falla escolar en el contexto de un paciente que no presenta problemas del comporta-

miento ni hiperactividad.³

El diagnóstico del TDAH es completamente clínico y basta con conocer de forma detallada la historia familiar y personal del paciente, además de un examen físico y escalas validadas con maestros y padres para establecer con certeza el diagnóstico e iniciar un tratamiento; sin embargo, el uso racional de estudios de extensión neurofisiológicos o de imagen debe estar estrictamente relacionado con cada caso en particular; y estar fuera del contexto científico la utilización rutinaria para su diagnóstico o evolución.

Comorbilidad en TDAH

Cerca de 65% de los pacientes con TDAH tienen un trastorno comórbido o asociado al momento de establecer el diagnóstico, lo cual resalta la necesidad de realizar una valoración integral e individual

en cada paciente. Las principales entidades asociadas son los trastornos específicos del aprendizaje, el trastorno oposicionista desafiante, el trastorno de conducta, los trastornos de ansiedad, la depresión y los trastornos bipolares.^{1,17} Una proporción mayor de 50% muestra trastornos de la coordinación ojo-mano que explicarán dificultades en el proceso de la lecto-escritura, quedando por definir si es una comorbilidad.¹⁹

Tratamiento

El tratamiento médico del TDAH debe ser implementado por pediatras capacitados en el padecimiento, así como por neuropediatras, psiquiatras y paidopsiquiatras. La evidencia médica actual establece que el tratamiento médico para este padecimiento debe ser multimodal: farmacológico y psicosocial. El iniciar con uno, otro o ambos, dependerá de una evaluación integral y particular de cada caso.

El balance general de más de 40 años del uso de fármacos en personas con este trastorno, permite asegurar que son eficientes en el control de los síntomas principales del TDAH en al menos 75% de los casos, logrando mejorar la calidad de vida y disminuyen los riesgos de fracaso y abandono escolar, retardan el contacto con tabaco en adolescentes y reducen el consumo de drogas.^{18,19} El tratamiento farmacológico no suele producir efectos colaterales graves ni afectan la salud a largo plazo de quienes lo toman.

Tratamiento farmacológico

Los algoritmos internacionales y nacionales (promovidos por la Academia Mexicana de Pediatría) vigentes al 2004 establecen que la primera opción de tratamiento para los niños, adolescentes y adultos portadores de TDAH sin comorbilidades son los medicamentos estimulantes. En México se tiene disponible el metilfenidato (MFD) en dos presentaciones, el de acción inmediata y el de liberación prolongada o sistema OROS; en Estados Unidos de América (EUA) existen 14 variedades en la presentación para los estimulantes, además del MFD

en EUA se comercializan las anfetaminas, las combinaciones de anfetaminas e isómeros del MFD. La dosis terapéutica para el MFD fluctúa de 0.3 a 0.6 mg/kg/día y no se recomienda administrar más de 35 mg/día en niños con peso igual o menor de 25 kg o más de 60 mg/día en menores de 13 años. Algunos investigadores proponen que deben alcanzarse dosis hasta de 1 mg/kg/día para probar la efectividad en cada paciente, el MFD de acción inmediata funciona mejor cuando se toma en tres dosis al día, en virtud de la vida media corta (≤ 4 horas). Con el fin de evitar la taquifilaxia asociada al MFD, debe administrarse en dosis ascendentes durante el día (vgr 30 mg/día, se recomiendan dar en tabletas de 10 mg: media tableta a las 7:30 horas, una a las 11 horas y una y media a las 15 horas). Algunas evidencias nuevas señalan que hasta 90% de los adolescentes y de los adultos con TDAH en tratamiento con MFD de acción prolongada mejoran con dosis iguales o mayores a 36 mg/día y hasta 50% de los adolescentes y adultos necesitan dosis iguales o mayores de 54 mg/día para disminuir los síntomas. Algunos clínicos recomiendan suspender el MFD los fines de semana o vacaciones, con el objetivo de evitar efectos adversos en el peso y la talla; sin embargo, esta estrategia no genera diferencias significativas en peso o talla entre quienes continúan y entre quienes suspenden por temporadas el MFD, y los que lo suspenden tienen más problemas de relación social y familiar, por lo que es recomendable tomarse de forma continua. Los efectos colaterales más frecuentes que provoca el MFD son: hiporexia, insomnio, cefalea y dolor abdominal; el médico, el paciente y la familia deben evaluar el máximo beneficio clínico sobre el mínimo de efectos colaterales y ajustar la dosis. Las investigaciones prospectivas hasta de 10 años de seguimiento en niños y adolescentes con TDAH que han tomado MFD contra niños y adolescentes con TDAH que no han tomado MFD demuestran que quienes toman el medicamento tienen menos riesgo de consumir drogas que aquellos que no lo toman, lo que pareciera paradójico para aquellos profesionales sin experiencia en el

tema. Los algoritmos recomiendan evaluar la respuesta al tratamiento con cada dosis de estimulantes en una o dos semanas. Si un primer estimulante no funciona, se recomienda el cambio a un segundo estimulante. En México la única opción es el MFD en dos presentaciones por lo que el paso de una a la otra es la única posibilidad aplicable. Aproximadamente 30% de los pacientes con TDAH no toleran o no responden a los estimulantes. Una vez descartada la efectividad de estos medicamentos, habiendo sido usados en tiempo y dosis adecuadas, se recomienda el uso de medicamentos no estimulantes.¹⁸⁻²³

Los medicamentos no estimulantes incluyen a un grupo amplio, entre los que se encuentran: los anti-depresivos tricíclicos (ADT), los agonistas alfa adrenérgicos, los inhibidores de la recaptura de noradrenalina (IRNA) y otros como los estimulantes del alerta (modafinil). En el caso de los ADT, la imipramina es el prototipo, fueron medicamentos utilizados en el pasado y han dejado de ser una alternativa de primera o segunda línea por los efectos colaterales y los riesgos potenciales para desarrollar alteraciones del ritmo y la función cardíaca; sin embargo, la imipramina tiene aplicación cuando existe comorbilidad con enuresis o ansiedad. Antes de utilizar un ADT debe realizarse un electrocardiograma basal o cuando se incrementa la dosis (está disponible en presentaciones de 10 hasta 75 mg). Los agonistas alfa adrenérgicos como la clonidina y la guanfacina, esta última no disponible en México, han sido utilizados de forma más común en preescolares a razón de 0.1 a 0.3 mg/día; sin embargo, el efecto colateral más severo es la somnolencia, lo que obliga frecuentemente a su administración nocturna. Actualmente el uso de los IRNA como la atomoxetina en dosis de 1.2 a 1.8 mg/kg/día, el bupropión (anfebutamona) en dosis de 150 a 300 mg/día, la reboxetina en dosis de 4 a 8 mg/día son opciones de segunda línea; aunque han ganado adeptos a su utilización por la capacidad de venderse sin receta lo que resulta atractivo para quienes se rehúsan al uso de estimulantes. La enlafaxina, que es un inhibidor tanto de noradrenalina como de serotoni-

na, y en menor medida de dopamina, ha demostrado también poder disminuir los síntomas del TDAH con dosis de 75 a 150 mg/día; estos fármacos han sido utilizados en investigaciones con pacientes que tienen TDAH comórbido con depresión, ansiedad, tic, trastornos de conducta y consumo de sustancias.^{20,21}

La atomoxetina es un nuevo fármaco que se ha utilizado también como tratamiento de primera línea en algunas investigaciones, está disponible en presentaciones de cápsulas de 10, 18, 25, 40 y 60 mg, puede administrarse en una o en dos tomas diarias, matutina o nocturna de forma progresiva durante las primeras tres a cuatro semanas. La magnitud del efecto de la atomoxetina es menor si se compara con los estimulantes (0.75 vs 0.85); sin embargo, parece ser particularmente útil en paciente con TDAH comórbidos con tic o síntomas ansiosos y cuando no es necesario un efecto inmediato, puesto que su eficacia la podremos evaluar hasta después de cuatro semanas de administración. Sus efectos indeseables incluyen: náusea, hiporexia y algunos pacientes reportan hipersomnia, habitualmente leves y no duraderas.^{20,22}

Tanto los estimulantes como la atomoxetina se han evaluado en el largo plazo (dos años) y han demostrado ser seguros en tratamientos prolongados.^{20,21}

Tratamientos psicosociales

La intervención psicosocial será complementaria al tratamiento farmacológico. Se han utilizado diversos abordajes de tipo cognoscitivo-conductual, individual y grupal con éxito; así como intervenciones interpersonales y familiares. Es muy importante intervenir tanto al paciente como a los padres y maestros acerca del trastorno y ofrecer estrategias de afrontamiento para los síntomas, *vgr.* horarios, programación de las actividades no escolares, organización dirigida, supervisión de estudio, etc. El paciente puede recibir apoyo psicopedagógico o asesorías educativas cuando así se requiera.²¹ Solo una minoría de los pacientes con problemas conductuales o educativos graves requerirán de educación especial.

Conclusiones

El TDAH representa un problema de salud pública, existe evidencia de su origen biológico y de la influencia de diversos elementos ambientales. El diagnóstico se realiza con base clínica y el manejo requiere de la participación conjunta de médicos, padres, terapeutas y maestros. El tratamiento del

TDAH es multimodal, la necesidad de la intervención medicamentosa es indispensable y la intervención psicosocial es complementaria. Los fármacos de primera línea son los estimulantes como el MFD, la atomoxetina es un medicamento no estimulante y puede ser considerada un fármaco de segunda línea en el TDAH sin comorbilidad o de primera línea si coexiste con tic o trastornos ansiosos.

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTICS CURRENTS

Attention deficit hyperactivity disorder it is the most frequent causes of pediatric neuro psychiatric consultation. Numerous studies sustain the biological origin of this illness. It is a chronic suffering that is characterized by a consistent triad of symptoms in attention deficit, hyperactivity and impulsiveness that affect the academic, social and physical activities of those who suffer it. The diagnosis is clinical and there is strong comorbidity with other psychiatric disorders. The main therapeutic approach is with the stimulants the first line drugs. The psychosocial intervention is complementary.

Key words. Attention deficit disorder; diagnosis; treatment.

Referencias

1. Morgan A. Attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am.* 1999; 46: 5.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder. Clinical practice guidelines: Diagnosis and evaluation of the child with attention deficit /hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2000; 105: 1158-70.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder (DSM-IV-TR). Washington: American Psychiatric Association; 2000.
4. Ogdie MN. A genome wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended simple: suggestive linkage 17p11. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1268-79.
5. Shaywitz BA, Kopper JH, Yager RD, Gordon JW. Paradoxical response to amphetamine in developing rats treated with 6-hydroxydopamine. *Nature.* 1976; 261 (5556): 153-5.
6. Shaywitz BA, Yager RD, Kopper JH. Selective dopamine depletion in developing rats: an experimental model of minimal brain dysfunction. *Science.* 1976; 191 (4224): 305-8.
7. Shaywitz BA, Teicher MH, Cohen DJ, Anderson GM, Young JG, Levitt P. Dopaminergic but not noradrenergic mediation of hyperactivity and performance deficits in the developing rat pup. *Psychopharm.* 1984; 82: 73-7.
8. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper T B, et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behaviour. *Arch Gen Psych.* 1989; 46: 587-99.
9. Fuster JM. Cognitive functions in the frontal lobes. En: *The human frontal lobes.* New York, N.Y.: The Guilford Press; 1999. p. 187-95.
10. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopulus D, Lyytinen H. *Corpus callosum* morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Dis.* 1991; 24: 141-6.
11. Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopulus D, Marshall R, Gonzalez JJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol.* 1993; 8: 339-47.

12. Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatr.* 1994; 151: 1791-6.
13. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Bornr H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol.* 1989; 46: 48-57.
14. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet.* 1990; 335: 8-11.
15. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1361-6.
16. Stein MA, Baren M. Welcome progress in the diagnosis and treatment of ADHD in adolescence. *Contemp Pediatr.* 2003; 20: 83-110.
17. Jensen P. ADHD comorbidity and treatment outcome in MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr.* 2001; 4: 134-57.
18. Biederman J. Pharmacotherapy for ADHD decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow up of youths with and without ADHD. *J Clin Psychiatr.* 2003; 64 (Suppl 11): 3-8.
19. Connor D. Correlates of comorbid psychopathology in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003; 42: 193-8.
20. McClellan J. Evidence based treatments in child and adolescent psychiatry: an inventory. *Am Acad Child Adolesc Psychiatr.* 2003; 42: 1388-400.
21. Multitreatment Approach Cooperative Group: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow Up: 24 month outcomes of Treatment Strategies for ADHD. *Pediatrics.* 2004; 113: 754-61.
22. Kelsey DK. Once daily atomoxetine treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2004; 114: 1-8.
23. Kutcher S, Aman M, Brooks S. International Consensus Statement on ADHD and disruptive behavior disorders: Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14: 11-28.