

# ALGORITMO DEL TRATAMIENTO PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Rosa Elena Ulloa\*, Eduardo Arroyo\*, José Manuel Ávila\*, José Antonio Cárdenas\*, Eduardo Cruz\*, Daniel Gómez\*, Félix Higuera\*, Federico Rivera\*, Gabriela Santos\*, Víctor Velásquez\*, Francisco de la Peña\*\*

## SUMMARY

The diagnostic criteria for the Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) have been changing according to international classifications. It is currently included in the ICD-10 as an hyperkinetic disorder and in the DSM-IV as a disorder having its onset during childhood and adolescence. The reported prevalence for ADHD is between 3% and 6%; up to 60% of the patients remain symptomatic through adolescence and adulthood. Population-based surveys of physicians who treat children and adolescents reveal that the rate and the proportion of office visits associated with ADHD are high and have increased over the past decade. This fact points to the need of elaborating clinical guidelines for the treatment of this disorder.

Evidence from controlled clinical trials confirms the superiority of medication management for ADHD over behavioral therapy and the combination of medication and behavioral treatment. Stimulants are the most studied drugs for ADHD and constitute the first treatment of choice. Methylphenidate (MPH) is the only stimulant available in Mexico. Its mechanism of action is based on the blocking of the dopamine reuptake, which increases the availability of this neurotransmitter in the synaptic cleft. Based on the dopaminergic theories of ADHD, dopamine genes have been the initial candidates for molecular studies regarding response to MPH. Variations of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the dopamine transporter gene (DAT1) have been related with the response to MPH. The short half life of this drug (less than three hours) supports the shift from once-a-day to twice-a-day or thrice-a-day dosing. The Osmotic Release Oral System (OROS) of MPH allows to maintain therapeutic plasmatic doses with once-a-day dose. Its efficacy and tolerability have been shown in clinical trials.

Regarding the long-term effects of MPH, this drug has demonstrated efficacy in a two-year follow-up controlled study. In addition, animal models have shown that the chronic exposure to MPH during developmental periods produces changes in the function of brain dopaminergic cells, as well as changes in behavior. The association between MPH and substance abuse has also been explored. The pharmacokinetic and pharmacodynamic differences

between MPH and cocaine, which also acts by blocking the dopamine transporter, were examined: When administered intravenously, MPH, like cocaine, has a reinforcing effects at doses that exceed a 60% dopamine transporter blockade threshold. When administered orally at clinical doses, the pharmacological effects of MPH also exceed this threshold, but reinforcing effects rarely occur. So, the pharmacokinetic properties of MPH in brain differ for oral and intravenous routes of administration, suggesting that the oral administration of MPH mimics the tonic dopamine cell firing, which may be a critical factor associated with clinical effects. In addition, therapeutic doses of MPH do not act at the *nucleus accumbens*, a brain structure highly associated with reinforcing. These data suggest that oral administration of MPH does not lead to abuse. Follow-up studies have also shown that stimulant therapy is not associated with increased risk of substance abuse.

Since 30% of the patients do not respond to stimulant treatment, the efficacy and safety of other drugs have been evaluated. Among them, tricyclic antidepressants (TCAs) are considered a good choice for the management of ADHD and conduct disorders. Their half life is longer than that of MPH, which allows a once-a-day or twice-a-day dosing. It has also been described that TCAs are effective for the treatment of comorbid tics. The main disadvantage of these drugs is their effect on cardiac conduction, which has been associated with sudden death.

Bupropion is another antidepressant having an effect on dopamine activity. It has shown efficacy for the treatment of ADHD in children, adolescents, and adults, particularly in patients with nicotine dependence, patients with comorbid conduct disorder, or depression. Bupropion is available in a extended-release, once-daily formulation (XL). The main side effects of this antidepressant are the increased risk of seizure development, rash and mild elevation of blood pressure. This drug is not recommended for the treatment of patients with comorbid eating disorders.

Venlafaxine (a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor) and reboxetine (a norepinephrine reuptake inhibitor) are recently introduced antidepressants which have shown efficacy in open label trials on patients with and without comorbid depressive disorder.

\*Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N Navarro, San Buenaventura 86, Belisario Domínguez, Tlalpan, 14080, México D.F.

\*\* Clínica de Adolescentes, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Recibido primera versión: 16 de mayo de 2005. Segunda versión: 20 de julio de 2005. Aceptado: 8 de agosto de 2005.

Atomoxetine is another non-stimulant medication; its main mechanism of action is the inhibition or the reuptake of norepinephrine. Several clinical trials have shown its efficacy for the treatment of ADHD in children, adolescents and adults. This drug can also be administered in a single dose; in addition, it has a low potential for cardiotoxicity and a reduction of tic frequency and severity has been reported with its use. It is also recommended for the ADHD comorbid with anxiety or depression. Nausea and decreased appetite are the most common side effects of atomoxetine.

Modafinil is another non-stimulant drug which was initially described for the treatment of narcolepsy. This drug increases the dopamine and norepinephrine activity through its direct effect on glutamate and GABA, among other neuromodulators.

Some clinical trials have shown its superiority over placebo on ADHD symptoms. The main side effects of modafinil are gastrointestinal distress and insomnia.

Clonidine and risperidone are drugs considered as second treatment of choice or adjunctive treatments for patients with comorbidity.

Although medication is the first treatment of choice, patients often get benefits from psychosocial interventions, particularly parent training in contingency management methods and classroom applications of contingency management techniques. The value of these measurements lies in the temporary reduction of symptom levels and/or in the reduction of related behavioral and emotional difficulties, such as defiance and conduct problems, depression, low self-esteem, or academic underachievement.

Parents' training focus on general contingency management tactics, such as contingent application of reinforcement or punishment following appropriate/inappropriate behaviors. Reinforcement procedures have typically relied on praise or tokens, while punishment methods have usually been the loss of tokens or time-out from reinforcement. The classroom management include a continuous communication with teachers, in order to maintain them informed about the illness and its treatment, as well as training on contingency management tactics.

The aforementioned information was used in the elaboration of clinical guidelines for the treatment of youngsters with ADHD, either alone or comorbid with internalizing or externalizing disorders. Another guideline for the management of preschool children with ADHD is included. Psychoeducation follows the assessment of the children in each case. The pharmacological treatment recommendations give priority to monotherapy. Stimulants are the first treatment of choice in each guideline. The use of non-stimulant medications as second choice will depend on the age and comorbidity of patients.

**Key words:** Attention deficit hyperactivity disorder, pharmacological treatment, children, adolescents.

## RESUMEN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad se ubica en el CIE-10 dentro de los denominados trastornos hiperkinéticos y en el DSM-IV como parte de los trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia. La prevalencia de este trastorno se ha calculado entre 3 a 6% en la población general, y persiste en la adolescencia y la vida adulta en 60% de los pacientes. Este padecimiento constituye la principal causa de búsqueda de atención

psiquiátrica en la población infantil de nuestro medio, lo cual señala la necesidad de crear protocolos de atención para su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado.

El tratamiento de este trastorno se basa en la administración de medicamentos. El tratamiento farmacológico más estudiado, y que ha demostrado mayor eficacia, es el uso de estimulantes, siendo el metilfenidato el único medicamento de este género disponible en México. Su presentación original como medicamento de liberación inmediata tiene una vida media corta, y requiere ser administrado dos o tres veces al día. Por lo anterior, se diseñó el sistema de liberación osmótica tras la administración vía oral (OROS), que permite mantener dosis plasmáticas terapéuticas tras una sola toma al día. Los estudios a largo plazo han mostrado que el metilfenidato no tiene potencial de abuso y que los pacientes con trastorno por déficit de atención que reciben tratamiento tienen menor riesgo de consumir sustancias que los pacientes no tratados.

Hasta 30% de los pacientes no responde adecuadamente al tratamiento con metilfenidato, por lo que se consideran otros medicamentos como segunda elección. Entre ellos se cuentan los antidepresivos tricíclicos, que han mostrado su utilidad en el manejo de los pacientes con trastorno por déficit de atención y conductas disruptivas. Entre las ventajas de su uso está su mayor vida media, que permite la administración de una a dos dosis por día. La mayor desventaja del uso de estos medicamentos son sus efectos colaterales, en particular la prolongación del intervalo Q-T del electrocardiograma. El bupropión es otro antidepresivo que ha mostrado utilidad en el tratamiento del trastorno por déficit de atención solo y comórbido con trastorno disocial, uso de sustancias y la depresión. Su presentación en forma de liberación prolongada favorece el apego al tratamiento al reducir la necesidad de varias tomas durante el día. Entre los efectos colaterales del bupropión se encuentran la reducción del umbral convulsivo, la erupción cutánea y la elevación leve de la tensión arterial.

Los estimulantes de la alerta constituyen una nueva generación de fármacos y otra opción para el tratamiento del trastorno por déficit de atención; de ellos, la atomoxetina ha mostrado efectividad terapéutica a corto y largo plazo. Entre las ventajas de este fármaco se cuentan la administración en una sola toma, su bajo potencial cardiotóxico y el hecho de que no afecta el crecimiento. Además, se ha reportado una reducción de los tics y de los síntomas ansioso-depresivos comórbidos del trastorno por déficit de atención. Los efectos colaterales reportados más frecuentemente con atomoxetina son la náusea y la disminución del apetito. El modafinil es otro estimulante de la alerta que ha mostrado efecto terapéutico en estudios abiertos y comparativos contra placebo. Sus efectos secundarios más frecuentes son la náusea, el vómito y el insomnio inicial.

Tomando en cuenta la información anterior, un grupo de clínicos se reunió en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro" y elaboró un consenso para la evaluación y el manejo del trastorno por déficit de atención, con el fin de actualizar la información y uniformar los criterios y los tiempos de tratamiento dentro de una institución. De este consenso derivaron cuatro algoritmos para el manejo en preescolares del trastorno sin comorbilidad, comórbido con trastornos internalizados y comórbido con trastornos externalizados.

**Palabras clave:** Trastorno por déficit de atención, tratamiento farmacológico, niños, adolescentes

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) ha sido sujeto de variaciones de acuerdo con los sistemas de clasificaciones diagnósticas operantes. En el momento actual, el trastorno se ubica en la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) (21), dentro de los denominados trastornos hipercinéticos (F90), y en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, en su cuarta edición (DSM-IV) (1), como parte de los trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia.

Se ha calculado que la prevalencia del TDAH es de 3 a 6% en la población general, y sus síntomas persisten hacia la adolescencia y la vida adulta en 60% de los pacientes (28). Este trastorno constituye la principal causa de búsqueda de atención psiquiátrica en la población infantil, y muestra un gran incremento en su diagnóstico en los servicios de salud mental (actualmente, 31%) en nuestro medio. Este incremento señala la necesidad de crear protocolos de atención para poder resolver las necesidades de una parte importante de la población infantil y adolescente de nuestro país.

### Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Las pruebas confirman que el tratamiento de este trastorno es primordialmente farmacológico, pues los ensayos clínicos controlados han revelado que el fármaco tiene por sí solo un efecto superior a la combinación fármaco-psicoterapia, y que este efecto es apreciable en estudios longitudinales (18, 19). El tratamiento farmacológico más estudiado y que ha demostrado mayor eficacia para el TDAH es el uso de estimulantes (6). De éstos, el metilfenidato (MFD) constituye la única opción disponible en México. El mecanismo de acción de esta sal se da primordialmente por medio del bloqueo del transportador de dopamina, lo que incrementa la cantidad de dopamina disponible en el espacio sináptico (23, 28). Algunos estudios han establecido la relación entre los alelos de genes que codifican para receptores dopaminérgicos, como el receptor D4 (DRD4) y el transportador de dopamina (DAT) con la respuesta al metilfenidato (28). El MFD ha sido aprobado por la FDA para usarse en pacientes a partir de los seis años, aunque se ha estudiado en pacientes a partir de los 20 meses de edad. Una de las desventajas del uso del metilfenidato de liberación inmediata es que su vida media es corta (aproximadamente cuatro horas), por lo que requiere ser administrado dos o tres veces al día (35). Por lo anterior, se

diseñó el sistema de liberación osmótica tras la administración vía oral (Osmotic Release Oral System, OROS), que permite mantener dosis plasmáticas terapéuticas tras una sola toma al día (34). Se ha reportado que el sistema OROS es bien tolerado y produce pocos efectos colaterales (34).

### Efectos a largo plazo del metilfenidato

Los efectos a largo plazo del tratamiento con MFD se han investigado en estudios prospectivos que compararon la eficacia del MFD con la de tratamientos psicosociales o placebo; los resultados de estos estudios han mostrado un mantenimiento de la mejoría en los síntomas hasta por dos años (6, 18, 19). No se cuenta con estudios de imagen funcional que evalúen los efectos a largo plazo del MFD. Los estudios realizados en animales de laboratorio indican cambios en la función dopaminérgica y la conducta con el uso prolongado del MFD (37).

En cuanto a la seguridad de la administración a largo plazo del MFD, una de las mayores preocupaciones es su efecto sobre la talla. Se ha mostrado una disminución en el crecimiento de aproximadamente 0.75 centímetros en un plazo de dos años. El uso intermitente del MFD, suspendiéndolo cuando el niño o adolescente no acude a la escuela, permanece como propuesta para estudios futuros (19).

Uno de los temas que han provocado controversia, en particular en el medio no médico, es el potencial adictivo del MFD. Estudios que han empleado la tomografía por emisión de positrones para comparar la farmacocinética y farmacodinamia del MFD contra cocaína (cuyo mecanismo de acción es también por medio del bloqueo de la recaptura de dopamina) han encontrado que el transportador de dopamina tiene mayor afinidad por la cocaína, que ésta llega al SNC con mayor rapidez debido a su vía de administración (36) y que las dosis terapéuticas del MFD no bloquean el DAT en el *nucleus accumbens*, estructura anatómica relacionada con el reforzamiento. También se ha mencionado la importancia del contexto terapéutico contra recreacional en que se administran estos fármacos. Esta evidencia muestra que el MFD no tiene potencial de abuso.

Por otro lado, existen estudios de seguimiento a largo plazo que muestran que los pacientes con TDAH en tratamiento con MFD corren menor riesgo de consumir sustancias que los pacientes no tratados (4, 7). También se ha mencionado el efecto protector indirecto del involucramiento de los padres que buscan tratamiento para sus hijos, y que los pacientes tratados, al mejorar su desempeño y autoestima, disminuyen el riesgo de consumir sustancias (8, 39).

## **Antidepresivos en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

### *Antidepresivos tricíclicos*

Estos agentes, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la recaptura de noradrenalina, han mostrado su utilidad en el manejo de los pacientes con TDAH y conductas disruptivas, mostrando una magnitud del efecto (grado de reducción de los síntomas) de 0.8. Se han aprobado para utilizarse en pacientes a partir de los seis años. Entre las ventajas de su uso está su vida media más larga, administrándose de una a dos dosis por día. Se ha descrito que estos agentes pueden reducir la gravedad de los tics comórbidos al TDAH (25). La mayor desventaja del uso de estos medicamentos son sus efectos colaterales, en particular la prolongación del tiempo de repolarización cardíaca (observable en el intervalo Q-T del electrocardiograma), lo que se ha asociado a muerte súbita.

### *Bupropión*

El mecanismo de acción de este fármaco es por medio de la inhibición de la recaptura de dopamina. El bupropión ha mostrado eficacia en el tratamiento del TDAH en niños a partir de los siete años, adolescentes y adultos. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la dependencia a la nicotina en sujetos mayores de 18 años. También ha demostrado su utilidad en el manejo del TDAH comórbido con trastorno disocial, uso de sustancias y depresión. Este medicamento se encuentra disponible en una presentación de liberación prolongada, lo cual favorece el apego al tratamiento al reducir la necesidad de varias tomas durante el día. Entre los efectos colaterales del bupropión se encuentra la reducción del umbral convulsivo, la erupción cutánea y la elevación leve de la tensión arterial. No debe usarse en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria.

### *Venlafaxina*

La venlafaxina es un antidepresivo inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina. La vida media de la venlafaxina es de aproximadamente cinco horas, por lo que la dosis diaria debe dividirse en dos o tres tomas al día, dependiendo de si se utiliza una presentación de liberación controlada. Este medicamento ha mostrado eficacia en estudios abiertos en pacientes con y sin comorbilidad con depresión a partir de los ocho años. Se ha reportado 50% de respuesta y 25% de abandonos del estudio por causa de sus efectos colaterales (predominantemente incremento en la hiperactividad). Se recomienda también el seguimiento cardiovascular de estos pacientes, pues la venlafaxina puede producir hipertensión diastólica (20, 31). Este medicamento ha sido aprobado para usarse en pacientes con depresión y ansiedad a partir de los 18 años.

### *Reboxetina*

La reboxetina (inhibidor de la recaptura de la noradrenalina) es un antidepresivo de comercialización más reciente; los estudios en farmacocinética han mostrado que puede administrarse en dos tomas diarias y tiene pocas interacciones con otros fármacos. Los efectos colaterales de este medicamento han sido descritos como leves, siendo los más frecuentes problemas gastrointestinales, mareo y sedación. Ha mostrado eficacia en los síntomas del TDAH en estudios abiertos (17, 22, 27), aunque estos hallazgos no se han replicado en estudios doble ciego.

### *Inhibidores de la recaptura de serotonina*

El uso de estos agentes está indicado para el tratamiento de la depresión o ansiedad comórbidas al TDAH, en combinación con estimulantes (14, 33).

## **Estimulantes de la alerta**

### *Atomoxetina*

La atomoxetina actúa por medio de la inhibición de la recaptura de noradrenalina; ha mostrado efectividad a corto y largo plazos en el tratamiento del TDAH en niños a partir de los seis años, adolescentes y adultos (11, 15), aunque la magnitud del efecto demostrada es menor a la del MFD, siendo de 0.75 *versus* 0.85 para el MFD (32). Entre las ventajas de este fármaco se encuentran la posibilidad de administrarlo en una sola toma (2), su bajo potencial cardiotóxico y el hecho de que no afecta el crecimiento. Además se ha reportado una reducción de los tics y de los síntomas ansioso-depresivos cuando hay comorbilidad con TDAH, así como una mejoría en la calidad de vida de los pacientes (24). Entre los efectos colaterales reportados con más frecuencia están los gastrointestinales, como náusea y disminución del apetito (38).

### *Modafinil*

El modafinil ha sido aprobado como estimulante de la alerta en adolescentes y adultos con narcolepsia. Incrementa los niveles extracelulares de dopamina, noradrenalina y serotonina mediante la modulación de glutamato, GABA o los receptores a orexina e hipocretina; este mecanismo de acción es diferente del reportado para los estimulantes. El medicamento ha mostrado un efecto terapéutico sobre los síntomas del TDAH en estudios abiertos y comparativos contra placebo (29), y ha sido aprobado por la Secretaría de Salud para tratar el TDAH en pacientes mayores de cinco años. Los efectos secundarios mencionados más frecuentemente con el uso del modafinil son náusea, vómito e insomnio inicial. Aunque este medicamento se ha aprobado en México para tratar el TDAH, existe poca información acerca de su eficacia y seguridad.

Fig. 1. TDAH sin comorbilidad

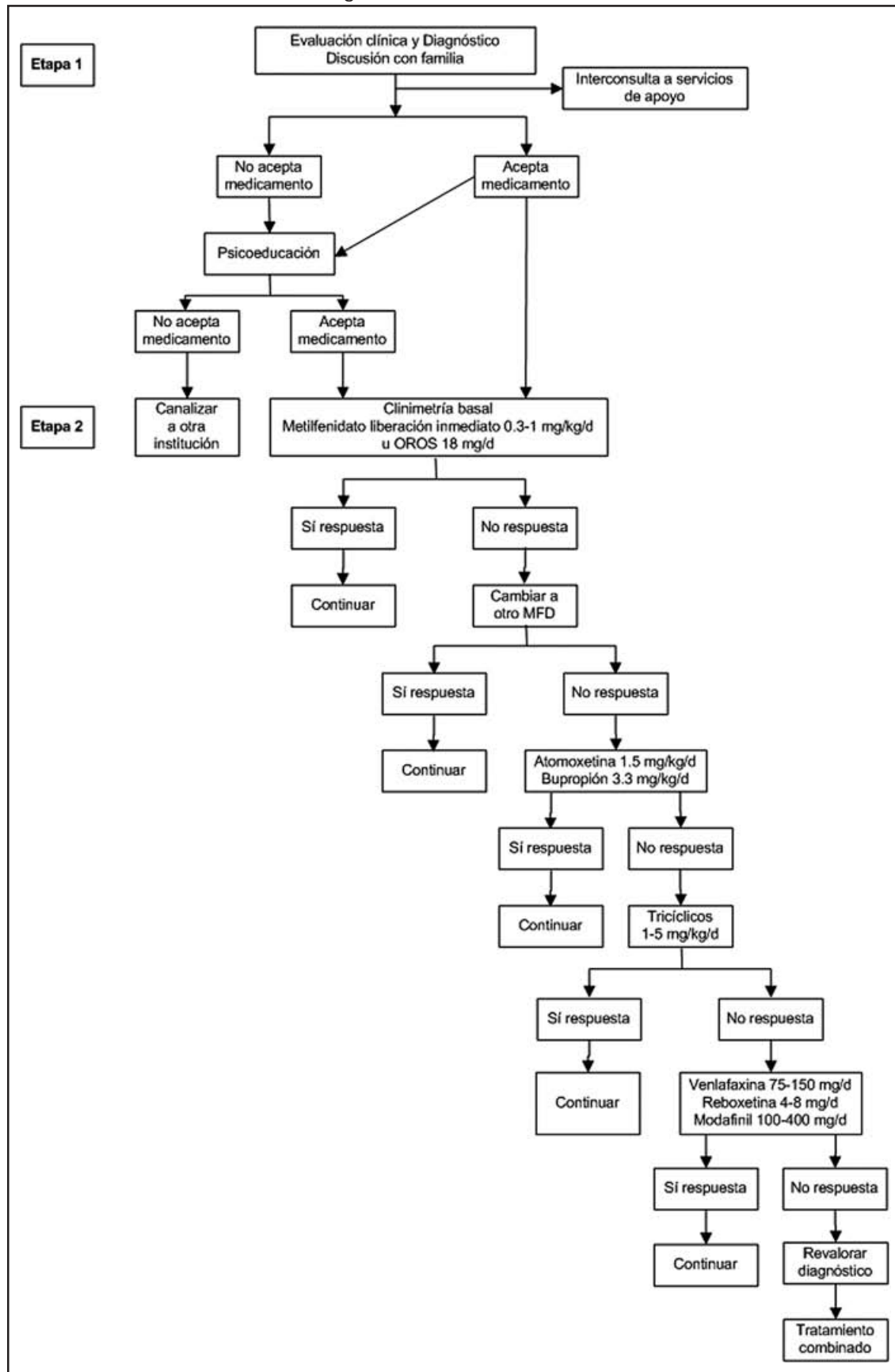
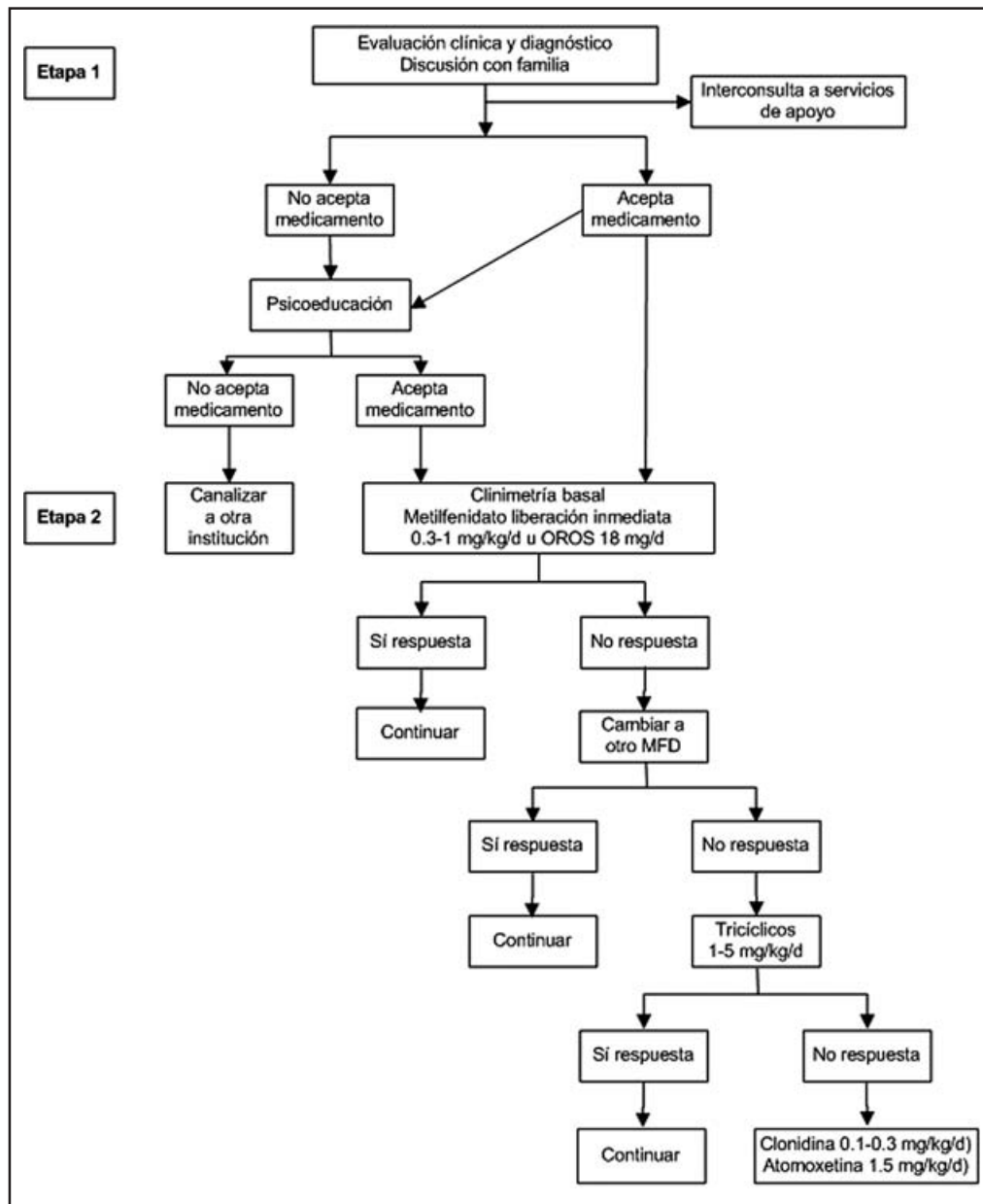




Fig. 2. TDAH en preescolares.



### Otros medicamentos

La clonidina es un agonista de los receptores alfa-2 noradrenérgicos. Estudios con animales de laboratorio han mostrado que la estimulación de estos receptores en la corteza prefrontal surte un efecto benéfico en la memoria de trabajo y en la regulación de la atención, así como una disminución de la actividad (13). En el nivel clínico, los ensayos abiertos y controlados con placebo han mostrado los efectos terapéuticos de este agente para controlar la impulsividad, la agresividad y la hiperactividad en pacientes a partir de los tres años. Con todo, el efecto de la clonidina es moderado (0.58). Otros reportes de casos y estudios retrospectivos han

mencionado la utilidad de este fármaco en el manejo de las alteraciones del sueño en niños con TDAH, tanto con monoterapia como en tratamiento combinado con estimulantes (9, 26). La administración de este medicamento requiere un seguimiento minucioso de sus efectos colaterales; los más comunes son la somnolencia, la bradicardia y la hipotensión (5, 10).

La risperidona es un antipsicótico atípico que ha mostrado eficacia para el manejo de conductas impulsivas y agresividad; se recomienda para pacientes que padecen TDAH comórbido con trastorno disocial (12). La risperidona ha sido aprobada por la FDA para usarse en pacientes a partir de los 15 años.

Fig. 3. TDAH y trastornos internalizados.

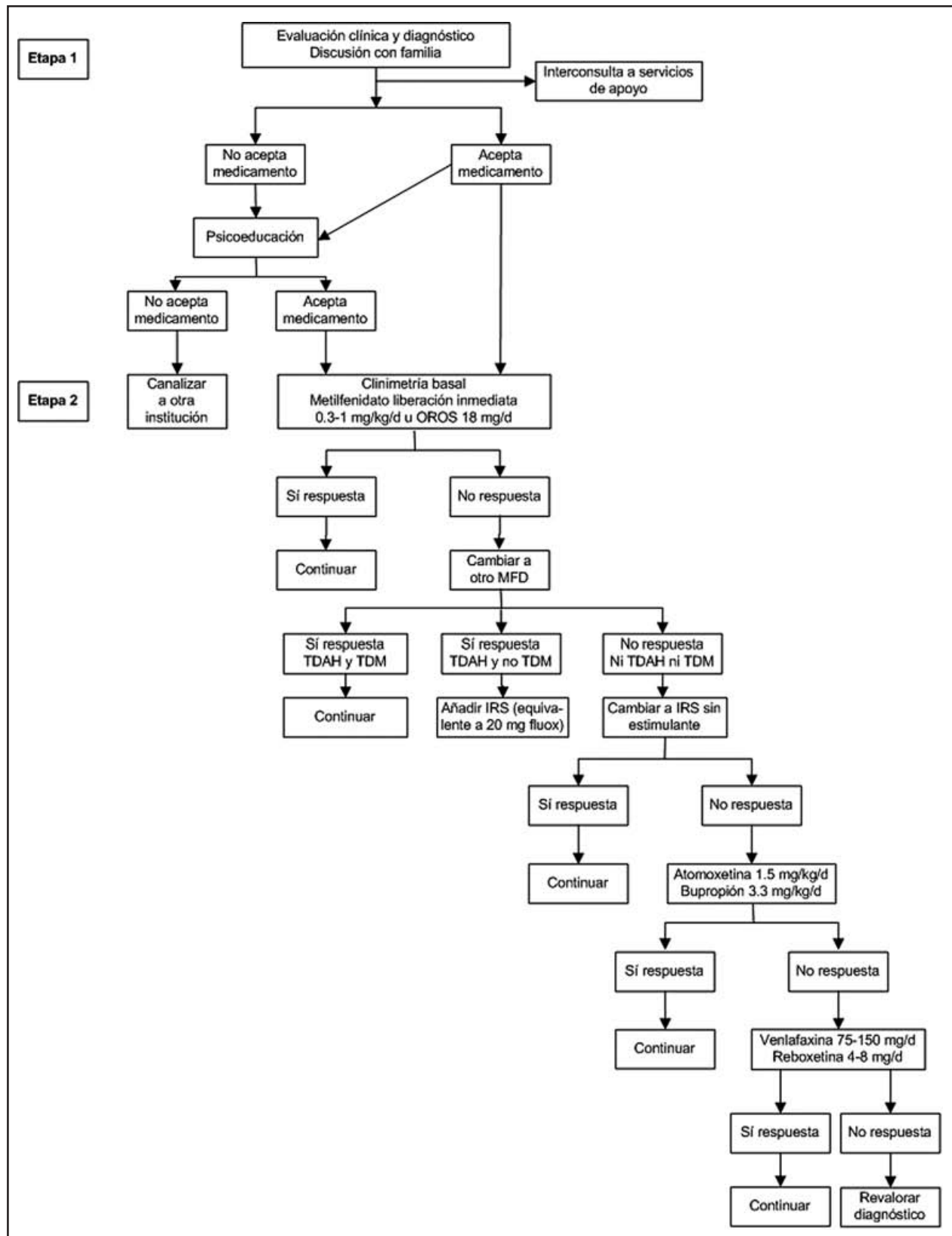
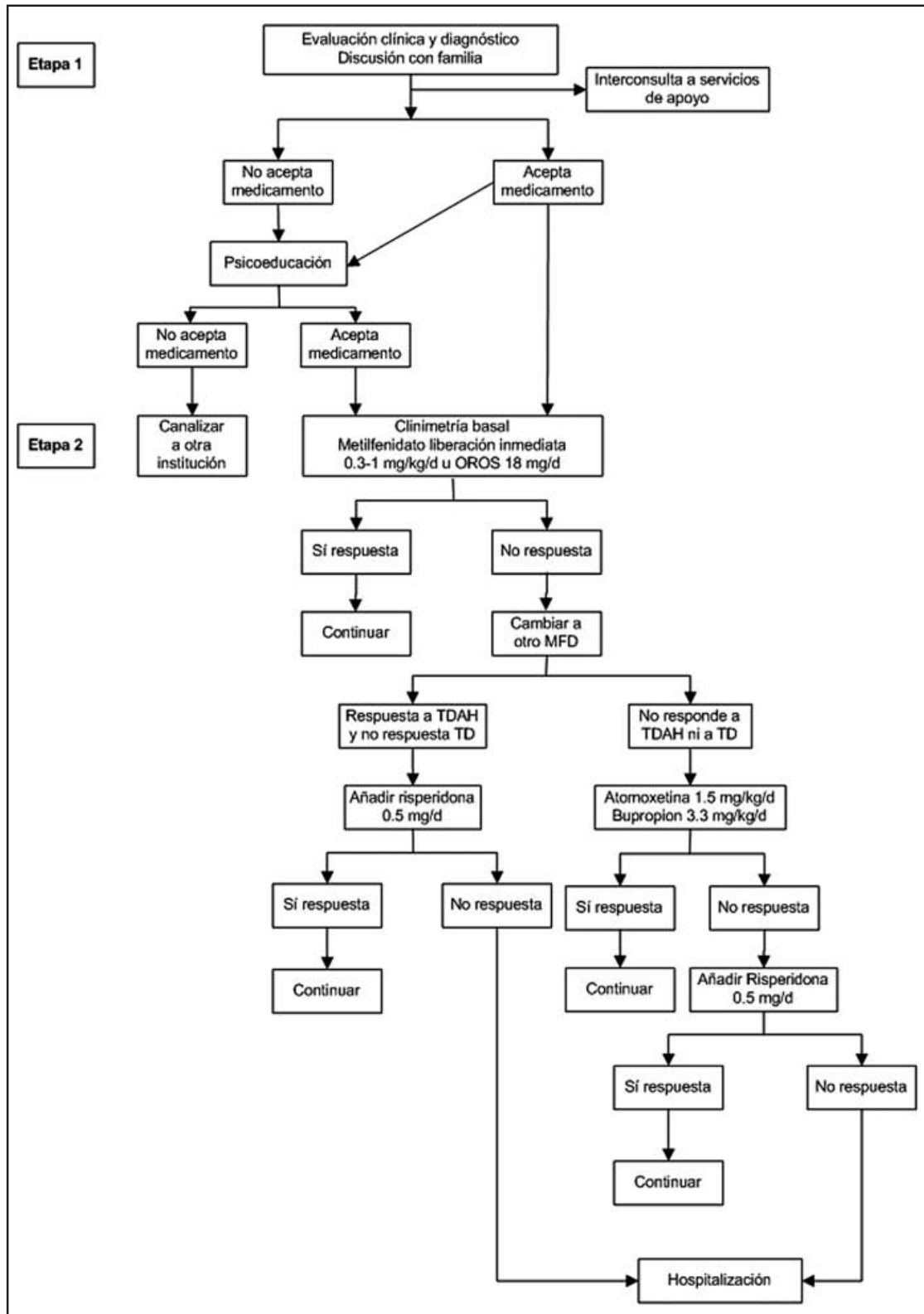


Fig. 4. TDAH y trastorno disocial.



### El TDAH comórbido con epilepsia

La evaluación de un neuropediatra debe solicitarse en los casos en que el electroencefalograma (EEG) del

paciente presente paroxismos, ya que la alteraciones registradas por el EEG no arrojan el diagnóstico de epilepsia y tampoco fundamentan el uso de medica-



mentos antiepilépticos. El uso de estimulantes se recomienda como primera opción de tratamiento del TDAH, seguido de atomoxetina, clonidina y de antidepresivos tricíclicos como tercera opción. Es necesario favorecer el uso de antiepilépticos con pocos efectos cognoscitivos, así como vigilar la interacción farmacológica entre los medicamentos utilizados (30).

### Intervenciones psicosociales

Las intervenciones psicosociales forman parte del tratamiento multimodal del TDAH. Con ello se busca subsanar aquellos factores ambientales que perpetúen una mala adaptación, funcionamiento psicosocial deficiente y, en algunos casos, tratar la comorbilidad. Estas intervenciones se basan en el establecimiento de elementos disciplinarios en la casa y en la escuela, y son particularmente recomendables para los pacientes que no responden o tienen una respuesta adversa a los estimulantes (10 a 30%)(16). La terapia familiar debe basarse en la psicoeducación y en la capacitación de los padres en el ejercicio de medidas conductuales que favorezcan el aprendizaje de conductas más asertivas. Por su parte, la intervención escolar se basa en una comunicación amplia y continua con los profesores, que incluya una psicoeducación y un entrenamiento para aplicar medidas conductuales dentro del salón de clases (3).

### Consenso de tratamiento del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro

La información previa se utilizó para elaborar un consenso para la evaluación y el manejo farmacológico dentro de una institución de salud mental de nuestro país. El objetivo de este consenso fue actualizar la información sobre las modalidades terapéuticas del TDAH a fin de uniformar los criterios y los tipos de tratamiento dentro de una institución. Se elaboraron cuatro algoritmos, dándose prioridad al uso de monoterapia farmacológica; éstos fueron: manejo del TDAH sin comorbilidad (figura 1), manejo del TDAH en preescolares (figura 2), manejo del TDAH comórbido con trastornos internalizados (figura 3) y manejo del TDAH comórbido con trastornos externalizados (figura 4).

### REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Cuarta edición. (DSM-IV). Washington, 1994.
2. BANASCHEWSKI T, ROESSNER V, DITTMANN RW, SANTOSH PJ, ROTHENBERGER A: Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13:102-116, 2004.
3. BARKLEY RA: Psychosocial treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children. *J Clin Psychiatry*, 63:36-43, 2002.
4. BARKLEY RA, FISCHER M, SMALLISH L, FLETCHER K: Does the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*, 111:97-109, 2003.
5. CONNOR DF, FLETCHER KE, SWANSON JM: A meta-analysis of clonidine for symptoms of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1551-1559, 1999.
6. DULCAN M: Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:85S-121S, 1998.
7. FARAONE SV, WILENS T: Does stimulant treatment lead to substance use disorders. *J Clin Psychiatry*, 64:9-13, 2003.
8. FISCHER M, BARKLEY RA: Childhood stimulant treatment and risk for later substance abuse. *J Clin Psychiatry*, 64:19-23, 2003.
9. INGRASSIA A, TURK J: The use of clonidine for severe and intractable sleep problems in children with neurodevelopmental disorders-a case series. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 14:34-40, 2005.
10. KLEIN-SCHWARTZ W: Trends and toxic effects from pediatric clonidine exposures. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156:392-396, 2002.
11. KRATOCHVIL CJ, HEILIGENSTEIN JH, DITTMANN R, SPENCER TJ y cols.: Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: A prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:776-784, 2002.
12. KUTCHER S, AMAN M, BROOKS SJ, BUITELAAR J y cols.: International consensus statement on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Disruptive Behaviour Disorders (DBDS): Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14:11-28, 2004.
13. MA CL, ARNSTEN AF, LI BM: Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical Alpha2-adrenoceptors in monkeys. *Biol Psychiatry*, 57:192-195, 2005.
14. MCCLELLAN JM, WERRY JS: Evidence-based treatments in child and adolescent psychiatry: An inventory. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42:1388-1400, 2003.
15. MICHELSON D, FARIES D, WERNICKEJ, KELSEY D y cols.: Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108:1-9, 2001.
16. MIRANDA A, GARCIA R, PRESENTACION MJ: Factores moduladores de la eficacia de una intervención psicosocial en niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. *Rev Neurol*, 34:S91-S97, 2002.
17. MOZES T, MEIRI G, BEN-AMITY G, SABBAGH M, WEIZMAN A: Reboxetine as an optional treatment for Hyperkinetic Conduct Disorder: A prospective open-label trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15:259-269, 2005.
18. MTA COOPERATIVE GROUP: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-Up: 24-Month outcomes of treatment strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 113:754-761, 2004.
19. MTA COOPERATIVE GROUP: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-Up: Changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 113:762-769, 2004.
20. MUKADDES NM, ABALI O: Venlafaxine in children and adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58:92-95, 2004.

21. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento*. MEDITOR, Madrid, 1993.
22. OTKA JE, MERCADANTE MT, SCAHILL L, LECKMAN JF: Reboxetine as a potentially effective treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 11:203-204, 2001.
23. OVERTOOM CCE, VERBATEN MN, KEMNER C, KENEMANS JL y cols.: Effects of Methylphenidate, desipramine, and L-Dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res*, 145:7-15, 2003.
24. PERWIEN AR, FARIES DE, KRATOCHVIL CJ, SUMNER CR y cols.: Improvement in health-related quality of life in children with ADHD: An analysis of placebo controlled studies of Atomoxetine. *J Dev Behav Pediatr*, 25:264-271, 2004.
25. PLISZKA SR: Non-stimulant treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Spect*, 8:253-258, 2003.
26. PRINCE JB, WILENS TE, BIEDERMAN J, SPENCER TJ, WOZNIAK JR: Clonidine for sleep disturbances associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A systematic chart review of 62 Cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:599-605, 1996.
27. RATNER S, LAOR N, BRONSTEIN Y, WEIZMAN A, TOREN P: Six-week open-label Reboxetine treatment in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44:428-433, 2005.
28. ROHDE LA, ROMAN T, HUTZ MH: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Current aspects on pharmacogenetics. *Pharmacogenomics J*, 3:11-13, 2003.
29. RUGINO TA, SAMSOCK TC: Modafinil in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Neurol*, 29:136-142, 2003.
30. RUIZ M: *Trastorno por Déficit de Atención. Diagnóstico y Tratamiento*. Academia Mexicana de Pediatría. Editores de Textos Mexicanos, México, 2004.
31. SPENCER T, BIEDERMAN J, WILENS T: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. En: KUTCHER S (ed.). *Practical Child and Adolescent Psychopharmacology*. Cambridge University Press, pp 230-264, Cambridge, 2002.
32. SPENCER T, HEILIGENSTEIN JH, BIEDERMAN J, FARIES DE y cols.: Results from 2 proof-of-concept, placebo controlled studies of Atomoxetine in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry*, 63:1140-1147, 2002.
33. SPENCER TJ, BIEDERMAN J, WILENS TE, FARAONE SV: Novel treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children. *J Clin Psychiatry*, 63:16-22, 2002.
34. STEIN MA, SARAMPOTE CS, WALDMAN ID, ROBB AS y cols.: A Dose-Response study of OROS methylphenidate in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 112:e404-e413, 2003.
35. SWANSON JM, VOLKOW ND: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: Implications for the design of new treatments for ADHD. *Behav Brain Res*, 130:73-78, 2002.
36. SWANSON JM, VOLKOW ND: Serum and brain concentrations of methylphenidate: Implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev*, 27:615-621, 2003.
37. VOLKOW ND, INSEL TR: What are the long-term effects of methylphenidate treatment? *Biol Psychiatry*, 54:1307-1309, 2003.
38. WERNICKE JF, KRATOCHVIL CHJ: Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry*, 63:50-55, 2002.
39. WILENS TE, FARAONE SV, BIEDERMAN J, GUNAWARDENE S: Does stimulant therapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111:179-185, 2003.