

Algoritmo de Tratamiento Multimodal para Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)

Lino Palacios Cruz,¹ Patricia Zavaleta Ramírez,² Rodrigo Patiño Durán,² Andrea Abadi,³ Daniela Díaz Jaimes,¹ Norma Taddey,⁴ Gabriela Garrido,⁵ Eusebio Rubio,⁶ Nora Grañana,⁷ Christian Muñoz,⁸ Liz Sosa Mora⁹

SUMMARY

Introduction

The prevalence of the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood is 3% to 5%; apparently, its expression during adolescence is not lower. Around 65% of the children diagnosed with ADHD continue meeting criteria for the diagnosis through adolescence and the rest appear to maintain some symptoms that cause dysfunction in at least two areas of their life. Many factors may play a role in adolescents who met ADHD criteria in the past and continue to manifest dysfunction, although they do not meet diagnostic criteria. At this age group, one factor may be the decrease in sensibility in different diagnostic approaches. When the diagnosis of ADHD is established during childhood, the task of the mental health professional is to continue with the treatment as much as it is needed. However, some adolescents who attend first time evaluation do not have a previous diagnosis and ADHD symptoms may be subtler during puberty. In sharp contrast with ADHD diagnosed during childhood, when it is diagnosed in adolescence, often times it presents itself with more complications due to the deterioration it generates in the individual's psychosocial development, especially when it has not been adequately treated in the past.

In Latin America, studies have been carried out that include adolescent population with ADHD, albeit most of them include children. In Brazil, for example, a study including 1013 students 12 - 14 years old was carried out, it showed that the prevalence of ADHD was around 6%, and that it came about with a high comorbidity with behavioral disruptive disorders (48%). In this study, youths with ADHD showed a higher probability of having lower academic performance, (e.g. history of more repetitions of school grade, suspensions and expulsions of schools), in comparison with the group without ADHD. With regards to gender, a meta-analysis including 25 studies between 1996-2006 reported a prevalence of mental illness in adolescent population (n=14,639). The estimated prevalence of ADHD among

women was reported to be higher than in men (18% vs. 12%), contrary to what was been reported in childhood. Another complication of ADHD among adolescent population is that there is a higher risk of suffering comorbid psychiatric disorders with ADHD, such as oppositional defiant disorder, conduct disorder, affective disorders, and substances use disorders, which increase the dysfunction and complicate the treatment. It has been reported that adolescents with ADHD and comorbid internalizing disorders (e.g. depression, anxiety) have better compliance and treatment outcomes than those with externalizing disorders. Adolescents with ADHD have a quality of life similar to adolescent patients with a chronic physical illnesses. Hence, it is extremely important to recognize and to give an appropriate treatment that diminishes the impact this disorder has on overall function. With this clinical picture in mind, ADHD has become a problem of public health in Latin American countries, thus the inclusion of medical doctors of first and second level of attention, with regards to education, diagnosis and treatment of this disorder and its possible complications, is of the utmost importance.

The practice guidelines for the treatment of mental health problems in children and adolescents integrate the pharmacological treatment with psychosocial (such as psychotherapy, parent management training including psicoeducation). The multicentric randomized studies carried out in the United States have identified specific advantages for the multimodal treatment compared to the medication alone, including improvement not only in symptoms but in family functioning as well. At the moment, there is more evidence showing that the psychopharmacological treatments for adolescents with ADHD, the stimulants mainly and also atomoxetine, are effective and efficient, making them the first line of intervention. Even though pharmacological treatment is the pillar for the treatment of this disorder, the addition of psychosocial interventions at all stages in life, directed to the parents, teachers and the affected individual, is strongly recommended given the need for a multimodal treatment of ADHD and to better assist the way the patient's environment shapes

1 Psiquiatra y Psiquiatra de Adolescentes, México, LILAPETDH

2 Psiquiatra, México, LILAPETDH

3 Psiquiatra, y Psiquiatra de Niños y Adolescentes, Argentina, LILAPETDH

4 Psiquiatra, Argentina, LILAPETDH

5 Psiquiatra, Uruguay, LILAPETDH

6 Neuropediatría, México, LILAPETDH

7 Neuropediatría, Argentina, LILAPETDH

8 Psiquiatra y Psiquiatra de Adolescentes, Colombia, LILAPETDH

9 Psiquiatra, Psiquiatra de Adolescentes y Psiquiatra de Niños y Adolescentes, México, LILAPETDH.

(LILAPETDAH: Liga Latinoamericana para el Estudio del TDAH)

Correspondencia: Dr. Lino Palacios Cruz. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan 14370, México, D. F. palacioslino@hotmail.com

Primera versión: 30 de abril de 2009. Segunda versión: 23 de junio de 2009. Tercera versión: 24 de julio de 2009. Aceptado: 31 de julio de 2009.

this disorder. Although psychosocial treatments for parents and children with ADHD are routinely recommended and there is sufficient evidence of its efficiency, its use in adolescents with ADHD has not been evaluated in a consistent way.

The most important study providing evidence of the utility of the psychosocial interventions for the treatment of ADHD is the multimodal study of treatment in children with ADHD (MTA), which included 579 children, who were followed-up through adolescence. This study evaluated four treatment modalities assigned in a random manner during 14 months of active intervention: 1. pharmacological treatment alone, 2. intensive behavioral therapy alone, 3. a combination of the two previous treatments and 4. community treatment: the commonest treatment. The results showed that all the groups had a decrease in ADHD symptoms at the 14-month follow-up, the effect was larger for the medication and the combined treatment without differences between both groups. The combination of medication and psychosocial treatment had more benefits than the medication alone group in children with ADHD and a comorbid disorder, mainly with anxiety disorders. It also showed improvements in the use of social tools and changes in negative and ineffective rearing styles.

The implications that psychosocial factors have in the etiology and prognosis of patients with ADHD lead us to think that it is necessary to include certain psychosocial interventions in the integral treatment of this illness. There are several psychosocial interventions that have been used in the treatment of ADHD, but only a few of them have evidence of their effectiveness in adolescents with ADHD. The objective of psychosocial interventions is to provide parents the tools to handle the behavior of their children and to help the latter to acquire academic and social abilities in order to improve their functioning in these areas. At the present time three main models of psychosocial intervention are considered: a) Family interventions. b) School interventions and c) Individual interventions. Psychoeducational programs support children and adolescents with ADHD providing parental advice, giving information about the treatment, supporting parents, as well as promoting the communication among parents, teachers, and the health team. The objectives of psychoeducation are: 1. To improve the knowledge and understanding of ADHD and its implications in daily life. 2. To offer adjustment possibilities to the environment according to the patient's level functioning. 3. To offer a guide that facilitates and promotes a positive parent-child interaction and pattern of behavior. 4. To offer an introduction on how behavioral modifications can be applied to the handling of behavioral problems. 5. To guide and inform on the social, educational, and health supports available. Although the implementation of psychoeducational programs does not require a formal training on the part of the person giving them, it is advisable for the instructor to be highly familiarized with psychosocial treatments based on the principles of behavioral management.

Despite reports, consensus, and treatment algorithms put forward by highly qualified scientific groups in other parts of the world in an effort to guide, suggest, and/or standardize ADHD treatment, Latin America needs a treatment proposal in accordance with our scientific and contextual limitations.

The Multimodal Treatment Algorithm for Latin American Adolescents with ADHD is a new proposal for the treatment of such patients. This proposal is understood as a new management option for adolescent patients with ADHD. It seems important to state here that the final treatment should be individualized and comprehensive, taking into account the patient's clinical characteristics and the treating physician's empiric experience. This treatment algorithm allows for the integration and the flexible and reasoned use of different treatment stages, such as psychopharmacological and psychosocial interventions.

Methodology

To bring about this treatment algorithm, especially for the psychopharmacological tree, we carried out a publication search of the studies with the best evidence level according to evidence-based medicine. This search was conducted mainly through OVID and PUBMED; key words were: deficit of attention and hyperactivity, the name of the medication, trial, clinical and controlled. An age limit was also set that included patients from the ages of 0 to 18 years. Special attention was paid to studies with a double-blind, randomized and controlled with placebo (or active substance) design. Abstracts from these articles were read. Those that did not include an adolescent population (older than 13 years) or that did not specify the patients' ages were discarded. At the end, a total of 264 studies for methylphenidate, 43 for atomoxetine and three for bupropion, six for modafinil, two for venlafaxine, 4 for clonidine, two studies for guanfacine, one of reboxetine, one for imipramine, and one for nortriptyline were identified and used to elaborate this treatment algorithm.

Results

Stage 0. Marks the beginning starting off with the complete clinical interview using multiple informants including the adolescent, obtaining the initial psychometric measurements, and determining the level of severity. Once the diagnosis has been established, information is given to the parents and patient regarding ADHD, its nature, treatment, and initial strategies for behavior management.

Stage 1. consists of methylphenidate monotherapy, preferably a prolonged release formulation; in the case of partial or null response, after a two week treatment with the therapeutic dose, a methylphenidate formulation change is suggested. The suggested therapeutic dose is 0.3mg/kg/day up to 1.2 mg/kg/day.

Stage 1A. Consists of an extensive psychoeducation directed to parents and adolescent. The response to this strategy should be evaluated 4-6 weeks after the psychosocial intervention has been applied.

Stage 2. Recommends the re-evaluation of the initial diagnosis and atomoxetine monotherapy. The initial dose should be 0.5 mg/kg/day and titrated from one to three weeks to a dose of 1.2-1.8mg/kg/day in a once-or twice-daily total dosage. Response to atomoxetine should be evaluated after four weeks of treatment at the target doses.

Stage 2A. In the case where a partial or null response has been obtained, the first suggestion is to evaluate compliance to the initial psychosocial intervention, family functioning, and the presence of additional psychopathology in any family member. Begin parent behavior training.

Stage 3. Recommends using combined methylphenidate and atomoxetine. In this stage, before using a combined treatment strategy, a re-evaluation of the initial diagnosis and the investigation of possible side effects that might be jeopardizing compliance should be done. Once the combined strategy has been implemented, response to treatment should be evaluated two weeks after the desired dose of the stimulant has been reached.

Stage 3A. Suggests the evaluation of compliance to the psychosocial interventions used up to this point. Family functioning should be properly evaluated. Once the latter has been achieved, school interventions with teachers are recommended. Once the school intervention has been implemented, response should be evaluated four to six weeks later.

Stage 4. Involves the use of either modafinil or bupropion at a therapeutic dosage (modafinil 100-400mg/day or bupropion 150-300mg/day); the evaluation of the response should be carried out by week four of treatment. In the case the medication is not tolerated or if there is a partial or null response to the treatment after four

weeks, a change to the medication not used at the initial part of this stage is suggested.

Stage 4A. Suggests starting some form of cognitive behavioral either individual or group therapy (CBT). Furthermore, an evaluation of compliance to previous psychosocial strategies used prior to this stage, a re-evaluation of family functioning, and the recommendation of psychiatric treatment for any family member with a mental health problem should be done. An evaluation of treatment response to CBT should be carried out by week four or six.

Stage 5. A re-evaluation of the diagnosis and, in specific cases, the use of interventions with limited empirical evidence may be considered at this stage.

Conclusion

This algorithm includes pharmacological and psychosocial interventions to treat rationally ADHD in adolescents.

Key words: Multimodal, algorithm, Latin American, ADHD, adolescents.

RESUMEN

Introducción

La prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en la niñez va de 3 a 5%; al parecer, no es menor su expresión en la adolescencia. En la mayoría de los niños diagnosticados con TDAH (alrededor de 65%) persiste el diagnóstico en la adolescencia y el resto podría mantener algunos de los síntomas que causan disfunción en al menos dos áreas de su vida. Diferentes factores podrían influir en muchos adolescentes que no cumplen actualmente con el diagnóstico, aunque sí en el pasado; por ejemplo, disminución en la sensibilidad de los criterios diagnósticos para esta etapa de la vida. Cuando el diagnóstico de TDAH se realiza durante la infancia, la tarea del profesional de la salud es continuar con el tratamiento el tiempo que sea necesario. Sin embargo, algunos adolescentes que acuden a consulta carecen del diagnóstico previo y los síntomas del trastorno pueden ser más sutiles durante la pubertad. A diferencia del TDAH en el niño, cuando se diagnostica en el adolescente, muchas veces se presenta con mayores complicaciones por el deterioro que este cuadro genera en su desarrollo psicosocial cuando no se ha tratado antes en forma adecuada. Los jóvenes con TDAH tienen una historia de mayores repeticiones de grado escolar, suspensiones y expulsiones de escuelas, en comparación con el grupo sin el trastorno. Otra complicación es que en la adolescencia aumenta el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos muy comórbidos con el TDAH, como los trastornos de la conducta, el abuso de sustancias y los trastornos del ánimo, lo cual aumenta la disfuncionalidad y complica el tratamiento. En este sentido, se ha reportado que los adolescentes con TDAH y comorbilidad con trastornos internalizados (depresión, ansiedad) tienen mejor apego y respuesta al tratamiento que los que presentan trastornos externalizados (de la conducta).

Ante este escenario clínico, el TDAH se convierte en un problema de salud pública en nuestros países latinoamericanos, donde se vuelve indispensable la inclusión de los médicos de primero y segundo niveles de atención en los planos de la educación, el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno y sus posibles complicaciones. Las guías prácticas para el tratamiento de problemas de salud mental en niños y adolescentes integran el tratamiento farmacológico con intervenciones psicosociales como la psicoterapia y el entrenamiento a padres, además de la psicoeducación. Los estudios multicéntricos, aleatorizados, realizados en Estados Unidos

han identificado ventajas específicas del tratamiento multimodal comparado con el fármaco solo, incluida la mejoría tanto en los síntomas como en el funcionamiento familiar.

Actualmente existe abundante evidencia que demuestra que los tratamientos psicofarmacológicos en adolescentes con TDAH, los estimulantes principalmente, y luego la atomoxetina, son tan eficaces y eficientes, que representan la primera línea de intervención. No obstante que el tratamiento farmacológico es la piedra angular, se recomienda en todas las etapas de la vida el uso de intervenciones psicosociales dirigidas a los padres, maestros y/o el individuo afectado para el tratamiento integral del TDAH y atender de mejor manera los aspectos ambientales del paciente con este trastorno. Aunque los tratamientos psicosociales para padres y niños con TDAH son recomendados rutinariamente y existe evidencia de su utilidad, su uso en adolescentes con TDAH no se ha evaluado de manera consistente.

El estudio más importante que proporciona evidencia de la utilidad de las intervenciones psicosociales para el tratamiento del TDAH es el estudio multicéntrico de tratamiento multimodal (MTA) para niños con TDAH. Los resultados iniciales mostraron que todos tuvieron disminución de los síntomas de TDAH a los 14 meses, y que fue mayor el efecto del medicamento y el tratamiento combinado, sin diferencias entre estos dos grupos. La combinación del medicamento y el tratamiento psicosocial tuvo mayores beneficios que el medicamento solo en niños con TDAH comórbido, principalmente con trastornos de ansiedad, así como mejoría en el uso de herramientas sociales y cambios en estilos de crianza negativos e inefectivos. Son diversas las intervenciones psicosociales que se han utilizado en el tratamiento del TDAH, pero son pocas las que aportan evidencia en adolescentes con TDAH. El objetivo de las intervenciones psicosociales es proporcionar a los padres herramientas para el manejo de la conducta de sus hijos y que estos últimos adquieran habilidades académicas y sociales para así mejorar su funcionamiento en dichas áreas. En la actualidad se consideran tres modelos de intervención psicosocial: a) Las intervenciones familiares (psicoeducación y entrenamiento a padres). b) Las intervenciones escolares (entrenamiento a maestros asesoría académica). c) Las intervenciones individuales o centradas en el paciente (terapia cognitivo conductual).

El Algoritmo de Tratamiento Multimodal para Adolescentes Latinoamericanos con TDAH es una propuesta para el manejo de estos pacientes. Dicha propuesta se entiende como una nueva opción de manejo para los pacientes adolescentes con TDAH, y se comprende que al final el manejo se individualizará y será comprehensivo, tomando en cuenta además las características clínicas del paciente y la experiencia empírica del médico tratante. Este algoritmo permite la integración y la utilización flexible y razonada de diferentes etapas de tratamiento tanto psicofarmacológicas como psicosociales.

Metodología

Para elaborar este algoritmo, en especial el árbol psicofarmacológico, realizamos una búsqueda de los mejores estudios dentro de la medicina basada en la evidencia. En esta búsqueda, principalmente a través de OVID y PUBMED, se utilizaron las siguientes palabras clave: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el nombre del fármaco, el ensayo, clínico y controlado; además, se impuso un límite de edad para abarcar los estudios con pacientes entre las edades de 0 a 18 años. Específicamente, se seleccionaron los estudios que utilizaban un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (o sustancia activa). Se leyeron los resúmenes de estos artículos y se descartaron los estudios que no incluían una población adolescente (mayores de 13 años) o que no especificaban edades de los pacientes. De esta forma, se

encontró un total de 264 estudios para metilfenidato, 43 para atomoxetina y tres para bupropión, seis para modafinil, dos para venlafaxina, cuatro para clonidina, dos para guanfacina, uno para reboxetina, uno para imipramina y uno para nortriptilina.

Resultados

La Etapa 0 del algoritmo inicia con una evaluación clínica integral mediante entrevistas a varios informantes y al adolescente y la aplicación de clinimetría basal para determinar la severidad del padecimiento. Una vez establecido el diagnóstico, en esta etapa se comienza también con la información a los padres y al adolescente sobre el TDAH, el tratamiento y las estrategias iniciales sobre cómo manejar este padecimiento.

La Etapa 1 consiste en una monoterapia con metilfenidato, preferentemente de liberación prolongada, y, en caso de respuesta parcial o nula, a las dos semanas de obtener la dosis terapéutica, cambiar a otra formulación de estimulante. La dosis inicial sugerida es de 0.3 mg/kg/día, pudiendo llegar a 1.2 mg/kg/día.

La Etapa 1A, consiste en el inicio de una psicoeducación amplia a padres y el adolescente. Se recomienda evaluar la respuesta a las 4-6 semanas, una vez implementada la intervención psicosocial.

La Etapa 2 recomienda evaluar el diagnóstico inicial y la monoterapia con atomoxetina (ATX). Se recomienda iniciar a dosis de 0.5 mg/kg/día hasta alcanzar en una a tres semanas después la dosis de 1.2 a 1.8 mg/kg/día en una sola dosis o dividida en dos dosis. La respuesta a la ATX se obtiene en general después de la cuarta semana de mantener el tratamiento en dosis terapéutica, por lo cual se sugiere evaluar la respuesta a las cuatro semanas.

En la Etapa 2A se sugiere primero, en caso de continuar con una respuesta parcial o nula al tratamiento integral, revisar el cumplimiento de las intervenciones psicoeducativas, el nivel de funcionamiento familiar y la posible presencia de psicopatología en alguno de los familiares de primer grado. Iniciar con entrenamiento conductual para los padres.

En la Etapa 3 se recomienda agregar metilfenidato al tratamiento con atomoxetina. En esta misma etapa, antes de iniciar el tratamiento coadyuvante, se sugiere una reevaluación diagnóstica y la detección de posibles eventos secundarios graves que puedan

interferir con un apego irregular al tratamiento. Se recomienda reevaluar dos semanas después de haber alcanzado el tratamiento con estimulantes.

En la Etapa 3A se sugiere revisar el cumplimiento y el apego a las intervenciones conductuales enseñadas. Debe evaluarse el nivel de funcionamiento familiar. Una vez evaluado lo anterior, se recomienda iniciar con intervenciones escolares con los maestros. Una vez instalada la intervención escolar, se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento integral 4-6 semanas después.

En la Etapa 4 se sugiere utilizar modafinil o bupropión y evaluar cuatro semanas después una vez alcanzada la dosis terapéutica (modafinilo 100 a 400 mg/día y bupropión 150 a 300 mg/día). En caso de intolerancia farmacológica o respuesta parcial o nula, a las cuatro semanas del medicamento previo se puede optar por el otro medicamento que no se utilizó.

La Etapa 4A sugiere iniciar con alguna terapia cognitivo-conductual. Además, se sugiere que, previo a la instalación de la intervención psicosocial de esta etapa, se revise el cumplimiento general de las intervenciones escolares y psicosociales implementadas, evaluar el nivel de disfunción familiar y reforzar la importancia que alguno de los miembros de primer grado con psicopatología cercanos al adolescente con TDAH pueda ser tratado. Evaluar la respuesta a las 4-6 semanas de implementado el tratamiento cognitivo-conductual.

La Etapa 5 recomienda nuevamente reevaluar el diagnóstico y para casos muy específicos, se sugieren otras opciones psicofarmacológicas, con un nivel de evidencia científica mucho menor en adolescentes con TDAH.

Conclusiones

Este algoritmo multimodal para el tratamiento de adolescentes con TDAH integra las intervenciones farmacológicas y psicosociales de una forma racional y útil para su implementación.

Palabras clave: Algoritmo, multimodal, latinoamericano, TDAH en adolescentes.

INTRODUCCIÓN

Generalidades del TDAH en la adolescencia

La prevalencia del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en la niñez es del 3 al 5%, al parecer su expresión en la adolescencia no es menor. En la mayoría de los niños diagnosticados con TDAH, alrededor del 65%, persiste el diagnóstico en la adolescencia y el resto mantiene algunos de los síntomas que le causan disfunción en al menos 2 áreas de su vida.^{1,2} Diferentes factores podrían estar influyendo en muchos adolescentes que no cumplen en la actualidad con el diagnóstico aunque sí en el pasado, por ejemplo, disminución en la sensibilidad de los criterios diagnósticos para esta etapa de la vida.³ Cuando el diagnóstico de TDAH se realiza durante la infancia, la tarea del profesional de la salud es continuar con el tratamiento el tiempo que sea necesario. Sin embargo, algunos adolescentes que acuden a consulta no tienen el

diagnóstico previo y los síntomas del trastorno pueden ser más sutiles durante la pubertad.⁴ A diferencia del TDAH en el niño, cuando se diagnostica en el adolescente, se presenta con mayores complicaciones por el deterioro que este cuadro genera en el desarrollo psicosocial, cuando no ha sido tratado en forma adecuada previamente.

En Latinoamérica existen algunos estudios realizados exclusivamente en población adolescente con TDAH, la mayor parte incluyen niños además de adolescentes. En Brasil se realizó un estudio que incluyó a 1013 estudiantes de 12 a 14 años de edad, se estimó una prevalencia del TDAH del 6%, y se encontró además una elevada comorbilidad con trastornos de la conducta disruptiva (48%). Los jóvenes con TDAH tienen una historia de mayores repeticiones de grado escolar, suspensiones y expulsiones de escuelas, en comparación con el grupo sin el trastorno.⁵ En relación al género, en un metaanálisis que abarcó 25 estudios entre 1996-2006 sobre prevalencia de enfermedades mentales en adolescentes (n= 14639), se encontró

que la prevalencia de TDAH fue mayor en mujeres que en hombres (18% vs 12%), lo cual contrasta con lo reportado en la población infantil.⁶ La prevalencia de los subtipos de TDAH cambia en la adolescencia. En los hombres durante la infancia predomina el subtipo combinado, en la adolescencia predomina el subtipo combinado en remisión parcial, manteniendo la prevalencia del sexo masculino sobre el femenino.⁷ La expresión clínica es semejante en la infancia y en la adolescencia, conservándose la triada clínica nuclear de inatención, hiperactividad e impulsividad; sin embargo la conducta de hiperactividad motora, tan característica en la infancia, suele decrecer en la entrada a la adolescencia y es reemplazada por lo que llamamos «hiperactividad cognitiva», que se expresa fácilmente por medio del discurso del joven y su verbosidad. Además, el bajo autocontrol en la conducta, la dificultad para organizarse, la dificultad para esforzarse y el mal manejo del tiempo, adquieren una relevancia importante debido a que los padres depositan más responsabilidades en los jóvenes quienes no manejan estas habilidades como propias ya que durante años esto fue compensado principalmente por las madres, además de los docentes del colegio y los maestros particulares, dato clínico relevante que podría explicar algunos casos que son diagnosticados hasta la adolescencia. La impulsividad persiste a lo largo de la vida adolescente, lo cual no siempre se pone de manifiesto en conductas disociales sino que muchas veces se expresa en el ámbito familiar llevando al joven y a sus padres a vivir en situaciones de intenso malestar en lo cotidiano, y en situaciones propias de la edad como el conducir automóviles, la sexualidad y la posibilidad de embarazos no planeados.^{8,9} Las funciones cognitivas tales como memoria de trabajo verbal, discurso internalizado, el auto-control emocional y la organización a lo largo del tiempo son áreas cada vez más complejas, más elaboradas y mejor desarrolladas a esta edad y en consecuencia, pueden ser más afectados por el trastorno. Otra complicación es que en la adolescencia aumenta el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos altamente comórbidos con el TDAH, como los trastornos de conducta descriptiva, los trastornos por uso de sustancias y los trastornos del ánimo, lo cual aumenta la disfuncionalidad y complica el tratamiento.¹⁰⁻¹⁶ Los adolescentes con TDAH y comorbilidad con trastornos internalizados (depresión, ansiedad) tienen mejor apego y respuesta al tratamiento que los que presentan trastornos externalizados (de conducta).¹⁷ Los adolescentes con TDAH tienen una calidad de vida similar a los pacientes con otro tipo de enfermedades físicas crónicas¹⁸ por lo que es sumamente importante reconocer y dar el tratamiento adecuado para disminuir el deterioro que ocasiona este trastorno.

Ante este escenario clínico, el TDAH se convierte en un problema de salud pública en nuestros países latinoamericanos por lo que se vuelve indispensable la inclusión de médicos de primero y segundo nivel de atención en la

educación, el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno y sus posibles complicaciones.

Tratamiento multimodal

Las guías prácticas para el tratamiento de problemas de salud mental en niños y adolescentes integran el tratamiento farmacológico con intervenciones psicosociales como son la psicoterapia y el entrenamiento a padres, además de la psicoeducación. Los estudios multicéntricos aleatorizados realizados en Estados Unidos han identificado ventajas específicas del tratamiento multimodal comparado contra sólo el fármaco, incluyendo mejoría tanto en los síntomas como en el funcionamiento familiar.¹⁹ La evidencia actual muestra que los tratamientos psicofarmacológicos en adolescentes con TDAH, los estimulantes principalmente, y luego la atomoxetina, son tanto eficaces como eficientes, una manera de saberlo es a través de la magnitud del efecto; para metilfenidato (MFD) es cercano a 1 y para atomoxetina (ATX) de 0.7²⁰ lo que los hace la primera línea de intervención.^{21,22} No obstante que el tratamiento farmacológico es la piedra angular, se recomienda en todas las etapas de la vida el uso de intervenciones psicosociales dirigidas a los padres, maestros y al adolescente, para el tratamiento integral del TDAH y atender de mejor manera los aspectos medioambientales del paciente con este trastorno.²³⁻²⁵ Aunque los tratamientos psicosociales para padres y niños con TDAH son rutinariamente recomendados y existe evidencia de su utilidad,²⁶⁻²⁸ su uso en adolescentes con TDAH no ha sido evaluado de manera consistente. El estudio más importante que proporciona evidencia de la utilidad de las intervenciones psicosociales para el tratamiento del TDAH, ha sido el estudio multicéntrico de tratamiento multimodal (MTA) para niños con TDAH que incluyó a 579 niños, los cuales han sido seguidos hasta la adolescencia.²⁹ Este estudio evaluó cuatro modalidades de tratamiento asignadas aleatoriamente, durante 14 meses de intervención activa: 1) manejo farmacológico, 2) terapia Conductual Intensiva, 3) combinación de los 2 tratamientos, 4) tratamiento comunitario. Los resultados iniciales mostraron que todos los grupos tuvieron disminución de los síntomas de TDAH a los 14 meses, siendo mayor el efecto del medicamento y el tratamiento combinado sin diferencias significativas entre estos 2 grupos. La combinación del medicamento y el tratamiento psicosocial tuvo mayores beneficios que el medicamento solo en niños con TDAH comórbido, principalmente con trastornos de ansiedad; así como mejoría en el uso de herramientas sociales y cambios en estilos de crianza negativos e inefectivos.²⁹ En este mismo estudio, en el seguimiento observacional de 6 a 8 años, durante la adolescencia, no se encontraron diferencias significativas en variables clínicas relevantes como repetición de años escolares, arrestos u hospitalizaciones entre los grupos originales, sin embargo, los participantes del MTA

tuvieron peores resultados en el 91% de estas variables cuando se compararon con un grupo normativo local (grupo control sin TDAH), este último resultado muestra que las alternativas de tratamiento, incluso el tratamiento multimodal, debe ser evaluado a largo plazo en variables como el pronóstico en las diferentes esferas del ser humano. Por ejemplo, los niños con TDAH de tipo combinado, en el seguimiento, tuvieron peor funcionamiento en la adolescencia a pesar de que los síntomas mejoraron durante el tratamiento activo inicial.³⁰ A pesar de lo ya mencionado, es claro que es mejor tratar que no tratar de forma combinada y el tratamiento debe ser individualizado de acuerdo con las características del paciente adolescente.

INTERVENCIONES PSICOSOCIALES EN EL TDAH

La implicación de factores psicosociales, como los factores de adversidad psicosocial en la etiología y pronóstico de los pacientes con TDAH, nos obliga a pensar que es necesario incluir ciertas intervenciones psicosociales en el tratamiento integral de esta enfermedad. Son diversas las intervenciones psicosociales que han sido utilizadas en el tratamiento del TDAH pero son pocas las que tienen evidencia en adolescentes con TDAH. El objetivo de las intervenciones psicosociales es proporcionar a los padres herramientas para el manejo en la conducta de sus hijos y que estos últimos adquieran habilidades académicas y sociales³¹ para así mejorar su funcionamiento en dichas áreas. En la actualidad se consideran tres modelos de intervención, los cuales son:

- 1) Intervenciones familiares: modelo que se enfoca sobre las conductas perturbadoras del adolescente que incluye:
 - a) La psicoeducación.
 - b) Los programas de entrenamiento a los padres, como el conductual.
- 2) Intervenciones escolares que incluyen:
 - a) Programas de entrenamiento a los maestros.
 - b) Asistencia académica.
- 3) Intervenciones individuales (centradas en el paciente). Terapia cognitivo conductual para el manejo de la comorbilidad o de tópicos relacionado con el TDAH como el entrenamiento en las habilidades sociales del niño, adolescente o adulto con este trastorno.

Intervenciones familiares

Psicoeducación

Los programas psicoeducativos en apoyo al adolescente con TDAH incluyen el asesoramiento parental, el conocimiento acerca del tratamiento, el apoyo y soporte de los padres, así como la promoción de la comunicación entre padres, maes-

tros y el equipo de salud.³² Los objetivos de la psicoeducación son: 1. Mejorar el conocimiento y entendimiento del TDAH y sus implicaciones en la vida diaria. 2. Ofrecer posibilidades de ajuste en el medio ambiente conforme al nivel de funcionamiento del paciente. 3. Ofrecer una guía para facilitar y promover una interacción y patrones de conducta positivos padre-hijo. 4. Ofrecer una introducción sobre cómo las modificaciones conductuales pueden aplicarse en el manejo de los problemas de conducta. 5. Guiar e informar sobre los apoyos sociales, educativos y de salud disponibles. Aunque la implementación de los programas psicoeducativos no requiere propiamente de un entrenamiento formal en quien los dirige, es recomendable que el facilitador esté altamente familiarizado en tratamientos psicosociales basados en principios del manejo conductual. Las evaluaciones de los padres de los modelos de intervención psicoeducativa en el TDAH, señalan un incremento del conocimiento del trastorno, el aprendizaje en formas de afrontamiento de los síntomas y el aprendizaje en la prevención de conductas problemáticas.^{32,33}

Entrenamiento conductual para padres (ECP)

El ECP ha mostrado beneficios sobre la conducta de los adolescentes con TDAH por medio del cambio de las conductas de crianza maladaptativas, así como la disminución del estrés parental y la mejoría de la conducta dentro del salón de clases. Los estudios sugieren que el tratamiento adjunto de medicamento con ECP podría incrementar la efectividad, particularmente disminuyendo las conductas y problemas internalizados; los resultados muestran que el entrenamiento disminuye la hiperactividad, la conducta agresiva y desafiante y disminuyen el estrés de los padres, pero no parece tener efecto en la disminución de los síntomas de inatención del TDAH. Se sugiere que el uso de ECP adjunto al medicamento podría disminuir la prescripción de tratamiento con polifarmacia.^{28,30} En el MTA el ECP buscó enseñar métodos efectivos y positivos para incrementar las conductas apropiadas de sus hijos y disminuir las interacciones coercitivas, así como establecer un rol más autoritativo de los padres, enseñando cómo el ambiente familiar puede adelantarse a los problemas de conducta en los niños y adolescentes.^{29,30}

Intervenciones conductuales en la escuela

Programa escolares de entrenamiento para maestros y asistencia académica

Estas medidas se conocen también como manejo conductual en clase (MCC). La revisión más reciente reportó 22 estudios con esta intervención concluyendo que es un tratamiento bien establecido para el TDAH, reduce la conducta hiperactiva y promueve el ajuste social.³¹ En este programa se utiliza el manejo de procedimientos de contingencia como por ejemplo, la implementación, por parte del maes-

tro, de programas de recompensa, sistema de puntos, tiempo fuera en el salón de clases.^{32,34} Todas las medidas revelaron mejoría significativa en relación con los controles. Los programas de entrenamiento escolar para maestros se han enfocado en el manejo de contingencias, generalmente incorporando un sistema de recompensas; la evidencia muestra que el uso de reforzadores positivos mejora el nivel de actividad e incrementa la atención sostenida por periodos cortos de tiempo, lo que sugiere que los premios no son suficientes para mejorar la conducta hiperactiva de niños con TDAH. El componente escolar del MTA buscó familiarizar a los maestros con el sistema conductual de los padres, lo que implicó la comunicación entre el terapeuta familiar y la escuela, así como el reforzamiento de conductas apropiadas. La asistencia académica deberá ofrecerse al adolescente basándose en sus necesidades de regularización.

Intervenciones individuales

Terapia cognitivo conductual

El tratamiento cognitivo conductual es una intervención psicosocial que ha demostrado su eficacia en otros padecimientos psiquiátricos como la depresión.³⁵ La terapia principalmente de tipo conductual ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de niños con TDAH, sin embargo como lo muestra el estudio MTA, los resultados son mejores cuando se usa en combinación con medicamentos. El enfoque cognitivo conductual de manera individual, podría ser mucho más adecuado para adolescentes con TDAH, sugiriendo que podría ser una intervención psicosocial de utilidad en adolescentes mayores.³⁶

METODOLOGÍA

El siguiente algoritmo es el resultado de proponer un ejercicio integral y multimodal en el tratamiento de los adolescentes con TDAH. Aunque el algoritmo como tal comienza con la ETAPA 0, las etapas 1, 2, 3 y 4 corresponden a las intervenciones psicofarmacológicas y las etapas 1A, 2A, 3A y 4A corresponden a las opciones de intervención psicosocial. Ya que los tiempos de respuesta no son iguales para todos los medicamentos (por ejemplo, metilfenidato vs atomoxetina) e intervenciones psicosociales en todas las etapas, los autores reconocen que puede no necesariamente utilizarse, al mismo tiempo, la etapa farmacológica y la etapa psicosocial del mismo nivel (es decir Etapa 2 con Etapa 2A) en un adolescente con TDAH y que dichas etapas serán manejadas finalmente de acuerdo a la experiencia clínica del médico tratante (por ejemplo Etapa 1 + Etapa 2A). Para la realización de este algoritmo, en especial para el árbol psicofarmacológico, realizamos la búsqueda de los estudios con el mayor nivel dentro de la medicina basada en la evidencia. En esta búsqueda, principalmente a través de

OVID y PUBMED, se utilizaron las palabras clave: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, nombre del fármaco, ensayo clínico y controlado; además se impuso un límite de edad para abarcar los estudios con pacientes de entre los 0 a 18 años. Específicamente se seleccionaron aquellos estudios que utilizaran un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (o sustancia activa). Se leyeron los resúmenes de estos artículos, descartándose los estudios que no incluían una población adolescente (mayores de 13 años) o que no especificaban edades de los pacientes. De esta forma se encontró un total de 264 estudios para metilfenidato, 43 para atomoxetina, 3 para bupropión, 6 para modafinil, 2 para venlafaxina, 4 para clonidina, 2 estudios para guanfacina, 1 para reboxetina, 1 para imipramina y 1 para nortriptilina.

RESULTADOS

ETAPA 0: Evaluación y diagnóstico

Se refiere a la etapa de evaluación inicial del adolescente, incluye la entrevista con multiinformantes, la aplicación de la clinimetría basal para determinar severidad del padecimiento y comenzar con la información en los padres y el adolescente respecto al diagnóstico, tratamiento y estrategias iniciales sobre cómo manejar y afrontar el TDAH.

ETAPA 1: Estimulantes

Monoterapia con metilfenidato preferentemente de liberación prolongada/ cambio a otra formulación de estimulantes o anfetaminas en caso de falta de respuesta, respuesta parcial o efectos secundarios serios. Desde 1960 los estimulantes han mostrado de manera consistente ser eficaces en el tratamiento del TDAH en cientos de ensayos controlados aleatorizados. En los últimos años, específicamente durante el período del 2006 al 2009 existieron 4 estudios reportados con población de adolescentes³⁷⁻⁴⁰ y 7 con población mixta de niños y adolescentes,⁴¹⁻⁴⁷ en la mayoría se demostró la superioridad de MFD comparado con otras maniobras farmacológicas. Específicamente cuando se ha comparado MFD con ATX la magnitud del efecto es mayor para MFD de acción corta y acción prolongada comparado con ATX (0.91 vs 0.95 vs 0.62 respectivamente) lo cual lo coloca como el medicamento de primera elección para el tratamiento de TDAH sin otra comorbilidad.⁴⁸ Se recomienda utilizar las formulaciones de larga acción ya que el apego al tratamiento es mayor, además de que elimina la necesidad de administrar dosis durante los horarios de escuela.^{21,48-51} Aunque no es necesario iniciar la titulación con formulación de liberación inmediata si se recomienda iniciar con la dosis mínima e ir titulando gradualmente de acuerdo a la respuesta clínica.²¹ La dosis inicial de MFD es de 0.3 mg/kg/día y alcan-

zando 1.2 mg/kg/día.⁵² Se debe realizar registro basal de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), frecuencia cardíaca (FC) y presión alta (T/A), de forma subsecuente cada mes. En caso de respuesta nula o parcial a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, puede realizarse cambio a otra formulación de estimulantes o anfetaminas en el caso de los países que tengan acceso a ellas, y evaluar dos semanas más con esta nueva opción de tratamiento. Si la respuesta parcial se debe a la no tolerancia de los efectos secundarios que pueden evitarse con otra formulación de estimulantes (ejm. de liberación inmediata), debe realizarse el cambio. En lo que respecta al término remisión en el TDAH, en la mayoría de los estudios ha sido definido como una pérdida de estatus diagnóstico, síntomas mínimos o ausencia de éstos basado en medidas estandarizadas para TDAH, acompañado de funcionamiento óptimo cuando los individuos han recibido tratamiento a dosis adecuadas.⁵³ En los ensayos clínicos la respuesta, ha sido definida como una mejoría del 25 al 30% en el puntaje de síntomas en las escalas.^(54,55) Si la respuesta es parcial se pasa a la Etapa 1A.

ETAPA 1A: Psicoeducación amplia a los padres y al paciente

Continuar con la toma de estimulantes. Se deberá evaluar si la remisión parcial se debe a conductas disruptivas que generan disfunción social, al ambiente familiar o debido a efectos secundarios severos; en este último caso se debe ajustar la dosis del medicamento indicado. De ser la primera opción, se deberá iniciar con una psicoeducación amplia en donde se incluyan algunos aspectos de la terapia conductual a padres y paciente para el manejo de las conductas disruptivas.^{27,28,36} El médico tratante podrá realizar la intervención de acuerdo al nivel de conocimiento que tenga sobre estas técnicas. Algunos modelos llevados a cabo en México, sugieren al menos 5 sesiones de 2 horas cada una.⁵⁴ En esta guía lo consideramos como intervención inicial, coincidiendo con otros consensos y algoritmos en otras partes del mundo^{21,23,55} y con nuestra propia experiencia, ya que ha demostrado ser una intervención psicosocial muy útil y práctica.⁵⁶ La psicoeducación debe ser evaluada periódicamente, reforzando algunos conceptos y resaltando los logros alcanzados por los padres y el adolescente en el funcionamiento individual y familiar. Para evaluar la respuesta se recomienda esperar de 4 a 6 semanas una vez implementada la intervención psicosocial. En caso de respuesta parcial, cuando el medicamento se dio a dosis adecuadas o con intolerancia a los efectos adversos, se recomienda pasar a la etapa 2.

ETAPA 2: Atomoxetina

La atomoxetina fue aprobada en 2002 para su uso en el tratamiento de TDAH.⁵⁷ La ATX ha demostrado ser superior a

placebo en 7 ensayos controlados aleatorizados doble ciego, generalmente en poblaciones mixtas de niños y adolescentes.⁵⁸⁻⁶⁴ Se recomienda iniciar a dosis de 0.5 mg/kg/día hasta alcanzar, en una a tres semanas después, la dosis de 1.2 a 1.8 mg/kg/día en una sola dosis o dividida en dos. La respuesta a ATX se obtiene generalmente después de la cuarta semana de mantener el tratamiento en dosis terapéuticas, por lo cual se sugiere evaluar respuesta a las 4 semanas a partir de haber alcanzado la dosis óptima. Desde el 2005 han existido algunos reportes que vinculan a la ATX con mayor incidencia de ideación suicida y aunque estos estudios tienen ciertos problemas metodológicos que dificultan la interpretación de estos resultados, se sugiere informar al paciente y su familia y mantener una vigilancia estrecha en los meses subsecuentes de iniciado el tratamiento. Si la respuesta es parcial se deberá realizar una reevaluación diagnóstica; si se confirma el TDAH, se pasa a la Etapa 2A.

ETAPA 2A: Entrenamiento conductual para los padres

Revisar el cumplimiento de las intervenciones psicoeducativas, el nivel de funcionamiento familiar y la posible presencia de psicopatología en alguno de los familiares de primer grado cercanos. Iniciar con ECP. Si después de 4 a 6 semanas de mantener el tratamiento psicoeducativo amplio más el tratamiento con ATX, existe respuesta nula o parcial, se sugiere revisar la presencia de efectos colaterales severos, reevaluar el diagnóstico, el funcionamiento familiar y la posible presencia de psicopatología en alguno de los familiares de primer grado, principalmente los padres, que interfiera con el resultado esperado en el tratamiento integral. Con las evaluaciones anteriormente mencionadas, se recomienda pasar a un plan formal de entrenamiento conductual para los padres. Con estos programas de entrenamiento los padres aprenden a identificar y manipular las consecuencias de la conducta del niño, así como monitorizar las conductas problemáticas, fomentan las conductas pro-sociales, la atención con recompensas tangibles y disminuyen las conductas no deseadas.³² En la actualidad el ECP está bien establecido, sin embargo aunque ha sido reportada su eficacia en niños, existe menos evidencia principalmente en adolescentes menores (entre 12 a 15 años).³¹ El ECP debe ser evaluado periódicamente reforzando algunos conceptos y resaltando los logros alcanzados por los padres y el adolescente en su funcionamiento individual y familiar. Si la respuesta es parcial después de 4 a 6 semanas se pasa a la Etapa 3.

ETAPA 3: Combinación de metilfenidato y atomoxetina

En caso de respuesta nula o parcial posterior a las 4 semanas de uso de ATX a dosis terapéuticas, más la intervención

psicosocial, además de haber efectuado nuevamente una reevaluación diagnóstica completa con detección de eventos secundarios graves que interfieran con el apego al tratamiento, se puede agregar MFD como coadyuvante. En la actualidad sólo existe un reporte de caso al respecto y un ensayo abierto piloto.^{65,66} Existen reportes anecdóticos de atomoxetina a dosis bajas (0.5-1.0 mg/kg/día) en combinación con estimulantes cuando estos últimos no cubren los síntomas que se presentan durante la tarde aun con las formulaciones de larga acción, también puede ser utilizado para reducir los síntomas de rebote.²¹ Este estadio es opcional dado que no existe evidencia médica científica suficiente que apoye esta práctica clínica, y su implementación dependerá de la experiencia clínica del evaluador. Se sugiere, como en otras etapas, un monitoreo estrecho desde el inicio de la FC, TA, peso y talla. La toma de un electrocardiograma basal y después a los 3 o 6 meses es una recomendación formal.

ETAPA 3 A: Intervenciones escolares

Se debe revisar el cumplimiento de las intervenciones conductuales con los padres y el nivel actual de la disfunción familiar. En caso de persistir, después de al menos 2 semanas, la nula o parcial respuesta al tratamiento integral hasta la Fase 3, y una vez evaluada la probable presencia de efectos colaterales severos, se debe reevaluar nuevamente el diagnóstico de TDAH. Aunque siempre es recomendable que desde el inicio, previo consentimiento de los padres y adolescente, se contacte al personal docente de la escuela secundaria o preparatoria relacionado con el paciente adolescente, si la respuesta nula o parcial se debe a la poca respuesta en el ambiente escolar y/o desempeño académico, se deberá agregar al tratamiento farmacológico y a las intervenciones psicosociales ya establecidas, el ECM con capacitación en el manejo de técnicas de contingencia, o en su defecto, asesoría al respecto por parte del médico tratante. Así mismo se debe revisar la dinámica familiar como factor contribuyente a la falta de remisión y a los avances en el tratamiento de la posible psicopatología en los familiares de primer grado. Además del ECM, en esta etapa también es indicado el apoyo psicopedagógico en casos específicos que así lo ameriten. Se recomienda que las intervenciones escolares se evalúen periódicamente a través de reportes conductuales, reforzando algunos conceptos y resaltando los logros alcanzados por los maestros, padres y el adolescente en su funcionamiento individual, familiar y escolar. Una vez instalada la intervención escolar, se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento 4 a 6 semanas después, si la respuesta es parcial pasar a la Etapa 4.

ETAPA 4: Modafinil o bupropión

Se sugiere esta fase en caso de intolerancia farmacológica o respuesta parcial o ineficaz a los fármacos de la Etapa 3.

Esta etapa incluye otros medicamentos con mecanismo de acción diferente a los estimulantes y a la atomoxetina. El modafinil y el bupropión han mostrado cierta evidencia científica en la mejoría de los síntomas de TDAH pero aún no han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en este padecimiento. Antes de realizar el cambio se recomienda reevaluar el diagnóstico y los factores ambientales tales como la presencia de disfunción familiar que pudieran estar contribuyendo a la respuesta nula o parcial del tratamiento. Se debe revisar el apego al medicamento y el cumplimiento del manejo conductual haciendo hincapié en llevarlo a cabo de manera consistente y a largo plazo. El modafinil es un agente promotor de vigilia aprobado por la FDA para su uso en somnolencia excesiva y narcolepsia y ha mostrado utilidad en fatiga y deterioro cognitivo. Hasta el momento actual existe el reporte de 6 estudios doble ciego, controlados con placebo que han demostrado la eficacia de modafinil en la reducción de los síntomas del TDAH en niños y adolescentes, pero no ha sido aprobado por la FDA debido a que se han presentado casos de reacciones dermatológicas graves.^{45,67-71} La dosis utilizada en estos estudios fue de 100-400 mg/día. El bupropión o anfebutamona es un antidepresivo con acción sobre el sistema dopaminérgico, que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de depresión o dependencia a nicotina. Existen dos ensayos clínicos controlados y un ensayo clínico aleatorizado comparativo con metilfenidato los cuales demostraron su utilidad en el tratamiento de TDAH principalmente en comorbilidad con uso y abuso de sustancias. La dosis sugerida es de 150-300 mg/día.⁷²⁻⁷⁵ En caso de intolerancia farmacológica o respuesta parcial o nula a las 4 semanas del medicamento previo, se puede optar por el otro medicamento que no se utilizó. Si la respuesta es parcial se pasa a la Etapa 4A.

ETAPA 4A: Terapia cognitivo conductual

Revisar el cumplimiento de las intervenciones escolares y psicosociales en general implementadas, así como el nivel actual de disfunción familiar. En caso de que no haya sido aún tratada, se debe reforzar la necesidad de tratamiento de la posible psicopatología en los familiares de 1er grado cercanos. Una vez implementadas las intervenciones escolares, en caso de que persista 4 a 6 semanas la respuesta parcial o nula al tratamiento integral en esta Etapa, es recomendable revisar nuevamente el diagnóstico propuesto, el nivel actual de disfunción familiar y los avances en el tratamiento de la posible psicopatología en los familiares de primer grado del adolescente o, en su defecto, animar a los familiares de primer grado con probable psicopatología a iniciar tratamiento. Una vez completado los pasos arriba sugeridos, se recomienda agregar terapia cognitivo conductual al abordaje integral de intervención psicosocial y psicofarmacológico. Se recomienda reevaluar 4 a 6 semanas después; si la respuesta es parcial se pasa a la Etapa 5.

ETAPA 5: otras opciones psicofarmacológicas

Si continuara la respuesta nula o parcial al tratamiento integral 4 a 6 semanas después de instalada la Etapa 4A, se recomienda nuevamente evaluar el diagnóstico en general. Si se confirma el diagnóstico, existen otras opciones psicofarmacológicas con un nivel de evidencia científica mucho menor en adolescentes con TDAH, que se recomiendan para casos específicos en donde las opciones psicofarmacológicas y psicosociales arriba expuestas no han sido efectivas.

- La venlafaxina es un medicamento antidepresivo con acción noradrenérgica, serotoninérgica y/o dopaminérgica de acuerdo a la dosis que se esté utilizando. Existen cuatro ensayos clínicos abiertos que apoyan su uso en el TDAH;⁷⁶⁻⁷⁹ puede ser útil cuando existe comorbilidad con trastornos afectivos, ansiosos o uso de sustancias.⁸⁰ Estos estudios clínicos han reportado principalmente una disminución significativa en la intensidad de los síntomas de hiperactividad. Se debe evaluar de forma semanal y sistemática la ideación suicida cuando el paciente esté utilizando venlafaxina.
- En los últimos años ha habido un incremento en el número de estudios que evalúan la eficacia de la reboxetina en los síntomas de TDAH, existen 3 estudios abiertos,⁸¹⁻⁸³ uno de los cuales evalúa la eficacia y tolerabilidad de reboxetina a largo plazo en un seguimiento a 36 meses, reportando que la disminución significativa en los síntomas de TDAH lograda a corto plazo (en las primeras 6 semanas) se mantuvo a través del estudio.⁸¹ El único ensayo clínico, doble ciego, controlado con MFD a 6 semanas de tratamiento, reportó mejoría en los síntomas de TDAH para ambos grupos, lo que sugiere la efectividad de este medicamento.⁸⁴ La dosis sugerida es de 4 a 8 mg/día.
- Los antidepresivos tricíclicos fueron utilizados en el siglo pasado con respuestas no concluyentes e incluso controvertidas. Existen cuatro ensayos clínicos doble ciego aleatorizados⁸⁵⁻⁸⁸ y un ensayo abierto⁸⁹ que evalúan su uso en el TDAH, reportando una reducción estadísticamente significativa de síntomas negativistas y de hiperactividad. Debido a sus efectos adversos potencialmente severos, la prolongación del intervalo PR, del electrocardiograma (ECG), se requiere realizar valoraciones con ECG basales y después de estar tomando una dosis estable de estos medicamentos.⁸⁵ La dosis sugerida es de 1 a 3 mg/kg/día.
- Para los fármacos agonistas alfa adrenérgicos como clonidina y guanfanacina, la evidencia actual de un estudio de clonidina doble ciego aleatorizados en comparación con carbamazepina, mostró disminución de síntomas de TDAH en niños y adolescentes.⁹⁰ Para guanfanacina existen un ensayo doble ciego controlado con placebo,⁹¹ y un ensayo abierto y multicéntrico que apoya la eficacia de guanfanacina de liberación exten-

didada a 24 meses de tratamiento y su efectividad se mantuvo durante este período,⁹² sin embargo en los países de Latinoamérica no se dispone de este medicamento.

CONCLUSIONES

En conclusión, el TDAH es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más prevalentes en adolescentes Latinoamericanos y su etiología parece ser multifactorial, es decir existen factores tanto biológicos, como ambientales que podrían contribuir a la aparición temprana o tardía del TDAH, en este caso en la adolescencia. Desde esta perspectiva los abordajes terapéuticos integrales parecen ser la mejor opción para adolescentes con TDAH. Aunque a la fecha se han tenido nuevos y mejores avances en el tratamiento de esta enfermedad, siempre serán necesarias nuevas alternativas para el tratamiento integral de adolescentes que vayan de acuerdo a la evidencia científica y al contexto en el cual se desenvuelven. Además, tomando en cuenta la realidad y el contexto socioeconómico de nuestros países latinoamericanos, se requiere de estudios farmacoeconómicos que apoyen el uso de estos medicamentos bajo las condiciones reales de los adolescentes con TDAH. Los tratamientos farmacológicos (principalmente metilfenidato y atomoxetina) continúan siendo «la piedra angular» en el tratamiento integral en el TDAH. De acuerdo a la revisión antes realizada, el metilfenidato es el tratamiento farmacológico de elección en adolescentes con TDAH. La atomoxetina es una excelente segunda elección en el tratamiento farmacológico en este grupo de edad, cuya mayor importancia se podría ubicar en adolescentes con TDAH y ciertas comorbilidades como trastornos afectivos y ansiosos leves a moderados, cuando no son los diagnósticos principales. Alternativas como la atomoxetina invitan a estudiar nuevas alternativas de tratamiento que pueden ser más efectivas, eficientes, seguras y tolerables, además de accesibles por costo a la mayor parte de la población con TDAH y sus diferentes comorbilidades. Los tratamientos psicosociales deben ser también adecuadamente analizados y contemplados en el tratamiento integral y multimodal de este trastorno desde las primeras Etapas, una vez que se haya determinado el diagnóstico. La psicoeducación formal, y no sólo el brindar información acerca del padecimiento al adolescente y su familia, además del entrenamiento conductual para los padres, constituyen dos excelentes alternativas psicosociales que deben ser consideradas desde el comienzo en el tratamiento integral del TDAH en adolescentes. Se requiere mayor evidencia científica en cuanto a las distintas intervenciones psicosociales en poblaciones de adolescentes Latinoamericanos con TDAH simple o con comorbilidad. Cada vez más la psicoeducación demuestra ser una herramienta útil en el apego al tratamiento, aumentando la probabilidad de un mejor pronóstico del paciente a mediano y largo plazo.

Este Algoritmo de Tratamiento Multimodal para Adolescentes Latinoamericanos con TDAH, propone en primer lugar, una mejor concientización en el personal en salud en general para que encuentre y solicite los medios para una adecuada actualización en el diagnóstico y tratamiento de este trastorno y en segundo lugar integrar al diagnóstico y tratamiento a médicos de un primer nivel de atención además del resto del personal que ya se dedica al diagnóstico y tratamiento integral de este padecimiento. En muchas ocasiones el mismo personal en salud mental, erróneamente omite o no considera la continuidad del TDAH en la adolescencia, ocasionando muchas veces pérdidas de oportunidades en estos individuos para una mejor reintegración a su medio económico y sociocultural.

REFERENCIAS

- Biederman J, Faraone S, Milberger S et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:437-446.
- Ingram S, Hechtman L, Morgenstern G. Outcome issues in ADHD: adolescent and adult long-term outcome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 1999;5:243-250.
- Biederman J, Mick E, Faraone S. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157:816-818.
- Wolraich ML, Wibbelsman CL, Brown TE, Evans S, Gotlieb EM et al. Attention-deficit / hyperactivity disorder among adolescents: A review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics* 2005; 115:1734-1746.
- Rohdel, Biederman J, Busnello E, Zimmermann H, Schmitz M et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: A study of prevalence comorbid and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 1999;38:716-722.
- Fazel S, Doll H, Langstrom N. Mental disorders among adolescents in juvenile detention and correctional facilities: A systematic review and metaregression analysis of 25 surveys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:1010-1017.
- Hurtig T, Ebeling H, Taanila A, Miettunen J, Smalley S et al. ADHD symptoms and subtypes: Relationship between childhood and adolescent symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2007;46:1605-1613.
- Biederman J, Faraone S, Taylor A. Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: Findings from a longitudinal clinical sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(3):305-313.
- Lambert N, Hartsough C, Sassone D, Sandoval J. Persistence of hyperactivity symptoms from childhood to adolescence and associated outcomes. *Am J Orthopsychiatry* 1987;57:22-32.
- Pastura G, Mattos P, Prufer de Queiroz A. Prevalência do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e suas comorbidades em uma amostra de escolares. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:1078-1083.
- Biederman J, Ball S, Monuteaux M. New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:426-434.
- Lara MC, Romero T, Foncerrada H, Rebollo C, Aguilar J. Psicopatología y uso de tabaco en estudiantes de secundaria. *Salud Mental* 2006;29:48-56.
- August G, Winters K, Realmuto G et al. Prospective study of adolescent drug use among community samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:824-832.
- Palacios L, Romo F, Patiño L, Leyva F, Barragán E et al. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno bipolar pediátrico. ¿Comorbilidad o traslape clínico?: Una revisión. Primera parte. *Salud Mental* 2008;31:19-22.
- Smalley S, McGough J, Moilanen I. Prevalence and psychiatric comorbidity of attention-deficit / hiperactivity disorder in an adolescent Finnish population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1575-1583.
- Vargas L, Palacios L, González G, De la Peña F. Trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes: Una actualización. Segunda parte. *Salud Mental* 2008;31:283-289.
- Jensen P, Hinshaw SP, Kraemer HC. ADHD comorbidity from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:147-158.
- Barkley R. Global issues related to the impact of untreated attention – deficit / hyperactivity disorder from childhood to young adulthood. *Postgraduate medicine, a JTE multimedia company* 2008;120:48-59.
- Reeves G, Anthony B. Multimodal treatments versus pharmacotherapy alone in children with psychiatric disorders: Implications of access, effectiveness, and contextual treatment. *Paediatr Drugs* 11(3):165-169.
- Harpin VA. Medication options when treating children and adolescents with ADHD: interpreting the NICE guidance 2006. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93:58-65.
- Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ et al. The Texas children's algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit / hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(6):642-657.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 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.
- Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banachewski T et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004(supl 1);13:1 / 17-1 / 30.
- Purdie N, Hattie J, Carroll A. A review of the research on interventions for attention deficit hyperactivity disorder: what works best. *Review Educational Research* 2002;72(1):61-99.
- Klassen A, Miller A, Raina P, Lee SK, Olsen L. Attention-deficit hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies. *Canadian Psychiatry* 1999;44(10):1007-1016.
- Farmer EM, Compton SN, Burns JB, Robertson E. Review of the evidence base for treatment of childhood psychopathology: externalizing disorders. *Consulting Clinical Psychology* 2002;70(6):1267-1302.
- Hechtman L, Abikoff H, Klein RG, Greenfield B, Etcovitch J et al. Children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment: impact on parental practices. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(7):830-838.
- Hechtman L, Abikoff H, Klein RG, Weiss G, Resnitz C, et al. Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(7):812-819.
- MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit / hyperactivity disorder. *Archives General Psychiatry* 1999;56:1073-1086.
- Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(5):484-500.
- Pelham W, Fabiano G. Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit / hyperactivity disorder. *Clinical Child Adolescent Psychology*, 2008;37(1):184-214.
- De la Peña F, Barragán E, Rohde A, Patiño R, Zavaleta P et al. Algoritmo de tratamiento integral para escolares con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *Salud Mental* 2009; (Supl, (en prensa).
- Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson P, Hagglof B, Poole L et al. Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit / hyperactivity disorder. *Europ Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:240-249.
- Chronis AM, Jones HA, Raggi VL. Evidence based psychosocial treat-

- ments for children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review* 2006;26:486-502.
35. The TADS team. The treatment for adolescents with depression study. Long term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(10):1132-1144.
 36. Safren SA, Otto MW, Sprich S et al. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther* 2005; 43(7):831-842.
 37. Wilson HK, Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Coghill D. Effect of extended release stimulant-based medications on neuropsychological functioning among adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21(8):797-807.
 38. Szobot CM, Rohde LA, Katz B, Ruaro P, Schaefer T et al. A randomized crossover clinical study showing that methylphenidate-SODAS improves attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adolescents with substance use disorder. *Braz J Med Biol Res* 2008;41(3):250-257.
 39. Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C et al. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2006;118(3):e704-710.
 40. McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L et al. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(3):351-356.
 41. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD et al. Atomoxetine/methylphenidate comparative study group. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008;165(6):666-7.
 42. Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41(3):222-230.
 43. Schachar R, Ickowicz A, Crosbie J, Donnelly GA, Reiz JL et al. Cognitive and behavioral effects of multilayer-release methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(1):11-24.
 44. Weiss M, Hechtman L, Turgay A, Jain U, Quinn D et al. Once-daily multilayer-release methylphenidate in a double-blind, crossover comparison to immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(5):675-88.
 45. Amiri S, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Kahbazi M et al. Modafinil as a treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children and adolescents: a double blind, randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(1):145-9.
 46. Gau SS, Shen HY, Soong WT, Gau CS. An open-label, randomized, active-controlled equivalent trial of osmotic release oral system methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(4):441-55.
 47. Greenhill LL, Muniz R, Ball RR, Levine A, Pestreich L et al. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(7):817-23.
 48. Toplak ME. Osmotically released methylphenidate is more effective than atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2009;12(1):19.
 49. Banaschewski D, Coghill D, Santosh P, Zudass A, Asherson P. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Psychiatry* 2006. xx:1-20 DOI 10.1007/s00787-006-0549-0.
 50. Swanson JM, Hechtman L. Using long acting stimulants: does it change ADHD treatment outcome? *Can Child Adolesc Psychiatr Rev* 2005; 14(supl 1):2-3.
 51. Sánchez RJ, Crismon ML, Barner JC, Bettinger T, Wilson JP. Adherence measures of psychostimulants in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2005;25:909-917.
 52. Schachter H, Pham B, King J. et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-1488.
 53. Steele M, Jensen P, Quinn D. Remission versus response as the goal of therapy in ADHD: A New standard for the field?. *Clinical Therapeutics* 2006;28(11):1892-1908.
 54. Gómez C, Palacios L, De la Peña F. El ABC del adolescente: desarrollo sexualidad y salud mental. México: Instituto Nacional de Psiquiatría RFM y Secretaría de Salud; 2007.
 55. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Mental Health, Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE clinical guideline 72. Septiembre 2008. Usted puede consultar la guía y actualizaciones en: www.nice.org.uk/CG072fullguideline.
 56. Sosa L, Palacios L, De la Peña F. Intervención temprana y tardía de un modelo psicoeducativo en adolescentes. Chicago, Ill: Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry; 2008.
 57. Madaam VD, Aughton J, Lubberstedt B et al. Assessing the efficacy of treatments for ADHD. *CNS Drugs* 2008;22-4:275-290.
 58. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1896-1901.
 59. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled dose-response study. *Pediatrics* 2001;108:1-9.
 60. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE et al. Atomoxetine ADHD study group. efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/Hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110:e75.
 61. Kelsey D, Wernicke J, Trapp NJ, Harder D. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;150:1896-1901.
 62. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention deficit/hyperactivity disorder, including and assessment of evening and morning behavior. *Pediatrics* 2004; 114:e1-e8
 63. Wilens T, Newcorn J, Kratochvil C et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2006;149:112-121.
 64. Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, Ramsey JL, Carlson C et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(4):407-420.
 65. Agarwal V, Sitholey P. Combination of atomoxetine and methylphenidate in attention deficit/hyperactivity disorder: a case report. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;17:3.
 66. Carlson G, Dunn D, Kelsey D, Ruff D, Ball S et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolescent Psychiatry Mental Health* 2007;1:10-20.
 67. Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, Rugino TA, Sangal RB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(5):503-511.
 68. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Boellner SW, Earl CQ et al. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind and placebo controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:727-735.
 69. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Kratochvil CJ, Boellner SW et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and ado-

- lescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 2005;116(6):e777-784.
70. Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, Rugino TA, Sangal RB et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(8):886-894.
71. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, Sedillo A, Earl CQ et al. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006;67:137-147.
72. Barrickman LL, Perry PJ, Allen AJ, Kuperman S, Arndt SV et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(5):649-657.
73. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ et al. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(3):307-314.
74. Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(12):1271-1278.
75. Solhkhah R, Wilens TE, Daly J, Prince JB, Van Patten SL et al. Bupropion SR for the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and mood disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(5):777-786.
76. Findling RL, Greenhill LL, McNamara NK, Demeter CA, Kotler LA et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(4):433-445.
77. Motavalli MN, Abali O. Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:92-95.
78. Mukaddes NM, Abali O. Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58(1):92-95.
79. Olvera RI, Pliszka SR, Luh J, Tatum R. An open trial of venlafaxine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:241-250.
80. Upadhyaya HP, Brady KT, Sethuraman G, Sonne SC, Malcolm R. Venlafaxine treatment of patients with comorbid alcohol/cocaine abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):116-118.
81. Toren P, Ratner S, Weizman A, Lask M, Ben-Amitay G et al. Reboxetine maintenance treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a long-term follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(6):803-812.
82. 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* 2005;44(5):428-433.
83. Mozes T, Meiri G, Ben-Amity G, Sabbagh M, Weizman A. Reboxetine as an optional treatment for hyperkinetic conduct disorder: a prospective label trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(2):259-269.
84. Arabgol F, Panaghi L, Hebrani P. Reboxetine versus methylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(1):53-59.
85. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Harmatz JS. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:777-784.
86. Singer HS, Brown J, Quaskey S, Rosenberg LA, Mellits ED et al. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 1995;95(1):74-81.
87. Spencer T, Biederman J, Coffey B, Geller D, Crawford M et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(7):649-656.
88. Rapport MD, Carlson GA, Kelly KL, Pataki C. Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separate and combined effects on cognitive function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(2):333-342.
89. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Millstein R et al. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10(3):193-204.
90. Nair V, Mahadevan S. Randomised controlled study-efficacy of clonidine versus carbamazepine in children with ADHD. *J Trop Pediatr* 2009;55(2):116-121.
91. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J et al. SPD503 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121(1):e73-84.
92. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Donahue J et al. Long-term, open-label extension study of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *CNS Spectr* 2008;13(12):1047-1055.

