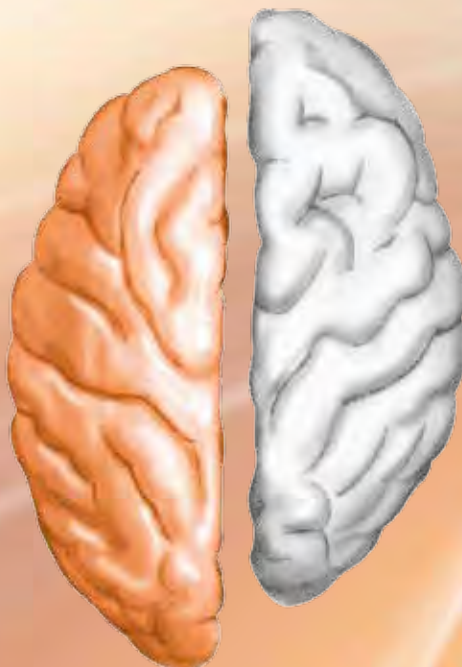


# Patología Dual

Protocolos de intervención

**TDAH**



Director

**Néstor Szerman**

Autores

**José Martínez-Raga, Carlos Knecht**



**SEPD**

Adicciones y otros  
Trastornos Mentales



World Psychiatric  
Association



Consell Català  
de Formació Continuada  
Professions Sanitàries



ACREDITACIÓN DE LA OBRA  
2,3 CRÉDITOS

ACTIVIDAD ACREDITADA  
POR LA COMISIÓN DE  
FORMACIÓN CONTINUADA DEL  
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

**SOCIDROGALCOHOL**

Sociedad Científica Española  
de Estudios sobre el Alcohol  
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías



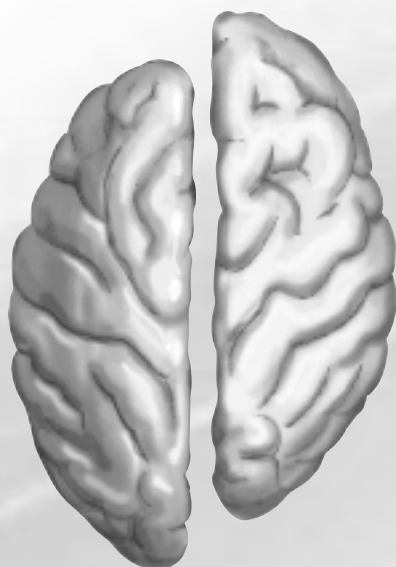
SET



# Patología Dual

Protocolos de intervención

**TDAH**



Director

**Néstor Szerman**

Presidente de la Sociedad Española de Patología Dual  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Autores

**José Martínez-Raga\*, Carlos Knecht\*\***

\* Sociedad Española de Patología Dual  
Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica  
Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia  
Unidad de Conductas Adictivas de Gandía. Agència Valenciana de Salut.  
Valencia

\*\* Unidad de Salud Mental de Vila-Real  
Departamento de Salud de La Plana. Agència Valenciana de Salut. Valencia

**EDIKA MED**

© 2012 Brainpharma

Edita: EdikaMed, S.L.

Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona

[www.edikamed.com](http://www.edikamed.com)

ISBN 978-84-7877-713-6

Impreso por:

Depósito legal:

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción (parcial o total), distribución, comunicación pública o transformación de esta obra, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a EdikaMed, S.L. ([www.edikamed.com](http://www.edikamed.com); 93 454 96 00) o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.conlicencia.com](http://www.conlicencia.com); 91 702 19 70 / 93 272 04 45) si necesita fotocopiar o escanear fragmentos de esta obra.

## Índice

---

Introducción específica del módulo (objetivos específicos) .....	1
Introducción .....	2
Aspectos clínicos y epidemiológicos del TDAH a lo largo de la vida .....	3
Características clínicas del TDAH.....	3
Consecuencias adversas asociadas con el TDAH .....	5
Epidemiología del TDAH en las distintas etapas de la vida .....	6
TDAH y sus comorbilidades .....	8
Solapamiento con los trastornos por uso de sustancias .....	9
Alcohol y TDAH .....	10
Cannabis y TDAH .....	10
Cocaína y TDAH .....	11
Nicotina/tabaco y TDAH .....	11
Opioides y TDAH .....	11
Relación entre TDAH y TUS comórbido. Naturaleza de la patología dual.....	12
Mecanismos neurobiológicos comunes .....	12
Deterioro en el funcionamiento psicosocial .....	13
Comorbilidad con otros trastornos mentales .....	13
Otros síntomas y rasgos asociados .....	14
Alteraciones de tipo neuropsicológico .....	14
Hipótesis de la automedicación .....	15
Evaluación y diagnóstico del paciente con TDAH y TUS comórbido .....	15
Evaluación del TDAH: historia clínica .....	15
Diagnóstico diferencial .....	18
Evaluación del TUS .....	18
Escalas de evaluación del TDAH .....	19
Exploraciones complementarias .....	20
Abordaje terapéutico del paciente con TDAH y TUS comórbido .....	20
Aspectos generales del tratamiento del TDAH .....	21

Estrategias psicosociales .....	21
Tratamiento farmacológico en pacientes con patología dual .....	22
Fármacos estimulantes en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbido .....	23
Atomoxetina en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbido .....	27
Otros fármacos estimulantes en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbido .....	29
Tratamiento del TUS en pacientes con TDAH .....	30
Efecto del tratamiento del TDAH sobre el riesgo desarrollar abuso de sustancias ..	32
Potencial de abuso y otros riesgos de los fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH .....	33
Potencial de abuso y riesgo de uso inapropiado de los fármacos utilizados en el tratamiento del TDD .....	33
Efectos adversos cardiovasculares graves asociados al tratamiento farmacológico del TDAH .....	36
Protocolos de intervención y recomendaciones generales en pacientes con patología dual en TDAH .....	37
Evaluación diagnóstica .....	37
Intervención terapéutica .....	38
Bibliografía .....	40
Caso clínico .....	53
Antecedentes médicos personales .....	53
Antecedentes psiquiátricos personales .....	53
Historia de consumo de sustancias .....	54
Antecedentes familiares psiquiátricos .....	54
Psicobiografía .....	55
Enfermedad actual .....	55
Exploración psicopatológica .....	56
Exploraciones complementarias .....	56
Impresión diagnóstica actual .....	56
Tratamiento y evolución .....	56
Evaluación .....	57
Instrucciones para la acreditación .....	57
Pasos a seguir .....	57
Test de evaluación .....	59

## Introducción específica del módulo (objetivos específicos)

---

Existe una sólida interrelación entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los trastornos por uso de sustancias (TUS). Los pacientes con TDAH presentan una elevada prevalencia de TUS y, a su vez, los sujetos con abuso o dependencia de sustancias presentan, con mayor frecuencia de lo esperable, un diagnóstico comórbido de TDAH. La presencia de esta patología dual empeora la presentación clínica, la evolución y el pronóstico de ambos trastornos comórbidos y dificulta el abordaje terapéutico tanto farmacológico como psicoterapéutico.

Se han planteado diversas hipótesis para intentar explicar la frecuente asociación del TDAH con los TUS, que incluyen, entre otros, la existencia de mecanismos neurobiológicos comunes, la comorbilidad con los trastornos de conducta o con otros trastornos psiquiátricos o la hipótesis de la automedicación.

La evaluación y el diagnóstico del TDAH en pacientes con patología dual es, a menudo, compleja y basada, fundamentalmente, en la evaluación clínica. La dificultad es mayor, dado que con frecuencia el paciente se presenta a evaluación siendo ya adulto y sin haber sido diagnosticado previamente durante la infancia o adolescencia.

En el abordaje del paciente con TDAH, junto con las intervenciones psicosociales, la medicación tiene un papel fundamental, tanto la atomoxetina como los estimulantes (el metilfenidato y las formulaciones anfetamínicas, si bien estas últimas no están disponibles en algunos países como España). En relación con los estimulantes, debido a su potencial de abuso, existe el temor a que puedan aumentar la vulnerabilidad a desarrollar TUS o que sean objetos de abuso. Sin embargo, las evidencias indican que en pacientes duales son fármacos con un amplio margen de seguridad, particularmente las formulaciones de vida media-larga.

Los objetivos de esta unidad docente son:

- Explicar las interrelaciones a nivel epidemiológico y neurobiológico que subyacen a la comorbilidad del TDAH y los TUS.
- Entender los factores involucrados en la elevada comorbilidad del abuso y dependencia de tabaco, alcohol y otras sustancias en pacientes con TDAH.
- Describir las características clínicas, los aspectos relevantes de la evaluación y el diagnóstico, junto con los factores de vulnerabilidad de los pacientes con TDAH duales en las distintas etapas del desarrollo.

- Conocer el curso clínico, la evolución y el pronóstico del paciente con TDAH y TUS comórbido.
- Caracterizar el estado actual de las evidencias de los distintos tratamientos psicofarmacológicos utilizados en el abordaje de los pacientes con TDAH y TUS comórbido.
- Entender el papel de los psicoestimulantes utilizados para el TDAH en el tratamiento de pacientes duales, su potencial de abuso y la influencia del tratamiento temprano sobre la vulnerabilidad de desarrollar TUS.
- Describir los distintos tratamientos psicoterapéuticos y psicosociales utilizados en pacientes con TDAH duales.
- Plantear modelos y protocolos de intervención dentro de los modelos asistenciales disponibles en nuestro entorno para los pacientes con TDAH y TUS comórbido.

## Introducción

---

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno complejo y multifactorial caracterizado por un patrón general de inatención, hiperactividad y/o impulsividad [1, 2]. Con frecuencia el TDAH no es identificado en la práctica clínica, especialmente en el caso de adultos que no han sido diagnosticados previamente durante la infancia o adolescencia. Como consecuencia es infradiagnosticado y por lo tanto el paciente no recibe el tratamiento adecuado. Esto es debido en parte a que erróneamente durante gran parte del siglo pasado el TDAH era considerado exclusivamente como un trastorno de la infancia. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se ha reconocido que no sólo es la patología neurobiológica más frecuente en la infancia, sino que además es un trastorno crónico del neurodesarrollo, de modo que los síntomas persisten en la edad adulta en, aproximadamente, el 60% de pacientes, mientras que al menos un 30% de niños diagnosticados de TDAH continúan presentando el síndrome completo en la edad adulta [3-5].

Aunque es considerado como un trastorno categorial, el TDAH en realidad probablemente representa el extremo de un continuo dimensional de los rasgos de atención, inhibición y regulación de la actividad motora [6]. A lo largo de las diferentes etapas del desarrollo, este trastorno se asocia con un importante coste personal, familiar, social y en la salud del paciente, de modo que pueden aparecer problemas a nivel del rendimiento académico, de las relaciones interpersonales, en el medio laboral, así como una elevada tasa de accidentes domésticos, de tráfico o de otro tipo, junto con un mayor uso de los Servicios de Urgencias [2, 7-9]. Además, múltiples estudios indican que los trastornos por uso de sustancias (TUS) son mucho más frecuentes en pacientes con TDAH que en población general [10-13].

La asociación entre el TDAH y el abuso o dependencia de nicotina, alcohol y otras drogas como el cannabis, la cocaína, los opioides o la poliadicción en adolescentes y adultos es un área de creciente interés debido a sus implicaciones en la práctica clí-

nica, en investigación y a nivel de salud pública [14]. Los diversos estudios han evidenciado tasas elevadas de TDAH en pacientes con TUS, de modo que por lo general la mayoría de trabajos coinciden en señalar que entre el 15 y el 25% de adultos con abuso o dependencia de alcohol u otras drogas pre-

sentan un TDAH comórbido [15-20], cifras muy superiores a las observadas en sujetos de la misma edad de población general. De igual modo se ha estimado que la prevalencia de TUS en pacientes con TDAH es, aproximadamente, el doble que en población general [10, 21-24].

## Aspectos clínicos y epidemiológicos del TDAH a lo largo de la vida

### Características clínicas del TDAH

En el DSM-IV-TR [1], tal como se refleja en la tabla 1, la característica fundamental que define el TDAH es un patrón persistente

de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave de lo que se observa típicamente en individuos a un nivel comparable del desarrollo. Además, se trata de una patología de inicio siempre en la

**Tabla 1.** Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Criterios diagnósticos generales según el DSM-IV-TR [1]

A. Existen (1) o (2):	
(1) Seis o más de los siguientes síntomas de <i>falta de atención</i> han persistido por lo menos durante 6 meses con una identidad que es desadaptativa e incoherente con el nivel de desarrollo	
<b>Falta de atención: a menudo</b>	No presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades
	Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas
	Parece no escuchar cuando se le habla directamente
	No sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender las instrucciones)
	Tiene dificultad para organizar tareas y actividades
	Evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)
	Extravía objetos necesarios para tareas o actividades (como juguetes, trabajos escolares, lápices, libros o herramientas)
	Se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes
	Es descuidado en las actividades diarias

(Continúa)



*(Continuación)*

(2) Seis o más de los siguientes síntomas de *hiperactividad-impulsividad* han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente con el nivel de desarrollo

**Hiperactividad:  
a menudo**

Mueve en exceso las manos o los pies o se remueve en el asiento

Abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en las que es inapropiado hacerlo

Corre o salta excesivamente en situaciones en las que es inapropiado hacerlo (en los adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)

Tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio

«Está en marcha» o actúa «como si tuviera un motor»

Habla en exceso

**Impulsividad:  
a menudo**

Precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas

Tiene dificultad para guardar turno

Interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos)

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o de desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad

C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas que se presentan en 2 o más ambientes (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa)

D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., del estado de ánimo, de ansiedad, disociativo o de la personalidad)

infancia, siendo necesario para el diagnóstico constatar que algunos de los síntomas estuvieran ya presentes antes de los 7 años de edad. Otro requisito para el diagnóstico es que el deterioro causado por los síntomas debe estar presente en al menos dos ámbitos de la vida del sujeto, en los que se aprecia una clara interferencia con el funcionamiento académico, social o familiar. Por último, para poder diagnosticar un TDAH, con las actuales

clasificaciones categoriales (DSM-IV, CIE-10) los síntomas no deben poder explicarse por otros diagnósticos o causas.

De acuerdo con el DSM-IV-TR se distinguen tres subtipos de TDAH: el predominantemente inatento, el predominantemente hiperactivo-impulsivo y el combinado. El subtipo combinado representa la forma de presentación más frecuente del trastorno, tanto en la infancia como en la edad adulta,

seguido del subtipo con predominio inatento y, en último lugar, el de predominio hiperactivo-impulsivo [1, 25]. Cada subtipo presenta unas características clínicas que lo identifican:

- *TDAH tipo predominantemente inatento.* Las personas afectadas se caracterizan por dificultad para planificar y organizarse, terminar las tareas, prestar atención a los detalles, o seguir instrucciones o una conversación. A menudo se distraen con facilidad, pierden objetos necesarios para el día a día u olvidan los detalles de las rutinas diarias.
- *TDAH tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo.* Los individuos se caracterizan por ser muy inquietos, hablar mucho y además les resulta difícil permanecer tranquilos por mucho tiempo (p. ej., para comer o para realizar un trabajo). Los niños más pequeños tienden a correr, saltar o trepar constantemente. Además, se muestran impacientes, tienen dificultad para esperar su turno y les cuesta enormemente relajarse y entretenerse con actividades tranquilas. A menudo actúan de manera impulsiva, siendo frecuente que interrumpen a los demás o hablen en momentos inoportunos.
- *TDAH tipo combinado.* Se trata de sujetos que presentan criterios completos para los dos subtipos anteriores, siendo la clínica una combinación de síntomas de inatención con otros de hiperactividad e impulsividad.

Existe además una categoría de TDAH en remisión parcial que permite incluir aquellos casos que presentaban diagnóstico de TDAH en la infancia y en los que, una vez alcanzada la adolescencia o la edad adulta,

persisten aún síntomas significativos a nivel subumbral sin llegar a cumplir los criterios completos.

Para el futuro DSM-V se han propuesto algunas modificaciones en los criterios diagnósticos de TDAH, que incluirían la sustitución de los subtipos por especificaciones de presentación clínica, la inclusión de una forma puramente inatenta, un mayor número de ítems de impulsividad, el aumento del criterio de límite de edad para el inicio de los síntomas hasta los doce años de edad, la reducción de seis a cuatro en el número mínimo de síntomas para el diagnóstico en la edad adulta o la eliminación como criterio de exclusión para el diagnóstico de TDAH de la presencia de un trastorno generalizado del desarrollo [26, 27].

### **Consecuencias adversas asociadas con el TDAH**

A lo largo de la vida, el TDAH a menudo supone un importante coste personal, familiar, social y en la salud del paciente. A nivel académico, se ha descrito que los pacientes con TDAH presentan un peor rendimiento y un mayor índice de fracaso escolar comparativamente con individuos sanos, aun presentando niveles de inteligencia similares [28, 29]. De hecho, se ha estimado que únicamente un 5% de los individuos con TDAH consiguen acabar los estudios universitarios, frente al 35% de los controles [30]. Además, a nivel laboral los adultos con TDAH presentan una peor adaptación, una mayor frecuencia de despidos y cambios de trabajo que los individuos sin el trastorno [29, 31, 32].

Los problemas en el ámbito laboral en los pacientes con TDAH se han atribuido tanto a los problemas derivados de las defi-

ciencias atencionales y organizativas como a la impulsividad y las dificultades para el autocontrol [30]. A nivel de las relaciones interpersonales, los individuos con TDAH presentan, con mayor frecuencia, un inicio precoz de las relaciones sexuales, mayor número de parejas sexuales, mayor frecuencia de prácticas sexuales de riesgo y de embarazos no deseados, mayor frecuencia de enfermedades de transmisión sexual y mayor frecuencia de separaciones o divorcios [28, 33]. Finalmente, a nivel conductual, se ha descrito que los sujetos con este trastorno conducen más temerariamente y presentan un mayor número de accidentes de tráfico, multas por exceso de velocidad y retiradas del carnet de conducir [34]. Además son más frecuentes los problemas legales, presentando los pacientes con TDAH mayores índices de arrestos y de condenas carcelarias que los grupos control [30, 35].

### **Epidemiología del TDAH en las distintas etapas de la vida**

El TDAH es el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente en la infancia. El DSM-IV-TR estima que la prevalencia en niños en edad escolar es del 3-7% [1]. En contra de la creencia popular de que el TDAH es un trastorno específico de sociedades occidentalizadas, se ha descrito que las diferencias en las cifras de prevalencia obtenidas en distintos estudios guardan una mayor relación con cuestiones metodológicas que con variaciones reales geográficas, lo que apoya la idea de que el TDAH es un trastorno global independiente de la cultura o la localización geográfica [36].

En las últimas décadas, se ha constatado que muchos pacientes con TDAH man-

tienen síntomas una vez alcanzada la edad adulta. Diversos estudios longitudinales realizados con niños diagnosticados de TDAH revelan que más del 30% sigue presentando el síndrome completo una vez alcanzada la edad adulta, y que este porcentaje es aún mayor cuando se considera la persistencia a lo largo del tiempo de síntomas significativos de TDAH, aunque no se cumplan los criterios diagnósticos completos [4, 31, 37]. En la edad adulta se ha estimado que la prevalencia del trastorno en población general es de un 3-5% [23, 38], superior por tanto a la de otros trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Esta prevalencia es aún mayor en estudios realizados con muestras clínicas, tanto de pacientes con TUS como con otros trastornos psiquiátricos. En la tabla 2 se recogen algunos de los principales estudios de prevalencia del TDAH en adultos, si bien la metodología empleada tanto en la selección de muestras como para la detección del trastorno varía considerablemente de unos estudios a otros.

Respecto a la distribución por sexos, se ha observado que, en niños y adolescentes, el trastorno es más frecuente en varones que en mujeres, aunque la magnitud de la diferencia varía según el tipo de muestra empleado en cada estudio. De esta forma, los trabajos realizados con muestras de población general sugieren una ratio hombres-mujeres de 3:1, mientras que en muestras clínicas llega a ser hasta de 9:1 [54, 55]. En la edad adulta, la diferencia en la prevalencia del TDAH según el sexo tiende a reducirse significativamente, llegando algunos estudios a sugerir ratios entre varones y mujeres de 2:1 o incluso 1:1 en función de las muestras empleadas [45, 56].

**Tabla 2.** Algunos estudios de prevalencia del TDAH en adultos

Autores y año	Descripción de la muestra	N.º	Prevalencia (%)
<i>Estudios en muestras clínicas</i>			
Levin et al., 1998 [39]	Pacientes en tratamiento por abuso de cocaína	281	12
Mancini et al., 1999 [40]	Pacientes que acuden a clínica de trastornos de ansiedad	149	6,75
Schubiner et al., 2000 [19]	Paciente en tratamiento por TUS	201	24
Almeida et al., 2007 [41]	Pacientes que acuden a un centro de salud mental	310	16,8
Nylander et al., 2009 [42]	Pacientes en seguimiento en un centro de salud mental	141	21,3
Tamam et al., 2008 [43]	Pacientes con trastorno bipolar	159	16,3
Pedrero et al., 2007 [44]	Pacientes que acuden a tratamiento por TUS	696	6,89
<i>Estudios en población general y muestras clínicas</i>			
Heiligenstein et al., 1998 [45]	Estudiantes universitarios	468	4
DuPaul et al., 2001 [46]	Estudiantes universitarios de 3 países	1.209	4,5
Rösler et al., 2004 [47]	Presos jóvenes	129	45
Faraone y Biederman, 2005 [48]	Población general adulta en EE.UU.	966	2,9 (criterios estrictos TDAH)
Kooij et al., 2005 [49]	Población general adulta en Holanda	1.813	1 (con criterios estrictos) 2,5 (con criterios flexibles)
McGough, 2005 [50]	Padres de niños con TDAH	435	35
Kessler et al., 2006 [23]	Población general adulta en EE.UU.	3.199	4,4
Fayyad et al., 2007 [38]	Población general adulta de varios países	11.422	3,4
De Graaf et al., 2008 [8]	Trabajadores de varios países	7.075	3,5
De Ridder et al., 2008 [51]	Población general adulta en Bélgica	486	4,1
Kessler et al., 2009 [52]	Trabajadores de fábrica	5.907	1,9
Park et al., 2011 [53]	Población general	6.081	1,1

## TDAH y sus comorbilidades

El TDAH presenta una elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos a lo largo de todas las diferentes etapas de la vida [28, 57]. En la infancia y adolescencia, los trastornos de conducta, el trastorno negativista desafiante, los trastornos del aprendizaje, los trastornos de ansiedad y los trastornos del estado de ánimo constituyen las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes [58]. En el adulto, los trastornos comórbidos al TDAH son similares a los detectados en etapas previas de la vida, si bien se observa una mayor prevalencia de trastornos de la personalidad y de TUS [28, 30, 50]. Se ha estimado que, al menos, un 60-80% de pacientes con TDAH presenta otro trastorno psiquiátrico comórbido [12, 59, 60]. Aunque se ha sugerido que estas cifras podrían estar sobrestimadas por el hecho de que, habitualmente, es el trastorno comórbido al TDAH el que lleva al paciente a consulta, lo cierto es que la presencia de comorbilidad en los pacientes con TDAH es una realidad clínica incontestable con importantes connotaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas. A continuación se describirán algunas de las principales comorbilidades psiquiátricas en el adulto con TDAH.

Los trastornos afectivos aparecen con frecuencia en pacientes adultos con TDAH. Aunque las cifras de prevalencia oscilan entre el 15-50% según los estudios [61, 62], en líneas generales se ha establecido que el riesgo para un adulto con TDAH de presentar un trastorno depresivo mayor es de 2,7 veces superior al de controles sanos [23]. La depresión en pacientes con TDAH se asocia con una edad de inicio más temprana, una dura-

ción mayor, un riesgo de suicidio más elevado y una mayor probabilidad de precisar un ingreso hospitalario [62]. El trastorno bipolar (TB) también guarda una estrecha relación con el TDAH. Diversos estudios han sugerido que más del 20% de pacientes con TB presentarían un TDAH comórbido [43, 63]. Un diagnóstico de TDAH en pacientes con TB puede suponer una peor evolución de este último, con una aparición más frecuente de episodios afectivos, intentos de suicidio, conductas violentas y problemas legales [64]. La comorbilidad TDAH-TB se asocia con un riesgo aún mayor de presentar otros trastornos comórbidos, especialmente de TUS, con una prevalencia de hasta el 68% [65]. La presencia de un cuadro afectivo puede además enmascarar el diagnóstico de TDAH, ya que se ha observado que algunos de los síntomas que aparecen habitualmente en la depresión (como las dificultades de atención y concentración, o la baja autoestima) o, sobre todo, en la manía (aumento de actividades, impulsividad, irritabilidad), también son frecuentes en los pacientes con TDAH [66].

La prevalencia de los trastornos de la personalidad (TP) es elevada en pacientes con TDAH. Durante años se ha considerado que el trastorno antisocial era prácticamente el único TP asociado al TDAH en la edad adulta, con una prevalencia que se ha estimado en un 10-20% [28, 32, 67], si bien algunos estudios han descrito tasas superiores al 50% [31, 68]. Sin embargo, otros TP también tienen una elevada prevalencia en pacientes con TDAH [69, 70].

Los trastornos de ansiedad son frecuentes en pacientes con TDAH, con una preva-

lencia del 25-50% [23, 50, 60, 71]. Se ha estimado que el riesgo de los pacientes con TDAH de presentar un trastorno de ansiedad es 3,7 veces superior al de población general [23], si bien algún estudio no ha detectado diferencias significativas entre los pacientes con TDAH y un grupo control [60]. Otros trastornos psiquiátricos que aparecen frecuentemente asociados al TDAH son los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), los trastornos del control de impulsos o el trastorno por tics.

Finalmente, es importante mencionar que, aunque se ha sugerido que los trastornos comórbidos al TDAH son los causantes de la importante disfunción personal, laboral, conductual y social que presentan estos pacientes, estudios realizados en pacientes con TDAH sin otra comorbilidad psiquiátrica determinaron que estos sujetos igualmente manifiestan alteraciones neuropsicológicas clínicamente significativas y un peor funcionamiento global que los sujetos sanos [28, 72].

### Solapamiento con los TUS

Entre los trastornos psiquiátricos comórbidos más frecuentes en el paciente adolescente o adulto con TDAH destacan los TUS.

La importancia de esta comorbilidad deriva tanto de la consistencia de la asociación entre ambas patologías en los múltiples estudios y en la práctica clínica, como de sus repercusiones sociales y las dificultades clínicas que entraña esta comorbilidad (tabla 3). Múltiples estudios han evidenciado que el TDAH es un factor de riesgo independiente para desarrollar abuso o dependencia de nicotina, alcohol u otras sustancias, si bien la existencia de un trastorno de conducta en la infancia aumenta dicho riesgo [14, 17, 21, 22, 73-77]. Los pacientes con TDAH y TUS presentan una menor retención en los programas de tratamiento para adicciones, así como tasas más bajas de remisión y mayor cronicidad del TUS [78].

La relación entre el TDAH y los TUS ha sido abordada por sendas revisiones sistemáticas con metaanálisis recientes [74, 75] que han evidenciado que la existencia de un TDAH en la infancia se asocia con un significativo mayor riesgo de desarrollar un trastorno por uso de alcohol, nicotina u otras drogas en la adolescencia o en la edad adulta. Así mismo, Lee et al. [75] detectaron que un diagnóstico de TDAH se asociaba con un aumento significativo en la probabilidad de haber consumido alguna vez en la vida algún

**Tabla 3.** Evolución de los pacientes con TDAH y TUS comórbido en comparación con los que presentan únicamente TUS o TDAH

Inicio más temprano en el consumo y en el abuso de sustancias [11, 87, 89, 95, 96, 107]
Mayor gravedad y cronicidad del trastorno adictivo [11, 15, 78, 87, 95, 96, 107]
Peor evolución de los síntomas del TDAH [78, 108]
Tasas más elevadas de policonsumo [11, 95, 107]
Tasas más elevadas de comorbilidad psiquiátrica [15, 95, 107-109]
Menor retención en el tratamiento [12, 78]

tipo de sustancia excepto alcohol. Por otra parte, el riesgo de abuso o dependencia de sustancias parece ser mayor con el TDAH de aparición temprana [75] y a su vez el TDAH se ha asociado con un inicio más precoz del TUS [14].

La mayoría de datos sugieren que no hay diferencias de género en la comorbilidad de TUS en pacientes con TDAH [22, 79]. Por otro lado, diferentes estudios coinciden en que el subtipo combinado es el que se asocia con un significativo mayor riesgo de desarrollar un TUS [18, 80]. De hecho, los síntomas de hiperactividad-impulsividad parecen ser los que mejor predicen tanto el inicio del consumo como la aparición de TUS, incluso tras controlar por la presencia de un trastorno de conducta [22], si bien, otros estudios no han observado diferencias entre los subtipos de TDAH en el riesgo de desarrollar TUS [14]. Así mismo, no parecen existir diferencias en la prevalencia o subtipo del TDAH en cuanto a la droga de elección [81], ni tampoco entre los sujetos con y sin TDAH en la preferencia de una droga sobre otra [19, 21]. Sin embargo, se ha evidenciado una relación lineal entre la gravedad del TDAH y el riesgo o la gravedad del TUS [82, 83]. Con el objetivo de entender mejor la relación entre el TDAH y los TUS es conveniente repasar la asociación entre cada una de las distintas sustancias y el TDAH por separado.

### **Alcohol y TDAH**

Tal como ocurre con el resto de sustancias, diversos estudios coinciden en reportar una elevada comorbilidad entre el abuso o dependencia de alcohol y el TDAH. Un diagnóstico de TDAH en la infancia se asocia con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar un trastorno por uso de alcohol, de

modo que los niños con TDAH presentan un riesgo de 1,35-1,7 veces mayor de presentar abuso o dependencia de alcohol en la edad adulta que los niños sin TDAH [74, 75]. Este riesgo relativamente bajo podría reflejar las diferencias en el período de seguimiento en los diversos estudios. De hecho, en los estudios con muestras de pacientes adultos con TDAH se han encontrado tasas de abuso o dependencia de alcohol del 17-45%, superiores a las encontradas en población general [10, 84-86]. Así mismo, se ha detectado una elevada prevalencia de TDAH, entre el 19 y el 42%, en muestras clínicas de pacientes con un trastorno por uso de alcohol [18, 87-89]. Además, se ha observado que, en pacientes adultos con abuso o dependencia de alcohol, un diagnóstico de TDAH se asocia con un inicio significativamente más temprano de los problemas con el alcohol, una ingesta diaria de alcohol significativamente más alta, mayor gravedad de su trastorno adictivo y la aparición de otros problemas asociados [87, 89, 90].

### **Cannabis y TDAH**

El cannabis es la sustancia ilegal de abuso más consumida por los pacientes con un diagnóstico de TDAH. A pesar de la gran heterogeneidad entre los estudios, se ha evidenciado que un diagnóstico de TDAH en la infancia se asocia con un aumento significativo en el riesgo de haber tenido algún consumo de cannabis (OR = 2,29) [75] y con un aumento en, aproximadamente, 1,5 veces la probabilidad de desarrollar un trastorno por uso de cannabis en la adolescencia o primeras etapas de la edad adulta [74, 75].

Teniendo en cuenta la interrelación entre el abuso y dependencia de cannabis y el TDAH, y dado que el consumo de cannabis

puede ocultar, exacerbar o agravar los síntomas de inatención propios del trastorno [91, 92], así como entorpecer la respuesta al tratamiento [73], es crucial cribar la existencia de abuso o dependencia de cannabis en los sujetos con TDAH. También se debería evaluar la posibilidad de TDAH en los adolescentes o adultos que consultan por un trastorno por uso de cannabis, particularmente en los pacientes con un consumo prolongado y de inicio temprano, y en aquéllos con problemas de conducta desde la infancia [93, 94].

### ***Cocaína y TDAH***

Estudios realizados con muestras clínicas han mostrado que entre el 10 y el 35% de sujetos con dependencia de cocaína presentan TDAH comórbido [39, 95-97], habiéndose evidenciado que los niños con TDAH tienen significativamente más probabilidades de desarrollar abuso o dependencia de cocaína en la adolescencia o edad adulta, aproximadamente el doble (OR = 2,05), que los niños sin TDAH [75]. En pacientes con un trastorno por uso de cocaína, la presencia de TDAH se asocia, entre otras consecuencias, con un inicio más temprano en el consumo de cocaína, así como de nicotina, alcohol y cannabis [95, 96], con un consumo más frecuente y más grave de cocaína [95] y con mayor comorbilidad psiquiátrica [39].

### ***Nicotina/tabaco y TDAH***

Tal como ocurre con el resto de sustancias de abuso, existe una sólida interrelación entre el TDAH y la dependencia de nicotina. De hecho, el TDAH es un factor de riesgo independiente para el tabaquismo, incluso tras controlar por la presencia de un trastorno de conducta comórbido [17, 98]. Los niños con TDAH presentan más del doble de probabili-

dades de haber fumado tabaco alguna vez a lo largo de la vida [74, 75, 78] y casi el triple de probabilidades de desarrollar dependencia de nicotina en la adolescencia o edad adulta que los niños sin TDAH [28, 75].

Los individuos con TDAH empiezan a fumar tabaco más jóvenes, fuman más cigarrillos/día que los fumadores sin TDAH [11, 82, 98, 99] y tienen una mayor dificultad para dejar de fumar que las personas de la población general [100]. A su vez, aunque el consumo temprano de alcohol, cannabis o tabaco es predictivo del posterior riesgo de desarrollar problemas por el consumo de otras sustancias, el tabaco es la sustancia con un mayor valor predictivo de un TUS [78, 101, 102].

### ***Opioides y TDAH***

Los opioides han sido probablemente las sustancias menos estudiadas en relación con el TDAH. Sin embargo, hay una elevada prevalencia de TDAH en pacientes con dependencia de opioides, habiéndose estimado que entre el 19 y el 55% de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) presentaban antecedentes de TDAH en la infancia [15, 16, 103, 104, 105]. La mayoría de estos pacientes continuaban presentando un diagnóstico de TDAH en la edad adulta, con síntomas que interferían significativamente en su funcionamiento diario [15, 105, 106].

En sujetos con dependencia de opioides, la existencia de TDAH se asocia con una evolución con más y más graves complicaciones, incluyendo tasas significativamente más elevadas de dependencia de sustancias y de otros trastornos psiquiátricos comórbidos (especialmente trastornos afectivos, trastornos de ansiedad o trastorno antisocial de



la personalidad), con una mayor gravedad del trastorno adictivo, así como de un curso más grave de la patología dual y de su evolución en general [15, 103, 104, 106, 107].

### **Relación entre TDAH y TUS comórbido. Naturaleza de la patología dual**

Aunque el TDAH es un factor independiente para desarrollar TUS, el consumo, el abuso y la dependencia de nicotina, alcohol u otras sustancias es mayor en sujetos con TDAH debido a la combinación de diversos factores de riesgo (tabla 4) [20, 111-113]. Entre éstos se incluyen ciertos mecanismos neurobiológicos comunes, el deterioro en el funcionamiento psicosocial, académico y laboral o la comorbilidad asociada, si bien también parecen ser importantes determinados rasgos y síntomas que con frecuencia aparecen con el TDAH y con los TUS, como la impulsividad o la baja autoestima, las alteraciones neuropsicológicas características del TDAH o la hipótesis de la automedicación.

### **Mecanismos neurobiológicos comunes**

Estudios de neuroimagen han permitido identificar anomalías funcionales y estructurales en diferentes áreas cerebrales, como los sistemas fronto-subcorticales o el circuito cíngulo-frontal-parietal, que también están involucrados en la neurobiología de los TUS [5, 114, 115]. Estas y otras alteraciones neuroanatómicas permitirían explicar los déficits a nivel atencional, así como en los sistemas de motivación y recompensa que presentan los pacientes con TDAH [115-117].

El déficit de recompensa característico del TDAH se manifiesta por la aversión al retraso de la gratificación y por la preferencia por pequeñas recompensas inmediatas, y podría estar mediado por la menor disponibilidad de los receptores dopaminérgicos D2/D3 y del transportador de dopamina en sujetos con TDAH en dos regiones cerebrales claves para los sistemas de recompensa y motivación (el núcleo *accumbens* y el cerebro medio). De hecho, la vía dopaminérgica

**Tabla 4.** Mecanismos y factores propuestos para explicar la relación entre el TDAH y los TUS

<i>Mecanismos neurobiológicos</i>	Alteraciones comunes en la neurobiología del circuito de recompensa Vulnerabilidad genética común
<i>Deterioro en el funcionamiento psicosocial</i>	Problemas en el funcionamiento psicosocial, familiar, académico y laboral como consecuencia del TDAH y que se han identificado como factores de vulnerabilidad para los TUS
<i>Comorbilidad con otros trastornos mentales</i>	La coexistencia de un trastorno de conducta (trastorno negativista desafiante), un trastorno antisocial de la personalidad o un trastorno bipolar aumenta la vulnerabilidad
<i>Otros síntomas y rasgos asociados</i>	Impulsividad, búsqueda de novedades, mayor irritabilidad, etc.
<i>Déficits de tipo neuropsicológico</i>	Característicos del TDAH: alteraciones en la función ejecutiva
<i>Hipótesis de la automedicación</i>	Un subgrupo de pacientes con TDAH consumirían sustancias con el fin de compensar o paliar algunos de sus síntomas

del *mesoaccumbens* que proyecta desde el área tegmental ventral en el cerebro medio hasta el núcleo *accumbens* es clave en los fenómenos de recompensa y motivación [118] y parece subyacer a los déficits motivacionales y de recompensa observados en pacientes con TDAH, y por lo tanto su menor respuesta a la recompensa y su mayor vulnerabilidad al abuso de sustancias [115].

Por otro lado, diversos estudios con series amplias de sujetos han evidenciado una asociación entre el consumo de tabaco, alcohol u otras drogas por parte de la madre durante el embarazo y el riesgo de TDAH en el niño [119, 120]. En el caso del tabaquismo materno, se ha visto que los hijos de madres fumadoras durante el embarazo tienen, aproximadamente, 3 veces más probabilidades de presentar un diagnóstico clínico de TDAH que los hijos de no-fumadoras, con un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo esperable de desarrollar TDAH [120]. El riesgo es mayor cuanto mayor y más continuado es el consumo [121]. La asociación entre el consumo de sustancias durante la gestación y la aparición de TDAH en el niño parece relacionarse predominantemente con factores de tipo genético [122]. Esto sería consistente con los estudios genéticos que han mostrado que algunos de los genes candidatos identificados en el TDAH también se han asociado con los TUS y sus fenotipos relacionados [123, 124].

### ***Deterioro en el funcionamiento psicosocial***

Los niños, adolescentes y adultos con TDAH presentan mayor deterioro en diversas áreas de su funcionamiento psicosocial, entre las que se incluyen el peor rendimiento académico y laboral, y los problemas en las relaciones familiares e interpersonales [60,

25]. Los problemas de índole social que aparecen en el curso de la evolución natural del TDAH son debidos primariamente al propio TDAH y no a los trastornos psiquiátricos comórbidos [60]. Si bien estas complicaciones del TDAH con frecuencia están interrelacionadas con los trastornos de conducta y la impulsividad por sí mismos también son predictores de la aparición de diversos tipos de conductas problemáticas, incluido el consumo de sustancias a lo largo de la adolescencia y primeras etapas de la edad adulta [126, 127].

### ***Comorbilidad con otros trastornos mentales***

La elevada comorbilidad con otros trastornos mentales es otro factor determinante en la vulnerabilidad al abuso de drogas entre pacientes con TDAH. Los niños con TDAH presentan un riesgo más elevado de presentar trastornos de la conducta y de desarrollar un trastorno antisocial de la personalidad (TAP) [128]. Los trastornos de conducta y el TAP son factores reconocidos de predisposición a los TUS, tanto en pacientes con como sin TDAH [14, 22, 82, 129, 130]. En los individuos con TDAH, los trastornos de la conducta se asocian, además, con una mayor gravedad del trastorno adictivo y una evolución con más complicaciones que los que presentan TDAH o un trastorno de la conducta únicamente [131, 132].

El trastorno bipolar, que presenta una elevada comorbilidad con el TDAH y con los TUS, es un factor de vulnerabilidad para el abuso o dependencia de sustancias tanto en pacientes con y sin un diagnóstico de TDAH. De hecho, en pacientes con TDAH la coexistencia de un trastorno bipolar es un factor de riesgo independiente para los TUS [109, 133]. Es posible que este mayor riesgo de

desarrollar TUS en pacientes que presenten un TDAH y un trastorno bipolar esté relacionado con la exacerbación de los déficits cognitivos, incluyendo problemas de índole atencional, en la memoria de trabajo y en las funciones ejecutivas asociadas con esta comorbilidad [133]. Dada la elevada comorbilidad de otros trastornos mentales, incluyendo los trastornos afectivos, los trastornos de ansiedad o los diversos trastornos de personalidad, también en la infancia y la primera etapa de la adolescencia antes de haber emergido el consumo de sustancias [110, 134, 135], se ha sugerido su posible influencia en la vulnerabilidad a los TUS en pacientes con TDAH.

### **Otros síntomas y rasgos asociados**

Además de los trastornos mentales comórbidos, hay una serie de síntomas y una variedad de rasgos que con elevada frecuencia aparecen asociados al TDAH, pero que también aparecen vinculados a los TUS y parecen aumentar la vulnerabilidad al abuso o dependencia de sustancias en individuos con TDAH. Junto con las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo que se abordarán más adelante, ciertos rasgos de temperamento o carácter y que están determinados genéticamente, como es la búsqueda de novedades, la evitación del daño, el procesamiento emocional o la impulsividad, están todos ellos presentes con elevada frecuencia tanto en el TDAH como en los TUS y presentan substratos neurobiológicos que pueden ser útiles para entender la importante relación entre ambas patologías y ayudar a explicar por qué los sujetos con TDAH presentan mayor riesgo de desarrollar un trastorno adictivo [136, 137].

La impulsividad, que es uno de los elementos característicos del TDAH, responsa-

ble además de importantes alteraciones funcionales, adquiere especial relevancia durante la adolescencia y primeras etapas de la edad adulta, período del desarrollo en el que se aprecian un mayor número de conductas de riesgo y es también la etapa en la que se observa el inicio en el consumo y en el que el consumo y el abuso es máximo. La impulsividad también está asociada con el desarrollo de abuso o dependencia, particularmente durante la adolescencia, y es un factor de rasgo común entre los trastornos psiquiátricos y los TUS [138, 139], por lo que los sujetos con TDAH y con mayores problemas de impulsividad presentarán a su vez una mayor vulnerabilidad a los TUS [111, 137].

### **Alteraciones de tipo neuropsicológico**

El TDAH cursa con un amplio espectro de alteraciones neuropsicológicas que afectan a diversos aspectos relacionados con la atención y con el funcionamiento ejecutivo, incluyendo la alteración en la respuesta de inhibición, en la capacidad de planificación, dificultades en la flexibilidad cognitiva y la fluidez verbal, y dificultades en la memoria de trabajo [140, 141]. Todas estas alteraciones de tipo cognitivo parecen ser independientes de la edad, del género, de la comorbilidad psiquiátrica o de la coexistencia de un trastorno del aprendizaje [142]. Estudios prospectivos, de varios años de seguimiento con series amplias de pacientes con TDAH y grupos control, han evidenciado en individuos con TDAH la asociación de los déficits en la función ejecutiva con un peor rendimiento académico y aparición de mayores problemas laborales [59]. Estas alteraciones neuropsicológicas son muy parecidas a las observadas en adultos con TUS, de hecho, se ha postulado que los déficits en el control ejecutivo serían claves en el

desarrollo y mantenimiento de los trastornos adictivos, y se incluirían entre los factores determinantes de la vulnerabilidad al abuso de sustancias en pacientes con TDAH, especialmente si consideramos el impacto potencial de un consumo precoz de sustancias sobre el cerebro aún en desarrollo del adolescente.

### ***Hipótesis de la automedicación***

Por último, a pesar de los limitados datos disponibles, se ha propuesto que al menos un subgrupo de sujetos con TDAH consumirían drogas de abuso en un intento de automedicarse los síntomas de este trastorno [143]. Dada la cronicidad del trastorno es frecuente la aparición de baja autoestima y sentimientos de desmoralización y fracaso, factores que, frecuentemente, se asocian con el abuso de sustancias en la adolescencia [144] y que, se ha sugerido, estarían relacionados con la pro-

gresión y el desarrollo de TUS en pacientes con TDAH [113]. En uno de los escasos estudios en los que específicamente se ha evaluado la automedicación, se ha observado que una parte importante de adolescentes mayores y adultos con TDAH consumían tabaco, alcohol u otras drogas de abuso para mejorar su estado de ánimo o para dormir mejor [20]. En este sentido, cabe recordar los efectos de la nicotina sobre varias funciones cognitivas como atención, memoria de trabajo y función ejecutiva [145]. También hay algunas evidencias indicativas de la preferencia del consumo de tabaco o drogas ilegales sobre el alcohol [21], si bien, tal como se ha indicado anteriormente, no se han observado preferencias de drogas específicas por parte de los pacientes con TDAH o entre los subtipos de TDAH [21, 81, 133, 146], aspecto que estaría en conflicto con la automedicación.

## **Evaluación y diagnóstico del paciente con TDAH y TUS comórbido**

El TDAH es un trastorno con frecuencia infradiagnosticado en la edad adulta, siendo habitual que el paciente acuda a consulta por otro trastorno psiquiátrico comórbido. En estos casos, que constituyen el modo de presentación en consulta más frecuente de los pacientes con TDAH, es habitual que el paciente desconozca su diagnóstico o no haga referencia al mismo por considerar que no guarda relación con la patología por la que consulta. Es necesario por lo tanto que los profesionales sanitarios que trabajan con pacientes en los que la prevalencia del TDAH es elevada, como es el caso de los TUS,

sepan detectar la presencia y evaluar adecuadamente ambos trastornos. En cualquier caso, cabe resaltar que, independientemente del ámbito de trabajo o de los recursos disponibles, la herramienta principal para realizar el diagnóstico del trastorno dual TDAH-TUS es siempre una buena y detallada historia clínica [147].

### **Evaluación del TDAH: historia clínica**

Dado que, como se ha comentado, lo más frecuente es que el paciente no refiera un diagnóstico previo o sospecha de TDAH,

es importante saber detectar en la entrevista signos o síntomas que nos puedan poner sobre la pista de este trastorno. Estas «señales de sospecha» suelen consistir en dificultades crónicas en determinadas áreas de funcionamiento o en fracasos biográficos repetidos, todo lo cual el paciente presenta desde antes del inicio del TUS por el que consulta, aunque es muy posible que éste los haya empeorado. En la tabla 5 se recogen algunas de estas señales indicativas de un posible TDAH.

La presencia del TDAH se realizará atendiendo la presencia de los criterios de inatención e hiperactividad-impulsividad necesarios para el diagnóstico según los criterios DSM o CIE. Para ello es necesario prestar especial atención a la recogida de datos biográficos relativos a la infancia dado que, para llegar a un diagnóstico, según criterios DSM-IV-TR, es necesario que alguno de los síntomas estén presentes antes de los 7 años de edad. Sin embargo, hay razones que nos invitan a ser flexibles con este límite. En primer lugar,

la realización de un diagnóstico retrospectivo depende casi siempre de la memoria del paciente y/o informadores, que puede resultar imprecisa a la hora de establecer el momento exacto de inicio de los síntomas. En segundo lugar, hay evidencias de que el TDAH que se inicia después de los siete años resulta indistinguible del de inicio más precoz, lo que ha llevado a que en estos momentos se esté planteando aumentar el límite de edad a los doce años para las futuras ediciones del DSM [3, 148]. En cualquier caso, no debemos perder de vista que es en la infancia y no más tarde cuando siempre aparecen los primeros síntomas del TDAH.

Además, los síntomas de TDAH deben tener repercusión significativa sobre, al menos, dos áreas de funcionamiento del paciente. A nivel académico es frecuente que el paciente presente problemas de aprendizaje (especialmente en lectura, escritura y, en menor medida, en cálculo), dificultades en la adquisición de habilidades de estudio, bajo rendimiento académico o suspensos fre-

**Tabla 5.** Algunas pistas para el diagnóstico de TDAH

<i>Dificultades académicas</i>	Bajo rendimiento académico, abandono de los estudios, problemas de aprendizaje
<i>Dificultades en la interacción con otras personas</i>	Reacciones temperamentales, problemas para mantener el diálogo Crisis de pareja o conflictos laborales Dificultad para conseguir estabilidad (trabajo, pareja) y mantenerla
<i>Dificultades en la organización</i>	Dificultades para respetar horarios, completar tareas o seguir instrucciones Mala capacidad de gestión del tiempo, del dinero o de los recursos
<i>Dificultades en actividades de la vida diaria</i>	Propensos a los accidentes, las conductas temerarias o a inmiscuirse en disputas Aburrimiento frente a la rutina o frecuentes deseos de «romper con todo»
<i>Problemas emocionales</i>	Problemas de autoestima o falta de confianza en sí mismos

cuentas [149-151]. No obstante, la ausencia de historia de fracaso académico no excluye la posibilidad de TDAH, ya que es posible que el paciente pudiera compensar las dificultades atencionales con otros recursos cognitivos o bien mediante una sobrededicación del tiempo a las tareas académicas. A nivel familiar es posible que el paciente recuerde la existencia de frecuentes discusiones o castigos, que aunque puede guardar relación con la presencia de un trastorno de conducta o trastorno negativista desafiante, en muchas ocasiones sea simplemente el reflejo de los problemas ocasionados por los síntomas de TDAH (incapacidad para permanecer sentado, acabar las tareas o realizar los deberes, olvido de las responsabilidades encomendadas, realización de acciones impulsivas o temerarias...).

Al evaluar los síntomas del TDAH que persisten en la edad adulta debemos tener en cuenta que las dificultades atencionales y ejecutivas suelen persistir con el tiempo, mientras que la impulsividad y, sobre todo, la hiperactividad, pueden haberse enmascarado, atenuado o incluso desaparecido con el paso de los años [152, 153]. La presencia en el momento actual de un número de criterios inferior a seis, estando presentes el resto de criterios y, especialmente, cuando hay una repercusión importante de los síntomas sobre el funcionamiento del paciente, no debe hacernos descartar el TDAH, sino que, en este caso, estaría indicado establecer un diagnóstico de TDAH en remisión parcial.

Es importante precisar que los síntomas de TDAH hayan tenido un curso persistente a lo largo del tiempo. La presencia de impulsividad o dificultades atencionales que únicamente presentan un carácter episódico no es característica y debe hacernos pensar en

otro trastorno. Además, es importante establecer el impacto de los síntomas del TDAH sobre la vida del paciente, lo que en ocasiones puede resultar difícil ante la presencia de TUS comórbido. En este caso se debe evaluar detenidamente en el paciente su estado y funcionamiento previo al consumo o en períodos de abstinencia. La dificultad para mantener relaciones de pareja estables, los problemas laborales (despidos, incapacidad para adquirir responsabilidades o enfrentamientos con jefes o compañeros), la práctica de conductas de riesgo (relaciones sexuales sin protección, deportes de riesgo o búsqueda constante de nuevas sensaciones), o la historia de accidentes de tráfico o laborales frecuentes, entre otros, pueden reflejar el impacto de los síntomas de TDAH en el paciente.

Para la evaluación del TDAH suele ser recomendable disponer también de información aportada por familiares. Aunque se ha observado que la información aportada por el paciente resulta ser la más fiable para el diagnóstico, habitualmente tiende a subestimar la repercusión funcional del TDAH, por lo que los informadores pueden ser de gran ayuda para precisar o clarificar datos tanto de la infancia como del estado actual del paciente [154, 155]. Además, dada la elevada heredabilidad del TDAH, es posible que familiares del paciente puedan aportar información adicional de antecedentes del trastorno en otros miembros de la familia. De hecho, la presencia de antecedentes de TDAH en los familiares de un paciente es un dato de gran valor para la sospecha del trastorno, pero la ausencia de los mismos no debe hacernos, en ningún caso, descartar el diagnóstico, dado precisamente el fenómeno de infradiagnóstico ya mencionado.

## Diagnóstico diferencial

Es importante recordar que para establecer el diagnóstico de TDAH se exige la exclusión de otros trastornos que puedan explicar mejor la presencia de los síntomas en el paciente. La presencia de un trastorno generalizado del desarrollo o de un trastorno psicótico en el contexto de los cuales aparezcan las dificultades cognitivas o conductuales propias del TDAH son condiciones excluyentes para este último. El diagnóstico de ambos grupos de trastornos se realiza, al igual que el del TDAH, mediante la historia clínica.

Los trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, trastornos disociativos y trastornos de la personalidad también pueden ser excluyentes para el diagnóstico de TDAH si los síntomas aparecen en el curso de alguno de estos trastornos y pueden ser explicados por alguno de ellos. También es necesario contemplar la existencia de otras patologías médicas que pueden manifestarse con síntomas similares a los del TDAH, mediante la historia clínica y, si precisa, mediante la realización de las exploraciones complementarias perti-

nes. Las principales patologías que deben contemplarse en el diagnóstico diferencial del TDAH se recogen en las tablas 6 y 7.

## Evaluación del TUS

La evaluación de un TUS en un paciente con TDAH debe recoger de manera exhaustiva todos los datos relacionados con el consumo, incluyendo una historia exhaustiva de todas las sustancias de abuso empleadas por el paciente a lo largo de su vida, incluyendo las xantinas, la edad de inicio de cada uno de los consumos, las vías de administración, las dosis empleadas, el contexto en que fueron consumidas, los efectos experimentados, las complicaciones derivadas del uso agudo o prolongado a lo largo del tiempo, los intentos de dejar el consumo y los tratamientos indicados [158]. Si es posible, debe recabarse también información sobre la historia de consumo en familiares del paciente, que, en ocasiones, puede conducir a la sospecha en éstos de un TDAH no diagnosticado.

**Tabla 6.** Diagnóstico diferencial del TDAH: otras patologías psiquiátricas

Patología	Inatención	Impulsividad	Hiperactividad	Aumento de autoestima	Conductas de riesgo	Curso episódico	Inicio en infancia
<i>Depresión</i>	+	+/-	+/-	0	0	+	+/-
<i>Hipomanía</i>	++	++	++	++	+	+	+/-
<i>Trastorno de ansiedad</i>	+	0	+	0	0	+/-	+/-
<i>Trastornos disociados</i>	+	+/-	+/-	0	+/-	+	0
<i>Trastornos de personalidad</i>	+/-	++	+/-	+/-	+	0	0
<i>TUS</i>	+	++	+	+/-	+	+/-	0

**Tabla 7.** Diagnóstico diferencial del TDAH: otras patologías médicas

Grupo	Ejemplo de patología a descartar	Síntomas diferenciales	Exploraciones complementarias
<i>Trastornos respiratorios</i>	Apnea del sueño	Ronquidos nocturnos, somnolencia diurna, hipertensión arterial	Polisomnografía
<i>Trastornos del sueño</i>	Narcolepsia	Episodios de sueño durante el día, cataplejía, parálisis del sueño	Test de latencias múltiples del sueño
<i>Trastornos sensoriales</i>	Miopía, hipoacusia	Relacionados con la deficiencia sensorial	Examen oftalmológico, audiometría
<i>Trastornos endocrinológicos</i>	Hipotiroidismo, diabetes	Piel seca, aumento de peso, fatiga, intolerancia al frío Poliuria, polidipsia	Análítica sanguínea (tirotropina, glucemia en ayunas)
<i>Trastornos hematológicos</i>	Anemia	Fatiga, pérdida de fuerza y energía, mareos, somnolencia	Análítica sanguínea
<i>Trastornos neurológicos</i>	Traumatismo craneoencefálico	Cefalea, confusión, pérdida de conocimiento Antecedentes de traumatismo	Exploración neurológica Neuroimagen

Adaptado de Sentara Adult ADHD Guidelines (2006) y CADDRA Guidelines (2010) [156, 157].

Algunos autores recomiendan un periodo de abstinencia de un mes antes de la evaluación de los criterios de TDAH que presenta un paciente en el momento actual, para poder obtener una mayor fiabilidad de la información y seguridad en el diagnóstico [159]. Sin embargo, esto a menudo no resulta posible, por lo que se deberá recurrir a realizar una detallada historia de los síntomas durante los periodos de abstinencia o anteriores al inicio del consumo para tratar de establecer si éstos son primarios o inducidos [160].

### Escalas de evaluación del TDAH

En la actualidad, disponemos de un amplio número de instrumentos de evaluación, escalas y entrevistas, que permiten la recogida de información del TDAH en pacientes

adultos de manera fiable y válida. No obstante, no se debe realizar en ningún caso un diagnóstico de TDAH a partir exclusivamente de las puntuaciones obtenidas en las escalas, ya que pueden aparecer falsos positivos y negativos y supondría renunciar al enfoque crítico que permite el realizar una exploración clínica en profundidad del cuadro clínico en su conjunto [161]. A continuación se describen algunos de los instrumentos traducidos y validados al castellano para la evaluación del TDAH en el adulto.

— *Adult ADHD Self-Report Scale v.1.1 (ASRS v1.1)*: se trata de una escala auto-aplicada avalada por la OMS que permite evaluar la presencia de síntomas de TDAH en la edad adulta [162]. La primera sección de dicha escala está constituida por los seis ítems que mejor predicen el



diagnóstico de TDAH y corresponde a la escala de *screening*. Para su corrección, existen dos sistemas de puntuación que han sido validados al castellano [44, 163].

- *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV de DuPaul*: instrumento diseñado para evaluar en el adulto la presencia de los 18 ítems de TDAH descritos en los criterios DSM-IV-TR, puntuándolos en una escala *likert* de 0 a 3 [164]. Puede ser administrada por un clínico experimentado o bien por el propio paciente o un familiar cercano. En la versión en castellano se ha establecido un punto de corte de 24 para el TDAH de tipo combinado y de 21 para el inatento [165].
- *Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS)*: existen tres versiones de esta escala; larga (61 ítems), corta (26 ítems) y de *screening* (30 ítems). Cada una de las preguntas puntúa de 0 a 3. La versión larga autoadministrada ha sido validada al castellano [166].
- *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID)*: entrevista semiestructurada con dos partes; una primera para recoger información general relativa al desarrollo, psicobiografía y factores de riesgo, y una segunda dirigida a evaluar, uno por uno y mediante el uso de ejemplos, los criterios DSM-IV de TDAH tanto en la infancia como en la edad adulta [167]. Se trata de la única entrevista para diagnóstico del TDAH en

adultos que ha sido validada en castellano [168].

- *Wender-Utah Rating Scale (WURS)*: escala desarrollada para realizar una evaluación retrospectiva de la sintomatología del TDAH durante la infancia [169]. Su administración es autoaplicada, y consta de 61 ítems que puntúan de 0 a 4. Los autores de la validación al castellano recomiendan emplear como punto de corte una puntuación de 37 [170].

### Exploraciones complementarias

A pesar de las aportaciones que desde la neuroimagen, neurofisiología y neuropsicología se han realizado en los últimos años y que han permitido un mayor conocimiento del TDAH, ninguna de las exploraciones que estas especialidades ofrecen son imprescindibles o sirven por sí solas para el diagnóstico del trastorno [171]. Todas ellas pueden tener utilidad, sin embargo, para ayudar a realizar el diagnóstico diferencial con otros trastornos, así como para proporcionar información complementaria en los pacientes con TDAH acerca del grado de afectación que presentan en áreas específicas.

Por otro lado, no hay motivo para que las exploraciones que se emplean habitualmente en los pacientes con TUS, incluyendo las determinaciones de tóxicos en orina, deban emplearse con criterios distintos en los pacientes con patología dual TDAH-TUS.

## Abordaje terapéutico del paciente con TDAH y TUS comórbidos

Como en otras combinaciones de patología dual, el tratamiento del paciente con TDAH

y un TUS comórbido debe ser integrado e integral, siendo esencial el abordaje adecuado

del TUS y la abstinencia para alcanzar la estabilización de los síntomas del TDAH. Junto con la medicación específica para ambas patologías comórbidas en muchos casos se hará necesaria una intervención psicoterapéutica, siendo las de origen cognitivo-conductual las que se han mostrado más útiles para este trastorno dual.

### **Aspectos generales del tratamiento del TDAH**

En la actualidad, está aceptado que el tratamiento de elección del TDAH, como también es el caso para pacientes con TDAH y TUS comórbido, es el multimodal, que combina el tratamiento farmacológico con el psicosocial [157, 161]. De manera individual, el tratamiento farmacológico constituye la primera opción terapéutica, ya que la evidencia de su eficacia supera a la de cualquier otra intervención [161, 171]. No obstante, a pesar de la elevada eficacia del tratamiento farmacológico para el TDAH en comparación con el de otros trastornos psiquiátricos, no debemos olvidar que hay aproximadamente un 20% de pacientes en los que el tratamiento resulta ineficaz. Aunque no existen estudios concluyentes al respecto, se ha propuesto que la existencia de una buena respuesta o de una mala tolerancia a un tratamiento específico para el TDAH en un familiar cercano que presente el trastorno puede resultar orientativa para elegir o descartar de entrada ese tratamiento concreto [157].

No hay una edad máxima a la hora de tratar el TDAH si la salud general del paciente así lo permite [157]. No obstante, antes de iniciar un tratamiento farmacológico, se recomienda realizar una exploración física que incluya la medición de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, peso y talla. Además, es

necesario evaluar si el paciente presenta antecedentes de cardiopatía congénita y arritmias, así como historia familiar de muerte súbita o cardiopatías iniciadas antes de los 50 años. Únicamente en caso de que se detecten alteraciones en la exploración física o los antecedentes cardiovasculares reseñados estaría indicada la realización de un ECG o reconocimiento cardiológico más exhaustivo, no siendo necesario de rutina en el resto de casos [161].

Cuando el TDAH se acompaña de un trastorno psiquiátrico comórbido, actualmente se recomienda tratar antes el trastorno más severo, teniendo en cuenta también la repercusión de cada uno de los trastornos presentes en el funcionamiento global, las expectativas de respuesta terapéutica y la propia demanda del paciente [157]. Como norma general siempre trataremos los trastornos afectivos mayores (unipolares y bipolares) y los TUS antes que el TDAH.

### **Estrategias psicosociales**

Las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales son de utilidad en el tratamiento del TDAH, especialmente en combinación con el tratamiento farmacológico para optimizar su eficacia [160, 172] y abordar aquellos síntomas residuales y alteraciones funcionales que persisten a pesar de la medicación [171, 173, 174]. Además, estas intervenciones están también indicadas en aquellos pacientes que presentan una mala tolerancia o adherencia al tratamiento farmacológico, y en presencia de otra comorbilidad psiquiátrica, como son los TUS [5, 157, 175]. Existen, sin embargo, pocos estudios que hayan evaluado de manera rigurosa la eficacia de los abordajes psicoterapéuticos en pacientes adultos con TDAH, con o sin TUS comórbido.

La psicoeducación es fundamental en el tratamiento de los pacientes con TDAH y, a menudo se incluye en el primer paso de cualquier plan terapéutico [157, 171, 172]. El formato puede realizarse tanto de manera individual como grupal y está dirigido a proporcionar conocimiento al paciente y a sus familiares acerca de las características y de las repercusiones del TDAH, así como de las opciones terapéuticas, recomendaciones y pautas para el manejo de los síntomas. La psicoeducación puede atenuar los sentimientos de culpa del paciente y mejorar la comprensión de las personas de su entorno hacia él [171, 172].

La terapia de tipo cognitivo-conductual (TCC) es el tratamiento no farmacológico con mayor nivel de evidencia tanto para el TDAH sin comorbilidad como con ella, incluyendo los TUS [176, 177]. En un estudio en el que se compararon dos grupos de pacientes con TDAH, uno de ellos sólo con tratamiento farmacológico y el otro con medicación y TCC, se halló que los que recibieron tratamiento combinado presentaron una mejoría significativamente más notoria de los síntomas de TDAH, así como de las puntuaciones de ansiedad y depresión [173]. Aunque se han propuesto varios programas, todos ellos suelen integrar técnicas para trabajar la resolución de problemas, reducir la distraibilidad y el afrontamiento del estrés.

El *coaching* es otra de las intervenciones no farmacológicas que presentan alguna evidencia favorable para el tratamiento del TDAH en el adulto. En los programas de *coaching*, que pueden realizarse en formato individual o grupal, el *coach* o monitor entrena al paciente en habilidades de resolución de problemas para su aplicación en el día a día y promueve un estilo de vida salu-

dable. Los programas de *coaching* pueden incluir entre sus objetivos la aceptación del trastorno, el entrenamiento para mejorar la gestión del tiempo y la priorización de objetivos, la ayuda en la organización del hogar o de las finanzas, el afrontamiento de los problemas en las relaciones interpersonales o el trabajo y el conocimiento de las respuestas emocionales que pueden aparecer asociadas al TDAH, entre otros [161, 171].

### **Tratamiento farmacológico en pacientes con patología dual**

Desde que en 1937 se publicaran los primeros trabajos mostrando la utilidad de la benzedrina, una mezcla racémica de *levo-* y *dextroanfetamina*, en el tratamiento de niños con problemas de hiperactividad e inatención [178], diversas farmacoterapias han sido ampliamente utilizadas y continúan teniendo una papel fundamental en el tratamiento de pacientes con TDAH. De hecho, los psicoestimulantes continúan siendo considerados tratamientos de primera elección por las guías terapéuticas y los consensos clínicos [161, 171, 179]. Entre los fármacos psicoestimulantes se incluyen tanto las formulaciones de liberación inmediata, intermedia y larga de metilfenidato y de los análogos de las anfetaminas, si bien estas últimas hasta la fecha no están disponibles en España. En lo referente al metilfenidato o *d,l*-*treo*-metilfenidato se trata de la mezcla racémica de *d*-metilfenidato y *l*-metilfenidato que en su presentación de liberación inmediata viene siendo utilizado en el tratamiento de sujetos con TDAH desde hace más de 50 años.

La atomoxetina es el primer medicamento no estimulante aprobado para el tratamiento de los pacientes con TDAH [180,

181]. Este fármaco, desarrollado inicialmente como antidepresivo, presenta una alta afinidad por el transportador de noradrenalina, lo que genera la inhibición selectiva de la recaptación presináptica de noradrenalina y el consiguiente aumento de los niveles de esta monoamina en áreas con una elevada distribución de neuronas noradrenérgicas, como la corteza prefrontal [182]. La guanfacina, un agonista  $\alpha 2A$ -adrenérgico, en su formulación de liberación prolongada (LP) es otro medicamento autorizado en diversos países para el tratamiento del TDAH [183]. Este fármaco potencia la funcionalidad de la corteza prefrontal, que está alterada en pacientes con TDAH, a través de la estimulación de los receptores  $\alpha 2A$  postsinápticos [184]. Además, hay una gran variedad de fármacos que, si bien fuera de indicación, han sido utilizados tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica en mayor o menor medida en el tratamiento de pacientes con TDAH, entre los que cabe destacar la venlafaxina, la reboxetina, el bupropión o el modafinilo.

### **Fármacos estimulantes en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbido**

Inicialmente trabajos con series de casos indicaron la posible utilidad y la buena tolerabilidad de los fármacos estimulantes en el tratamiento de pacientes con un diagnóstico de TDAH y TUS comórbido [185]. Diversos estudios abiertos con pacientes con TDAH y dependencia de cocaína comórbida [186-188] han aportado evidencias adicionales del posible efecto beneficioso de los estimulantes tanto sobre los síntomas del TDAH como sobre el *craving* y el consumo de sustancias en pacientes con patología dual (tabla 8). A partir de estos datos prometedores se han realizado diversos estudios aleatoriza-

dos y controlados con placebo para evaluar adecuadamente la eficacia de los estimulantes y en particular el metilfenidato sobre los síntomas del TDAH y el trastorno adictivo comórbido, tanto con muestras de adolescentes [189, 190] como de adultos [146, 191-195] (tabla 8). En el primero de estos ensayos clínicos Schubiner et al. [191] evaluaron la eficacia y seguridad del metilfenidato (hasta una dosis máxima de 30 mg tres veces al día), en una muestra de 48 pacientes adultos con TDAH y dependencia de cocaína comórbida que además recibían terapia grupal e individual todas las semanas. En comparación con placebo, el tratamiento con metilfenidato, que fue bien tolerado, se asoció con una mejoría significativa en síntomas del TDAH. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el consumo de cocaína o en la proporción de orinas negativas a la cocaína, aunque tampoco se apreció un aumento en el *craving* de cocaína.

Diversos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo posteriores con pacientes adultos con TDAH y TUS comórbido (tabla 8) han observado resultados similares. En un estudio para evaluar la eficacia a corto plazo de dosis bajas de metilfenidato (hasta 45 mg/día) con 25 sujetos en tratamiento por diversos TUS y que además presentaban TDAH no se encontraron diferencias en la mejoría clínica que fue estadísticamente significativa tanto con metilfenidato como con placebo [146]. Posteriormente, en un ensayo con 98 pacientes con TDAH y que se encontraban en tratamiento de mantenimiento con metadona y que además estaban recibiendo TCC semanalmente, ni el metilfenidato de liberación prolongada, ni el bupropión se mostraron superiores al placebo frente a los síntomas de

**Tabla 8.** Metilfenidato en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbidos

Autores y año	Tipo de estudio	Comparador	Terapia asociada	Dosis	Muestra	Duración*	Hallazgos principales
Levin et al., 1998 [187]	Abierto	Ninguno	TPR	40-80 mg <sup>a</sup>	12 adultos con TDAH y dependencia de cocaína	12 semanas	8 sujetos completaron el estudio. Mejoría en síntomas de TDAH y reducción en <i>craving</i> y consumo de cocaína
Castaneda et al., 1999 [186]	Abierto	FLX, BUP, SR-MTF, d-anfetamina, metanfetamina	Ninguna	120 mg <sup>b</sup>	19 adultos con TDAH y dependencia de cocaína	52 semanas	El metilfenidato de liberación lenta en monoterapia fue el tratamiento más eficaz en reducir los síntomas de TDAH, sin recaídas en la dependencia de cocaína
Schubiner et al., 2002 [191]	ECACP (doble ciego)	PLC	Terapia individual y grupal semanal	90 mg <sup>a,b</sup>	48 adultos con TDAH y dependencia de cocaína	12 semanas	Mejoría significativa en síntomas de TDAH con MTF frente a PLC sin diferencias en el consumo de cocaína entre ambos tratamientos
Somoza et al., 2004 [188]	Abierto multicéntrico	Ninguno	TPR	60 mg <sup>a</sup>	41 adultos con TDAH y dependencia de cocaína	10 semanas	70% completaron el estudio. Buena tolerabilidad del MTF, con mejoría de síntomas de TDAH y de la dependencia de cocaína
Carpentier et al., 2005 [146]	ECACP y cruzado (doble ciego)	PLC	Ninguna	45 mg <sup>a,b</sup>	25 adultos con TDAH y TUS	12 semanas	19 sujetos completaron el estudio. Similar mejoría clínica significativa con MTF (36%) y con PLC (20%). Significativamente más efectos secundarios con MTF que con PLC
Levin et al., 2006 [192]	ECACP (doble ciego)	SR-MTF frente a BUP frente a PLC	TCC individual	80 mg <sup>b</sup>	98 adultos con TDAH en TMM	12 semanas	70% completaron el estudio. Mejoría general en los síntomas de TDAH sin diferencias significativas entre MTF, BUP o PLC

Levin et al., 2007 [193]	ECACP (doble ciego)	SR-MTF frente a PLC	TCC individual	60 mg <sup>b</sup>	106 adultos con TDAH y dependencia de cocaína	14 semanas	Mejoría > 30% en síntomas de TDAH en mayoría de pacientes, similar en ambos grupos. La mejoría de síntomas de TDAH con el MTF, no así con PLC, se asoció con reducción en el consumo de cocaína
Szobot et al., 2008 [190]	ECACP y cruzado (ciego simple)	MTF-SODAS frente a PLC	Ninguna	1,2 mg/kg/ día <sup>b</sup>	16 adolescentes varones con TDAH y TUS	6 semanas	Mejoría significativa en síntomas de TDAH y en el funcionamiento global con MPH-SODAS frente a PLC. Ausencia de efectos significativos sobre el consumo
Konstenius et al., 2010 [194]	ECACP (doble ciego)	MTF-OROS frente a PLC	TPR	72 mg <sup>b</sup>	24 pacientes adultos con TDAH y dependencia de anfetaminas	13 semanas	Mejoría significativa en síntomas de TDAH, en consumo de sustancias (objetivado por uroanálisis) y en <i>craving</i> , similares en ambos grupos. Buena tolerabilidad de MTF-OROS
Winhusen et al., 2010 [195]	ECACP (doble ciego) multicéntrico	MTF-OROS + frente a PLC	TTN + terapia breve para dejar de fumar	72 mg <sup>b</sup>	255 adultos con TDAH y dependencia de nicotina	15 semanas	Reducción significativa de síntomas de TDAH con MTF-OROS frente a PLC. Sin diferencias en tasas de abstinencia tabáquica entre MTF-OROS (43,3%) y PLC (42,2%). Buena tolerabilidad de MTF-OROS
Riggs et al., 2011 [189]	ECACP (doble ciego) multicéntrico	MTF-OROS + frente a PLC + TCC	TCC	72 mg <sup>b</sup>	303 adolescentes (13-18 años de edad) con TDAH y TUS	16 semanas	Sin diferencias significativas entre MTF-OROS y PLC sobre el TDAH ni sobre el consumo. Buena tolerabilidad del MTF-OROS

\* Indica la duración del estudio. <sup>a</sup> Metilfenidato (MTF) de liberación inmediata. <sup>b</sup> Dosis máxima de metilfenidato. ECACP: ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. PLC: placebo. FLX: fluoxetina. BUP: bupropión. TTN: terapia transdérmica con nicotina. TMM: tratamiento de mantenimiento con metadona. SR-MTF: metilfenidato de liberación prolongada. MTF-OROS: metilfenidato de liberación controlada mediante sistema por presión osmótica (OROS). MTF-SODAS: metilfenidato de liberación prolongada mediante la tecnología del sistema de absorción de fármacos por vía oral en partículas esteroideas (SODAS). TCC: terapia cognitivo-conductual. TPR: terapia de prevención de recaídas.

TDAH, ni sobre los consumos adicionales de cocaína, si bien se apreció una mejoría sintomática del TDAH en los tres grupos [192]. Estos mismos investigadores, en una muestra de 106 pacientes con TDAH y dependencia comórbida de cocaína que recibían TCC semanalmente, tampoco encontraron diferencias significativas en las tasas de retención y las respuestas al tratamiento entre metilfenidato y placebo, si bien los pacientes cuyos síntomas de TDAH mejoraron con metilfenidato tenían una mayor probabilidad de presentar una reducción en el consumo de cocaína, tal como se evidenciaba mediante análisis toxicológico de orina [193]. Más recientemente, 24 pacientes adultos con TDAH y dependencia comórbida de anfetaminas participaron en un estudio doble ciego con metilfenidato-OROS, controlado con placebo, en el que la mejoría significativa en los síntomas de TDAH fue similar en ambos grupos, no observándose tampoco diferencias significativas en el consumo ni en el *craving* de anfetaminas, ni en las tasas de retención en el tratamiento [194].

Así mismo, se han publicado dos ensayos clínicos con un total de 309 adolescentes con TDAH y TUS comórbido (tabla 8). En el primero, un pequeño estudio controlado con placebo con 16 adolescentes varones que presentaban un TDAH y TUS comórbido, la administración de metilfenidato de liberación prolongada mediante la tecnología del sistema de absorción de fármacos por vía oral en partículas esféricas (SODAS) se asoció con una mejoría significativa en los síntomas del TDAH y en el funcionamiento global, si bien no se apreciaron efectos significativos sobre el consumo [190]. Más recientemente, un amplio estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de 16 semanas de

seguimiento ha evaluado la eficacia sobre los síntomas tanto del TDAH como del TUS comórbido y la tolerabilidad del metilfenidato de liberación osmótica (MTF-OROS) en una muestra de 303 adolescentes (de 13 a 18 años de edad) con patología dual que recibían además TCC para el TUS [189]. Si bien no se apreciaron diferencias significativas entre el MTF-OROS y el placebo en la eficacia sobre el TDAH ni sobre el consumo de sustancias, sí que hubo una buena tolerabilidad del MTF-OROS, que además se asoció con una mayor pero modesta mejoría en diversas medidas secundarias como la evaluación del TDAH de los sujetos por sus padres o los análisis toxicológicos de orina.

Otro aspecto en el que coinciden los diversos estudios clínicos realizados para evaluar la eficacia del metilfenidato en pacientes con TDAH y patología dual es la buena tolerabilidad general del fármaco en este complejo grupo de pacientes (tabla 8). De hecho, el potencial de abuso y la posibilidad de potenciar los efectos tóxicos de la cocaína o de otras sustancias que son objetos de abuso, particularmente de aquellos efectos adversos graves que pueden conllevar un riesgo vital, generan lógicas reservas ante su uso en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con TDAH y patología dual. Sin embargo, los datos provenientes de estudios abiertos [186-188] y ensayos aleatorizados y controlados [146, 189-195] indican que, a las dosis utilizadas habitualmente en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes adultos con TDAH, los fármacos psicoestimulantes parecen tener un amplio margen de tolerabilidad y seguridad en el abordaje ambulatorio de pacientes con TDAH y TUS comórbido. Esto estaría apoyado por los datos de estudios experimenta-

les controlados con placebo que evaluaban los efectos subjetivos, el riesgo de aparición de reacciones tóxicas y las posibles interacciones farmacocinéticas ante la administración de metilfenidato a dosis de 40-90 simultáneamente con cocaína en sujetos dependientes de esta droga en los que se ha mostrado la buena tolerabilidad del metilfenidato, careciendo de efectos significativos sobre las respuestas fisiológicas de la cocaína y sin interacciones farmacocinéticas significativas con esta sustancia, si bien por el contrario sí que se halló una atenuación de algunos de los efectos subjetivos y reforzantes de la cocaína [196, 197].

Ante la escasez de estudios sobre la eficacia y tolerabilidad de los fármacos para el TDAH en pacientes que además presentan TUS comórbido, un reciente estudio evaluó mediante un análisis *post-hoc* a partir de los datos de un amplio estudio controlado con placebo de cuatro semanas de seguimiento [198] para comparar la eficacia y seguridad de la lisdexanfetamina en adultos con TDAH con y sin antecedentes de una depresión o TUS comórbido [199]. Entre los 414 sujetos participantes en el estudio inicial [198], 17 presentaron antecedentes de abuso o dependencia de diversas sustancias, todos ellos incluidos por azar en el grupo que tomó lisdexanfetamina. Se observó que la mejoría de síntomas de TDAH, las tasas de retención y la incidencia de efectos secundarios fue muy similar en el subgrupo de pacientes con TUS al de la muestra general de pacientes sin antecedentes de TUS. De hecho, debido a sus características farmacológicas, que le confieren un mayor margen de seguridad y un menor potencial de abuso, el dimesilato de lisdexanfetamina, un profármaco de la dextroanfetamina, autorizado en Estados Unidos

y en diversos países para el tratamiento de niños, adolescentes y adultos con TDAH, podría ser un fármaco particularmente útil en pacientes con patología dual. Se trata de una molécula inactiva que está unida covalentemente a un aminoácido esencial, la lisina, y tras la ingesta oral se activa durante el metabolismo de primer paso mediante hidrólisis enzimática transformándose en dextroanfetamina, responsable de sus efectos terapéuticos [200].

### ***Atomoxetina en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbido***

Si bien son aún escasos, diversos estudios han evaluado la eficacia y tolerabilidad de la atomoxetina en pacientes adolescentes o adultos con TDAH y TUS comórbido (tabla 9). En el primero de estos estudios, un ensayo clínico aleatorizado y controlado de 12 semanas de duración con una muestra de pacientes con TDAH y abuso o dependencia de alcohol [201], se observó que, comparado con placebo, el tratamiento con atomoxetina se asociaba con una mejoría significativa en los síntomas del TDAH, siendo, además, la magnitud del efecto sobre los síntomas del TDAH similar a la de los estudios de atomoxetina en pacientes adultos con TDAH sin patología dual. Aunque se observó una mayor reducción en el número total de días de consumo el grupo tratado con atomoxetina, no se encontraron diferencias significativas en la prevención de la recaída en el trastorno por uso de alcohol, evaluada en función del tiempo hasta la recaída. Resultados similares se observaron en un estudio abierto con 20 sujetos dependientes de cocaína y un diagnóstico comórbido de TDAH en el que, aunque no hubo cambios en el consumo de



**Tabla 9.** Atomoxetina en el tratamiento en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbido

Autores y año	Tipo de estudio	Comparador	Terapia asociada	Dosis	Muestra	Duración*	Hallazgos principales
Wilens et al., 2008 [201]	ECACP (doble ciego)	PLC	Ninguna	100 mg <sup>a</sup>	147 adultos con TDAH y abuso o dependencia de alcohol	12 semanas	Mejoría significativa global y de los síntomas de TDAH con ATMX. Buena tolerabilidad de ATMX
Levin et al., 2009 [202]	Abierto	Ninguno	TCC	100 mg <sup>a</sup>	20 pacientes adultos con TDAH y dependencia de cocaína	12 semanas	Reducción significativa en los síntomas de TDAH. Sin efecto sobre el consumo de cocaína. 2 casos dejaron la ATMX por EAM
McRae-Clark et al., 2010 [203]	ECACP (doble ciego)	PLC	EM	100 mg <sup>a</sup>	38 adultos con TDAH y dependencia de cannabis	12 semanas	Mejora significativa en algunos de los síntomas de TDAH. Sin efecto sobre el consumo de cannabis. Buena tolerabilidad de ATMX
Thurstone et al., 2010 [204]	ECACP (doble ciego)	ATMX frente a PLC	EM/TCC	100 mg <sup>a</sup>	70 adultos (13-19 años de edad) con TDAH y TUS comórbido	16 semanas	No hubo diferencias significativas en los cambios de TDAH o del TUS entre los 2 grupos. Buena tolerabilidad de ATMX

\* Indica la duración del estudio. <sup>a</sup> Dosis máxima de metilfenidato. ECACP: ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. PLC: placebo. ATMX: atomoxetina. EAM: efectos adversos de la medicación. EM: entrevista motivacional. TCC: terapia cognitivo-conductual. TPR: terapia de prevención de recaídas.

cocaína, sí se observó una mejoría significativa en algunos síntomas de TDAH [202]. De igual modo, otro estudio aleatorizado y controlado con placebo y, al igual que los anteriores, de 12 semanas de seguimiento, con 38 sujetos adultos con TDAH y dependencia de cannabis detectó una mejoría en síntomas del TDAH con atomoxetina sin que se observaran diferencias con el placebo en el consumo de cannabis [203].

Sin embargo, en otro estudio aleatorizado, doble ciego y también controlado con placebo, pero con una muestra de adolescentes que presentaban TDAH y TUS comórbido y que, además de la medicación, recibían entrevista motivacional y TCC, no se encontraron diferencias significativas en relación con los síntomas del TDAH ni en la evolución del TUS [204]. Por otro lado, cabe destacar que todos estos estudios coinciden en mostrar la buena tolerabilidad de la atomoxetina en pacientes con TDAH y patología dual, sin diferencias significativas a este respecto con el placebo [205].

### **Otros fármacos estimulantes en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbido**

#### **Agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos**

Además de los psicoestimulantes y la atomoxetina, otros fármacos han sido evaluados también para el tratamiento de pacientes con TDAH. En primer lugar cabe mencionar a los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos y en particular la guanfacina, que en su formulación de liberación prolongada ya está autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento del TDAH [183]. Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, además de para el TDAH o como antihipertensivos, han sido propuestos para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos, como el

síndrome de Gilles de la Tourette, la dependencia de nicotina o para el síndrome de abstinencia de opioides [206-208]. Por todo ello, al menos hipotéticamente, la guanfacina sería una opción terapéutica razonable para pacientes con TDAH y abuso o dependencia de determinadas sustancias.

#### **Bupropión**

Otro fármaco que podría ser útil en el tratamiento de pacientes con TDAH y patología dual es el bupropión. Este fármaco, indicado para el tratamiento de la depresión y de la dependencia de nicotina [209], se ha mostrado eficaz para el abordaje del TDAH, tal como muestran diversos ensayos clínicos controlados con placebo [210]. Así mismo, el bupropión ha sido evaluado mediante estudios abiertos, aleatorizados y controlados con placebo en el abordaje farmacoterapéutico en diferentes subpoblaciones de pacientes dependientes de cocaína con resultados mixtos [211, 212].

Datos preliminares de un estudio abierto con adolescentes con TDAH y TUS comórbido ingresados en un programa residencial han sugerido la mejoría de los síntomas del TDAH asociada al tratamiento con bupropión [213]. En otro estudio abierto posterior de 12 semanas de seguimiento, 11 pacientes adultos con TDAH y dependencia de cocaína comórbida recibieron bupropión (en una dosis de 250-400 mg/día) junto con terapia de prevención de recaídas individual semanal, observándose una mejoría en los síntomas de TDAH junto con una reducción significativa en el consumo de cocaína, en el *craving* de cocaína y en el número de orinas positivas [214]. La eficacia del bupropión LP (hasta una dosis máxima diaria de 400 mg) en el tratamiento del TDAH y TUS comórbido

ha sido evaluada en otro estudio retrospectivo de seis meses de seguimiento en el que participaron 14 adolescentes y en el que se halló una mejoría significativa tanto en los síntomas del TDAH como del TUS asociada al tratamiento con bupropión, que además presentó una buena tolerabilidad. Sin embargo, tal como se ha mencionado previamente, ni el bupropión LP, ni el metilfenidato LP fueron superiores al placebo en un estudio aleatorizado doble ciego de 12 semanas de seguimiento con una muestra de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona que además presentaban un TDAH y un trastorno por uso de cocaína comórbidos [192].

### *Modafinilo*

El modafinilo, un fármaco estimulante no relacionado, ni química ni farmacológicamente, con el metilfenidato o con las anfetaminas y que presenta un buen perfil de tolerabilidad, podría ser otra hipotética opción en el abordaje de pacientes con TDAH y patología dual. Este medicamento que carece de los efectos euforizantes o del potencial de abuso de otros estimulantes [215, 216], está indicado para el tratamiento de la narcolepsia y la apnea del sueño, y se ha planteado su posible utilidad en otros trastornos psiquiátricos debido a su amplio y complejo mecanismo de acción con efectos sobre diversos neurotransmisores. Además, el modafinilo parece generar una mayor activación a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral [217], involucrada en la procesos de recompensa, motivación, *craving* condicionado y en los circuitos de toma de decisiones, proporcionando un substrato que integra el control cognitivo (elección), la información relevante a nivel motivacional y el control inhibitorio sobre las decisiones de una recompensa inmediata [218].

Aunque no posee la indicación, diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han evidenciado la eficacia del modafinilo en el tratamiento de pacientes con TDAH [219]. Así mismo, datos procedentes de estudios experimentales y de estudios con muestras clínicas han sugerido la posible utilidad del modafinilo en el tratamiento de sujetos con adicción a la cocaína o de anfetaminas [215, 220, 221]. Hasta la fecha, las escasas evidencias de la posible utilidad del metilfenidato en el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS comórbido proviene de descripciones de casos [222, 223]. Por una parte, Malcolm et al. [222], en una serie de pacientes con dependencia de diversas drogas estimulantes en tratamiento con modafinilo, incluyeron un sujeto con dependencia de anfetaminas y un segundo paciente con dependencia de cocaína, ambos con un TDAH comórbido y en los que se apreció una mejoría sintomática junto con atenuación del *craving*. También se ha descrito la mejoría clínica global mantenida tras un año de seguimiento en un paciente con TDAH y dependencia de anfetaminas que fue tratado con modafinilo (a una dosis de 200 mg dos veces al día) [223].

### **Tratamiento del TUS en pacientes con TDAH**

Ante la dificultad de encontrar fármacos eficaces y seguros para el tratamiento de pacientes con adicción a la cocaína, a la metanfetamina o a otros análogos anfetamínicos, se ha considerado la posibilidad de recurrir a los psicoestimulantes utilizados en el tratamiento del TDAH como una opción terapéutica, basada en parte en la eficacia de los tratamientos con fármacos agonistas opioides o nicotínicos para la dependencia de

opioides o para el tabaquismo, respectivamente [224, 225]. Por ello, y debido en parte a sus acciones sobre la noradrenalina y la dopamina, junto con los resultados provenientes de estudios con animales de experimentación en los que se ha sugerido la eficacia de medicamentos como la atomoxetina o el metilfenidato en el tratamiento del TDAH y la adicción comórbida a la nicotina [226], se ha evaluado su eficacia en el tratamiento para la cesación tabáquica en muestras de fumadores tanto con como sin un diagnóstico de TDAH. De hecho, se ha observado una reducción en la sintomatología abstinencial y en el *craving* por el tabaco en un estudio con 51 sujetos dependientes de nicotina tratados con atomoxetina [227].

En un estudio doble ciego de 8 semanas de seguimiento con 80 sujetos fumadores de tabaco sin TDAH llevado a cabo para evaluar la eficacia de metilfenidato-OROS (a una dosis de 54 mg/día) como tratamiento de la dependencia de nicotina, no se observaron diferencias con el placebo en las tasas de abstinencia tabáquica o en la reducción de los síntomas de abstinencia [228]. Estos resultados serían consistentes con los de un amplio estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo con 255 sujetos adultos fumadores que, además, presentaban un diagnóstico de TDAH en el que se ha evaluado la eficacia del metilfenidato-OROS (a una dosis de 72 mg/día) como tratamiento coadyuvante para mejorar las tasas de cesación tabáquica asociado a parche transdérmico de nicotina (21 mg/día) y terapia breve individual [195] (tabla 8). Si bien el grupo con metilfenidato-OROS presentó una reducción significativa en los síntomas del TDAH y en el número de cigarrillos diarios, en comparación con el placebo, las tasas de absti-

nencia fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, al reevaluar los resultados de este estudio en función de la procedencia étnica de los sujetos [229] se halló que aquellos sujetos que no eran blancos presentaban tasas de abstinencia tabáquica continuada significativamente más elevada con el metilfenidato-OROS que con placebo, lo cual no se observaba entre los pacientes con TDAH de raza blanca participantes en el estudio. Así mismo, al reanalizar los resultados en función del subtipo de TDAH [230], se halló que entre fumadores con dependencia más grave, las tasas de abstinencia continuadas fueron significativamente más elevadas con metilfenidato-OROS que con placebo en el grupo con TDAH combinado, pero significativamente más altas con placebo que con metilfenidato-OROS en el grupo con TDAH inatento. Sin embargo, no se observaron diferencias en la cesación tabáquica entre los diferentes subtipos entre los fumadores con dependencia de nicotina de menor gravedad. Por lo tanto, es posible que el metilfenidato pueda ser un fármaco útil en la cesación tabáquica en determinados subgrupos de pacientes con TDAH y dependencia de nicotina.

El bupropión LP, uno de los fármacos con indicación en el tratamiento del tabaquismo, ha sido evaluado en pacientes con TDAH comórbido. Por una parte, en un estudio abierto de seis semanas de seguimiento realizado para valorar la tolerabilidad y utilidad del bupropión LP asociado a terapia breve (a una dosis de 300 mg/día) como tratamiento para dejar de fumar en población adolescente, en el que 11 de los 16 sujetos participantes tenían un TDAH comórbido, se observó una buena tolerabilidad del fármaco junto con una reducción significativa en el

consumo de cigarrillos tanto en los adolescentes con como sin TDAH [231]. Hasta la fecha existen muy pocos datos sobre la eficacia de otros fármacos utilizados en el tratamiento del tabaquismo como la vareniclina, si bien este fármaco ha sido recomendado como tratamiento de primera elección en pacientes duales [11]. Tampoco existen datos sobre la eficacia de los medicamentos utilizados en la desintoxicación o deshabituación de la adicción a otras sustancias en pacientes con patología dual que también están recibiendo tratamiento para el TDAH.

### **Efecto del tratamiento TDAH sobre el riesgo de desarrollar abuso de sustancias**

Una de las áreas de mayor controversia en relación al abordaje terapéutico del TDAH es la cuestión de si la administración de fármacos psicoestimulantes a niños con TDAH se asocia con un aumento, con una reducción o si simplemente carece de relación con la vulnerabilidad de desarrollar TUS en la adolescencia o en la edad adulta. Algunos autores han sugerido que el tratamiento con estimulantes para el TDAH en la infancia constituiría un factor de riesgo para el posterior desarrollo de dependencia de nicotina o abuso de otras sustancias [232, 233]. Sin embargo, la gran mayoría de estudios coinciden en que el tratamiento en la infancia con psicoestimulantes para el TDAH o bien no se asocia con un mayor riesgo de desarrollar TUS, o tal como ha evidenciado una importante revisión sistemática con metaanálisis, se asocia con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar abuso de alcohol, nicotina u otras sustancias en la adolescencia y edad adulta [65].

En su metaanálisis, Wilens et al. [65] incluyeron todos los estudios publicados hasta entonces, seis en total, prospectivos y retrospectivos, y con, al menos, 4 años de seguimiento, que contenían información relacionada con la exposición al tratamiento con estimulantes durante la infancia de un total de 674 niños medicados y 360 niños sin tratamiento farmacológico y su evolución en función de presentar TUS en la adolescencia o edad adulta. El tratamiento para el TDAH se asoció con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar un TUS en la adolescencia y edad adulta, con una *Pooled Odds Ratio* (OR) = 1,9 en pacientes tratados con psicoestimulantes para su TDAH durante la infancia, y, por lo tanto, sugiriendo un efecto protector frente al riesgo de desarrollar TUS en niños con TDAH. Además, el nivel de reducción de riesgo era similar en relación con el alcohol como para otras sustancias de abuso. Cabe destacar que se apreció un mayor efecto protector en aquellos estudios cuyo seguimiento llegaba a la adolescencia (OR = 5,8) que en aquellos que llegaban a la edad adulta (OR = 1,4). De hecho, estos resultados serían consistentes con estudios longitudinales posteriores que también han mostrado una reducción en el riesgo de desarrollar un trastorno adictivo durante su adolescencia en niños con TDAH tratados con psicoestimulantes [77, 129].

Otros estudios longitudinales, todos ellos de más de 10 años de seguimiento con sujetos que también habían sido tratados con psicoestimulantes por un TDAH desde la infancia, no han evidenciado la reducción en la vulnerabilidad para desarrollar TUS, si bien tampoco se asocian con un aumento en la misma [234-236]. Por lo tanto, el efecto protector que parece ejercer el tratamiento far-

macológico del TDAH en la infancia frente al riesgo de desarrollar TUS durante la adolescencia parece desvanecerse al llegar a la edad adulta, lo cual podría implicar cuanto menos un beneficio temporal en cuanto a que retrasaría la edad de inicio en el abuso de alcohol, tabaco y otras sustancias en esta población de particular riesgo. Es posible que, debido a la supervisión de los padres, el paciente con TDAH presente un mayor cumplimiento y una mayor eficacia del tratamiento durante la adolescencia que durante la edad adulta [65, 235, 237].

El cúmulo de evidencias muestran que el tratamiento del TDAH mediante psicoestimulantes no sólo no aumenta el consumo ni tampoco el riesgo de abuso o dependencia de alcohol, tabaco u otras drogas, sino que además ejerce un efecto protector en la adolescencia, el período de máximo riesgo en el inicio del abuso de sustancias y con mayores tasas de consumo [138]. Sin embargo, el tratamiento con psicoestimulantes podría retrasar y no anular el riesgo de desarrollar TUS [236]. No está establecido el mecanismo por el cual los psicoestimulantes utilizados en el TDAH ejercerían su acción protectora sobre el riesgo de TUS. Al mejorar los síntomas propios del TDAH también mejorarían otros síntomas y problemas relacionados, como la baja autoestima, el fracaso académico o los trastornos de conducta, factores asociados de forma independiente con el riesgo de desarrollar TUS [32, 65, 144, 238]. También es posible tal como sugerirían los datos de un estudio en el que se observó que el retraso en la maduración de la corteza cerebral propia del TDAH [239] y que pudiera estar relacionada al menos en parte con las diferencias en la evolución de los pacientes con TDAH en relación con el abuso de sustancias

[240], que se normalizaría con el tratamiento mediante psicoestimulantes [241]. Todo ello permitiría la posibilidad de instaurar intervenciones preventivas específicas y adaptadas para una población tan heterogénea y compleja como es la de los pacientes con TDAH.

### **Potencial de abuso y otros riesgos de los fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH**

#### ***Potencial de abuso y riesgo de uso inapropiado de los fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH***

Junto con los efectos adversos característicos de los diversos fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes con TDAH, los psicoestimulantes, tanto las formulaciones con metilfenidato como los derivados anfetamínicos, se han asociado con un potencial riesgo de abuso y de uso inadecuado o mal uso con fines distintos a los indicados. De hecho, a lo largo de las dos últimas décadas, junto con el creciente número de niños, adolescentes y adultos diagnosticados y tratados por TDAH se ha evidenciado el abuso y el uso con fines distintos del prescrito de fármacos estimulantes entre diversas poblaciones de jóvenes y adolescentes [242]. Además, dado que los pacientes con TDAH presentan un mayor riesgo de desarrollar TUS, parecería justificada la cautela en la prescripción de psicoestimulantes a pacientes con patología dual.

Múltiples estudios, incluyendo una revisión sistemática [242], han evidenciado el creciente uso de fármacos estimulantes por estudiantes, tanto de educación secundaria como universitaria, con tasas de consumo en el año previo de 5-9% y de 5-35%, respectivamente. Si bien una parte de estos jóvenes

y adolescentes recurrían a los estimulantes por sus propiedades reforzantes, para «colocarse», en su mayoría los utilizan como «potenciador cognitivo» y por lo tanto para mejorar su rendimiento académico [113, 242, 243]. No obstante, aunque tanto los sujetos con y sin TDAH abusan de la medicación psicoestimulante, la mayoría de estudiantes con TDAH utilizan su medicación tal como la tienen prescrita [244]. De hecho, a pesar de cada vez mayor número de pacientes con TDAH que reciben tratamiento farmacológico, el abuso de psicoestimulantes en el contexto clínico es muy limitado [245]. Por lo tanto, cuando son usados de forma apropiada en el tratamiento del TDAH no parecen conducir al abuso [111]. La atomoxetina por su parte carece de los efectos reforzantes y del potencial de abuso de los estimulantes [246, 247].

Los efectos terapéuticos del metilfenidato y las anfetaminas en el TDAH parecen explicarse a partir de sus acciones bloqueadoras

del transportador de dopamina y nora-drenalina, su efecto sobre la liberación extracelular y el consiguiente aumento de los niveles de estas monoaminas en la corteza prefrontal [248-250]. Además, ambos fármacos aumentan los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens*, tal como también generan las drogas de abuso [251]. De hecho, estudios de laboratorio han mostrado que el metilfenidato y las anfetaminas son autoadministradas por animales de experimentación [252, 253], mientras que en humanos se han evidenciado los efectos subjetivos y reforzantes de estas sustancias psicoestimulantes [254]. Sin embargo, el uso y el potencial de abuso de los psicoestimulantes parece estar mediado por diversos factores [255] (tabla 10).

#### *Propiedades farmacocinéticas*

La tasa de absorción y de distribución, que a su vez determinan el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima

**Tabla 10.** Variables que afectan el uso clínico y el abuso de fármacos psicoestimulantes asociado al tratamiento del TDAH

<i>Farmacocinética</i>	Los efectos reforzantes y el riesgo de abuso de los estimulantes se observan cuando se consumen por vía intranasal o inyectada, con una rápida absorción y distribución y una rápida entrada en el cerebro, lo que a su vez dará lugar a aumentos rápidos y breves de la DA extracelular y la estimulación fásica a través de los receptores D <sub>2</sub> , frente a la activación tónica de los estimulantes por vía oral, responsable de sus acciones terapéuticas
<i>Dosis</i>	Hay un umbral de dosis a partir del cual los estimulantes administrados por vía oral genera aumentos de DA que son percibidos como reforzantes
<i>Características individuales</i>	Las acciones y los efectos adversos de los estimulantes estarían modulados por diferencias individuales en la liberación de DA, así como en la sensibilidad del receptor dopaminérgico D <sub>2</sub>
<i>Contexto y expectativas</i>	Las expectativas y el contexto o las circunstancias del consumo son claves en relación con el consumo inapropiado, como «potenciadores cognitivos» y al abuso con fines «euforizantes» o «recreativos» debido a fenómenos de condicionamiento clásico

( $T_{\text{máx}}$ ), junto con la velocidad con la que los estimulantes llegan al cerebro son de especial importancia para entender sus propiedades de refuerzo y por lo tanto su potencial de abuso [256, 257]. Estas características dependen, en parte, de la vía de administración.

Las sensaciones subjetivas de refuerzo y el consiguiente mayor riesgo de abuso aparece, por lo general, cuando son consumidos por vías como la intranasal o la inyectada que se asocian con una rápida absorción y distribución a nivel periférico y con una rápida entrada en el cerebro, lo que a su vez dará lugar a aumentos rápidos y breves de la dopamina extracelular y la estimulación fáscica a través de los receptores  $D_2$ . Sin embargo, por vía oral el potencial de abuso de los estimulantes es bajo debido a que no sólo la absorción, la distribución, así como la entrada en el cerebro son más lentas, sino que además producen una activación tónica y por lo tanto más paulatina, menos intensa y más prolongada de las monoaminas, que se asocia con sus efectos terapéuticos y, por lo general, no da lugar a estos efectos subjetivos reforzantes [255, 258, 259]. No obstante, la velocidad de aclaramiento relativamente lenta en el cerebro del metilfenidato, en comparación con la cocaína, también parece ser relevante para explicar su menor potencial de abuso debido a que la mayor duración de los efectos conllevaría una menor frecuencia de autoadministración [260]. Estas características de la vía oral, que conllevan un menor riesgo de abuso son aún más pronunciadas con las formulaciones de liberación lenta (presentaciones por vía oral, parche transdérmico o la lisdexanfetamina, un profármaco de la dextroanfetamina) en comparación con las de liberación inmediata [242, 257, 261, 262].

### *Dosis*

Está ampliamente documentada la relación dosis-respuesta en la eficacia del metilfenidato en el tratamiento del TDAH [263]. No obstante, la dosis óptima varía ampliamente entre pacientes [171]. Por otro lado, aunque el  $T_{\text{máx}}$  es muy similar a cualquier dosis de metilfenidato y que éste ocupa más del 50% de los transportadores de dopamina disponibles en las regiones relevantes del cerebro (necesario para producir efectos subjetivos reforzantes), incluso tras la administración por vía oral en dosis terapéuticas, por sí solas estas dos características son necesarias pero no suficientes para entender las propiedades reforzantes de los estimulantes utilizados en el TDAH [255, 257]. Junto con el aclaramiento más lento en el cerebro, hay un umbral de dosis a partir del cual el aumento de dopamina inducido por el metilfenidato y las anfetaminas es percibido como reforzante. Se ha observado que a muy altas dosis la rapidez para alcanzar un nivel crítico de la concentración plasmática y de bloqueo del transportador de dopamina es muy similar a la que se observa con bajas dosis por vía intravenosa, lo que podría explicar por qué algunos sujetos experimentan efectos reforzantes a altas dosis [255, 256].

### *Características individuales*

El abuso de psicoestimulantes es más frecuente en sujetos con consumos previos de otras sustancias y en aquéllos con problemas de tipo atencional [113, 264, 265], por lo que algunos de estos jóvenes podrían estar automedicándose síntomas de TDAH no diagnosticados o tratados previamente. Sin embargo, las diferencias individuales en las respuestas terapéuticas y reforzantes a los fármacos estimulantes no parecen explicarse por sí solas por estos factores ni por variables como la



edad, el peso o la metabolización de los fármacos [254]. A partir de estudios con neuroimagen se ha sugerido que diferencias individuales en la liberación de DA, así como en la sensibilidad del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> en zonas específicas como el estriado, modularían los efectos y la sensibilidad a los efectos secundarios de los fármacos estimulantes, lo que permitiría ayudar a explicar la vulnerabilidad al abuso del metilfenidato o las anfetaminas, así como las diferencias en la respuesta terapéutica a los mismos [248, 255, 266]. Así mismo, se ha observado una mayor sensibilidad a los efectos reforzantes de las drogas estimulantes en sujetos buscadores de sensaciones que presentan un mayor abuso de estimulantes [267].

### *Contexto y expectativas*

Por último, los efectos de los psicoestimulantes como los de otras sustancias con potencial de abuso también están influidos por el contexto y las expectativas, circunstancias que varían de forma significativa en relación con el uso clínico y con el abuso de la sustancia en situaciones «recreativas». En el contexto clínico y por lo tanto en relación con los efectos terapéuticos de los psicoestimulantes, las expectativas parecen tener poca relevancia [268]. Sin embargo, debido a fenómenos de condicionamiento clásico, las expectativas y el contexto o las circunstancias en que tiene lugar el consumo influyen sobre las respuestas subjetivas y por lo tanto son de gran importancia en relación con el consumo inapropiado, como «potenciadores cognitivos» y con el abuso con fines «euforizantes» o «recreativos», en cuyo contexto sus efectos son percibidos de forma más intensa, así como más reforzantes y placenteras [139, 269-271]. De hecho, un reciente estudio experimental con estudiantes universitarios ha mostrado que la

expectativa de recibir una dosis de metilfenidato, aunque en realidad se tratara de placebo, se asociaba significativamente con la sensación de estar colocado y estimulado sin que se apreciara un aumento en el rendimiento cognitivo [272]. Así mismo, no sólo se han evidenciado que los efectos reforzantes inducidos por el metilfenidato son más intensos, sino también una potenciación del metabolismo talámico y cerebelar cuando existe la expectativa de tomarlo en comparación con cuando dicha expectativa no existe [270].

En resumen, un creciente número de estudios han documentado las características sociodemográficas, el contexto, la motivación y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los sujetos con mayor vulnerabilidad al uso inapropiado y abuso de los estimulantes. A partir de estos estudios se ha evidenciado la necesidad de una cuidadosa evaluación previa a la prescripción de estimulantes como el metilfenidato en sujetos de mayor riesgo y la monitorización durante el tratamiento para detectar señales de mal uso o abuso de la medicación. En este sentido y en especial en pacientes de riesgo como es el caso de los pacientes duales son preferibles los fármacos y las formulaciones de vida media larga, preferentemente las presentaciones de liberación prolongada que minimizan el riesgo de abuso debido a que mantienen concentraciones plasmáticas en umbrales de eficacia durante más tiempo y producen una activación tónica de la dopamina [113, 242, 255-257].

### ***Efectos adversos cardiovasculares graves asociados al tratamiento farmacológico del TDAH***

Otro aspecto que genera preocupación y dudas a la hora de prescribir tratamiento farmacológico a pacientes con TDAH es el posible riesgo de efectos adversos cardiovascula-

res graves asociado con la medicación y en particular con los psicoestimulantes. En los diferentes ensayos clínicos se han observado aumentos pequeños pero estadísticamente significativos, pero de escasa relevancia clínica a las dosis terapéuticas, de la presión arterial (entre 1-4 mmHg) y de la frecuencia cardiaca (4-10 lpm) tanto con los fármacos estimulantes como con la atomoxetina en todos los grupos de edad [273-278], que parecen estar mediados tanto por los efectos simpatomiméticos como por las acciones sobre las catecolaminas a nivel central y periférico de estos fármacos [279, 280]. Por lo general aparecen en las primeras etapas de tratamiento, se estabilizan en el curso del mismo y gradualmente se normalizan tras finalizar el tratamiento farmacológico [274, 277].

A pesar de la controversia en la literatura científica, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves y de muerte súbita, en niños, adolescentes o adultos, asociada con los fármacos indicados en el tratamiento del TDAH es extremadamente bajo y los beneficios a corto, medio y largo plazo son claramente muy superiores [274, 277, 281, 282]. Así mismo, no se ha evidenciado un aumento del intervalo QTc, o de otro tipo de arritmias con la administración de metilfenidato, los derivados anfetamínicos o la atomoxetina [273, 274, 283]. Tampoco se ha descrito ningún

caso de *torsades de pointes* directamente relacionado con los medicamentos utilizados en el tratamiento del TDAH. Sólo se recomienda especial cuidado al iniciar tratamiento con atomoxetina o fármacos estimulantes en aquellos pacientes con TDAH que presenten antecedentes personales o familiares de patología cardiovascular, o en aquellos casos que estén tomando otros fármacos con un riesgo conocido de eventos cardiovasculares graves [282]. Las diferentes guías de consenso clínico, como las guías NICE sobre el diagnóstico y abordaje del TDAH en niños, jóvenes y adultos [161], la guía canadiense multidisciplinar, basada en consenso [284, 285], o las guías europeas para el manejo de los efectos adversos de la medicación para el TDAH [281] coinciden en que la analítica sanguínea o el ECG no estarían recomendados de forma rutinaria a menos que exista una clara indicación clínica. En este sentido, los pacientes con patología dual supondrían una población de mayor riesgo dado los posibles problemas cardiovasculares asociados con la mayoría de drogas de abuso o de tratamientos como la metadona, así como con los múltiples fármacos que, con frecuencia, reciben este grupo de pacientes. Sin embargo, el riesgo, o las precauciones, no sería mayor que el que hay que considerar cuando se prescriben fármacos antidepresivos, antipsicóticos o eutimizantes a los pacientes duales.

## Protocolos de intervención y recomendaciones generales en pacientes con patología dual en TDAH

### Evaluación diagnóstica

Aún hoy en día es muy frecuente la falsa creencia de considerar el TDAH como una patología «menor» o «benigna», lo cual podría

deberse entre otros factores a que, tal y como se ha comentado anteriormente, son los trastornos comórbidos los que habitualmente empujan al paciente a acudir a los distintos dispositivos asistenciales psiquiátricos ambu-

latorios. Sería un error, sin embargo, menospreciar la importancia de detectar y tratar el TDAH, pues su presencia, además del efecto que por sí mismo tiene sobre la vida del paciente, dificulta significativamente la respuesta al tratamiento de cualquier trastorno psiquiátrico comórbido y se asocia a una mayor gravedad, recurrencia y tendencia a la cronicidad del mismo [5, 28, 33, 125, 134, 161, 171].

Dada la elevada comorbilidad de TUS en el TDAH, es recomendable evaluar sistemática y cuidadosamente la presencia de consumo de sustancias en pacientes con un TDAH conocido que acuden a seguimiento, especialmente si no están tomando ningún tratamiento o existen además problemas de comportamiento importantes. De igual modo, es esencial evaluar la presencia de un TDAH en todo paciente que acuda a tratamiento por un trastorno adictivo.

Los siguientes puntos resumen los principales aspectos de la evaluación y diagnóstico del paciente con TDAH y patología dual:

- Independientemente del ámbito de trabajo o de los recursos disponibles, la herramienta principal para realizar el diagnóstico del trastorno dual TDAH-TUS es siempre una buena y detallada historia clínica.
- La evaluación de un TUS en un paciente con TDAH debe incluir de manera exhaustiva todos los datos relacionados con el consumo, incluyendo todas las sustancias de abuso consumidas por el paciente a lo largo de su vida, la edad de inicio de cada uno de los consumos, las vías de administración, las dosis empleadas, el contexto en que fueron consumidas, los efectos experimentados, las complicaciones derivadas del uso agudo o prolongado a lo largo del tiempo, los intentos de dejar el consumo y los tratamientos indicados.
- Siempre que sea posible, debe recabarse información adicional sobre la cronobiografía del paciente o la historia de consumo a partir de familiares del paciente, que, en ocasiones, puede conducir a la sospecha de TDAH no diagnosticado en pacientes que acuden a tratamiento por TUS, y viceversa.
- Si bien, en la actualidad, disponemos de un amplio número de instrumentos de evaluación, escalas y entrevistas, que permiten la recogida de información del TDAH en pacientes adultos de manera fiable y válida. No obstante, no se debe en ningún caso realizar un diagnóstico de TDAH a partir exclusivamente de las puntuaciones obtenidas en las escalas.
- Las pruebas complementarias de neuroimagen o los test neuropsicológicos no son imprescindibles ni suficientes para un diagnóstico de TDAH tanto en pacientes con y sin TUS comórbido.

### Intervención terapéutica

Existen escasas evidencias empíricas que permitan clarificar si los pacientes con esta patología dual deberían iniciar el tratamiento para el TDAH antes, simultáneamente o después de haber pasado un tiempo de abstinencia del TUS comórbido. Si bien las escasas guías clínicas recomiendan un período libre de drogas antes de iniciar tratamiento farmacológico para el TDAH [286, 287], los datos empíricos que apoyan esta recomendación son muy limitados. De hecho, guías de consenso [171] más recientes recomiendan decidir el orden de tratamiento en función de la gravedad del TDAH y de la patología comórbida.

Los diversos estudios con los tratamientos farmacológicos utilizados habitualmente

para el TDAH, tanto los psicoestimulantes como la atomoxetina, han demostrado que también son eficaces, por lo general en asociación a diversas estrategias psicológicas, y presentan un buen perfil de tolerabilidad en el paciente con TDAH y TUS comórbido. Sin embargo, mientras que la mayoría de estudios coinciden en mostrar la eficacia de estos medicamentos sobre los síntomas del TDAH en pacientes duales, sus acciones sobre el consumo de sustancias son mucho más limitadas. No obstante, el buen perfil de tolerabilidad de los psicoestimulantes o la atomoxetina en este grupo de pacientes y el favorable perfil de interacciones que presentan estos medicamentos permite sugerir la fácil asociación a los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno adictivo.

El enfoque terapéutico del paciente con TDAH y un TUS comórbido que debe estar basado en un abordaje multidisciplinar e integrado de ambas patologías puede resumirse en los siguientes puntos:

- El tratamiento debe ser la consecuencia de una cuidadosa evaluación diagnóstica del TDAH y los TUS comórbidos.
- Ante la presencia de TUS grave o problemático será necesario tratar y estabilizar primero al paciente, lo que permitirá reevaluar el diagnóstico y las necesidades terapéuticas en relación con el TDAH.
- Si bien los estimulantes son considerados los tratamientos de primera elección para los pacientes adultos con TDAH, en pacientes duales son siempre preferibles las formulaciones de larga duración y/o liberación prolongada con el fin de minimizar el riesgo de abuso y maximizar la adherencia al tratamiento.
- A pesar de las preocupaciones de que el tratamiento farmacológico pudiera constituir un factor de riesgo para el abuso de sustancias, las evidencias indican que el tratamiento del TDAH con psicoestimulantes, bien no afecta o reduce la vulnerabilidad a desarrollar TUS en pacientes con TDAH.
- La atomoxetina, que si bien es considerado como tratamiento de segunda elección en adultos con TDAH, debería ser considerada como primera opción en pacientes con TUS comórbido que no hayan respondido previamente al metilfenidato o que presenten antecedentes de abuso de estos o de otros fármacos psicoestimulantes.
- Otras alternativas farmacológicas en pacientes con TDAH y TUS incluirían entre otros al modafinilo o el bupropión.
- Junto con el tratamiento específico para el TDAH por lo general es necesario asociar el tratamiento para el TUS específico que presente el paciente con patología dual.
- Las intervenciones psicoterapéuticas, particularmente las dirigidas hacia los TUS comórbidos, van a ser esenciales dentro de un abordaje integral de esta patología dual.

## Bibliografía

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48.
3. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, et al. Diagnosing adult attention de-

- ficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1720-9.
4. Lara C, Fayyad J, De Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 46-54.
  5. Wilens TE, Spencer TJ. Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. *Postgrad Med* 2010; 122: 97-109.
  6. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 737-44.
  7. Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res* 2007; 38: 113-28.
  8. De Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, Ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult ADHD on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med* 2008; 65: 835-42.
  9. Stein MA. Impairment associated with adult ADHD. *CNS Spectr* 2008; 13(8 Suppl 12): 9-11.
  10. Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. *Am J Addict* 2007; 16(Suppl 1): 24-32.
  11. Gray KM, Upadhyaya HP. Tobacco smoking in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology and pharmacological approaches to cessation. *CNS Drugs* 2009; 23: 661-8.
  12. Schubiner H. Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2005; 19: 643-55.
  13. Wilens TE. The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(Suppl 11): 4-8.
  14. Wilens TE, Martelon M, Joshi G, Bateman C, Fried R, Petty C, et al. Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 543-53.
  15. Carpentier PJ, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, De Jong CA. Influence of attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder on opioid dependence severity and psychiatric comorbidity in chronic methadone-maintained patients. *Eur Addict Res* 2011; 17: 10-20.
  16. Luty, J, Sarkhel, A, O'Gara, C, Umoh, O. Prevalence of childhood attention deficit hyperactivity disorder in opiate-dependent adults. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2007; 11: 157-62.
  17. Molina BS, Pelham WE Jr. Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J. Abnorm. Psychol* 2003; 112: 497-507.
  18. Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BE, Zedler M, Ziegenbein M, Wiese B, et al. Comorbidity of alcohol and substance dependence with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 300-4.
  19. Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 244-51.
  20. Wilens T, Adamson J, Sgambati S, Whitley J, Santry A, Monuteaux MC, et al. Do individuals with ADHD self medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *Am J Addict* 2007; 16: 14-23.
  21. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1652-8.
  22. Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1145-52.
  23. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 716-23.
  24. Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies

- among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998; 31: 533-44.
25. Wilens TE, Dodson W. A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1301-11.
  26. Barkley RA. [Advances in the diagnosis and subtyping of attention deficit hyperactivity disorder: what may lie ahead for DSM-V]. *Rev Neurol* 2009; 48(Suppl 2): S101-6.
  27. American Psychiatric Association. DSM-V: options being considered for ADHD. 2 de febrero de 2010. Disponible en URL: [www.dsm5.org](http://www.dsm5.org).
  28. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Norman D, Lapey KA, et al. Patterns of psychiatry comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1792-98.
  29. Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry* 1996;37:393-401.
  30. Barkley RA, Gordon M. Research on comorbidity, adaptive functioning, and cognitive impairments in adults with ADHD: implication for a clinical practice. En: Goldstein S, Ellison AT (eds.). *Clinician's guide to adult ADHD: assessment and intervention*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 43-69.
  31. Weiss G, Hetchman L, Milroy T, et al. Psychiatric status of hyperactive as adults: a controlled prospective follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985; 24: 211-20.
  32. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys: educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 565-76.
  33. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 546-57.
  34. Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1996; 98: 1089-94.
  35. Mannuzza S, Klein RG, Konig PH, Giampino TL. Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1073-79.
  36. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-8.
  37. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006; 36: 159-65.
  38. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 402-9.
  39. Levin FR, Evans SM, Kleber HD. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 15-25.
  40. Mancini C, Van Ameringen M, Oakman JM, et al. Childhood attention deficit hyperactivity disorder in adults with anxiety disorders. *Psychol Med* 1999; 29: 515-25.
  41. Almeida Montes LG, Hernández García AO, Ricardo-Garcell J. ADHD prevalence in adult outpatients with nonpsychotic illnesses. *J Atten Disord* 2007; 11: 150-56.
  42. Nylander L, Holmqvist M, Gustafson L, Gillberg C. ADHD in adult psychiatry. Minimum rates and clinical presentation in general psychiatry outpatients. *Nord J Psychiatry*. 2009; 63: 64-71.
  43. Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 385-93.
  44. Pedrero EJ, Puerta C. El ASRS v1.1 como instrumento de cribado del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos tratados por conductas adictivas: propiedades psicométricas y prevalencia estimada. *Adicciones* 2007; 19: 393-98.
  45. Heiligenstein E, Conyers LM, Berns AR, Miller MA. Preliminary normative data on DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in college students. *J Am Coll Health* 1998; 46: 185-8.
  46. DuPaul GJ, Schaugency EA, Weyandt LL, Tripp G, Kiesner J, Ota K, et al. Self-report of ADHD symptoms in university students: cross-gender and cross-national prevalence. *J Learn Disabil* 2001; 34: 370-9.

47. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Hengesch G, Schneider M, Supprian T, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 365-71.
48. Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 2005; 9: 384-91.
49. Kooij JJ, Buitelaar JK, Oord EJ. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Medicine* 2005; 35: 817-27.
50. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1621-7.
51. De Ridder T, Bruffearts R, Danckaerts M, Bonnewyn A, Demyttenaere K. The prevalence of ADHD in the Belgian general adult population: an epidemiological explanatory study. *Tijdschr Psychiatr* 2008;50:499-508.
52. Kessler RC, Lane M, Stang PE, Van Brunt DL. The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychol Med* 2009; 39: 137-47.
53. Park S, Cho MJ, Chang SM, Chang SM, Jeon HJ, Hahm BJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidities of adult ADHD symptoms in Korea: results of the Korean epidemiologic catchment area study. *Psychiatry Res* 2011; 186: 378-83.
54. Arnold L. ADHD sex difference. *J Abnorm Child Psychol* 1996; 24: 555-69.
55. Staller J, Faraone SV. Attention-Deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2006; 20: 107-23.
56. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1994; 53: 13-29.
57. Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 93-102.
58. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA* 1998; 279:1100-7.
59. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72:757-66.
60. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 371-7.
61. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256 Suppl 1: 26-31.
62. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Mick E, Spencer TJ, McCreary M, et al. New insights into comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and Young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 426-34.
63. Winokur G, Coryell W, Endicott J, Akiskal H. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1176-81.
64. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, et al., for STEP-DB Investigators. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1467-73.
65. 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* 2003; 111: 179-85.
66. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disorders: issues of overlapping symptoms. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1793-9.
67. Williams ED, Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, et al. Personality disorder in ADHD Part 1: Assessment of personality disorder in adult ADHD using data from a clinical trial of OROS methylphenidate. *Ann Clin Psychiatry* 2010; 22: 84-93.
68. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, et al. Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 937-47.

69. Helgeland MI, Kjelsberg E, Torgersen S. Continuities between emotional and disruptive behavior disorders in adolescence and personality disorders in adulthood. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1941-47.
70. Miller TW, Nigg JT, Faraone SV. Axis I and II comorbidity in adults with ADHD. *J Abnorm Psychol* 2007; 116: 519-28.
71. Jacob CP, Romanos J, Dempfie A, et al. Comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 309-17.
72. Spencer TJ, Biederman J, Wilens T, Faraone SV. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 7): 59-68.
73. Cassidy CM, Joobar R, King S, Malla AK. Childhood symptoms of inattention-hyperactivity predict cannabis use in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2011 Jul 19 [Epub ahead of print].
74. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 9-21.
75. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2011; 31: 328-41.
76. Looby A. Childhood attention deficit hyperactivity disorder and the development of substance use disorders: Valid concern or exaggeration? *Addictive Behaviors* 2008; 33: 451-63.
77. Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC, Faraone SV, Schilling M, Westerberg D, Biederman J. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 916-21.
78. Wilens TE, Upadhyaya HP. Impact of substance use disorder on ADHD and its treatment. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: e20.
79. Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1673-85.
80. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Philippen A, Schmalzried H, et al. Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 142-9.
81. Clure C, Brady KT, Saladin ME, Johnson D, Waid R, Rittenbury M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use: symptom pattern and drug choice. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1999; 25: 441-8.
82. Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF. Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1142-7.
83. Upadhyaya HP, Carpenter MJ. Is attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptom severity associated with tobacco use? *Am J Addict* 2008; 17: 195-8.
84. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry* 1998; 44: 269-73.
85. Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K, Wheeler N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 416-25.
86. Wilens T, Spencer T, Biederman J. Are attention deficit hyperdeficit hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorders really related? *Harv Rev Psychiatry* 1995; 3: 260-2.
87. Johann M, Bobbe G, Laufkötter R, Lange K, Wodarz N. [Attention-deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence: a risk constellation]. *Psychiatr Prax* 2004; 31 (Suppl 1): S102-4.
88. Krause J, Biermann N, Krause KH. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Alkoholikern. *Nervenheilkunde* 2002; 21, 156-9.
89. Ponce Alfaro G, Rodríguez-Jiménez Caumel R, Pérez Rojo JA, Monasor Sánchez R, Rubio Valladolid G, Jiménez Arriero MA, Palomo Álvarez T. Attention-deficit hyperactivity disorder and vulnerability to the development of alcoholism: use of the Wender-Utah Rating Scale for retrospective diagnostic of ADHD in the childhood of alcoholic patients. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28: 357-66.



90. Sringeri SK, Rajkumar RP, Muralidharan K, Chandrashekar CR, Benegal V. The association between attention-deficit/hyperactivity disorder and early-onset alcohol dependence: A retrospective study. *Indian J Psychiatry* 2008; 50: 262-5.
91. Graham NA, DuPont RL, Gold MS. Symptoms of ADHD or marijuana use? *Am J Psychiatry* 2007; 164: 973.
92. Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev* 2007; 26: 309-19.
93. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med* 2011; 5: 1-8.
94. Tims FM, Dennis ML, Hamilton N, J Buchan B, Diamond G, Funk R, Brantley LB. Characteristics and problems of 600 adolescent cannabis abusers in outpatient treatment. *Addiction* 2002; 97 (Suppl 1): 46-57.
95. Carroll KM, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry* 1993; 34: 75-82.
96. Pérez de Los Cobos J, Siñol N, Puerta C, Cantillano V, López Zurita C, Trujols J. Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. *Psychiatry Res* 2011; 185: 205-10.
97. Ros A, Valoria A, Nieto J. Consumo de cocaína y otros psicoestimulantes: su relación con el síndrome de hiperactividad infantil. *Actas Esp Psiquiatría* 2004; 32: 346-52.
98. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 37-44.
99. Wilens TE, Vitulano M, Upadhyaya H, Adamson J, Sawtelle R, Utzinger L, et al. Cigarette smoking associated with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2008; 153: 414-9.
100. Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse* 1995; 7: 373-8.
101. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Wilens TE, Fontanella JA, Poetzi KM, et al. Is cigarette smoking a gateway to alcohol and illicit drug use disorders? A study of youths with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 258-64.
102. Palmer RH, Young SE, Hopfer CJ et al. Developmental epidemiology of drug use and abuse in adolescence and young adulthood: evidence of generalized risk. *Drug Alcohol Depend* 2009; 102: 78-87.
103. Davids E, Von Büna U, Specka M, Fischer B, Scherbaum N, Gastpar M. History of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms and opioid dependence: a controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 291-6.
104. Eyre SL, Rounsaville BJ, Kleber HD. History of childhood hyperactivity in a clinic population of opiate addicts. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 522-9.
105. King VL, Brooner RK, Kidorf MS, Stoller KB, Mirsky AF. Attention deficit hyperactivity disorder and treatment outcome in opioid abusers entering treatment. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 487-95.
106. Kolpe M, Carlson GA. Influence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms on methadone treatment outcome. *Am J Addict* 2007; 16:46-8.
107. Arias AJ, Gelernter J, Chan G, Weiss RD, Brady KT, Farrer L, et al. Correlates of co-occurring ADHD in drug-dependent subjects: prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders. *Addict Behav* 2008; 33: 1199-207.
108. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and adult ADHD symptoms. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95: 90-6.
109. Wilens TE, Biederman J, Millstein R, et al. Risk for substance use disorders in youths with child- and adolescent-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 680-5.
110. Wilens TE, Kwon A, Tanguay S, Chase R, Moore H, Faraone SV, et al. Characteristics of adults with attention deficit hyperactivity disorder plus substance use disorder: the role of psychiatric comorbidity. *Am J Addict* 2005; 14: 319-27.
111. Kollins SH. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. *J Atten Disord* 2008; 12:115-25.
112. Sullivan MA, Rudnik-Levin F. Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Diagnostic*

- and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931: 251-70.
113. Wilens TE, Morrison NR. The intersection of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 280-5.
  114. Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 9: 1160-7.
  115. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA* 2009; 302: 1084-91.
  116. Johansen EB, Killeen PR, Russell VA, Tripp G, Wickers JR, Tannock R, et al. Origins of altered reinforcement effects in ADHD. *Behav Brain Funct* 2009; 5: 7.
  117. Stark R, Bauer E, Merz CJ, Zimmermann M, Reuter M, Plichta MM, et al. ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia* 2011; 49: 426-34.
  118. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 217-38.
  119. Bhatara V, Loudenberg R, Ellis R. Association of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure: an exploratory study. *J Atten Disord* 2006; 9: 515-22.
  120. Linnert KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodríguez A. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1028-40.
  121. Button TMM, Maughan B, McGuffin P. The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Hum Dev* 2007; 83: 727-32.
  122. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, Van den Bree M, et al. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 722-7.
  123. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 237-57.
  124. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 2009; 126: 13-50.
  125. Galéra C, Melchior M, Chastang JF, Bouvard MP, Fombonne E. Childhood and adolescent hyperactivity-inattention symptoms and academic achievement 8 years later: the GAZEL Youth study. *Psychol Med* 2009; 39: 1895-906.
  126. Fleming CB, Catalano RF, Haggerty KP, Abbott RD. Relationships between level and change in family, school, and peer factors during two periods of adolescence and problem behavior at age 19. *J Youth Adolesc* 2010; 39: 670-82.
  127. Van den Bree MB, Pickworth WB. Risk factors predicting changes in marijuana involvement in teenagers. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 311-9.
  128. Wilson JJ. ADHD and substance use disorders: developmental aspects and the impact of stimulant treatment. *Am J Addict* 2007; 16: 5-13.
  129. Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Leibson CL, Jacobsen SJ. Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 764-76.
  130. Molina BSG, Pelham WE, Gnagy EM, Thompson AL, Marshal MP. Attention-deficit/hyperactivity disorder risk for heavy drinking and alcohol use disorder is age specific. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 643-54.
  131. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 195-211.
  132. Flory K, Lynam DR. The relationship between attention deficit hyperactivity disorder and substance abuse: what role does conduct disorder play? *Clin Child Fam Psychol Rev* 2003; 6: 1-16.
  133. Biederman J, Wilens T, Mick E, Faraone SV, Weber W, Curtis S, et al. Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 21-9.
  134. Antshel KM, Hargrave TM, Simonescu M, Kaul P, Hendricks K, Faraone SV. Advances in understanding and treating ADHD. *BMC Med* 2011; 9: 72.
  135. Miller CJ, Flory JD, Miller SR, Harty SC, Newcorn JH, Halperin JM. Childhood ADHD and the emergence of personality disorders in adolescence: A prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1477-84.

136. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27: 283-301.
137. Wilens TE, Biederman J. Alcohol, drugs, and attention-deficit/hyperactivity disorder: a model for the study of addictions in youth. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 580-588.
138. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1041-52.
139. Potenza MN, Sofuoglu M, Carroll KM, Rounsaville BJ. Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. *Neuron* 2011; 69: 695-712.
140. Rodríguez-Jiménez R, Cubillo A, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Aragüés-Figuero M, Palomo T. Disfunciones ejecutivas en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2006; 43: 678-84.
141. Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 466-85.
142. Seidman LJ, Biederman J, Weber W, Hatch M, Faraone SV. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 260-8.
143. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4: 231-44.
144. Griswold KS, Aronoff H, Kernan JB, Kahn LS. Adolescent substance use and abuse: recognition and management. *Am Fam Physician* 2008; 77: 331-6.
145. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 258-67.
146. Carpentier PJ, De Jong CAJ, Dijkstra BAG, Verbrugge CAG, Krabbe PFM. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction* 2005; 100: 1868-74.
147. Barkley RA, Brown TE. Unrecognized Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults Presenting with Other Psychiatric Disorders. *CNS Spectr* 2008; 13: 977-84.
148. Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1204-10.
149. McGee R, Share DL. Attention deficit disorder/hyperactivity and academic failure: which comes first and what should be treated? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 318-25.
150. Willcutt EG, Pennington BF. Comorbidity of reading disability and attention deficit/hyperactivity disorder: differences by gender and subtype. *J Learn Disabil* 2000; 33: 179-91.
151. Monuteaux MC, Spencer TJ, Faraone SV, Wilson AM, Biederman J. A randomized, placebo-controlled clinical trial of bupropion for the prevention of smoking in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1094-101.
152. Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol*. 1995; 23:729-49.
153. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 816-8.
154. Mannuzza S, Klein RG, Klein DF, et al. Accuracy of adult recall of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1882-8.
155. Sandra Kooij JJ, Marije Boonstra A, Swinkels SH, Bekker EM, De Noord I, Buitelaar JK. Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *J Atten Disord* 2008; 11: 445-58.
156. Sentara Behavioral Health Services. Guideline for the Recognition of ADHD in Adults. 1ª ed.; 2006.
157. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. 3ª ed.; 2010.
158. Bukstein O. Substance abuse in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Medscape J Med*. 2008; 10: 24.
159. Brown TE. ADHD comorbidities: handbook for ADHD complications in children and adults. American Psychiatric Publishing; 2009.
160. Mariani JJ, Levin FR. Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *Am J Addict* 2007; 16 (Suppl 1): 45-56.
161. National Collaborating Centre for Mental Health. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The NICE Gui-

- deline on diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. London: Alden Press; 2009.
162. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med* 2005; 35: 245-56.
  163. Ramos-Quiroga JA, Daigre C, Valero S. Validación al español de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos (ASRS v. 1.1): una nueva estrategia de puntuación. *Rev Neurol* 2009; 48: 449-452.
  164. DuPaul G, Power T, Anastopoulos A. ADHD rating scales, IV: checklists, norms, and clinical interpretation. New York: Guilford Press; 1998.
  165. Bosch R, Ramos-Quiroga JA, Nogueira M, et al. Spanish validation of the Adult ADHD Rating Scale: relevance of subtypes. Presentado en conferencia «American Psychiatry Association Annual Meeting», San Francisco; 2009.
  166. Bosch R, Ramos-Quiroga JA, Valero S, et al. Validación de la versión española de la CAARS en una muestra clínica de adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad: validez interna y fiabilidad interna. Presentada en conferencia «XI Congreso Nacional de Psiquiatría», Santiago de Compostela; 2008.
  167. Epstein J, Johnson D, Conners K. Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV. Multi-Health Systems. 1999.
  168. Sáez N, Bosch R, Ramos-Quiroga JA, et al. Validación de la versión española de la Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID). Presentado en conferencia «XII Congreso Nacional de Psiquiatría». Valencia; 2008.
  169. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender UTAH Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 885-90.
  170. Rodríguez-Jiménez R, Ponce G, Monasor R, Jiménez-Giménez M, Pérez-Rojo JA, Rubio G, et al. Validación en población española de la Wender-Utah Rating Scale para la evaluación retrospectiva en adultos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *Rev Neurol* 2001; 33: 138-144.
  171. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugé M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 67.
  172. Ramsay JR, Rostain AL. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: current evidence and future directions. *Professional Psychology: Research and Practice* 2007; 38: 338-46.
  173. Safren SA. Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(Suppl 8): 46-50.
  174. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. Treatment of adult ADHD: Is current knowledge useful to clinicians? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 177-86.
  175. Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 38-45.
  176. Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, Surman C, Knouse L, Groves M, et al. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 875-80.
  177. Ramsay JR. Current status of cognitive-behavioral therapy as a psychosocial treatment for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 427-33.
  178. Strohl MP. Bradley's Bensedrine studies on children with behavioral disorders. Strohl. Bradley's Bensedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med* 2011; 84: 27-33.
  179. Bukstein OG. Clinical practice guidelines for attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Postgrad Med* 2010; 122: 69-77.
  180. Garnock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2009; 11: 203-26.
  181. Michelson D, Adler L, Spencer T, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 112-20.
  182. Zerbe RL, Rowe H, Enas GG, et al. Clinical pharmacology of tomoxetine, a potential antidepressant. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 139-43.

183. Sallee FR, Eaton K. Guanfacine extended-release for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2549-56.
184. Arnsten AF. The use of  $\alpha$ -2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1595-605.
185. Schubiner H, Tzelepis A, Isaacson JH, Warbasse LH 3rd, Zacharek M, Musial J. The dual diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature review. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 146-50.
186. Castaneda R, Sussman N, Levy R, Trujillo M. A Treatment Algorithm for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Cocaine-Dependent Adults: A One-Year private Practice Study with Long-Acting Stimulants, Fluoxetine, and Bupropion. *Subst Abus* 1999; 20: 59-71.
187. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 300-5.
188. Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP, Rotrosen JP, Vanderburg DG, Harrer JM, et al. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 2004; 23: 77-92.
189. Riggs PD, Winhusen T, Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S, Klein C, et al. Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 903-14.
190. Szobot CM, Rohde LA, Katz B, Ruaro P, Schaefer T, Walcher M, 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: 250-7.
191. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10: 286-94.
192. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2006; 81: 137-48.
193. Levin, FR, Evans, SM, Brooks, DJ, Garawi, F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007; 87: 20-9.
194. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine-abusers: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2010;108: 130-3.
195. Winhusen TM, Somoza EC, Brigham GS, Liu DS, Green CA, Covey LS, et al. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1680-8.
196. Collins SL, Levin FR, Foltin RW, Kleber HD, Evans SM. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82: 158-67.
197. Winhusen T, Somoza E, Singal BM, Harrer J, Apparaju S, Mezinkis J, et al. Methylphenidate and cocaine: a placebo-controlled drug interaction study. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85: 29-38.
198. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1364-73.
199. Kollins SH, Youcha S, Lasser R, Thase ME. Lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults with a history of depression or history of substance use disorder. *Innov Clin Neurosci* 2011; 8: 28-32.
200. Pennick M: Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 317-27.
201. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2008; 96: 145-54.
202. Levin FR, Mariani JJ, Secora A, Brooks D, Cheng WY, Bisaga A, et al. Atomoxetine Treatment for Cocaine Abuse and Adult Attention-Deficit Hyperacti-

- ity Disorder (ADHD): A Preliminary Open Trial. *J Dual Diagn* 2009; 5: 41-56.
203. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT. A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict* 2010; 19: 481-9.
204. Thurstone C, Riggs PD, Salomonsen-Sautel S, Mikulich-Gilbertson SK. Randomized, controlled trial of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with substance use disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 573-82.
205. Adler L, Wilens T, Zhang S, Durell T, Walker D, Schuh L, et al. Retrospective safety analysis of atomoxetine in adult ADHD patients with or without comorbid alcohol abuse and dependence. *Am J Addict* 2009; 18: 393-401.
206. Cohen DJ, Young JG, Nathanson JA, Shaywitz BA. Clonidine in Tourette's syndrome. *Lancet* 1979; 2 (8142): 551-3.
207. Gourlay S, Forbes A, Marriner T, Kutin J, McNeil J. A placebo-controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 64-9.
208. Gowing LR, Farrell M, Ali RL, White JM.  $\alpha$ 2-Adrenergic agonists in opioid withdrawal. *Addiction* 2002; 97: 49-58.
209. Martínez-Raga J, Keaney F, Sutherland G, Pérez-Gálvez B, Strang J. Treatment of nicotine dependence with bupropion SR: review of its efficacy, safety and pharmacological profile. *Addict Biol* 2003; 8: 13-21.
210. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss M, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1314-21.
211. Margolin A, Kosten TR, Avants SK, Wilkins J, Ling W, Beckson M, et al. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 1995; 40: 125-31.
212. Poling J, Oliveto A, Petry N, Sofuoglu M, Gonsai K, González G, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 219-28.
213. Riggs PD. Clinical approach to treatment of ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 331-2.
214. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Brooks DJ, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 2002; 21: 1-16.
215. Martínez Raga J, Knecht C, Cepeda S. Modafinil: A useful medication for cocaine addiction? Review of the evidence from neuropharmacological, experimental and clinical studies. *Curr Drug Alcohol Rev* 2008; 1: 213-21.
216. Vosburg SK, Hart CL, Haney M, Rubin E, Foltin RW. Modafinil does not serve as a reinforcer in cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend* 2010; 106: 233-6.
217. Hunter MD, Ganesan V, Wilkinson ID, Spence SA. Impact of modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2184-6.
218. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1403-13.
219. Biederman J, Pliszka SR. Modafinil improves symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder across subtypes in children and adolescents. *J Pediatr* 2008; 152: 394-9.
220. Kampman KM. The search for medications to treat stimulant dependence. *Addict Sci Clin Pract* 2008; 4: 28-35.
221. Kleber HD, Weiss RD, Anton RF Jr, George TP, Greenfield SF, Kosten TR, et al. Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2007; 164(4 Suppl): 5-123.
222. Malcolm R, Book SW, Moak D, DeVane L, Czepowicz V. Clinical applications of modafinil in stimulant abusers: low abuse potential. *Am J Addict* 2002; 11: 247-9.
223. Mann N, Bitsios P. Modafinil treatment of amphetamine abuse in adult ADHD. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 468-71.
224. Moeller FG, Schmitz JM, Herin D, Kjome KL. Use of stimulants to treat cocaine and methamphetamine abuse. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10: 385-91.
225. Mooney ME, Herin DV, Schmitz JM, Moukaddam N, Green CE, Grabowski J. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2009; 101: 34-41.

226. Reichel CM, Linkugel JD, Bevins RA. Nicotine as a conditioned stimulus: impact of attention-deficit/hyperactivity disorder medications. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007; 15: 501-9.
227. Ray R, Rukstalis M, Jepson C, Strasser A, Patterson F, Lynch K, et al. Effects of atomoxetine on subjective and neurocognitive symptoms of nicotine abstinence. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 168-76.
228. Hurt RD, Ebbert JO, Croghan IT, Schroeder DR, Sood A, Hays JT. Methylphenidate for treating tobacco dependence in non-attention deficit hyperactivity disorder smokers: a pilot randomized placebo-controlled trial. *J Neg Results BioMed* 2011; 10: 1.
229. Covey LS, Hu MC, Winhusen T, Weissman J, Berlin I, Nunes EV. OROS-methylphenidate or placebo for adult smokers with attention deficit hyperactivity disorder: racial/ethnic differences. *Drug Alcohol Depend* 2010; 110: 156-9.
230. Covey LS, Hu MC, Weissman J, Croghan I, Adler L, Winhusen T. Divergence by ADHD Subtype in Smoking Cessation Response to OROS-methylphenidate. *Nicotine Tob Res* 2011; 13: 1003-8.
231. Upadhyaya HP, Brady KT, Wang W. Bupropion SR in adolescents with comorbid ADHD and nicotine dependence: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 199-205.
232. Lambert NM. Stimulant treatment as a risk factor for nicotine use and substance abuse, in NIH Consensus Development Conference Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Bethesda, MD: NIH, 1998; p. 191-8.
233. Lambert NM, McLeod M, Schenk S. Subjective responses to initial experience with cocaine: an exploration of the incentive-sensitization theory of drug abuse. *Addiction* 2006; 101: 713-25.
234. 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* 2003; 111: 97-109.
235. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, MacPherson HA, Faraone SV. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 597-603.
236. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton III JL, Roizen ER, Howell KH, et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 604-9.
237. Chilcoat HD, Breslau N. Pathways from ADHD to early drug use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1347-54.
238. Powers RL, Marks DJ, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Stimulant treatment in children with ADHD moderates adolescent academic outcome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 449-59.
239. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19649-54.
240. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11: 393-8.
241. Shaw P, Sharp WS, Morrison M, Eckstrand K, Greenstein DK, Clasen LS, Evans AC, Rapoport JL. Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 58-63.
242. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 21-31.
243. Teter CJ, McCabe SE, LaGrange K, Cranford JA, Boyd CJ. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1501-10.
244. Rabiner DL, Anastopoulos AD, Costello EJ, Hoyle RH, McCabe SE, Swartzwelder HS. The misuse and diversion of prescribed ADHD medications by college students. *J Atten Disord* 2009; 13: 144-53.
245. Parran TV, Jasinski DR. Intravenous methylphenidate abuse: prototype for prescription drug abuse. *Arch Intern Med* 1991; 151:781-3.
246. Jasinski DR, Faries DE, Moore RJ, Schuh LM, Allen AJ. Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95: 140-6.
247. Wee S, Woolverton WL. Evaluation of the reinforcing effects of atomoxetine in monkeys: comparison to methylphenidate and desipramine. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75: 271-6.

248. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69(12):e145-57.
249. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1397-409.
250. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, et al. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse* 2002; 43: 181-7.
251. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349(10): 975-86.
252. Bergman J, Madras B, Johnson SE, Spealman RD. Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primates, III: self-administration by squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 150-5.
253. Piazza PV, Deminiere JM, Le Moal M, Simon H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989; 245: 1511-3.
254. Kollins SH, English J, Robinson R, Hallyburton M, Chrisman AK. Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in adults with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 204: 73-83.
255. Volkow, ND, Swanson, JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1909-18.
256. Kollins SH. Comparing the abuse potential of methylphenidate *versus* other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 11): 14-18.
257. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 387-95.
258. Carelli RM. The *nucleus accumbens* and reward: neurophysiological investigations in behaving animals. *Behav Cognitive Neurosci Rev* 2002; 1: 281-96.
259. Corominas M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. Sistema dopaminérgico y adicciones. *Rev Neurol* 2007; 44(1): 23-31.
260. Volkow ND, Ding Y-S, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 456-63.
261. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol* 2009; 23:419-27.
262. Mao AR, Babcock T, Brams M. ADHD in adults: current treatment trends with consideration of abuse potential of medications. *J Psychiatr Pract*. 2011; 17: 241-50.
263. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, Casas M. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs* 2011; 25: 157-69.
264. Arria AM, Garnier-Dykstra LM, Caldeira KM, Vincent KB, O'Grady KE, Wish ED. Persistent nonmedical use of prescription stimulants among college students: possible association with ADHD symptoms. *J Atten Disord* 2011; 15: 347-56.
265. Rabiner DL, Anastopoulos AD, Costello EJ, Hoyle RH, Swartzwelder HS. Predictors of nonmedical ADHD medication use by college students. *J Atten Disord* 2010; 13: 640-8.
266. Wang GJ, Smith L, Volkow ND, Telang F, Logan J, Tomasi D, et al. Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers. *Mol Psychiatry* 2011 Jul 12. [Epub ahead of print].
267. Stoops WW, Lile JA, Robbins CG, Martin CA, Rush CR, Kelly TH. The reinforcing, subject-rated, performance, and cardiovascular effects of d-amphetamine: influence of sensation-seeking status. *Addict Behav* 2007; 32: 1177-88.
268. Pelham WE, Hoza B, Pillow DR, Gnagy EM, Kipp HL, Greiner AR, et al. Effects of methylphenidate and expectancy on children with ADHD: behavior, academic performance, and attributions in a summer treatment program and regular classroom settings. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 320-35.
269. Schafer J, Brown SA. Marijuana and cocaine effect expectancies and drug use patterns. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 558-65.



270. Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci* 2003; 23: 11461-8.
271. Wanigaratne S. Psychology of addiction. *Psychiatry* 2006; 5: 455-60.
272. Looby A, Earleywine M. Expectation to receive Methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 2011 Aug 29 [Epub ahead of print].
273. Findling RL, Biederman J, Wilens TE, Spencer TJ, McGough JJ, López FA, et al. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *J Pediatr* 2005; 147: 348-54.
274. Hammerness PG, Surman CBH, Chilton A. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and cardiovascular implications. *Curr Psychiatry Rep* 2011 June 23. [Epub ahead of print].
275. Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS, Greenhill LL. Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2: 25.
276. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006; 354: 1445-8.
277. Stiefel G, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf* 2010; 33: 821-42.
278. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 459-74.
279. Ballard JE, Boileau RA, Sleator EK, Massey BH, Sprague RL. Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate. *JAMA* 1976; 236: 2870-4.
280. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, et al. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology (Berl)* 2003a; 166: 264-700.
281. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20:17-37.
282. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011; 127: 1102-10.
283. Connor DF, Spencer TJ. Short-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children and adolescents with oppositional defiant disorder. *CNS Spectr* 2005; 10: 31-8.
284. Bélanger S, Warren A, Hamilton R, Gray C, Gow R, Sanatani S, et al. Cardiac risk assessment before the use of stimulant medications in children and youth. *Paediatr Child Health* 2009; 14: 579-92.
285. Warren AE, Hamilton RM, Bélanger SA, Gray C, Gow RM, Sanatani S, et al. Cardiac risk assessment before the use of stimulant medications in children and youth: A joint position statement by the Canadian Paediatric Society, the Canadian Cardiovascular Society, and the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *Can J Cardiol* 2009; 25: 625-30.
286. Levin FR, Evans SM, Kleber HD. Practical guidelines for the treatment of substance abusers with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psych Serv* 1999; 50: 1001-3.
287. Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle L. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 1271-8.

## Caso clínico

Varón de 28 años de edad, soltero y sin hijos, que acude a consulta a su centro ambulatorio de drogodependencias (Unidad de Conductas Adictivas, UCA) a causa de una recaída en su politoxicomanía, con problemas debidos al consumo de heroína, cocaína y alcohol.

### Antecedentes médicos personales

Es portador del virus de la hepatitis C, sin llevar ningún tipo de seguimiento al respecto. En el pasado, más de 5 años atrás, ha requerido, al menos, en dos ocasiones tratamiento en servicio de urgencias por sobredosis no deliberada y otras tantas veces por tromboflebitis en miembros superiores. No presenta alergias medicamentosas conocidas.

### Antecedentes psiquiátricos personales

Junto con su trastorno por uso de drogas, ha recibido múltiples diagnósticos psiquiátricos adicionales a lo largo de su evolución. Así, en gran medida motivado por su grave problema de impulsividad, sus persistentes problemas de autoestima, la labilidad afectiva, la presencia de episodios de gran in-

tranquilidad, la hiperactivación motora e irritabilidad o la presencia de síntomas psicóticos tras alguno de los episodios de gran policonsumo, ha recibido en el curso del tiempo diagnósticos como el de trastorno límite de la personalidad, trastorno bipolar, trastorno psicótico no especificado, trastorno de la conducta o trastorno depresivo recurrente. Consecuentemente con estos diagnósticos, ha seguido en diversas etapas múltiples y variados tratamientos farmacológicos y psicossociales, en distintos momentos de forma concomitante; sin embargo, por lo general se ha evidenciado una pobre respuesta terapéutica así como una reiterada historia de abandono del tratamiento.

Entre los diversos tratamientos farmacológicos que se le han prescrito en el curso del tiempo se incluyen antipsicóticos como levopromazina (200 mg/día), quetiapina (600 mg/día), olanzapina (30 mg/día) o risperidona (9 mg/día); anticonvulsivantes/eutimizantes como carbamazepina (600 mg/día), oxcarbazepina (1.200 mg/día), topiramato (400 mg/día) o gabapentina (2.400 mg/día), así como antidepresivos pertenecientes a diversos grupos farmacológicos y todo tipo de benzodiazepinas.

## Historia de consumo de sustancias

Paciente con una larga historia de poli-consumo de más de 10 años de evolución.

- Tabaco. Fuma desde aproximadamente los 12 años de edad, con un consumo actual que oscila entre 20 y 40 cigarrillos diarios, según el estado de excitación y descontrol impulsivo o del consumo concomitante de otras sustancias.
- Alcohol. Comenzó a beber hacia los 14 años de edad, habiendo presentado en el curso del tiempo períodos, de bastantes meses, con una ingesta diaria más o menos constante de más de 20 unidades de bebida estándar (UBE) al día, si bien en los últimos 5 años ha presentando fundamentalmente un patrón compulsivo de bebida de hasta 60 UBE/día. Recaída en el consumo coincidiendo con la enfermedad actual.
- Cannabis. Empezó a fumar cannabis hacia los 15 años de edad, pero abandonó el consumo de esta sustancia por completo hacia los 20 años debido a que, según afirma, le sentaba mal y experimentaba de forma reiterada sintomatología ansiosa e ideación autorreferencial.
- Opioides (heroína) y cocaína. Inició el consumo de ambas sustancias a los 17 años de edad. Cantidad diaria variable de ambas sustancias, alternando períodos de consumo regular de 0,5- 1 g de cada, con períodos en los que, además, presentaba episodios compulsivos de ellas durante varios días. Desde hace, aproximadamente, 5 días ya no ha vuelto a consumir por vía intravenosa y la vía principal de consumo es la fumada.
- Hipnosedantes benzodiazepínicos. Inició su consumo hacia los 23 años de edad,

prescritos por el médico de atención primaria. A partir de entonces hay una escalada de dosis con consumos habituales de hasta 12 mg de alprazolam, si bien se mantiene abstinerente de benzodiazepinas (salvo algún episodio de consumo aislado) desde hace unos 4 años.

- Otras sustancias. Entre los 17 y los 20 años de edad, con una frecuencia que llegó a ser semanal, estuvo consumiendo con regularidad éxtasis y otras drogas de similares características. Abstinerente desde entonces, salvo algún consumo puntual de metanfetamina.

Ha recibido abundantes tratamientos a lo largo de los años, con múltiples combinaciones de medicamentos, asociados en diversos momentos a tratamientos psicológicos, considerando con frecuencia el tratamiento médico y psicológico como no prioritarios, aunque aceptando tratamiento psicofarmacológico sintomático (para los problemas de sueño, de ansiedad o de «nerviosismo»). Además, en dos ocasiones ha sido incluido dentro del programa de mantenimiento mediante metadona, durante 6 y 22 meses, respectivamente, la más reciente hace 4 años, con un pobre cumplimiento y adherencia del programa. Ha estado también en 4 ocasiones en centros de deshabituación (media-larga estancia), si bien en todas ellas solicitó el alta voluntaria a las pocas semanas del ingreso. Nunca ha estado más allá de unas 4 semanas abstinerente de manera continuada fuera de un centro.

## Antecedentes familiares psiquiátricos

Inicialmente, tal como además confirmaba el padre que le acompañaba en parte de la entrevista, no se apreciaron antecedentes familiares de relevancia ni en relación con

el abuso de sustancias ni de otros trastornos mentales. Sin embargo, hacia el final de la evaluación, tras explicarle el tratamiento farmacológico que se le pautaba, indicó que su sobrino de 9 años (hijo de su hermana) estaba tomando metilfenidato tras haber sido diagnosticado de TDAH aproximadamente unos 18 meses antes. Mencionaron entonces que muchas de las conductas y los problemas del niño son similares a los que presentaba el paciente cuando era niño, tanto en cuanto a la hiperactividad y la intranquilidad como en problemas de impulsividad, así como en el nivel de la atención, con problemas tanto en el colegio (donde frecuentemente acababa siendo castigado) como en casa.

## Psicobiografía

El paciente es el menor de dos hermanos, con una hermana 8 años mayor. Tanto el embarazo como el desarrollo psicomotor fueron normales, con las enfermedades propias de la infancia y, en general, una infancia hasta iniciar el colegio que describe como normal, pero con problemas de conducta desde segundo o tercero de primaria. Fue mal estudiante, le costaba seguir el foco de la clase, distrayéndose con facilidad, buscando ser el centro de atención mediante bromas o apareciendo con frecuencia en medio de los problemas. Abandonó los estudios a los 16 años sin completar la EGB, obteniendo únicamente el graduado escolar. Posteriormente, al reparar con el padre los primeros años del paciente, le informó que ya desde muy niño era un «terremoto», se metía en todas partes, lo tocaba, rebuscaba y hurgaba todo, presentaba dificultades para quedarse quieto en una actividad durante más allá de pocos minutos, ni a la hora de comer y, siempre inquieto y nervioso, no se entretenía con nada

Se ha desenvuelto entre los 16 y los 25 años en ambientes marginales de tipo *okupa*, habiendo trabajado en diversos empleos no cualificados, fundamentalmente en la construcción, si bien ha presentado problemas para mantener los trabajos, con facilidad a los pequeños accidentes (que siempre atribuía a sus consumos); le cuesta habitualmente acabar las tareas a tiempo, a pesar de empezarlas siempre con mucha ilusión, y con dificultad para mantener la atención y ser constante. Ha tenido problemas judiciales de poca importancia. Actualmente sigue soltero, sin pareja, ha vuelto desde hace unos 8 meses a residir con sus padres y desde hace 3 ha iniciado un nuevo empleo en la construcción.

## Enfermedad actual

El paciente acude a consulta, en parte por iniciativa propia pero en gran medida también presionado por sus padres, 3 años después del último contacto con algún recurso terapéutico especializado. Refiere que hasta hace unos 6 meses los consumos de las diferentes sustancias se mantuvieron bastante esporádicos, en parte porque estuvo residiendo en otra zona alejada del país, con muy estrecha supervisión de familiares y teniendo que participar en un programa no profesional. Empezó a consumir a los pocos días de regresar al domicilio familiar, con un patrón muy impulsivo y compulsivo de varias sustancias (fundamentalmente de heroína y cocaína, y ocasionalmente alcohol), no habiendo retornado al consumo diario en parte por el estrecho control ejercido por su familia —pero que, refieren, empiezan a estar saturados y cansados—. Además, los problemas con la impulsividad se manifiestan en otras áreas, como a la hora de gastarse una suma importante de dinero en lo que posteriormente cataloga

como caprichos o en discusiones o incluso alguna pelea. Ante el gradual empeoramiento de sus consumos y sus crecientes problemas en diversas áreas de funcionamiento, solicita nuevamente evaluación y tratamiento.

### Exploración psicopatológica

Aspecto bastante descuidado. Consciente y orientado en tres esferas. A pesar de mostrarse incómodo e inquieto durante la entrevista, se mantiene bastante colaborador. No presenta síntomas ni signos de abstinencia de sustancias, si bien sí que manifiesta *craving* o ansia por las sustancias que consume habitualmente. Discurso fluido y coherente, sin alteraciones en la forma o curso del pensamiento, aunque se distrae con suma facilidad. Además, presenta déficit cognitivo en la atención, concentración y memoria. Le cuesta tomar decisiones, tiene tendencia a interrumpir, finaliza las frases por otros, es impaciente, se frustra con facilidad y presenta dificultad para esperar en una cola o aguantar una película sin levantarse de su asiento, ya sea en casa o en el cine. Conciencia parcial de enfermedad.

### Exploraciones complementarias

Ausencia de alteraciones de los parámetros estudiados en la analítica general, incluyendo función tiroidea, hemograma, bioquímica, pruebas de coagulación y de función hepática. Se confirma la serología negativa para VIH y VHB.

### Impresión diagnóstica actual (DSM-IV-TR)

Se le plantea al paciente un diagnóstico de TDAH tipo combinado, a partir de los

datos orientativos de su evolución clínica, actual y longitudinal apoyado por la información colateral aportada por su padre. Resalta la presencia de síntomas desde antes de los 7 años, que fueron agravándose, surgiendo además problemas y complicaciones adicionales a lo largo de su infancia y empeorado por los trastornos comórbidos por uso de sustancias que habían sido, una vez más, el detonante para acudir a consulta.

### Tratamiento y evolución

Además de la derivación a la psicóloga de la unidad para abordar los problemas específicos de la patología dual presentes en el paciente, pero con especial énfasis en la prevención de recaídas, se instauró tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada con titulación progresiva hasta un equivalente de 0,8 mg/kg/día, con mejoría progresiva pero continuada en los síntomas y áreas problemas asociadas con el diagnóstico de TDAH. Dado que no se evidenció sintomatología de abstinencia, únicamente se asoció topiramato, hasta alcanzar una dosis de 200 mg/día debido al *craving* presente en la evaluación. La mejoría clínica global continuó a lo largo de las siguientes semanas, tanto en casa como en el trabajo, en relación con la atención, el *craving*, la impulsividad, etc., tal como confirmaban el padre o la madre del paciente cuando le acompañaban en el seguimiento. Además, en los primeros 3 meses tan sólo presentó dos únicos episodios de consumo compulsivo de alcohol (pero de menor gravedad que en los meses previos a reiniciar el tratamiento). Nueve meses después mantiene abstinencia continuada de 4 meses de duración, o sea desde el último consumo compulsivo.

# Evaluación



## Instrucciones para la acreditación

La acreditación se obtiene al aprobar el **test de evaluación** que aparece en la plataforma *on-line* **Protocolos de Intervención en Patología Dual**. Aquí se encuentran los contenidos de los módulos didácticos, las preguntas de evaluación (necesarias para obtener los créditos de formación continuada) y un enlace a **Tutoría** del programa formativo, en la que se podrán consultar las dudas que puedan presentarse.

Acceda al curso a través de **www.brainpharma.es** (apartado de **Formación y Proyectos**) o de **www.patologiadual.es**

### *Pasos a seguir*

- Entre en [www.brainpharma.es](http://www.brainpharma.es) (apartado de Formación y Proyectos) o en [www.patologiadual.es](http://www.patologiadual.es) e **inscríbese** (una vez inscrito recibirá un *e-mail* de confirmación de sus datos).
- Para realizar el **test de evaluación**, vaya directamente a **Entrada al programa formativo**, rellenando usuario y clave de acceso.
- Entre en el módulo correspondiente y acceda a **Test de evaluación**.
- Para conseguir los créditos del programa formativo deberá responder correctamente a un **mínimo de 20 de las 25 preguntas** del test. Cada pregunta puede tener una sola respuesta válida, que usted deberá señalar marcando la casilla de la opción que considere adecuada.
- Podrá acceder al test tantas veces como desee, ya que las respuestas que haya cumplimentado quedarán guardadas provisionalmente, clicando en la opción **Guardar borrador**, pudiendo ser revisadas y rectificadas en sucesivas entradas. Además, en caso de que tenga dudas o precise alguna aclaración, podrá acceder a **Tutoría**.
- Cuando dé por definitivas sus respuestas, envíe el test clicando en la opción **Enviar evaluación**. Recibirá el resultado en **su correo electrónico de forma automática**, en un plazo no superior a 3 días hábiles desde el momento de enviar la consulta.
- Este *e-mail* será el comprobante hasta que descargue el diploma de acreditación\*. Puede hacerlo a través de **Menú–Test de evaluación–Diploma**, donde se abrirá un PDF con el documento acreditativo que podrá imprimir.

**Nota:** Una vez enviada la respuesta y recibida la calificación no podrá hacer nuevos intentos de cumplimentar el test, aunque éste permanecerá visible para usted a efectos informativos.

\* El diploma sólo se carga en el sistema cuando el alumno ha aprobado el test de evaluación con un mínimo del 70% de respuestas correctas.



## Test de evaluación

1. ¿Cuáles son los rasgos característicos del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)?
  - a. Síntomas de hiperactividad
  - b. Síntomas de impulsividad
  - c. Síntomas de inatención
  - d. Todos los anteriores
2. En el paciente con TDAH se evidencian alteraciones fundamentalmente en el nivel de:
  - a. Funcionamiento psicomotriz
  - b. Memoria
  - c. Función ejecutiva
  - d. Coordinación
3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con el TDAH?
  - a. Se ha estimado que la prevalencia del TDAH en población adulta es inferior al 1%
  - b. El TDAH es un trastorno global independiente de la cultura o la localización geográfica
  - c. Es más frecuente en mujeres que en varones
  - d. Los estudios longitudinales revelan que más del 90% de niños diagnosticados de TDAH sigue presentando el síndrome completo una vez alcanzada la edad adulta
4. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?
  - a. El TDAH presenta una elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos tanto en niños como en adultos
  - b. Al menos un 60-80% de pacientes con TDAH presenta otro trastorno psiquiátrico comórbido
  - c. El riesgo de presentar un trastorno depresivo mayor es prácticamente idéntico en sujetos con TDAH que en la población general
  - d. La prevalencia de los trastornos de la personalidad es elevada en pacientes con TDAH
5. Con respecto a la patología dual TUS (trastorno por uso de sustancias)-TDAH, ¿qué afirmación es correcta?
  - a. La prevalencia de TUS es más frecuente entre mujeres que entre varones con TDAH
  - b. No parecen existir diferencias en la prevalencia o subtipo del TDAH en cuanto a la droga de elección
  - c. El TDAH de subtipo inatento es el que se asocia con un significativo mayor riesgo de desarrollar TUS
  - d. No existe relación alguna entre la gravedad del TDAH y el riesgo o la gravedad del TUS
6. De las siguientes aseveraciones relacionadas con el abuso de sustancias entre pacientes con TDAH, ¿cuál es cierta?
  - a. La cocaína es la sustancia ilegal de abuso más consumida por los pacientes con un diagnóstico de TDAH
  - b. La adicción a la cocaína es más frecuente, pero de menor gravedad, en pacientes con TDAH que en aquéllos sin TDAH



- c. En sujetos con TDAH, el consumo temprano de tabaco es altamente predictivo del posterior riesgo de desarrollar problemas por el consumo de otras sustancias
  - d. Un diagnóstico de TDAH en la infancia se asocia con una reducción en el riesgo de desarrollar un trastorno por uso de alcohol
7. La evolución de los pacientes con TDAH y TUS comórbido se caracteriza por todo lo siguiente, excepto:
- a. Tasas más elevadas de policonsumo
  - b. Inicio más tardío en el consumo de sustancias
  - c. Tasas más elevadas de comorbilidad psiquiátrica
  - d. Peor evolución de los síntomas del TDAH
8. La relación entre el TDAH y los trastornos comórbidos por uso de sustancias se puede explicar por todos los siguientes factores, excepto:
- a. La presencia de alteraciones neurobiológicas comunes
  - b. Hipótesis de la automedicación
  - c. La coexistencia en un buen funcionamiento psicosocial
  - d. La coexistencia de un trastorno de conducta
9. Con respecto a la comorbilidad TDAH-TUS, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera?
- a. No es habitual la presencia de otros trastornos mentales comórbidos
  - b. El TDAH es un factor de riesgo independiente para desarrollar abuso o dependencia de nicotina
  - c. Los TUS sólo aparecen en pacientes con TDAH cuando además coexiste un trastorno de conducta
  - d. La gravedad de los TUS es similar en pacientes con y sin TDAH
10. Entre las consecuencias adversas que pueden aparecer en un paciente con TDAH se incluyen todas las siguientes excepto:
- a. Dificultad para terminar los estudios
  - b. Mayor dificultad para mantener relaciones de pareja estables
  - c. Frecuentes problemas de tráfico (accidentes, multas, retirada del carnet, etc.)
  - d. Todas las anteriores son correctas
11. ¿Cuál de las siguientes frases no es correcta en relación con las características neurobiológicas de la comorbilidad de TDAH y TUS?
- a. La asociación entre el consumo de sustancias durante la gestación y la aparición de un TDAH en el niño parece relacionarse predominantemente con factores de tipo genético
  - b. En sujetos con TDAH se ha identificado una mayor disponibilidad de los receptores dopaminérgicos  $D_2/D_3$  y del transportador de dopamina en regiones como el núcleo *accumbens*
  - c. Tanto en los trastornos adictivos como en el TDAH, alteraciones funcionales en el nivel de los sistemas fronto-subcorticales o el circuito cíngulo-frontal-parietal
  - d. En pacientes con TDAH es característica una menor respuesta a la recompensa

12. En relación con el tratamiento farmacológico de los pacientes con TDAH y TUS comórbidos, señale la respuesta incorrecta:
- Múltiples estudios han demostrado la eficacia de la vareniclina para dejar de fumar en pacientes con TDAH
  - El bupropión parece igualmente eficaz como tratamiento para dejar de fumar en pacientes con y sin un diagnóstico de TDAH
  - Un reciente estudio ha evidenciado que la eficacia del metilfenidato sobre la abstinencia del tabaco en pacientes con TDAH podría depender de aspectos como la procedencia étnica o la gravedad del TDAH
  - Todas las anteriores son correctas
13. En el abordaje del paciente con TDAH y también en aquéllos con TUS comórbido, ¿cuál de las siguientes frases es correcta?
- El tratamiento es exclusivamente farmacológico
  - El tratamiento farmacológico resulta ineficaz en más del 50% de pacientes
  - Por lo general, el tratamiento farmacológico es bien tolerado en pacientes duales
  - Una buena respuesta a un tratamiento específico para el TDAH en un familiar cercano también con TDAH no es orientativa para la elección de un tratamiento concreto
14. En un paciente de 28 años, nunca diagnosticado de TDAH, que acude a tratamiento por un problema con la cocaína, el diagnóstico de TDAH sólo es posible siempre que:
- El paciente haya sido diagnosticado previamente en la infancia o adolescencia
  - Haya evidencia de que todos los síntomas hayan estado presentes antes de los 7 años de edad
  - Los síntomas de TDAH deben tener repercusión significativa sobre, al menos, dos áreas de funcionamiento del paciente
  - Los síntomas hayan aparecido en cualquier momento del desarrollo, pero no es necesario que hayan estado presentes en la infancia
15. En la evaluación del paciente con TDAH y patología dual sólo una de las siguientes aseveraciones es correcta:
- El diagnóstico sólo puede alcanzarse tras administrar alguna de las diferentes escalas o instrumentos de evaluación
  - La entrevista clínica es el elemento clave para el diagnóstico de un adulto no previamente diagnosticado de TDAH
  - No existe ningún instrumento de evaluación fiable y validado en español
  - Para un diagnóstico correcto es imprescindible recurrir a pruebas de neuroimagen
16. ¿Cuál de los siguientes enfoques psicosociales presenta un mayor nivel de evidencia para el TDAH, tanto sin comorbilidad como con ella?
- Ninguna de ellas
  - La terapia de tipo cognitivo-conductual
  - El *coaching*
  - La psicoeducación
17. En relación con las acciones farmacológicas de los fármacos utilizados para el

TDAH, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. La atomoxetina es un fármaco estimulante con características similares a las anfetaminas
- b. El metilfenidato se caracteriza por su inhibición selectiva de la recaptación presináptica de noradrenalina, especialmente en áreas como la corteza prefrontal
- c. La guanfacina actúa en el TDAH por medio de la potenciación de la funcionalidad de la corteza prefrontal, mediante la estimulación de los receptores  $\alpha_2A$  postsinápticos
- d. El bupropión es el primer medicamento no estimulante aprobado para el tratamiento de los pacientes con TDAH

18. Al considerar un tratamiento farmacológico para pacientes con TDAH y TUS comórbido, ¿cuál de las siguientes respuestas es la correcta?

- a. Los estimulantes de liberación inmediata son preferibles sobre los de liberación prolongada
- b. El bupropión y el modafinilo son fármacos de primera elección
- c. La atomoxetina adquiere una particular importancia en pacientes con TDAH y TUS comórbido que no hayan respondido previamente al metilfenidato o que presenten antecedentes de abuso de fármacos psicoestimulantes
- d. Las intervenciones psicosociales carecen de valor en el paciente dual que esté recibiendo tratamiento farmacológico

19. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta con respecto al efecto de los

estimulantes para el TDAH en la infancia sobre el riesgo de desarrollar TUS?

- a. La administración de fármacos psicoestimulantes a niños con TDAH se asocia con un mayor riesgo de desarrollar TUS en la adolescencia o en la edad adulta
- b. La mayoría de estudios evidencian que el tratamiento del TDAH con estimulantes durante la infancia se asocia con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar TUS en etapas posteriores de la vida
- c. La administración de fármacos psicoestimulantes a niños con TDAH se asocia con un aumento en el abuso de sustancias en la adolescencia, pero con una disminución en la edad adulta
- d. La administración de fármacos psicoestimulantes a niños con TDAH no influye en absoluto en la vulnerabilidad de desarrollar TUS en la adolescencia o en la edad adulta

20. ¿Cuál es la respuesta correcta en relación con el tratamiento del paciente con TDAH y paciente dual?

- a. Ante la mínima sospecha siempre debemos tratar tanto el trastorno adictivo como el TDAH
- b. En presencia de TUS grave o problemático será necesario tratar y estabilizar primero al paciente para posteriormente reevaluar las necesidades terapéuticas en relación al TDAH
- c. El tratamiento del TDAH únicamente debe iniciarse tras un tiempo de abstinencia del TUS comórbido
- d. Los estimulantes como el metilfenidato están contraindicados en pacien-

tes con TDAH que, además, presenten TUS comórbido

21. ¿Cuál de las siguientes farmacoterapias se ha evidenciado eficaz en los estudios para el tratamiento de los síntomas de TDAH en pacientes con TUS comórbido?
  - a. Atomoxetina
  - b. Metilfenidato
  - c. a y b son correctas
  - d. a y b son falsas
22. ¿Cuál de las siguientes variables están directamente relacionadas con el potencial de abuso de los fármacos psicoestimulantes?
  - a. Las características farmacocinéticas del fármaco
  - b. La dosis
  - c. Determinadas características individuales en la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica
  - d. Todas las anteriores
23. En relación con el potencial de abuso de los fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH, ¿cuál es de las siguientes aseveraciones es correcta?
  - a. La atomoxetina carece de potencial de abuso
  - b. Los estimulantes de liberación inmediata y los de liberación prolongada presentan el mismo potencial de abuso
  - c. El abuso de psicoestimulantes en el contexto clínico es muy habitual
  - d. Los psicoestimulantes no deben prescribirse a pacientes con un TUS debido a su potencial de abuso
24. Con respecto a las expectativas y el contexto del consumo y su relación con el potencial de abuso de los estimulantes, ¿con cuál de las siguientes respuestas está de acuerdo?
  - a. Las expectativas parecen tener poca relevancia en el contexto clínico y, por lo tanto, en relación con los efectos terapéuticos de los psicoestimulantes
  - b. Las expectativas son igualmente importantes en relación con el uso terapéutico como en el abuso de los estimulantes en situaciones «recreativas»
  - c. Los efectos reforzantes de los fármacos psicoestimulantes son independientes de las expectativas del consumo
  - d. Las expectativas de los efectos del consumo no se correlacionan con cambios en el metabolismo en diversas áreas cerebrales
25. En relación con el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves asociadas a los fármacos para el TDAH, ¿con cuál de los siguientes puntos estaría de acuerdo?
  - a. El ECG está recomendado de forma rutinaria antes de iniciar tratamiento farmacológico en cualquier paciente con TDAH
  - b. Los fármacos estimulantes y la atomoxetina se asocian con aumentos de 10-40 mmHg en la presión arterial
  - c. Los cambios en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca, por lo general leves, aparecen en las primeras etapas de tratamiento y gradualmente se normalizan tras finalizar el tratamiento farmacológico
  - d. Se ha evidenciado un aumento del intervalo QTc con la administración de metilfenidato





**Brainpharma**<sup>®</sup>  
Mentalidad innovadora

