

# Metilfenidato en niños y adolescentes con déficit de atención e hiperactividad: estudio DIHANA

J.R. Valdizán Usón<sup>1</sup>, grupo DIHANA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trastornos Neurofuncionales. Clínica Montpellier. Zaragoza. Coordinador del grupo DIHANA.

<sup>2</sup>Los componentes del grupo DIHANA se recogen al final del artículo

## Resumen

**Introducción:** El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más común en la infancia, y sus síntomas pueden persistir en la adolescencia.

**Objetivos:** Evaluar la respuesta al metilfenidato de liberación inmediata (MPH-IR) en pacientes pediátricos y adolescentes diagnosticados de TDAH, así como conocer las pautas de tratamiento actuales con este fármaco y su seguridad.

**Pacientes y métodos:** Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas, en orden secuencial, de 561 pacientes de 4-16 años de edad diagnosticados de TDAH que hubieran iniciado el tratamiento con MPH-IR. Se analizaron descriptivamente la puntuación de los parámetros del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en su cuarta edición revisada (DSM-IV-TR), los subtipos de TDAH, la satisfacción con el tratamiento, el uso de medicación concomitante y las reacciones adversas.

**Resultados:** Los síntomas de inatención fueron los más frecuentes en los jóvenes de 6-16 años (95,45%), y los de hiperactividad en el grupo de niños <6 años (91,18%). Las puntuaciones medias de la escala de Impresión Clínica Global y del número de síntomas según el DSM-IV-TR presentaron descensos tras 1 año de tratamiento con MPH-IR en el 59% del grupo de <6 años y en el 63% del grupo de 6-16 años, más de un 44% respecto al número de síntomas en subtipos de TDAH. El nivel de satisfacción con el tratamiento, «muy satisfechos» o «satisfechos», se indicó en el 73,91% de los niños <6 años y en el 87,84% de los jóvenes de 6-16 años. La presencia de al menos un efecto adverso estuvo presente en el 26,03% de los pacientes, aunque no se detectó ninguna reacción adversa grave. Más del 42% seguía en tratamiento con MPH-IR al finalizar el estudio, con una media de tiempo de unos 3,7 años.

**Conclusiones:** El tratamiento con MPH-IR tiene una buena respuesta y un buen perfil de seguridad en los pacientes diagnosticados de TDAH.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Déficit de atención, DSM-IV-TR, hiperactividad, metilfenidato, satisfacción, TDAH

## Abstract

**Title:** Methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: the DIHANA Study

**Introduction:** Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) affects a significant proportion of the child and adolescent population.

**Aim:** This study focuses on determining the response to immediate-release methylphenidate in children and adolescents diagnosed with ADHD, as well as obtaining information on current treatment patterns and on treatment safety.

**Subjects and methods:** This was a multicentre, retrospective study carried out with 561 patients aged 4-16 years and with ADHD, who had started treatment with immediate-release methylphenidate. The score in terms of DSM-IV-TR parameters, subtypes of ADHD, satisfaction with treatment, use of concomitant medication, and adverse reactions were descriptively analyzed.

**Results:** Attention deficit was more frequent among adolescents from 6-16 years (95.45%) while hyperactivity was more frequent among children <6 years (91.18%). After 1 year of treatment with immediate-release methylphenidate a significant decrease was found both in mean CGI score (59% in <6 years and 63% between 6-16 years) and in mean DSM-IV-TR ADHD subtype values (>44% in all cases). The 73.91% of the children <6 years and the 87.84% of adolescents from 6-16 years were considered very satisfied or satisfied with treatment. There was at least one adverse reaction in 26.03% of patients, though no serious adverse reaction was found. More than 42% of patients were still on treatment with immediate release-methylphenidate, with a mean treatment time of around 3.7 years.

**Conclusions:** The results overall show a good response to immediate-release methylphenidate and a good safety profile for the treatment.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Attention deficit, DSM-IV-TR, hyperactivity, methylphenidate, satisfaction, ADHD

## Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neuroconductuales más frecuentes en la infancia, y sus síntomas pueden seguir presentándose en la adolescencia y la edad adulta. Sus principales características son la falta de atención, la dificultad para adaptar el nivel de actividad y de moderar las acciones impulsivas. En conjunto, éstas pueden dar lugar al desarrollo de conductas consideradas inadaptadas, o que no se corresponden con la edad ni con el nivel de desarrollo<sup>1,2</sup>.

Diversos estudios neuropsicológicos, farmacológicos y basados en técnicas de neuroimagen han detectado alteraciones en los sistemas de neurotransmisión de la dopamina y la noradrenalina, localizados en el circuito frontoestriado, en la fisiopatología de este trastorno. Algunos factores genéticos o el peso extremadamente bajo al nacer (<1.000 g), así como ciertos factores medioambientales, como los traumatismos craneales y la exposición al plomo, se asocian también a la presencia de TDAH<sup>3-6</sup>.

Se considera que la prevalencia del TDAH varía entre el 3 y el 7%, y es una enfermedad que se manifiesta más frecuentemente en niños varones; sin embargo, esta tendencia de presentación varía en función de la población estudiada (con una relación entre niños y niñas de 9:1-2,5:1), y cada vez se identifican más niñas afectadas<sup>7,8</sup>.

El TDAH está catalogado como un trastorno crónico y, según la evidencia actual disponible, con persistencia de síntomas durante toda la vida<sup>7-9</sup>. Su diagnóstico debe basarse no sólo en una historia clínica completa en la que se identifiquen los síntomas, sino también en la presencia de éstos en diferentes contextos, su grado de discordancia con la edad y el deterioro asociado a su persistencia<sup>10</sup>. La presencia de síntomas deberá obtenerse no sólo directamente del niño, sino también de sus padres y profesores.

Existen múltiples escalas de referencia para la identificación de síntomas de TDAH. En la actualidad, el diagnóstico se efectúa en función del cumplimiento de los criterios de la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR)<sup>11</sup>. Este manual subclasifica el TDAH en tres grupos: a) con predominio del déficit de atención (aproximadamente el 10-15%); b) con predominio de la impulsividad-hiperactividad (aproximadamente el 5%), y c) trastorno combinado con déficit de atención, hiperactividad e impulsividad (aproximadamente el 80% de los pacientes)<sup>11-13</sup>.

Además, en el manejo del paciente con TDAH es de gran importancia tener en cuenta que existe una fuerte asociación entre su presencia y otros trastornos: retrasos del aprendizaje y el lenguaje, trastorno negativista desafiante, patologías de la conducta (como ansiedad y depresión), trastorno bipolar, trastornos por estrés posttraumático, tics y trastornos de adaptación<sup>14</sup>.

La falta de terapia correctiva o el retraso en su aplicación compromete el pronóstico a largo plazo. Hasta un tercio de los pacientes con TDAH en la infancia presentan un elevado riesgo de

conductas antisociales debido a las consecuencias negativas de su comportamiento en el ámbito familiar, escolar y social<sup>15-18</sup>.

Dentro de los esquemas de tratamiento disponibles, los resultados del tratamiento farmacológico con estimulantes son evidentes a corto plazo, con una importante disminución del nivel de actividad motora y un aumento en la capacidad de atención. En esta línea, y debido a sus características y los escasos efectos secundarios descritos, el metilfenidato (MPH) es el estimulante más utilizado en pacientes con TDAH<sup>19,20</sup>.

Por todo lo expuesto, el presente estudio retrospectivo se realizó con el fin de evaluar los patrones actuales de uso de metilfenidato de liberación inmediata (MPH-IR) en pacientes con TDAH, como la dosis y la frecuencia de administración, entre otros. Además, se registró la valoración de la respuesta al tratamiento en asociación con el número de síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad (según el DSM-IV-TR) y los periodos medios de tiempo necesarios para obtener estos cambios, así como el tiempo medio de tratamiento de mantenimiento. Asimismo, se registraron los efectos adversos relacionados con el tratamiento y el nivel de satisfacción de los pacientes, con el fin de establecer la repercusión del tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

El estudio incluyó un total de 561 niños y adolescentes, con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años, diagnosticados de TDAH según el DSM-IV-TR, con un coeficiente intelectual >80 basado en el informe escolar, que hubieran recibido tratamiento con MPH-IR, con al menos 1 año de seguimiento clínico. Fueron excluidos del estudio los pacientes a los que no se pudo evaluar la respuesta al tratamiento y los que estuvieran participando en un ensayo clínico. Se clasificaron en dos subgrupos según la edad: <6 y 6-16 años.

### Diseño y procedimiento

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, realizado en los servicios de neurología, neurofisiología clínica, pediatría y psiquiatría de 25 centros de ámbito nacional. El protocolo del estudio fue aprobado por el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica, y fue debidamente notificado a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Respecto a la confidencialidad de los datos del paciente, se cumplió con la Ley 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se siguieron las Guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la International Conference on Harmonisation (ICH), así como las guías de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE)<sup>21-23</sup>.

Los datos fueron obtenidos tras la revisión, en orden secuencial, de la historia clínica de los pacientes, correspondiente a los 5 años previos al inicio del estudio (desde el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2006).

Las variables, registradas en un cuaderno de recogida de datos (CRD) estandarizado, fueron las siguientes: datos demográficos, historia clínica familiar y personal, fecha de diagnóstico de TDAH, subtipo de TDAH (con predominio de déficit de atención, hiperactividad o tipo combinado) y comorbilidades. A partir de los criterios del DSM-IV-TR sobre los tres grupos de síntomas de TDAH, se determinó el número de éstos presentes en el momento de la evaluación. Además, se recogieron datos sobre el actual tratamiento con MPH-IR (dosis, frecuencia de administración, fecha de inicio, cambios en el tratamiento durante el año de seguimiento) y el uso de medicación concomitante (sí/no, número de medicamentos concomitantes utilizados, tipo de medicamentos). La puntuación de la escala de Impresión Clínica Global (ICG) se utiliza como referencia del grado de severidad de la enfermedad y la mejoría global (estuviera o no relacionado con el tratamiento) al final del seguimiento.

Después de 1 año de tratamiento, además de los datos recogidos en la visita inicial, se evaluó el nivel de satisfacción con el tratamiento con una escala de 5 puntos (1, muy satisfecho; 2, satisfecho; 3, neutral-algo satisfecho; 4, insatisfecho; 5, muy insatisfecho).

Se registró la continuidad o no del tratamiento con MPH-IR y las reacciones adversas presentadas durante este periodo (presencia o no y número de reacciones adversas por paciente). Todos los parámetros fueron evaluados globalmente y por subgrupos de edad (<6 y 6-16 años).

El análisis estadístico principal fue de naturaleza descriptiva. En ningún caso se usaron métodos de interpolación o extrapolación para asignar valores a los datos que faltaban. Las variables categóricas se describieron según el número y el porcentaje de sujetos de cada categoría. Para la descripción de las variables continuas se utiliza la media y la desviación estándar. Cuando procede, se presentan los intervalos de confianza (IC) bilaterales del 95%. Se construyeron las tablas de contingencia necesarias para el análisis cruzado de datos y las pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas en función de los resultados hallados. Los análisis de seguridad se realizaron sobre la población de seguridad, definida como todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de MPH-IR, independientemente de si cumplían o no los criterios de inclusión.

La variable principal, el número de síntomas según los criterios del DSM-IV TR, se puntuó al inicio y al final del tratamiento con MPH-IR, analizando los resultados mediante técnicas de inferencia estadísticas para evaluar los cambios significativos en el número de síntomas (con la prueba de la t de Student para muestras apareadas) y determinar la posible influencia de diversos factores en la probabilidad de respuesta al tratamiento.

## Resultados

De los 680 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, un total de 561 (82,5%) fueron evaluables según los criterios de

**TABLA 1**

### Características demográficas y clínicas basales

Características	<6 años		6-16 años	
	n	Media ± DE/%	n	Media ± DE/%
Edad (años)	34	5,27 ± 0,49	527	9,77 ± 2,37
Altura (m)	27	1,11 ± 0,08	429	1,37 ± 0,14
Peso (kg)	30	20,81 ± 3,80	450	35,24 ± 11,88
PAS (mmHg)	12	93,50 ± 8,02	237	103,20 ± 12,80
PAD (mmHg)	12	56,83 ± 11,48	238	65,66 ± 12,57
Sexo:				
Hombre	31	91,18	423	80,57
Mujer	3	8,82	102	19,43
Total	34	100	525	100
Subtipo de TDAH:				
Déficit de atención	30	88,24	503	95,45
Hiperactividad	31	91,18	394	74,76
Tipo combinado	27	79,41	371	70,40
Antecedentes familiares:				
Sí	7	20,59	172	32,64
No	27	79,41	355	67,36
Total	34	100	527	100

DE: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

inclusión. La población de seguridad incluyó los 680 pacientes del estudio.

La muestra se clasificó en dos grupos según la edad: <6 y 6-16 años (6,01 y 93,94%, respectivamente).

En la tabla 1 se presentan las características demográficas y clínicas al inicio del tratamiento con MPH-IR. La edad media del total de la muestra fue de 9,5 años, y el 81,22% de los pacientes eran de sexo masculino.

En relación con la clasificación por subtipos, en el momento de la recogida de datos el 30,05% (IC del 95%: 26,26-33,84) estaba catalogado como TDAH predominantemente inatento, el 5% (IC del 95%: 3,2-6,8) como predominantemente hiperactivo y el 64,9% (IC del 95%: 60,95-68,85) como TDAH de subtipo combinado. El 31,91% de los pacientes indicaron la presencia de antecedentes familiares de TDAH.

Independientemente del subtipo, se determinó el número de criterios relacionados con el TDAH según el DSM-IV-TR. En este orden, el 95,01% de los pacientes presentaba signos de déficit de atención, el 75,75% signos de hiperactividad y el 70,94% sintomatología de los dos tipos.

En el análisis de la presencia de trastornos comórbidos según el DSM-IV-TR, el 13,01% de los pacientes fueron diagnos-

ticados de trastorno de ansiedad (el 8,82% en el grupo <6 años y el 13,28% en el de 6-16 años), el 23,35% presentó un trastorno negativista desafiante (el 38,25% en el grupo <6 años y el 22,39% en el de 6-16 años) y el 50,09% padecía trastornos del aprendizaje (el 44,12% en el grupo <6 años y el 50,47% en el de 6-16 años). El 30,30% del total de la muestra tenía trastornos de conducta (el 38,24% en el grupo <6 años y el 29,79% en el de 6-16 años), el 5,35% trastornos depresivos (0% en el grupo <6 años y el 5,69% en el de 6-16 años), el 6,95% presentaba tics (el 5,88% en el grupo <6 años y el 7,02% en el de 6-16 años) y el 0,36% presentaba un trastorno por abuso de sustancias (todos los casos en el grupo de 6-16 años).

Otros síntomas asociados en los pacientes del grupo de 6-16 años fueron la apatía (9,68%) y la anhedonia (4,36%).

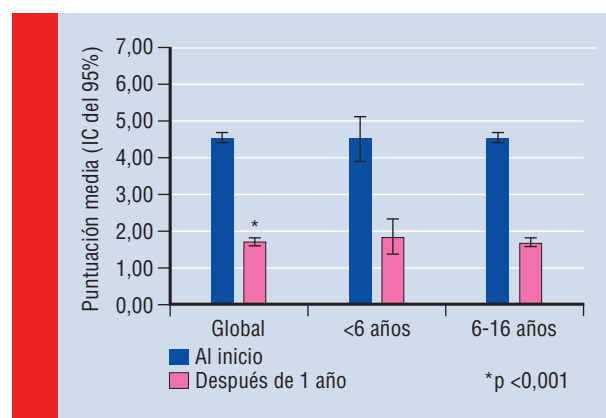
Al analizar los trastornos asociados según el DSM-IV-TR, el 12,66% de los pacientes fue catalogado como trastorno del desarrollo de la coordinación (el 5,88% en el grupo <6 años y el 13,09% en el de 6-16 años), el 10,52% manifestaba trastornos generalizados del desarrollo (el 5,88% en el grupo <6 años y el 10,82% en el de 6-16 años) y el 1,78% tenía un diagnóstico de epilepsia generalizada (el 8,82% en el grupo <6 años y el 1,33% en el de 6-16 años).

La media de edad de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 9,52 años (5,27 en el grupo <6 años y 9,77 en el de 6-16 años), con una media de 2,68 meses desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento farmacológico (1,06 en el grupo <6 años y 2,74 en el de 6-16 años) y un periodo medio de tratamiento de 10,01 meses (11,01 en el grupo <6 años y 9,93 en el de 6-16 años).

Al inicio del estudio, la dosis media de MPH-IR fue de 16,72 mg/día (11,84 para el grupo <6 años y 17,04 para el de 6-16 años). Transcurrido 1 mes de tratamiento, la dosis media utilizada fue de 18,76 mg/día (15 para el grupo <6 años y 19 para el de 6-16 años), a los 6 meses de 20,58 mg/día (15,91 para el grupo <6 años y 20,83 para el de 6-16 años) y, finalmente, al año de 22 mg/día (19,58 para el grupo <6 años y 22,18 para el de 6-16 años). Se detectaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) en las evoluciones medias de la dosis de MPH al inicio del tratamiento.

En cuanto al número de dosis diarias indicadas al inicio del tratamiento, el 73,53% de los niños <6 años recibieron 2 dosis/día y el 17,64% recibió 1 dosis/día. Esta frecuencia cambió en el registro correspondiente a los 6 meses, en la que se encontró una disminución en el porcentaje de niños <6 años que recibía 2 dosis/día (52,17%) y un aumento del 30,43% en los niños <6 años que recibían 1 dosis/día. Alrededor de un 80% de los pacientes del grupo de 6-16 años tomaba 2 dosis/día durante los 6 meses de seguimiento.

Fue necesario realizar cambios de dosis tras 1 mes de tratamiento en el 23,89% de los pacientes (el 17,65% en el grupo <6 años y el 24,29% en el de 6-16 años); así lo requirió el 30,30% después de 6 meses (el 26,47% en el grupo <6 años y el 30,55%



**Figura 1.** Puntuaciones de la escala Impresión Clínica Global, basales y tras 1 año de tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata

en el de 6-16 años) y el 32,09% una vez transcurrido 1 año de tratamiento (el 20,59% en el grupo <6 años y el 32,83% en el de 6-16 años). Tras el primer mes de tratamiento, el motivo más frecuente de cambio fue la escalada de dosis como procedimiento habitual, al mes y a los 6 meses (47,06 y 64,92%, respectivamente), y otras situaciones (50%) al año de tratamiento.

Globalmente, el 63,45% de los pacientes completó correctamente 1 año de tratamiento con MPH-IR (el 70,59% en el grupo <6 años y el 63% en el de 6-16 años).

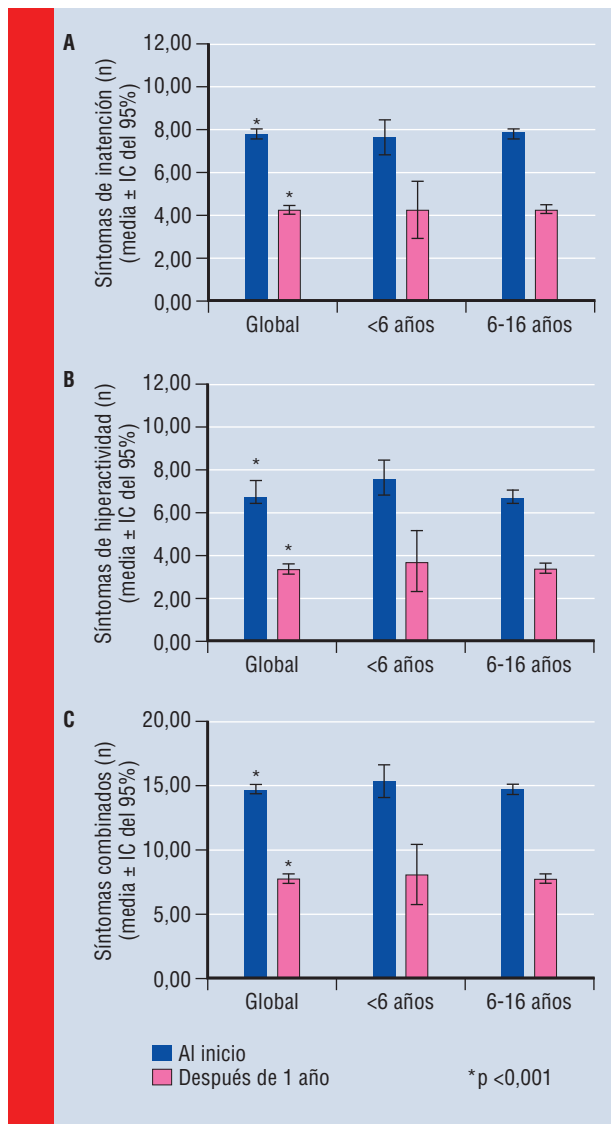
La valoración de la ICG fue realizada por el médico a los 356 pacientes que completaron correctamente 1 año de tratamiento con MPH-IR (24 pacientes en el grupo <6 años y 332 en el de 6-16 años).

Al inicio del tratamiento, el 78,37% de los pacientes fueron catalogados según la ICG como moderadamente enfermos o extremadamente enfermos (el 83,33% en el grupo <6 años y el 68,37% en el de 6-16 años). Se registraron importantes reducciones en esta valoración tras 1 año de tratamiento, tanto globalmente (14,04%) como por grupos de edad (8,33 y 1,81%, respectivamente).

Asimismo, las puntuaciones medias de la ICG mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y tras 1 año de tratamiento (4,51 frente a 1,68 puntos), manteniéndose esta significación por grupos de edad (figura 1). Esta disminución en la puntuación correspondió al 59,33% de los pacientes del grupo <6 años y al 63,27% de los del grupo de 6-16 años.

Se detectaron disminuciones medias estadísticamente significativas por grupos de edad en la cantidad de síntomas, según el DSM-IV-TR, tras 1 año de tratamiento con MPH-IR (figura 2 A-C).

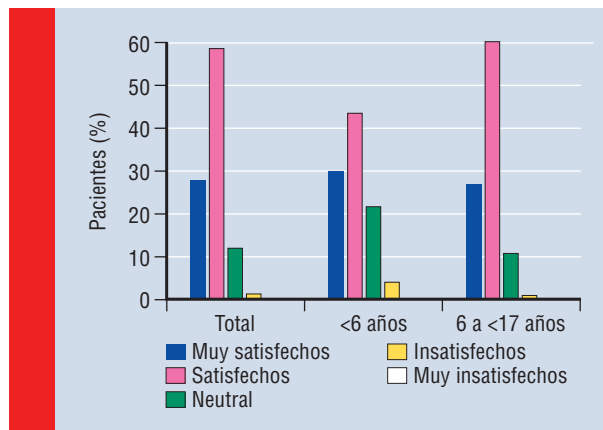
Los síntomas de déficit de atención reportaron un descenso del 44%, mientras que para el total de síntomas de hiperactividad el descenso fue del 50%, y los síntomas de tipo combinado disminuyeron un 47%.



**Figura 2.** Síntomas según los subtipos de TDAH, basales y tras 1 año de tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata. A) Número de síntomas de inatención, basales y tras 1 año de tratamiento. B) Síntomas de hiperactividad, basales y tras 1 año de tratamiento. C) Suma de los dos tipos de síntomas, basales y tras 1 año de tratamiento

La valoración del nivel de satisfacción con el tratamiento se realizó a todos los pacientes sin distinción de tipo de MPH. Globalmente, el 86,71% de los pacientes se consideraron «muy satisfechos» o «satisfechos» con el tratamiento (el 73,91% de los del grupo <6 años y el 87,84% de los de 6-16 años) (figura 3).

Entre los pacientes que no completaron el año de tratamiento con MPH-IR, el 47,80% cambió de formulación para empezar a tratarse con metilfenidato de liberación prolongada (MPH-LR): un 10% del grupo <6 años y un 49,74% del grupo 6-16



**Figura 3.** Evaluación de la satisfacción del tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata tras 1 año de tratamiento

**TABLA 2**

**Medicación concomitante**

	<6 años		6-16 años	
	n	%	n	%
Pacientes con medicación concomitante:				
Sí	10	29,41	114	21,63
No	24	70,59	413	78,37
Total	34	100	527	100
Número de medicaciones concomitantes por paciente:				
Ninguna	24	70,59	413	78,37
1	8	23,53	89	16,89
2	2	5,88	20	3,80
≥3	–	–	5	0,95
Total	34	100	527	100

años. Las razones del cambio fueron la ineficacia (el 27,37% globalmente, el 0% en el grupo <6 años y el 27,66% en el de 6-16 años), el procedimiento habitual (el 25,26% globalmente, el 0% en el grupo <6 años y el 25,53% en el de 6-16 años) y otras razones no especificadas (el 47,37% globalmente, el 100% en el grupo <6 años y el 46,81% en el de 6-16 años).

La satisfacción con el MPH-LR únicamente pudo ser evaluada en el grupo de adolescentes; así, el 61,63% se consideraron «muy satisfechos» o «satisfechos» con el tratamiento.

Al final del estudio, el 42,78% del total de pacientes refería continuar con MPH-IR (el 47,06% de los del grupo <6 años y el 42,50% de los de 6-16 años), con una media de tiempo de tratamiento de 3,79 años (3,73 para los del grupo <6 años y 3,80 para los de 6-16 años).

Respecto a la utilización de medicación concomitante (tabla 2), el 22,10% de los pacientes tomó algún tipo de medicación, con mayor frecuencia los del grupo <6 años (29,41%).

Anexo 1	Medicación concomitante						
	Tipo de fármaco	n	%	≤6 años		6-16 años	
				n	%	n	%
	Analgésicos	3	1,78			3	2,07
	Antihelmínticos	2	1,18			2	1,38
	Antibióticos sistémicos	6	3,55			6	4,14
	Antibióticos tópicos	1	0,59			1	0,69
	Antiepilépticos	18	10,65	3	25	14	9,66
	Antihistamínicos sistémicos	3	1,78			3	2,07
	Antiinflamatorios y antirreumáticos	8	4,73			8	5,52
	Psicoanalépticos	47	27,81	5	41,67	34	23,45
	Psicolépticos	47	27,81	4	33,33	40	27,59
	Tónicos	1	0,59			1	0,69
	Estimulantes del apetito	5	2,96			5	3,45
	Corticosteroides sistémicos	1	0,59			1	0,69
	Corticosteroides tópicos	3	1,78			3	2,07
	Antigripales	6	3,55			6	4,14
	Fármacos antiácidos	2	1,18			2	1,38
	Fármacos para trastornos gastrointestinales	1	0,59			1	0,69
	Fármacos para patologías respiratorias obstructivas	2	1,18			2	1,38
	Tratamiento para ectoparásitos y repelentes	2	1,18			2	1,38
	Micronutrientes	8	4,73			8	5,52
	Preparaciones nasales	1	0,59			1	0,69
	Otros productos para el sistema respiratorio	1	0,59			1	0,69
	Tratamiento con hormonas o análogos pituitarios e hipotalámicos	1	0,59			1	0,69
	Total	169	100	12	100	145	100

Los grupos de fármacos más utilizados paralelamente al tratamiento del TDAH fueron los psicolépticos (el 28,03% del total, el 33,33% de los de <6 años y el 27,59% de los de 6-16 años). Dentro de este grupo, la risperidona fue la más utilizada (el 72,7% de todos los psicolépticos indicados).

En segundo lugar se situaron los psicoanalépticos (el 24,84% del total, el 41,67% de los de <6 años y el 23,45% de los de 6-16 años), de los cuales el más utilizado fue el MPH-ER (el 71,8% de los psicoanalépticos). Los antiepilépticos constituyeron el tercer grupo de fármacos más frecuentemente utilizados (el 10,83% global, el 25,08% en los de <6 años y el 9,66% en los de 6-16 años), y el valproato sódico (35,3%) y la oxcarbazepina (24,4%) fueron los más utilizados de este grupo (anexo 1).

Finalmente, en la tabla 3 se presenta la evaluación de seguridad realizada sobre el total de pacientes incluidos. Globalmente, el 26,03% de los pacientes presentaron al menos una

reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes en los dos grupos de edad estuvieron asociadas a trastornos del apetito y de la nutrición: un 30,63% de todas las reacciones adversas descritas (el 4,05% corresponde al grupo <6 años y el 26,58% al de 6-16 años) (tabla 4).

## Discusión

El objetivo de esta investigación fue evaluar de forma retrospectiva los patrones de utilización actuales de MPH-IR y determinar la respuesta al tratamiento en niños y adolescentes con TDAH en función de la disminución en el número de síntomas.

La presencia de este trastorno puede relacionarse con dificultades no sólo en el proceso de aprendizaje, sino también en los ámbitos sociales y laborales. Aunque anteriormente el TDAH se consideraba una enfermedad limitada a la edad pe-

TABLA 3

Evaluación de seguridad				
	<6 años		6-16 años	
	n	%	n	%
Pacientes con AA:				
Sí	20	42,55	157	24,80
No	27	57,45	476	75,20
Total	47	100	633	100
Número de AA por paciente:				
Ninguno	27	57,45	476	75,20
1	7	14,89	84	13,27
2	9	19,15	39	6,16
≥3	4	8,51	34	5,37
Total	47	100	633	100

AA: acontecimientos adversos.

TABLA 4

Reacciones adversas descritas más frecuentes				
	<6 años		6-16 años	
	n	%	n	%
Trastornos del apetito y de la nutrición en general	9	4,05	59	26,58
Trastornos y alteraciones del sueño	2	0,90	31	13,96
Cambios en la actividad física			16	7,21
Trastornos de la personalidad y alteraciones del comportamiento	1	0,45	14	6,31
Infecciones, sin especificación del germen patógeno	1	0,45	12	5,41
Cefaleas	1	0,45	10	4,50
Síntomas y signos gastrointestinales	3	1,35	6	2,70
Trastornos y alteraciones por estado de ánimo deprimido	1	0,45	6	2,70
Otras reacciones adversas menos frecuentes	5	2,25	45	20,27
Total	23	10,35	199	89,64

diátrica, cada vez hay más evidencias sobre la remanencia de síntomas en la edad adulta hasta en un 50% de los casos<sup>3,15,17</sup>.

Existe tradicionalmente una asociación entre la presencia de TDAH y el sexo masculino. Los resultados de esta investigación revelan que el 81% de la población estudiada correspondió a niños varones; este resultado es similar al de múltiples estudios, en los que además se ha relacionado esta prevalencia por sexo a una mayor carga hereditaria (aproximadamente del 57% en varones)<sup>3,24</sup>. La presencia de antecedentes familiares en la muestra estudiada correspondió al 31%.

La variable principal del estudio, el número de síntomas, presentó diferencias marcadas según los grupos de edad; así, en los niños menores de 6 años fueron predominantes los síntomas de hiperactividad (91%), mientras que en los adolescentes de 6-16 años predominaban claramente los síntomas de déficit de atención (95%). Estos resultados apoyan los datos publicados por diversos estudios longitudinales, que muestran que los síntomas de hiperactividad e impulsividad pueden decaer con la edad, pero la desatención tiende a persistir<sup>15,25</sup>.

Aunque el TDAH en combinación con los trastornos de conducta constituye un conocido precursor del comportamiento antisocial en la edad adulta, existen discrepancias en relación con el TDAH sin problemas del comportamiento como precursor independiente de la criminalidad. Varios estudios epidemiológicos realizados a largo plazo relacionan la hiperactividad-impulsividad, independientemente de los problemas de comportamiento, como predictor de criminalidad en los adultos; sin embargo, un estudio reciente de seguimiento durante 30 años de los registros oficiales de criminalidad concluyó que no puede establecerse una relación directa entre el TDAH y este tipo de conductas<sup>26-28</sup>.

Según la revisión realizada por Goldstein<sup>18</sup> sobre la evolución del TDAH en la edad adulta, el 10-20% de los adultos con antecedentes de TDAH presenta algún grado de problemas adaptativos, mientras que un 60% sigue presentando síntomas de TDAH, con las consecuentes alteraciones de adaptación social, y problemas emocionales y académicos clínicamente significativos que afectan de forma negativa al paciente, que puede desarrollar conductas antisociales.

La evidencia obtenida en estudios prospectivos y metaanálisis sugiere un mayor riesgo de consumo de sustancias y tabaco en jóvenes con TDAH. Estos resultados, tras un seguimiento durante 10 años, indican que la presencia de este trastorno es un factor predictor significativo del consumo de sustancias<sup>29</sup>. Sin embargo, otros estudios señalan que también otros trastornos, como los de conducta y el negativista desafiante, son factores predictores significativos del consumo de sustancias<sup>27</sup>.

Existe una fuerte asociación entre la presencia de TDAH y otros trastornos psiquiátricos y del desarrollo. Se ha descrito en algunos estudios la presencia de, al menos, 1 trastorno comórbido en el 33% de los pacientes con TDAH, en un 16% con al menos 2, y en un 18% con 3 o más<sup>30</sup>. No obstante, algunos autores sugieren que existen diferencias respecto a la comorbilidad psiquiátrica entre los subtipos de TDAH combinado y de desatención.

En los pacientes estudiados se registraron principalmente trastornos asociados al aprendizaje (el 44% en el grupo <6 años y el 50% en el de adolescentes), trastornos de la conducta (el 38% en el grupo <6 años y el 30% en el de 6-16 años) y trastorno negativista desafiante (el 38% en el grupo <6 años y el 22% en el de 6-16 años). Resultados similares se han obtenido en otros estudios (un 46% con trastornos de aprendizaje y un 27% con trastornos de la conducta)<sup>31</sup>.

Se ha descrito previamente la presencia de trastornos ansioso-depresivos junto con el TDAH en el 5-47% de los niños y adolescentes afectados de este trastorno<sup>32</sup>. Los resultados del US National Survey of Children's Health de 2007<sup>31</sup> indican que la presencia de depresión y ansiedad es mayor en los niños con TDAH en comparación con la población sana (el 14 frente al 1%, y el 18 frente al 2%, respectivamente). Nuestros hallazgos reflejaron que el 6% de los pacientes de 6-16 años presentaba esta comorbilidad.

En cuanto al tratamiento farmacológico del TDAH, existe evidencia en múltiples estudios sobre la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo de MPH-IR<sup>29,33</sup>. Debido al amplio conocimiento y manejo del MPH, actualmente es el fármaco más utilizado en el tratamiento del TDAH<sup>33</sup>. Se ha señalado en un metaanálisis de todos los estudios aleatorizados controlados con MPH-IR un efecto clínico estadísticamente significativo en el tratamiento a corto plazo de individuos con un diagnóstico de déficit de atención y edades de hasta 18 años<sup>34,35</sup>. Posteriormente, en un estudio realizado en niños en edad preescolar se encontraron reducciones significativas en los síntomas de TDAH con este fármaco; sin embargo, este efecto fue inferior en los niños en edad escolar<sup>33</sup>.

Es importante tener en cuenta que en la práctica clínica actual no sólo deberán valorarse los beneficios del tratamiento desde el punto de vista clínico, sino también la relación del nivel de satisfacción del paciente con su tratamiento. Se considera que la satisfacción con el tratamiento puede relacionarse con su repercusión en las dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud, como la función física o la psicológica, una de las más sensibles a los cambios en los parámetros clínicos de los pacientes crónicos, según algunos estudios<sup>36</sup>.

En la población estudiada, un elevado porcentaje de pacientes completó el año de tratamiento con MPH-IR (un 71% del grupo <6 años y un 63% del de 6-16 años). De los pacientes que no continuaron el tratamiento con MPH-IR, más de la mitad cambiaron a MPH-LR (52%).

En este sentido, se encontraron diferencias en las evaluaciones de satisfacción con el tratamiento según el fármaco utilizado al finalizar el seguimiento. Tal es así que el 86,7% de los pacientes de 6-16 años se consideraron «muy satisfechos» o «satisfechos» con su tratamiento con MPH-IR, mientras que el 61,63% evaluó este mismo nivel de satisfacción hacia su tratamiento con MPH-LR. Estos resultados difieren de los de otras publicaciones, en que el nivel de satisfacción ha sido mayor en los pacientes con MPH-LR<sup>37-39</sup>.

Por otra parte, los resultados obtenidos en el presente estudio en relación con la ICG han puesto de manifiesto una gran disminución del nivel de afectación de la salud de los pacientes, por la notable reducción en el grupo de pacientes que, tras 1 año de tratamiento con MPH-IR, fueron catalogados como moderada y/o extremadamente enfermos. Esta disminución es mucho más evidente en el grupo de menores de 6 años (el 83 frente al 8%), aunque sin ser menos relevante en el grupo de 6-16 años (el 62

frente al 2%), datos que se encuentran en concordancia con los de otras publicaciones previas<sup>40</sup>.

En este estudio, la disminución media en el número de síntomas según los subtipos de TDAH obtenida tras 1 año de tratamiento con MPH-IR en la población analizada fue del 44% para los síntomas de déficit de atención, del 50% para los síntomas de hiperactividad y del 47% para los del tipo combinado. Diversos ensayos clínicos también han constatado claras mejorías en la severidad de los síntomas de TDAH<sup>35</sup>. Esta disminución en los síntomas se ha considerada como un factor que contribuye al adecuado funcionamiento psicosocial de los pacientes<sup>35</sup>.

Respecto a las reacciones adversas detectadas en este estudio, especialmente entre los niños <6 años, es importante destacar que los trastornos del apetito fueron las más frecuentes, coincidiendo con las descritas previamente con el uso de medicamentos estimulantes<sup>41</sup>. En una extensa revisión sobre la seguridad del tratamiento con estimulantes en el TDAH<sup>42</sup>, se encontraron evidencias de que los niños más pequeños presentan más reacciones adversas que los mayores. En los estudios y revisiones previas realizados en pacientes con TDAH tratados con medicación estimulante, se observó que las reacciones adversas más frecuentes eran el insomnio, la disminución del apetito, el dolor abdominal, la pérdida de peso, la presencia de tics, el nerviosismo y las cefaleas<sup>43</sup>. Por su parte, los estudios a largo plazo constataron que las reacciones adversas más frecuentes con medicación estimulante eran la disminución del apetito y las alteraciones del sueño, ambas normalmente tolerables<sup>41</sup>. En general, los estimulantes son medicamentos relativamente seguros y los riesgos de no tratar el TDAH normalmente son superiores a los riesgos de utilizar estimulantes<sup>42,44</sup>.

La interpretación de los resultados, y más aún su generalización, debe realizarse de forma cautelosa, particularmente en el caso del grupo de niños <6 años, debido al reducido tamaño de la muestra en este estudio. Estas diferencias entre grupos de edad pueden deberse a que actualmente se realiza el diagnóstico, según las guías internacionales, a partir de los 4 años<sup>1,45</sup>, además de las diferencias entre los grupos prevalentes en las consultas de los centros involucrados en el estudio.

No obstante, entre los puntos fuertes del estudio cabe destacar que la ubicación de los múltiples centros participantes ofrece una buena cobertura geográfica de la población.

Como conclusión, cabe indicar que el conjunto de resultados muestra una buena respuesta a MPH-IR a largo plazo y un buen perfil de seguridad del tratamiento.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la colaboración del Dr. Sergio Peris Cancio, del Hospital Universitario «La Fe» de Valencia, y la Sra. Covadonga Gonzalvo Rodríguez, del Centro de Salud La Felguera (Langreo). ■■■



## AUTORES

## Componentes del grupo DIHANA

Coordinador del estudio: Dr. José Ramón Valdizán Usón (Clínica Montpellier, Zaragoza) e investigadores principales:

Dr. Andrés Cánovas Martínez (Hospital Dr. Peset, Valencia)	Dra. M. <sup>a</sup> Ángeles Idiazábal Alecha (Hospital Nuestra Señora del Pilar, Barcelona)	Dr. Fernando Mulas Delgado (Hospital Universitario La Fe, Valencia)
Dra. María Teresa de Lucas Taracena (Hospital 12 de Octubre, Madrid)	Dra. Lefa S. Eddy Ives (Centre Mèdic Sant Ramon, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona)	Dra. Gemma Ochando Perales (Hospital Universitario La Fe, Valencia)
Dr. Francisco Díaz Atienza (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)	Dra. Marta López Benito (Centro de Salud Contrueces, Gijón)	Dr. Enrique Ortega García (Complejo Asistencial Universitario de León, León)
Dr. Alberto Fernández Jaén (Clínica la Zarzuela, Madrid)	Dr. Gustavo Lorenzo Sanz (Hospital Ramón y Cajal, Madrid)	Dr. Antonio Pelaz Antolín (Centro de Salud Mental, Alcalá de Henares, Madrid)
Dr. Maximino Fernández Pérez (Centro de Salud La Felguera, Langreo, Asturias)	Dr. Jacinto Martínez Antón (Complejo Hospitalario Carlos Haya, Málaga)	Dr. Josep Antoni Ramos Quiroga (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona)
Dra. Marta García Giral (Hospital Clínic, Barcelona)	Dr. Miguel Ángel Martínez Granero (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid)	Dr. Francisco Carlos Ruiz Sanz (Hospital General Río Carrión, Palencia)
Dra. Pilar García Magán (Unidad de Salud Mental, Talavera de la Reina)	Dr. Francisco Montañés Rada (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid)	Dr. Julián Vaquerizo Madrid (Hospital Materno-Infantil, Badajoz)
Dra. Moira Garraus Oneca (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona)		Dr. Antonio Yusta Izquierdo (Hospital Universitario, Guadalajara)

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2000; 105(5): 1.158-1.170.
- 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(5): 816-818.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002; 288(14): 1.740-1.748.
- Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High midbrain (18F)DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(8): 1.209-1.215.
- Faraone SV, Biederman J, Jetton JG, Tsuang MT. Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 1997; 27(2): 291-300.
- Robson AL, Pederson DR. Predictors of individual differences in attention among low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr*. 1997; 18(1): 13-21.
- International Consensus Statement on ADHD. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2002; 5(2): 89-111.
- Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, et al. International consensus statement on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004; 14(1): 11-28.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA*. 2004; 292(5): 619-623.
- Valdizán JR, Izaguerri-Gracia AC. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos. *Rev Neurol*. 2009; 48 Supl 2: 95-99.
- DSM-IV-TR workgroup. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, 2000. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Polanczyk G, Silva de Lima M, Lessa B, Biederman J, Rohde A. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 942-948.
- Gaub M, Carlson CL. Behavioral characteristics of DSM-IV ADHD subtypes in a school-based population. *J Abnorm Child Psychol*. 1997; 25(2): 103-111.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34(11): 1.495-1503.
- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1985; 24(2): 211-220.
- 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(7): 565-756.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(1): 9-20.
- Goldstein S. Continuity of ADHD in adulthood: hypothesis and theory meet reality. En: Goldstein S, Ellison AT, eds. *Clinician's*

- guide to adult ADHD: assessment and intervention. San Diego: Academic Press, 2002; 25-42.
19. Conners CK, March JS, Frances A, Wells KC, Ross R. The Expert Consensus Guideline Series: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Att Disord*. 2001; 4 Supl 1: 7-128.
  20. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24(1): 24-29.
  21. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95, July 2002.
  22. International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies. Ginebra: Council for the International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1991.
  23. Tormo MJ, Dal-Ré R, Pérez G. Ética e investigación epidemiológica: principios, aplicaciones y casos prácticos. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología, 1998.
  24. Valdizán JR. Evaluación diagnóstica y bases terapéuticas del metilfenidato de liberación inmediata en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol*. 2004; 38(6): 501-506.
  25. Achenbach TM, Howell C, McConaughy S, Stanger C. Six-year predictors of problems in a national sample (IV): young adult signs of disturbance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998; 37(7): 718-727.
  26. Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD. A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 601-610.
  27. 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.
  28. Mordre M, Groholt B, Kjelsberg E, et al. The impact of ADHD and conduct disorder in childhood on adult delinquency. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 57-66.
  29. Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther*. 2008; 30(5): 942-957.
  30. Wilens TE, Biederman J, Brown S, et al. Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children and school age youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(3): 262-268.
  31. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics*. 2001; 127: 462-470.
  32. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 Supl 7: 50-58.
  33. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45(11): 1.284-1.293.
  34. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 1.073-1.086.
  35. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*. 2001; 165(11): 1.475-1.488.
  36. Badia X. La satisfacción con el tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(3): 98-99.
  37. Mulas F, Mattos L, Hernández-Muela S, Gandía R. Actualización terapéutica en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: metilfenidato de liberación prolongada. *Rev Neurol*. 2005; 40 Supl 1: 49-55.
  38. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol*. 2006; 13(1): 50-62.
  39. Hoare P, Remschmidt H, Medori R, et al. 12-month efficacy and safety of OROS MPH in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder switched from MPH. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 14(6): 305-309.
  40. Wender PH, Reimherr FW, Marchant BK, Sanford ME, Czajkowski LA, Tomb DA. A one year trial of methylphenidate in the treatment of ADHD. *J Atten Disord*. 2011; 15(1): 36-45.
  41. Maayan L, Paykina MA, Fried J, Strauss T, Gugga S, Greenhill L. The open-label treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in 4- and 5-year old children with beaded methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009; 19(2): 147-153.
  42. Merkel RL. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder (II). *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(6): 917-935.
  43. Wigal T, Greenhill L, Chuang S, McCough J, Vitiello B, Skrobala A, et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45(11): 1.294-1.303.
  44. Merkel RL, Kuchibhatla A. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder (I). *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(6): 655-668.
  45. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011; 128: 1.007-1.002.