

Primer Consenso Argentino sobre el manejo del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en la adultez. Primera parte: introducción, metodología de trabajo y generalidades

First Argentine Consensus on the Management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adulthood. Section I: Introduction, Work Methodology, and General Considerations

Andrea Abadi¹, Marcelo Cetkovich-Bakmas², Hernán Klijnjan³, Norma Echavarría⁴, Alicia Lischinsky⁵, Pablo López⁶, Claudio Michanie⁷, Tomás Maresca⁸, Carolina Remedi⁹, Osvaldo Rovere¹⁰, Fernando Torrente¹¹, Marcela Waisman Campos¹², Gerardo Maraval¹³, Teresa Torralva¹⁴, Diego Canseco¹⁵, Amalia Dellamea¹⁶, Andrea López Mato¹⁷, Gustavo Vazquez¹⁸, Alejo Corrales¹⁹

RECIBIDO 1/9/2024 - ACEPTADO 15/10/2024

¹Psiquiatra Infanto-Juvenil. Directora del Departamento Infanto-Juvenil y Docente, Universidad Favaloro.

²Vice Presidente AAP. Director Médico de INECO. Profesor del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad Favaloro. <https://orcid.org/0000-0001-6822-1406>

³Presidente de la Asociación de Psiquiatría de Rosario. Cátedra de Psiquiatría de Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

⁴Presidente Capítulo TDAH (AAP). Miembro de la Federación Mundial de TDAH. <https://orcid.org/0009-0006-3655-3434>

⁵Directora del Depto. de Salud Mental y Psiquiatría. FCM. Universidad Favaloro. Directora Diplomatura en TDAH en la adultez, Universidad Favaloro. <https://orcid.org/0000-0002-2610-3492>

⁶Secretario Académico de la Facultad de Ciencias Humanas y de la Conducta, Universidad Favaloro. Director de la Carrera de Psicología, Universidad Favaloro. Director Académico de INECO. Coordinador de Centro Cochrane Afiliado-Fundación INECO. Docente de la Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-7368-2220>

⁷Psiquiatra Infanto-Juvenil. Jefe de Sección Infanto-Juvenil del Departamento de Psiquiatría de CEMIC. Buenos Aires, Argentina.

⁸Presidente de AAPB, Argentina.

⁹Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

¹⁰Miembro Capítulo TDAH (AAP).

¹¹Director de Psicoterapia del Grupo INECO. Decano, Facultad de Ciencias Humanas y de la Conducta, Universidad Favaloro. Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro). <https://orcid.org/0000-0001-7470-6979>

¹²Psiquiatra. Neuróloga Cognitiva. Magister en Neuropsicofarmacología. Directora del Centro Neomed. Docente titular, Maestría de Neuropsicofarmacología, Universidad Favaloro y de Maestría de adicciones, USAL. <https://orcid.org/0000-0003-2728-7876>

¹³Asociación de Psiquiatría de Rosario.

¹⁴Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), Instituto de Neurología Cognitiva, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

¹⁵Farmacéutico. Especialista en Biotecnología Bioquímico-Farmacéutica y Divulgador Científico por la Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB), Universidad de Buenos Aires (UBA).

¹⁶Directora y profesora de los cursos de Redacción de Materiales Científicos y de Divulgación Científica, de la Secretaría de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Posgraduada en el Programa de Divulgación Científica (CONICET-UBA). Magister en Educación Social y Animación sociocultural (Universidad de Sevilla).

¹⁷Instituto de Psiquiatría Biológica Integral IPBI. Buenos Aires, Argentina.

¹⁸Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá. <https://orcid.org/0000-0002-2918-3336>

¹⁹Magister en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-5224-5267>

Autor correspondiente

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Institución donde se realizó el estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).



Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) ha sido tradicionalmente concebido como una condición privativa de la infancia. Sin embargo, una creciente evidencia sugiere que el TDAH persiste en la vida adulta, manifestándose de diversas maneras. A pesar de su prevalencia y de las significativas consecuencias en la vida cotidiana, el TDAH en adultos ha sido considerablemente subestimado y subdiagnosticado, lo que resulta en una carga sustancial tanto para los individuos afectados como para su entorno familiar y social.

Esta revisión exhaustiva se propone explorar la complejidad del TDAH en la adultez y aborda su etiología, definición y presentación clínica, los factores de riesgo, las comorbilidades más frecuentes, los métodos de evaluación y los aspectos neuropsicológicos, así como los enfoques farmacoterapéuticos y los no farmacoterapéuticos para su tratamiento. Además, se examinan las implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento, destacando la importancia de una comprensión integral de esta condición.

A través de este documento, la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB) aspira no solo a recopilar y analizar la evidencia sobre el TDAH en adultos, sino también a proporcionar una guía útil para los profesionales de la salud que tratan esta patología. Así, el objetivo final de este artículo es contribuir al desarrollo de estrategias efectivas para la evaluación y el manejo del TDAH, y mejorar de este modo la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: detección del TDAH, TDAH adulto, atención, hiperactividad, neurobiología, comorbilidad psiquiátrica, farmacoterapéutica

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) has traditionally been understood as a condition primarily associated with childhood. However, growing evidence indicates that ADHD persists into adulthood, manifesting in various ways. Despite its prevalence and significant impact on daily life, adult ADHD has been considerably underestimated and underdiagnosed, resulting in a substantial burden for affected individuals, as well as their families and social environment. This comprehensive review aims to explore the complexity of ADHD in adulthood by addressing its etiology, definition, clinical presentation, risk factors, common comorbidities, evaluation methods, and neuropsychological aspects, alongside both pharmacotherapeutic and non-pharmacotherapeutic approaches for treatment. Additionally, the implications for diagnosis and treatment are examined, emphasizing the need for a thorough understanding of this condition.

Through this document, the Argentine Association of Biological Psychiatry (Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica, AAPB) not only seeks to compile and analyze the evidence on adult ADHD but also to provide a practical guide for healthcare professionals treating this disorder. The ultimate goal of this article is to contribute to the development of effective strategies for the evaluation and management of ADHD, ultimately improving the quality of life for patients.

Keywords: ADHD screening, adult ADHD, attention, hyperactivity, neurobiology, psychiatric comorbidity, pharmacotherapeutic

1. Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una patología frecuente que afecta a niños, adolescentes y adultos (Caye et al., 2019). Se trata de una enfermedad neuropsiquiátrica asociada con un deterioro sustancial a lo largo de la vida (Leffa et al., 2022). Aunque se estima que la prevalencia en adultos es del 4.4 % en los Estados Unidos, solo una pequeña fracción de pacientes es diagnosticada y recibe el tratamiento apropiado (Castle et al., 2007). En efecto, el TDAH sigue siendo una enfermedad infradiagnosti-

cada, infratratada y a menudo incapacitante para los adultos (Ginsberg et al., 2014).

Los rasgos distintivos del TDAH incluyen la falta de atención, la impulsividad y la hiperactividad. No obstante, también se presentan síntomas emocionales asociados como la impaciencia excesiva, los cambios de humor, la baja autoestima, la sensibilidad al rechazo, el estrés, la ansiedad, la dificultad para superar los contratiempos, la procrastinación, el escaso control emocional y los sentimientos abrumadores (Sapkale et al., 2023). Al igual que los niños con este trastorno,

los adultos con TDAH experimentan síntomas que se relacionan con problemas interpersonales, profesionales y educativos significativos.

Para la evaluación del TDAH en adultos, se recomienda la utilización de una serie de preguntas clave durante la entrevista clínica, escalas de valoración de la conducta, pruebas de validez de los síntomas y pruebas cognitivas que pueden mejorar las prácticas médicas diarias (Marshall et al., 2021).

Es fundamental considerar las comorbilidades psiquiátricas –como el consumo de sustancias, la depresión y la ansiedad– y realizar un diagnóstico diferencial con enfermedades como el trastorno bipolar (TB) y el trastorno límite de la personalidad (TLP) al diagnosticar el TDAH (Banaschewski, 2017).

Actualmente, existen fármacos estimulantes y no estimulantes aprobados para el tratamiento del TDAH en adultos. Los fármacos estimulantes, como el metilfenidato, se encuentran entre los tratamientos de primera línea. Además, se desarrollan y proponen continuamente nuevos principios activos y técnicas psicoterapéuticas para lograr mejores resultados terapéuticos en este grupo de pacientes (Perugi et al., 2019).

Este documento compila toda la evidencia disponible en la actualidad y es el resultado del trabajo y de la discusión de expertos argentinos sobre el TDAH en la población adulta. El propósito esencial de este consenso es, en consecuencia, suministrar una guía clara y fundamentada a los profesionales de la salud en el manejo del TDAH en la adultez, basada en la evidencia científica.

2. Metodología de trabajo

2.1 Selección de los expertos

Para la elaboración de este documento, se siguió la misma metodología empleada en la producción de consensos, guías y artículos de revisión científica anteriores por parte de la AAPB (Corrales et al., 2020; Corrales et al., 2021; Cetkovich-Bakmas et al., 2022; Corrales et al., 2024). El panel de expertos fue seleccionado con base en los siguientes criterios: a) amplia experiencia clínica en el diagnóstico y manejo del TDAH en niños, adultos y/o áreas relacionadas con la patología; y b) antecedentes académicos y de investigación relevantes en el tema en discusión. De entre los profesionales que cumplían estos criterios, se eligió un subgrupo representativo de las principales agrupaciones nacionales de especialistas en psiquiatría, tales como la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP), la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA) y la misma AAPB.

2.2 Enfoque operativo

Entre febrero y junio de 2024, bajo el auspicio de la AAPB y la coordinación del doctor Alejo Corrales, un equipo de expertos revisó exhaustivamente la literatura recientemente publicada sobre el TDAH en adultos. Cada especialista se encargó del análisis de un aspecto particular de la patología, incluyendo la prevalencia y la epidemiología, escalas clínicas, criterios diagnósticos, comorbilidades y abordajes farmacoterapéuticos y no farmacoterapéuticos, entre otros. Tras la revisión bibliográfica, se implementaron dos reuniones virtuales para debatir y profundizar en los temas más controvertidos sobre el abordaje integral del TDAH.

2.3 Formato general del consenso

Este documento representa el primer consenso argentino sobre el manejo del TDAH en adultos, bajo el respaldo de la AAPB, y surge de la necesidad de disponer de una guía específica para el abordaje de esta patología en la adultez. Además, es el resultado del intercambio democrático de opiniones entre tres actores clave: a) el comité de especialistas; b) dos redactores científicos; y c) un coordinador general. En este sentido, la elaboración de este consenso no habría sido posible sin la participación y el compromiso de cada uno de los profesionales convocados.

El documento persigue dos objetivos principales: por un lado, promover conocimientos actualizados y sugerir abordajes terapéuticos para el TDAH en la población adulta; por el otro, proporcionar un instrumento de fácil lectura e implementación para colegas médicos, equipos de salud interdisciplinarios y organismos gubernamentales. La bibliografía que figura al final del documento fue rigurosamente seleccionada y contrastada mediante un proceso estricto de revisión.

Finalmente, para optimizar la comprensión y aplicación del consenso, la información ha sido estratégicamente estructurada en tres ejes principales: a) aspectos generales y etiología del TDAH; b) TDAH en la infancia y adolescencia; y c) TDAH en la adultez.

3. Epidemiología y morbimortalidad del TDAH en el transcurso del ciclo vital

El período desde la niñez hasta la edad adulta temprana implica una mayor susceptibilidad a la expresión de trastornos mentales. Para contextualizar este tema, se utilizarán datos del estudio GBD (*Global Burden of Disease*), el recurso epidemiológico observacional más completo mundialmente hasta la fecha, liderado por el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud

(IHME por sus siglas en inglés). El objetivo de este estudio es ofrecer un mapa de los desafíos de salud que enfrentan las personas en todo el mundo en el siglo XXI. Los datos utilizados para el análisis de trastornos mentales y por uso de sustancias, estratificados por grupo de edad (de 5 a 9 años, de 10 a 14 años, de 15 a 19 años y de 20 a 24 años) y sexo, revelan que los trastornos mentales, del neurodesarrollo y por uso de sustancias constituyen colectivamente la mayor fuente de carga de salud en el marco mundial. El 24.85 % de todos los años vividos con discapacidad (AVD) atribuibles a trastornos mentales se registraron antes de los 25 años (Kieling et al., 2024).

El TDAH, caracterizado por la tríada de hiperactividad, impulsividad y desregulación atencional, se manifiesta dentro de un continuo o espectro dimensional, con una edad de diagnóstico promedio entre los 6 y 12 años, y presenta una prevalencia global de aproximadamente el 5.3 % en la población pediátrica general, con escasas variaciones regionales (Polanczyk, 2014). Dos tercios de los niños diagnosticados continúan presentando síntomas en la adultez, con una prevalencia en esta etapa del 2.5 %, disminuyendo gradualmente al 1 % en etapas más avanzadas (Franke et al., 2018).

Es importante destacar que los síntomas característicos del TDAH se manifiestan mucho antes de la edad promedio de diagnóstico, durante el período preescolar, y que los precursores temperamentales u otros signos pueden aparecer incluso antes, lo que indica una brecha diagnóstica significativa entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico clínico, cuyo punto máximo se sitúa alrededor de los 9.5 años (Solmi et al., 2021).

La relación entre varones y mujeres en la población general es de 2.4:1. No obstante, en la población que acude a consulta, esta relación es de 4:1. En adolescentes, el índice desciende a 2:1 y en adultos es de 1.9:1 (Faraone et al., 2024). Los cambios en estos índices a lo largo de la vida se deben a un diagnóstico más tardío y menos frecuente en mujeres, al aumento de mujeres que buscan atención en la etapa adulta (quienes, a su vez, consultan más que los varones por problemas de salud mental) y a la menor incidencia de hiperactividad en adultos (Hinshaw et al., 2022). Además, existen disparidades en los diagnósticos entre grupos raciales y minorías étnicas. En este contexto, las minorías afrodescendientes y latinas, así como las poblaciones migrantes en Europa, son los grupos menos diagnosticados (Slobodin y Masalha, 2020).

La población afectada presenta procesos evolutivos con desenlaces muy heterogéneos a lo largo del ciclo

vital. La característica distintiva de esta condición es la desregulación en múltiples áreas del desarrollo, incluyendo el control de la atención (por ejemplo, mantener o cambiar la atención), la excitabilidad (por ejemplo, alerta e iniciación), el funcionamiento ejecutivo (por ejemplo, inhibición de conductas, memoria de trabajo, planificación y organización) y la regulación de las emociones (por ejemplo, regulación de estados emocionales internos y expresiones conductuales de las emociones) (Faraone et al., 2019). Lo mencionado anteriormente tiene un impacto profundo en los individuos, en sus familias y en la comunidad a lo largo de sus vidas.

El TDAH se asocia con un claro deterioro a largo plazo y a menudo anticipa la aparición de otras formas de psicopatología. Con frecuencia, coexiste con otras condiciones comórbidas, por lo que la mayoría de los niños con TDAH presentan al menos un diagnóstico adicional de salud mental o del neurodesarrollo (Cuffe, 2020). El TDAH se manifiesta de manera temprana entre los trastornos de salud mental, con un inicio seguro en la edad preescolar (Kessler et al., 2014). Presenta una tasa de prevalencia poblacional superior a la de muchos otros trastornos mentales, como la esquizofrenia, la depresión, la ansiedad y el abuso de sustancias, y parece ejercer una influencia causal en las condiciones concurrentes posteriores, ya que entre el 70 % y el 80 % de los sujetos diagnosticados desarrollan al menos una condición comórbida a lo largo de su vida. En otras palabras, la comorbilidad psiquiátrica es la norma y no la excepción. Incluso con tratamientos adecuados, la evolución heterogénea y compleja a largo plazo, junto con la comorbilidad asociada y la baja adherencia terapéutica, incrementa el riesgo de patologías graves "asociadas" en un rango del 50-300 %, así como una respuesta terapéutica deficiente y muerte prematura (Nigg et al., 2020).

Se ha adquirido un mayor conocimiento sobre la comorbilidad médica psiquiátrica relacionada con la coexistencia de trastornos de la conducta, el trastorno negativista desafiante, el síndrome de Gilles de Tourette, la depresión mayor y los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes. En el caso de los adultos, los metaanálisis realizados en población con TDAH lo asocian con depresión mayor, trastornos de ansiedad, trastornos del espectro bipolar y trastorno por uso de sustancias (Biederman et al., 1991).

No obstante, la comorbilidad médica no psiquiátrica relacionada con condiciones somáticas tiende a pasar más desapercibida en el reconocimiento clínico y en la evaluación acumulativa del riesgo en el TDAH.

La asociación de dermatitis, asma, rinitis, trastornos hípnicos y obesidad en niños y adolescentes (Kit-tel-Schneider et al., 2022), así como de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en adultos, está demostrada. Es importante destacar que la probabilidad de eventos cardiovasculares asociados a trastornos neuropsiquiátricos es el doble de alta en comparación con la población general –como ocurre con la esquizofrenia y los trastornos por uso de sustancias–, siendo aún mayor en el caso del TDAH en comparación con la asociación entre enfermedades cardiovasculares y trastornos como la depresión mayor, la ansiedad o los trastornos relacionados con el estrés (Li et al., 2023).

Debido a la causalidad multifactorial que resulta de la interacción de factores de riesgo personales y ambientales, los cuales influyen en la susceptibilidad a desarrollar esta condición, es fundamental contar con muestras amplias y llevar a cabo estudios internacionales en colaboración con consorcios o consensos. Esto permitiría cuantificar el valor de las alteraciones individuales y contextuales que conducen a la posterior expresión clínica (Hartman, 2023). Se reconoce la presencia de ciertos factores de riesgo, como el género masculino, el estrés materno, el bajo peso al nacer, la edad temprana de inicio del trastorno, el comportamiento agresivo manifiesto y los problemas de salud mental parental. Los análisis longitudinales indican que el género femenino, el estatus migratorio, el incremento de síntomas de ansiedad generalizada, la mayor expresividad del comportamiento agresivo y los problemas de salud mental parental están asociados con un aumento más evidente de los síntomas de TDAH a lo largo del ciclo vital (Wüstner et al., 2019).

Los estudios prospectivos que aporten información sobre las lesiones tempranas en el neurodesarrollo, manifestadas antes de la aparición clínica completa del TDAH (Miller et al., 2023), desde una perspectiva genómica, ambiental y epigenética, podrían mejorar la comprensión de la interacción de causas multidominio. Además, facilitarían la identificación de factores de protección que promuevan un curso evolutivo más favorable, fomentando intervenciones preventivas que reduzcan la incidencia de síntomas perjudiciales del TDAH. También ayudarían a entender la dinámica acumulativa de los factores de riesgo que subyacen en la expresión y evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo.

4. Evolución del concepto del TDAH y de su clasificación en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM)*

El TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes de la infancia (APA, 2013) y con una alta persistencia a lo largo de la vida (Faraone et al., 2003; Faraone et al., 2006).

Aunque la concepción teórica y los criterios diagnósticos de este cuadro han experimentado varias modificaciones a lo largo de los años, los síntomas principales han sido reconocidos desde hace mucho tiempo.

Diversas descripciones de niños con problemas de comportamiento, caracterizados por síntomas hiperquinéticos, datan de mediados del siglo XIX. El primer estudio científico sistemático claro sobre la hiperactividad fue realizado en 1902 por el pediatra George Frederick Still, quien atribuyó los problemas de comportamiento observados a un "defecto de control moral de la conducta" (Still, 2006). También a principios del siglo XX, los síntomas de impulsividad e hiperactividad fueron atribuidos a disfunciones cerebrales. Observaciones de individuos con lesiones en el lóbulo frontal revelaron que estas afecciones resultaban en déficits extensos de "funciones ejecutivas": los pacientes tenían una tendencia a ceder ante sus impulsos, lo que podría generar grandes dificultades para resolver problemas cotidianos.

Estas observaciones sugirieron que el TDAH podría ser una forma más leve de daño en las estructuras corticales frontales. Luego de la epidemia de encefalitis, que ocurrió entre 1917 y 1918, algunos de los niños recuperados tuvieron como secuelas problemas de comportamiento y cognitivos similares a los síntomas centrales del TDAH. Estos hallazgos en la primera mitad del siglo XX condujeron a la suposición de que el trastorno por hiperactividad podría ser causado por un daño cerebral orgánico. Así, se introdujeron los conceptos de "daño cerebral mínimo" (DCM) o "inquietud orgánica", y se sugirió que formas más leves de daño cerebral podrían provocar problemas de comportamiento menos graves, tales como el TDAH.

A partir de la década de 1960, las opiniones sobre el TDAH difirieron entre Europa y los Estados Unidos: en Europa, la condición se consideraba rara y relacionada con una lesión cerebral, acompañada de una notable inquietud, mientras que en los Estados Unidos se concebía común y no necesariamente asociada a lesiones cerebrales. Debido a la falta de daño neuroanatómico macroscópicamente visible, el término DCM fue reemplazado por "disfunción cerebral mínima" (Schachar, 1986).

A finales de la década de 1960, el TDAH se incluyó en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-II) de la Asociación Americana de Psiquiatría bajo el nombre de “reacción hiperquinética de la infancia”. En este manual, se definió al TDAH como un trastorno evolutivo benigno, caracterizado por un “exceso de actividad, inquietud y distraibilidad, con poca capacidad de atención, especialmente en niños pequeños, que generalmente disminuye al llegar la adolescencia” (APA, 1968). En los años posteriores al DSM-II, la dificultad para mantener la atención y controlar los impulsos empezó a cobrar relevancia frente a la hiperactividad. Las investigaciones de Virginia Douglas en 1972 (Douglas, 1972) influyeron de manera decisiva en el cambio de denominación del TDAH en el DSM-III (1980), de tal forma que el cuadro pasó a denominarse “trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad” (APA, 1980). No obstante, siete años más tarde, en la versión revisada del DSM-III (es decir, en el DSM-III-R), el concepto de TDA sin hiperactividad fue ignorado, y se propuso una lista de catorce criterios que incluían síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, de los cuales el paciente tenía que reunir un mínimo de ocho, sin distinción entre los tipos de síntomas.

El TDAH fue reconocido por primera vez como una entidad clínica en 1992 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) –más concretamente, en la Clasificación Internacional de Enfermedades o CIE-10– dentro del grupo de trastornos del comportamiento y de las emociones de inicio en la infancia y la adolescencia, específicamente en el subgrupo de trastornos hiperquinéticos. Estos trastornos se caracterizaban por un comportamiento pobremente modulado, falta de atención y persistencia en la realización de tareas y actividades (WHO, 1992).

En la cuarta edición del DSM (DSM-IV), publicada en el año 2000 con datos recopilados hasta 1994, se establecieron tres subtipos de TDAH: a) predominantemente inatento; b) predominantemente hiperactivo-impulsivo; y c) combinado. Además, esta patología se incluyó en el grupo de trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia, específicamente en el grupo de los trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador (APA, 1994).

La edición más reciente del DSM, el DSM-5 (APA, 2013), presenta diversas modificaciones respecto a la versión anterior. Los cambios más destacados en relación al TDAH son: la clasificación del cuadro como un trastorno del neurodesarrollo; la aceptación de su existencia en la edad adulta; el establecimiento de la

edad de inicio antes de los 12 años (anteriormente se consideraba antes de los 7); el requerimiento de 5 síntomas (en lugar de 6) para mayores de 17 años; y la eliminación del trastorno del espectro autista (TEA) como criterio de exclusión para el diagnóstico. Además, se clasifica al TDAH en las siguientes presentaciones: a) combinado; b) con predominio del déficit de atención; y c) con predominio hiperactivo-impulsivo. En la última revisión de la CIE (esto es, la CIE-11) (WHO, 2022), los criterios de diagnóstico del TDAH se asemejan a los del DSM-5 (Kooij et al., 2019).

Existe una marcada diferencia entre la preponderancia en varones respecto de niñas en la población consultante, que va de 3:1 a 16:1 (Nøvik et al., 2006), y la relación entre varones y niñas en los estudios poblacionales, que arrojan proporciones no mayores que 3:1 (Willcutt, 2012). Esto se debe, en parte, a que los síntomas de hiperactividad e impulsividad suelen ser más intensos en varones y tienen más comorbilidad con agresión y trastornos de conducta (Gaub y Carlson, 1997), por lo que son más frecuentemente derivados a consulta. Esto lleva a que muchas niñas con el trastorno no sean identificadas y, por ende, no reciban el tratamiento adecuado, lo que dificulta su evolución (Gershon et al., 2002). Por otro lado, es importante mencionar que las diferencias en la relación entre varones y mujeres prácticamente desaparecen en muestras de adultos (Cortese et al., 2016; De Zwaan et al., 2012; Faraone et al., 2021; Young et al., 2020).

5. Aspectos generales sobre el diagnóstico del TDHA

El TDAH solo puede ser diagnosticado por un médico psiquiatra, neurólogo o psicólogo, con entrenamiento en la evaluación clínica de este trastorno, que pueda entrevistar a los padres, al cuidador y/o al paciente para documentar los criterios del cuadro (APA, 2013; WHO, 2018). Además, no puede ser diagnosticado solamente mediante escalas de síntomas, evaluaciones neuropsicológicas, pruebas de laboratorio o métodos de imágenes cerebrales.

Diferentes asociaciones profesionales, tales como el Colegio Real de Psiquiatría y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido, la Alianza Canadiense de Recursos para el TDAH, el Instituto de Salud de los Estados Unidos, la Asociación Americana de Pediatría y la Red Europea de TDAH en Adultos han publicado lineamientos para el diagnóstico del TDAH (NCCMH, 2018; NIHCE, 2018; CADDRA, 2020; Pliszka, 2007; Wolraich et al., 2019; Kooij et al., 2010).

5.1 Screening

El clínico debería indagar el TDAH en todas las evaluaciones de salud mental, independientemente de la naturaleza de la queja principal, preguntando específicamente acerca de los dominios primordiales sintomáticos del cuadro (desatención, impulsividad e hiperactividad). Las escalas de evaluación o cuestionarios específicos que contengan los síntomas del TDAH también pueden incluirse en los materiales de registro clínico para que los completen los padres antes de las visitas o en la sala de espera antes de la evaluación (Michanie et al., 2007). Si el padre o la madre informan que el paciente sufre de algún síntoma del TDAH que cause deterioro (o si el paciente obtiene puntuaciones en el rango clínico para los síntomas del trastorno en una escala de evaluación), entonces está indicada una evaluación completa del TDAH.

5.2 Evaluación

La evaluación para el TDAH del preescolar, niño o adolescente debería consistir en entrevistas clínicas con los padres y el paciente, la obtención de información sobre el funcionamiento escolar, la evaluación de trastornos psiquiátricos comórbidos y la revisión de los antecedentes médicos, sociales y familiares.

El clínico debería realizar una entrevista detallada con los padres acerca de cada uno de los dieciocho síntomas del TDAH enumerados en el DSM-5. Para cada síntoma, el profesional de la salud debería determinar su presencia, su duración, la gravedad y la frecuencia, así como su edad de inicio. El paciente debe tener el número requerido de síntomas (al menos seis de nueve del grupo de desatención y/o al menos seis de nueve de los criterios de hiperactividad/impulsividad), un curso crónico (los síntomas no deben remitir durante semanas o meses), y el inicio de los síntomas anterior a los 12 años. Después de evaluar todos los síntomas, el clínico deberá determinar qué áreas se encuentran afectadas. Debido a que la mayoría de los pacientes con TDAH tienen problemas de rendimiento escolar, es importante hacer preguntas específicas sobre este aspecto, evaluando el progreso académico, el funcionamiento intelectual del paciente y la presencia de síntomas de trastornos del aprendizaje.

El grado de afectación debe distinguirse de la presencia de síntomas. Por ejemplo, los del TDAH de un paciente pueden ser observables solo en la escuela, pero no en su casa; sin embargo, si el paciente debe pasar una cantidad excesiva de tiempo completando tareas escolares que no acabó en clase, entonces el deterioro está presente en los dos ámbitos. El DSM-IV

establece que para cumplir con los criterios del trastorno es necesario que exista un deterioro significativo en al menos dos áreas funcionales (hogar, escuela o trabajo). Sin embargo, el consenso clínico sugiere que un deterioro grave en una sola de estas áreas puede ser suficiente para justificar el inicio del tratamiento. Después de revisar los síntomas del TDAH, el clínico debería averiguar sobre otros trastornos psiquiátricos comunes de la infancia. Se debe explorar si el paciente tiene síntomas de trastornos de conducta, depresión (y signos neurovegetativos asociados), manía, trastornos de ansiedad, trastornos por tics, abuso de sustancias, psicosis o evidencias de un trastorno del aprendizaje.

Los padres deberían completar escalas de comportamiento estandarizadas que tienen valores normativos bien establecidos para niños de una amplia gama de edades y géneros (Grañana et al., 2011; Becker et al., 2012; Morales-Hidalgo et al., 2017). Estas escalas no solo proporcionan una medida de los comportamientos en el marco del TDAH sino que también exploran otros síntomas psiquiátricos que podrían ser comórbidos o que pueden sugerir un diagnóstico psiquiátrico alternativo. Es importante señalar que estas escalas no son herramientas de diagnóstico definitivo para el TDAH. Sin embargo, los puntajes de inatención, hiperactividad e impulsividad reportados por los padres o maestros que se sitúan en el percentil superior para la edad y el género del paciente deben ser evaluados con detenimiento.

Es recomendable que el clínico obtenga una escala de evaluación similar a la proporcionada por los maestros del paciente. Si esto no es posible, se deben revisar otros materiales escolares, como ejemplos de trabajos en clase o informes de calificaciones.

Es fundamental evaluar tanto la historia como el funcionamiento familiar, dado que el TDAH es altamente heredable. En consecuencia, es probable que se observe una alta prevalencia del trastorno entre los padres y hermanos del paciente (Sprich et al., 2000). La historia familiar de otros trastornos mentales relevantes (afectivos, de ansiedad, tics o trastorno de conducta) es útil para determinar la naturaleza de un trastorno comórbido. Es importante analizar detalladamente las características del funcionamiento familiar, ya que los pacientes con TDAH tienden a desenvolverse mejor en entornos estructurados. Así, un ambiente familiar caótico o inconsistente puede agravar sus dificultades. Además, es crucial recopilar información sobre cualquier trauma físico o psicológico que el paciente haya experimentado, incluyendo

antecedentes de múltiples visitas a la sala de emergencias, así como cualquier estresor psicosocial presente.

El clínico debe recabar información detallada sobre la historia perinatal, hitos del desarrollo, historia médica y antecedentes de salud mental del paciente, incluyendo cualquier tratamiento psiquiátrico previo. Los retrasos en alcanzar hitos del desarrollo, ya sean motores, del lenguaje o sociales, pueden sugerir la presencia de trastornos del lenguaje, discapacidad intelectual o trastornos del desarrollo generalizados. Evaluar el desarrollo es especialmente crucial en niños en edad preescolar, ya que muchos de estos trastornos están estrechamente relacionados con dificultades de atención e hiperactividad.

A continuación, el clínico debe entrevistar al niño o adolescente. En el caso de niños en edad preescolar o en los primeros años de escolarización (es decir, entre cinco y ocho años), esta entrevista puede realizarse en presencia de los padres. Sin embargo, los niños mayores y los adolescentes deben ser entrevistados por separado, ya que podrían no mencionar temas importantes, como depresión, ideación o intentos de suicidio, o el consumo de alcohol o drogas, si están en compañía de sus progenitores. Es importante que el clínico esté preparado para realizar una entrevista separada incluso con niños más pequeños si se sospecha riesgo de abuso o si existe evidencia de disfunción familiar significativa.

El objetivo principal de la entrevista con el niño o adolescente no es confirmar o descartar el diagnóstico de TDAH, ya que los niños pequeños suelen no ser conscientes de sus síntomas, mientras que los niños mayores y adolescentes, aunque conscientes, pueden minimizar su importancia. En cambio, la entrevista permite al clínico detectar signos o síntomas que no coincidan con el TDAH o que sugieran la presencia de otros trastornos psiquiátricos graves. Durante la entrevista, el profesional debe realizar un examen del estado mental para evaluar aspectos como la apariencia, el nivel de conciencia, el estado de ánimo, el afecto y los procesos de pensamiento. A lo largo de la conversación, el clínico podrá formarse una idea de si el vocabulario, los procesos y el contenido de pensamiento del paciente son adecuados para su edad.

5.3 Antecedentes médicos

Si la historia médica del paciente es normal, no se justifican pruebas de laboratorio o neurológicas adicionales. Las condiciones médicas que pueden imitar el TDAH son escasas, y la mayoría de los pacientes con esta patología tienen antecedentes médicos nor-

males. Sin embargo, en casos de lesión cerebral grave, es posible que los niños desarrollen síntomas similares al TDAH.

El hipertiroidismo, que puede manifestarse con hiperactividad y agitación, rara vez se presenta únicamente con síntomas de TDAH. Por lo general, se acompaña de otros signos clínicos relacionados con niveles elevados de hormonas tiroideas (T3 y T4). La evaluación de estas hormonas, junto con la hormona estimulante de la tiroides (TSH), solo está indicada si, además del aumento en la actividad, existen otros síntomas sugestivos de hipertiroidismo.

Es crucial investigar posibles alteraciones del sueño, ya que entre el 20 % y el 30 % de los niños con TDAH también presentan apnea obstructiva del sueño. En estos casos, los síntomas de TDAH tienden a mejorar una vez que se trata el trastorno del sueño (Youssef et al., 2011; Sedky et al., 2014).

La exposición al plomo, ya sea durante el desarrollo prenatal o en la infancia, está asociada a varios problemas neurocognitivos, incluido el TDAH (Lidsky y Schneider, 2003). Si el paciente ha vivido en un entorno urbano antiguo, donde la exposición al plomo en pinturas o tuberías es probable, debe considerarse la medición de los niveles de plomo en sangre.

Los niños con síndrome alcohólico fetal o aquellos expuestos in utero a otros agentes tóxicos tienen una mayor incidencia de TDAH en comparación con la población general (O'Malley y Nanson, 2002). Sin embargo, a menos que exista una fuerte evidencia en la historia médica del paciente, no se recomienda la realización de estudios neurológicos como electroencefalograma (EEG), resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía computarizada de emisión de fotones simples (SPECT por sus siglas en inglés) o tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) para evaluar el TDAH.

5.4 Evaluaciones neuropsicológicas

Las pruebas psicopedagógicas y neuropsicológicas no son imprescindibles para diagnosticar el TDAH, pero se recomiendan si la historia clínica del paciente sugiere una baja capacidad cognitiva general o un rendimiento inferior en lectoescritura o matemáticas en comparación con su capacidad intelectual.

Es común que algunos pacientes con TDAH obtengan puntuaciones bajas en pruebas estandarizadas de rendimiento académico (Tannock, 2002). El clínico debe evaluar si el deterioro académico es consecuencia del TDAH, si coexisten TDAH y un trastorno del aprendizaje, o si el paciente tiene solo un trastorno del

aprendizaje y la inatención es secundaria a este. Si los informes de padres y maestros indican que el paciente cumple (o incluso supera) las expectativas académicas bajo supervisión individualizada, es menos probable que se trate de un trastorno formal del aprendizaje.

En algunos casos, los pacientes pueden participar en actividades de ocio que requieren habilidades de lectura, como leer novelas, pero evitarán leer libros escolares para preparar exámenes. En estos escenarios, es adecuado tratar primero el TDAH y luego observar si los problemas académicos se resuelven al mejorar la atención del paciente. Si no se observa mejoría en el rendimiento académico a pesar del tratamiento exitoso del TDAH, sería prudente realizar pruebas psicológicas adicionales para detectar trastornos del aprendizaje.

Asimismo, algunos pacientes pueden presentar síntomas que no son explicables por el TDAH, como déficits en el lenguaje expresivo y receptivo, procesamiento fonológico deficiente, coordinación motora inadecuada o dificultades para comprender conceptos matemáticos. En estos casos, será necesario realizar evaluaciones neuropsicológicas o psicopedagógicas para identificar un posible trastorno específico del aprendizaje.

En la mayoría de los casos, los trastornos del aprendizaje son comórbidos con el TDAH. Por lo tanto, se recomienda tratar primero el TDAH de manera óptima antes de realizar evaluaciones adicionales. Los pacientes con trastornos del aprendizaje suelen mostrar inatención solo en las áreas de su discapacidad. Por ejemplo, un paciente con un trastorno de la lectura puede tener dificultades para concentrarse al leer, pero no en otras áreas académicas. Además, los pacientes que solo presentan trastornos del aprendizaje no muestran impulsividad o hiperactividad.

Los niños y adolescentes con trastornos del aprendizaje pueden desarrollar comportamientos oposicionistas ante las tareas escolares. Sin embargo, si la evaluación revela que no cumplen con los criterios completos para el TDAH y, si el comportamiento oposicionista se asocia principalmente con las exigencias académicas, es probable que el problema principal sea un trastorno del aprendizaje.

Las pruebas psicológicas en pacientes con TDAH deberían incluir una evaluación estandarizada de la capacidad intelectual (CI) para determinar si una baja capacidad cognitiva general contribuye al deterioro académico. Las pruebas neuropsicológicas, las evaluaciones del lenguaje y del habla, así como las pruebas computarizadas de atención o control inhibitorio, no son necesarias de forma rutinaria en la evaluación del

TDAH, pero pueden estar indicadas según los hallazgos que se obtengan.

5.5 Comorbilidad

Debido a la alta comorbilidad del TDAH (Biederman et al., 1991; Michanie et al., 1993), es esencial que el clínico evalúe la posible presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos en los pacientes. Es crucial identificar si el trastorno comórbido es la afección primaria y si los síntomas de falta de atención, hiperactividad o impulsividad son una consecuencia directa de este. Además, el clínico debe determinar si existe un trastorno psiquiátrico comórbido que coexista con el TDAH, o si los síntomas presentes no cumplen con los criterios de un trastorno separado, siendo manifestaciones secundarias derivadas del TDAH. Por ejemplo, es común que los pacientes con TDAH desarrollen disforia o baja autoestima debido a las frustraciones asociadas con el trastorno. En estos casos, la disforia está directamente relacionada con los síntomas del TDAH, sin presentar una depresión generalizada, signos neurovegetativos o ideación suicida. Si la disforia es secundaria al TDAH, debería responder favorablemente al tratamiento dirigido a este último.

La mayoría de los casos de trastorno depresivo se inician varios años después del diagnóstico de TDAH (Spencer et al., 1999), mientras que los trastornos de ansiedad suelen aparecer de manera más temprana y simultánea al TDAH (Kovacs y Devlin, 1998). Por otro lado, debe considerarse un diagnóstico de manía en pacientes con TDAH que presenten cambios inexplicables en el estado de ánimo, excitación o irritabilidad severa, trastornos del pensamiento (como grandiosidad o fuga de ideas), arrebatos agresivos intensos y prolongados, disminución de la necesidad de sueño, o niveles inapropiados de interés sexual para su edad (Wozniak et al., 2004). No debe diagnosticarse manía solo en función de la severidad de los síntomas del TDAH o del comportamiento agresivo en ausencia de los signos anteriormente mencionados.

Los adolescentes mayores con TDAH también deben ser evaluados por trastornos relacionados con el uso de sustancias, ya que presentan un mayor riesgo de abuso de tabaco, alcohol y drogas en comparación con aquellos sin TDAH (Wilens et al., 1997).

Frecuentemente, los síntomas de distraibilidad o impulsividad en los pacientes con TDAH pueden ser malinterpretados como comportamientos oposicionistas por parte de padres o maestros. Además, la labilidad emocional leve y la tendencia a reaccionar de manera exagerada (como gritar, llorar fácilmente o exhibir

un temperamento explosivo) son también manifestaciones comunes en el TDAH (Nigg, 2022). Es importante señalar que estos síntomas asociados generalmente no alcanzan el nivel de un trastorno psiquiátrico por sí mismos, ya que están temporalmente relacionados con el inicio del TDAH y tienden a desaparecer cuando el trastorno es tratado de manera efectiva.

6. Genética del TDAH

6.1 Genética epidemiológica del TDAH

El TDAH es un trastorno complejo y heterogéneo cuya etiología no se comprende completamente. A pesar de la evidencia que indica que los factores ambientales desempeñan un papel crucial en su desarrollo, los estudios de genética epidemiológica clásica sostienen una fuerte contribución hereditaria en este trastorno (Bonvicini et al., 2016).

La investigación genética sobre el TDAH comenzó al constatar que la hiperactividad tiende a agruparse en familias (Cantwell, 1972). Los estudios familiares y de gemelos sobre el TDAH infantil han demostrado una alta heredabilidad, estimada en torno al 70-80 %. Además, se observó que la heredabilidad es similar en varones y mujeres, tanto para los componentes inatento como hiperactivo-impulsivo del TDAH (Faraone et al., 2019).

Los estudios familiares han revelado una agrupación del TDAH no solo intra sino también intergeneracional. Así, se han observado mayores tasas de TDAH entre los padres y hermanos de niños con TDAH (Faraone et al., 1991). Al mismo tiempo, se ha informado un aumento significativo del riesgo de padecer TDAH (57 %) entre los hijos de adultos con esta patología. Comparado con el riesgo de TDAH entre los hermanos de niños diagnosticados (15 %), se descubrió que los hermanos de adultos con TDAH tienen un riesgo mucho mayor de padecerlo (41 %) (Biederman et al., 1991). Un estudio en adolescencia reportó que la prevalencia del trastorno era significativamente superior entre los padres y hermanos de niños con TDAH persistente, en comparación con los familiares de niños cuyo TDAH remitía (Biederman et al., 1996). En conjunto, estos estudios indican que el riesgo de padecer TDAH es mayor entre los familiares de primer grado de niños cuyo TDAH persiste en la adolescencia y la adultez, en comparación con los familiares de niños cuyo TDAH remite antes de la adultez (Faraone et al., 2000).

También se ha identificado un fuerte componente genético en los síntomas extremos y subumbrales del TDAH. Recientemente, se ha comprobado que

la conectividad cerebral en familias afectadas por el TDAH tiene componentes hereditarios asociados con este trastorno (Sundre et al., 2017).

La heredabilidad es una medida estadística que describe la proporción de variación en un rasgo dentro de una población atribuible a diferencias genéticas entre los individuos. Inicialmente, se estimaba que la heredabilidad del TDAH en la adultez era sustancialmente baja (aproximadamente entre el 30 % y el 50 %), a pesar de la evidencia que sugería un importante componente genético en su etiología. Estos bajos porcentajes podrían explicarse por los efectos del evaluador, ya que la concordancia en gemelos era medida por diferentes evaluadores: en la infancia, los evaluadores eran los padres o profesores, mientras que en la adultez, la concordancia se basaba en autoevaluaciones. Al abordar los efectos del evaluador mediante enfoques de informantes cruzados (es decir, autorreportes y reportes de los padres), la heredabilidad del TDAH en adultos parece ser comparable a la heredabilidad del TDAH en la infancia. En otras palabras, utilizando múltiples fuentes de información, la heredabilidad del TDAH en la adultez es muy similar a la del TDAH infantil diagnosticado clínicamente (Franke et al., 2012).

Los estudios de gemelos muestran que los factores de riesgo genéticos (tanto estables como dinámicos) influyen en el TDAH a lo largo del desarrollo, desde la infancia hasta los primeros años de la adultez (Larsen et al., 2004; Chang et al., 2013; Kuntsi, 2005). Estos hallazgos explican la estructura evolutiva de los factores genéticos de riesgo para el TDAH, y evidencian procesos tanto estables como dinámicos. El componente estable del riesgo genético sugiere que el TDAH persistente y su forma pediátrica están genéticamente relacionados, mientras que el componente dinámico propone que el conjunto de variantes genéticas que explican la aparición del TDAH difiere de las que sustentan su persistencia o remisión (Franke et al., 2010).

6.2 Genética molecular del TDAH

Los estudios de ligamiento son una técnica esencial en genética para mapear la ubicación de genes en los cromosomas, y aprovechan la tendencia de ciertos genes a heredarse juntos debido a su proximidad física. Estos estudios utilizan marcadores genéticos conocidos como “microsatélites”, que se encuentran dispersos a lo largo de los cromosomas, son fácilmente detectables y sirven como puntos de referencia en el análisis. De esta manera, se recopila información sobre la distribución de estos marcadores y el fenotipo de interés en familias o poblaciones. Zhou et al. (2008) encon-

traron señales sugestivas de ligamiento en el cromosoma 16. Por otro lado, usando estudios de ligamiento intergeneracional en poblaciones aisladas en familias colombianas, Arcos-Burgos et al. (2010) reportaron evidencia de ligamiento en las regiones cromosómicas 5q33.3, 8q11.23 y 17p11. Además, identificaron el ligamiento en 4q13.2, una región cercana al gen de la latrofilina 3 (LPHN3 por sus siglas en inglés).

Basándose inicialmente en genes candidatos identificados a partir de modelos animales o del conocimiento de dianas farmacológicas, la mayoría de los estudios de asociación examinaron variantes en genes dopaminérgicos y serotoninérgicos. Los estudios se enfocaron predominantemente en el transportador de dopamina SLC6A3 (DAT1 por sus siglas en inglés) y el receptor de dopamina D4 (DRD4 por sus siglas en inglés). Un total de diez estudios evaluaron el número de repeticiones en tándem (VNTR por sus siglas en inglés) de 40 pares de bases en la región 3' no traducida (3' UTR por sus siglas en inglés) y otro VNTR de 30 pares de bases en el intrón 8. Tres de los diez estudios mostraron asociación con el TDAH infantil, pero no con el TDAH en adultos. Sin embargo, un metaanálisis realizado por Franke et al. (2010) reportó una asociación sugestiva de esta variante con el TDAH tanto en niños como en adultos persistentes. Los estudios que evaluaron el VNTR de 7 repeticiones en el exón 3 del gen DRD4 advirtieron que los niños portadores de esta variante tienen más probabilidades de desarrollar TDAH persistente. Aunque los reportes de asociación del gen DRD4 son de gran valor para el TDAH infantil, su rol en el TDAH en adultos debe ser profundizado (Franke y Biederman et al., 2010; Franke et al., 2012).

Además de los genes diana mencionados, otros genes relacionados con el TDAH, tales como el polimorfismo SLC6A2 del transportador de noradrenalina (NET por sus siglas en inglés) (Sigurdardottir et al., 2016), el polimorfismo 5HTTLPR del transportador de serotonina (SERT por sus siglas en inglés) (Grevet et al., 2007) y el polimorfismo Val66Met del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) (Mei et al., 2022), no han mostrado asociación consistente con el TDAH.

Estudios recientes han indicado que algunos nuevos genes podrían estar relacionados con el TDAH en adultos. Sin embargo, estos hallazgos necesitan replicación independiente. De particular interés es la latrofilina 3 o LPHN3, que ha mostrado evidencia significativa de ligamiento en la región cromosómica

4q13.2. La función de este gen, que codifica para un receptor acoplado a proteína G, aún no se comprende completamente (Martínez et al., 2011). Además, se ha encontrado que el gen de la proteína 2 asociada al inhibidor de la angiogénesis específica del cerebro 1 (BAIAP2 por sus siglas en inglés), vinculado con la lateralización cerebral durante el desarrollo, está relacionado con el TDAH. Este hallazgo podría apuntar a vías etiológicas no implicadas en la señalización de neurotransmisores (Ribasés et al., 2009). Además, el gen del ritmo circadiano CLOCK podría ser de interés, ya que un ritmo circadiano desregulado es un hallazgo consistente tanto en el TDAH infantil como en el de adultos (Van Veen et al., 2010). Finalmente, el gen de la óxido nítrico sintetasa 1 (NOS1 por sus siglas en inglés), asociado con el TDAH, debería considerarse en futuros estudios debido a la evidencia de su participación en el trastorno (Franke et al., 2009).

En los últimos años, se han implementado estudios de asociación de genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés) para identificar variantes genéticas, como los polimorfismos de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés) y las variaciones en el número de copias (CNV por sus siglas en inglés), sin depender de hipótesis basadas en tratamientos farmacológicos o modelos animales. Dos estudios destacados han sido publicados en este ámbito. El primero, llevado a cabo por Demontis et al. (2019) con 20.183 casos de TDAH y 35.191 controles, identificó doce señales significativas en los GWAS ($p \leq 5 \times 10^{-8}$), aportando nueva información sobre la biología subyacente del TDAH. Más recientemente, el mismo autor realizó un segundo estudio con 38.691 individuos con TDAH y 186.843 controles, en el cual se identificaron 27 loci relevantes en todo el genoma, destacando variantes de riesgo asociadas con la expresión de genes, particularmente en el desarrollo temprano del cerebro (Demontis et al., 2023).

En relación a las CNV, se han identificado asociaciones importantes entre el TDAH y varios genes asignados a estas (Hawi et al., 2015). En total, se detectaron CNV en 21 de los 146 genes candidatos considerados, ocho de los cuales se encontraron solo en casos de TDAH (ARNTL2, BHLHB2, CPLX3, CRIPT, HTR1B, PLCB4, PPP3CC y SSTR5), seis exclusivamente en controles (CNTN6, COMT, DISC1, DLG2, IMMP2L y NIPA1) y siete en ambos grupos (CNTN5, DGCR6, DRD5, NGF, NRXN3, PRODH y RTN4R) (Ramos Quiroga et al., 2014).

7. Neurobiología del TDAH

A lo largo del tiempo, se han propuesto múltiples modelos neurobiológicos para explicar el TDAH. A este respecto, las imágenes estructurales y funcionales han mostrado hallazgos variables que sugieren que las bases neurobiológicas de este trastorno son heterogéneas, lo cual es consistente con la diversidad de síntomas cognitivos y conductuales.

El modelo de hipoactividad de la corteza prefrontal (CPF) es, en líneas generales, aceptado para resumir la neurobiología del TDAH ya que explica razonablemente los síntomas de desatención y desorganización. Sin embargo, el trastorno implica muchos otros dominios sintomáticos que no pueden ser justificados únicamente por una disfunción en la CPF (Alexander y Farrelly, 2018).

Como en otros trastornos neuropsiquiátricos, la neurobiología del TDAH aún no es del todo conocida dada su complejidad y variedad sintomática. En este contexto, una gran cantidad de evidencia sugiere que múltiples neurotransmisores, distintas estructuras del cerebro –tanto corticales como subcorticales– y algunas redes neuronales interconectadas –tanto estructural como funcionalmente– estarían involucradas en la neurobiología del TDAH.

7.1 Neurotransmisores

Sin lugar a dudas, la disfunción de determinados neurotransmisores en regiones específicas del cerebro ha sido una teoría fisiopatológica aceptada a lo largo del tiempo y sustentada por diversos hallazgos. Por ejemplo, el uso de metilfenidato ha demostrado mejorar los síntomas del TDAH, lo que inicialmente implicó el direccionamiento de las investigaciones hacia la dopamina y, posteriormente, hacia la noradrenalina, debido a la acción inhibitoria del metilfenidato sobre la recaptación de estos neurotransmisores a través de sus respectivos transportadores: el transportador de dopamina o DAT y el transportador de noradrenalina o NET. No obstante, otros neurotransmisores como la serotonina, el glutamato, el GABA, la histamina y la acetilcolina también parecen estar involucrados (Buitelaar et al., 2019).

La evidencia adicional que apoya la participación de estos mecanismos bioquímicos proviene de estudios sobre biomarcadores metabólicos. Un ejemplo es un metaanálisis que identificó alteraciones plasmáticas y urinarias de noradrenalina, monoaminoxidasa (MAO), 3-metoxi-4-hidroxifeniletanol (MHPEG), zinc, ferritina y cortisol en pacientes con TDAH (Scassellati et al., 2012).

7.1.1 Dopamina

Este neurotransmisor se produce en neuronas dopaminérgicas ubicadas en la sustancia negra pars compacta y en el área tegmental ventral. Desde estas regiones, se extienden tres vías principales: la nigroestriatal, la mesolímbica y la mesocortical. La disfunción de estos circuitos dopaminérgicos ha sido implicada en el TDAH. Estudios de neuroimágenes que utilizaron tomografía por emisión de positrones (PET) sugieren que, en sujetos con TDAH, el DAT es más activo en comparación con sujetos sanos (Fusar-Poli et al., 2012). Además, otros estudios PET han demostrado una mayor densidad de estos transportadores tanto en niños como en adultos con diagnóstico de TDAH (Soliva, 2011).

En resumen, el DAT es el principal regulador de la actividad dopaminérgica en el cerebro y constituye el blanco farmacoterapéutico de los estimulantes con mayor evidencia para el tratamiento del TDAH.

7.1.2 Noradrenalina

La noradrenalina está íntimamente ligada al sistema dopaminérgico ya que es un producto metabólico de la dopamina y ejerce su acción a través de proyecciones originadas en el locus coeruleus, que inerva amplias áreas de la corteza, el tálamo y el cerebelo (Buitelaar et al., 2019).

La neurotransmisión noradrenérgica regula funciones cognitivas complejas, como la memoria de trabajo, el control inhibitorio, la modulación de la excitación (*arousal*) y la preparación cognitiva para estímulos urgentes (Faraone et al., 2015).

El conocimiento del papel de la noradrenalina en el TDAH se deriva del uso de inhibidores del NET, como el metilfenidato o la atomoxetina, que mejoran los síntomas del trastorno. Asimismo, es importante destacar que la CPF es especialmente sensible a las señales dopaminérgicas y noradrenérgicas; la función de ambas inervaciones influye en las tareas cognitivas y ejecutivas en esta región (Arnsten, 2009).

Numerosos estudios involucran a ambos neurotransmisores en la neurobiología del TDAH, incluso desde una perspectiva genética, aunque la evidencia sobre la implicación exclusiva de la noradrenalina no es concluyente (de la Peña et al., 2018). Probablemente sea necesaria una cantidad óptima de ambos neurotransmisores en la CPF, lo que evitaría tanto el déficit como el exceso (inducido este último por altas dosis de medicamentos), ya que ambos extremos pueden provocar fallas atencionales, de control de impulsos y ejecutivas (Arnsten y Rubia, 2012).

7.2 Estructuras cerebrales

Además de los neurotransmisores y de cambios funcionales, una serie de alteraciones estructurales en el cerebro están vinculadas con el TDAH. Varias áreas de la corteza están implicadas, posiblemente debido a disfunciones en su actividad. Entre estas se encuentran la CPF dorsolateral y la ventromedial: la primera está asociada con la memoria de trabajo, mientras que la segunda está relacionada con la toma de decisiones y la planificación de tareas. También es importante señalar la implicación de la corteza parietal, que es responsable de la orientación de la atención.

Asimismo, están claramente involucradas estructuras subcorticales –como la corteza cingulada anterior– relacionadas con los componentes afectivos y cognitivos de las funciones ejecutivas. También se ven afectados los ganglios basales (esto es, el núcleo accumbens, el núcleo caudado y el putamen), la amígdala y el cerebelo (Faraone et al., 2015).

Diversos estudios de neuroimágenes han encontrado una disminución de la sustancia gris en todas las estructuras relacionadas con el TDAH. Los hallazgos más consistentes incluyen una reducción del volumen de la CPF, el estriado, la corteza cingulada anterior, el cuerpo calloso y el cerebelo (Nakao et al., 2011). Se estima una reducción del 3-5 % del tamaño total del cerebro en pacientes con TDAH, principalmente en la sustancia gris (Greven et al., 2015). Aunque también se han observado disminuciones generalizadas de la sustancia blanca, estos hallazgos han sido menos replicados (van Ewijk et al., 2012).

El adelgazamiento de la corteza cerebral y el retraso en la maduración cortical son otras evidencias neurobiológicas encontradas en el TDAH (Shaw et al., 2013).

7.3 Redes neuronales y circuitos

Por último, en la neurobiología del TDAH también están involucradas distintas redes neurales o circuitos específicos. Aquí se pueden diferenciar tres elementos: a) aquellas redes implicadas en la atención y de funciones ejecutivas (y, por tanto, inherentes al TDAH); b) las redes neuronales que constituyen el modo por defecto (MPD, *default-mode network* o DMN por sus siglas en inglés); y c) los circuitos de recompensa.

La *Tabla 1* que se muestra a continuación alude a las redes vinculadas con la atención y las funciones ejecutivas y cognitivas (Alexander y Farrelly, 2018; Castellanos y Proal, 2012; Faraone, 2018; Faraone et al., 2015; Smith et al., 2019).

Por último, otras redes que integran estos circuitos son la motora, la atencional ventral y la visual.

El MPD posiblemente sea uno de los pilares neurobiológicos del TDAH. A este respecto, el cerebro no siempre está vinculado a una tarea específica; sin embargo, siempre está activo. El MPD se activa precisamente cuando el cerebro no está "enganchado" en una tarea o está en reposo. Este sistema es responsable de estados reflexivos, contemplativos, rumiaciones o de inacción, y se desactiva al momento de involucrarse en una tarea determinada (Castellanos y Proal, 2012).

Como se observa en el *Tabla 1*, el MPD no se asien-

Tabla 1. Redes implicadas en la atención y en funciones ejecutivas

RED	COMPONENTES	FUNCIÓN
Cognitivo ejecutiva	CPF dorsolateral Corteza parietal	Ejecutiva, memoria de trabajo, atención selectiva y sostenida Regulación de la emoción
Córtico límbica	CPF ventrolateral Amígdala Hipotálamo	Regulación de la activación/alerta (<i>arousal</i>)
Córtico-estriatal-talámico-cortical	CPF Ganglios basales Tálamo	Regulación y asignación de información sensorial Inhibición de actos inapropiados Motivación
Modo por defecto	CPF medial Corteza cingulada posterior Corteza parietal Corteza temporal	Planeamiento de acciones futuras Automonitoreo
Atención dorsal	Regiones precentrales y parietales	Dirección a objetivos Procesos de control ejecutivo Reorientación atencional en la atención visual

ta en una única estructura, sino que comprende conexiones entre diversas áreas del cerebro. La disfunción de esta red se evidencia tanto en niños como en adultos con TDAH, donde el individuo presenta un letargo al “switchear” del estado de MPD a una tarea específica, permaneciendo más tiempo en un estado contemplativo. Esto dificulta la atención a tareas concretas y requiere estímulos mayores para enfocarse en ellas (Alexander y Farrelly, 2018). Es importante señalar que lo mencionado anteriormente ha sido demostrado mediante estudios de imágenes funcionales (Castellanos et al., 2008).

Los circuitos de recompensa también serían disfuncionales y esto se evidencia en la sintomatología de los pacientes con TDAH: toman decisiones subóptimas, prefieren recompensas inmediatas a las mediatas y sobrestiman la magnitud de recompensas próximas respecto de las distantes (Sonuga-Barke y Fairchild, 2012; Luman et al., 2010; Faraone et al., 2015). Entre las estructuras involucradas en este circuito se pueden destacar la CPF ventromedial, la corteza orbitofrontal, el estriado ventral, el tálamo, la amígdala y las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y del área tegmental ventral (Faraone et al., 2015).

En gran parte de los estudios de imágenes funcionales (por ejemplo, RMNf) se observa en pacientes con TDAH baja activación del estriado ventral como respuesta a la anticipación a una recompensa en comparación a sujetos sanos (Plichta y Scheres, 2014) y, al mismo tiempo, un incremento en la activación de la CPF dorsolateral y la corteza orbitofrontal (Ortiz et al., 2015).

La hipótesis de alteraciones en los circuitos de recompensa está también sustentada por evidencia en estudios por imágenes PET, las que demuestran cambios en circuitos dopaminérgicos hacia la normoactividad cuando se administra metilfenidato, lo que se correlaciona con la mejoría de los síntomas (Volkow et al., 2012).

Es importante destacar que, en el contexto del TDAH, se está comenzando a reconocer que, a pesar de las diversas alteraciones anatómicas previamente descritas, la enfermedad no parece ser causada exclusivamente por una alteración local o estructural en particular. Más bien, se considera que el TDAH podría ser el resultado de una disfunción tanto de “arriba hacia abajo” (es decir, debido a instrucciones incorrectas desde la corteza), como de “abajo hacia arriba” (es decir, debido a respuestas erróneas de estructuras subcorticales). De igual forma, es probable que sea

una combinación de ambas. Dada la variabilidad sintomática interindividual y la consecuente variabilidad neurobiológica, estas disfunciones de “arriba hacia abajo” pueden diferir en magnitud entre distintos pacientes (Francx et al., 2015).

Adicionalmente, la evidencia sugiere la existencia de diferencias neurobiológicas y fisiológicas entre el TDAH en niños y adultos. Desde este punto de vista, se proponen tres tipos de TDAH: a) el de inicio en la niñez que remite; b) el de inicio en la niñez que persiste en la adultez; y c) el de inicio en la adultez. Algunos estudios plantean la posibilidad de un inicio tardío del TDAH, que se caracterizaría por una presentación sintomatológica más moderada, aunque con la misma carga funcional que los casos persistentes desde la infancia. Si bien estos datos podrían estar sesgados por fallos en el recuerdo de los pacientes, esta es una faceta en estudio que debe ser considerada en el diagnóstico (Chandra et al., 2021).

Por último, es interesante mencionar que, aunque la CPF no es la única estructura involucrada en el TDAH, no cabe duda de que cuando esta madura en el desarrollo hacia la adultez, muchos de los síntomas del TDAH pueden mejorar. Sin embargo, esto no ocurre en todas las ocasiones, y los síntomas persisten en la adultez en un subgrupo de individuos. Este tipo particular de casos podría comprometer estructuras extrafrontales y subcorticales, y estar relacionado con los tipos de trastorno de inicio tardío o aquellos que persisten desde la infancia (Francx et al., 2015).

8. Cuadro clínico del TDAH y su impacto en los pacientes y las familias

8.1 Impacto y variabilidad de los síntomas del TDAH a lo largo del desarrollo

El TDAH se caracteriza por dificultades en la atención, hiperactividad e impulsividad. Estos síntomas pueden variar en intensidad y presentación, y afectar significativamente el rendimiento académico, las relaciones sociales y el funcionamiento diario de los niños que lo padecen, quienes en su mayoría seguirán lidiando con estos síntomas a lo largo de su vida (Cherkasova et al., 2022). A continuación se analizarán los rasgos más sobresalientes.

8.1.1 Dificultad para mantener la atención

A menudo, los niños con TDAH tienen problemas para enfocarse en tareas que demandan concentración prolongada. Pueden distraerse fácilmente por estímulos externos o tener dificultades para filtrar la información relevante de la irrelevante. Con frecuen-

cia pierden objetos, olvidan llevar a cabo actividades o experimentan problemas para seguir instrucciones largas o complejas.

8.1.2 Hiperactividad

La hiperactividad en niños con TDAH se manifiesta como un exceso de actividad motora, especialmente en situaciones en las que se espera que estén tranquilos. Pueden tener dificultades para permanecer sentados en el aula, en la mesa durante las comidas o en situaciones donde se requiere quietud. Suelen estar en constante movimiento, jugando con las manos o los pies o cambiando de actividad rápidamente.

8.1.3 Impulsividad

La impulsividad se refiere a la dificultad para gestionar los impulsos y para esperar a que les toque el turno. Los niños con TDAH pueden interrumpir conversaciones, actuar sin pensar en las consecuencias o tomar decisiones precipitadas. Tienden a ser más propensos a correr riesgos sin evaluar adecuadamente las posibles consecuencias.

8.1.4 Problemas de organización y de manejo del tiempo

Los pacientes escolares con TDAH frecuentemente enfrentan dificultades para organizar sus tareas, sus actividades extracurriculares y sus responsabilidades diarias. Pueden tener un espacio de trabajo desorganizado, extraviar material escolar repetidamente o encontrarse con problemas para seguir una rutina (Brown, 2013). El manejo del tiempo puede ser un problema sustancial (Sibley et al., 2014), ya que suelen presentar dificultades para calcular cuánto les tomará completar una tarea y entregarla puntualmente.

8.1.5 Dificultades en la autorregulación emocional

Los niños con TDAH pueden mostrar respuestas emocionales más intensas y descontroladas en comparación con sus pares. A menudo enfrentan desafíos en la regulación emocional durante situaciones estresantes o conflictivas, lo que se manifiesta en explosiones emocionales y una capacidad reducida para manejar la frustración. Estas características pueden comprometer profundamente sus relaciones interpersonales (van Stralen., 2016).

8.1.6 Bajo rendimiento académico

Las dificultades en la atención, la organización y la autorregulación emocional pueden impactar negativamente en el rendimiento escolar. A menudo, los niños con TDAH tienen dificultades para completar tareas, seguir las instrucciones de los docentes o mantener la atención durante las clases (Barry et al., 2002).

Cuando se evalúa la presencia de TDAH en un adulto, es importante indagar acerca de todas estas dificultades a lo largo de la infancia y la adolescencia. No se debe descartar el TDAH en ausencia de fracaso escolar o de severos problemas de conducta, especialmente en pacientes con predominio de inatención, en mujeres (Biederman et al., 2002) y en personas con alto nivel de inteligencia que han podido compensar sus síntomas (Asherson et al., 2012).

8.2 Impacto y consecuencias del TDAH en la vida diaria

El TDAH se asocia con importantes dificultades que pueden perturbar el día a día de quienes lo padecen. A pesar de que numerosos estudios han vinculado al TDAH con diversos resultados adversos severos, es crucial entender que no todos los pacientes experimentarán estos problemas en la misma medida o intensidad. De hecho, muchos individuos con TDAH logran llevar vidas productivas y satisfactorias, especialmente cuando se benefician de un tratamiento adecuado y temprano. Esto destaca la importancia de un diagnóstico preciso y de intervenciones adaptadas a las necesidades específicas de cada paciente para mejorar su calidad de vida. Se enumerarán a continuación algunas de las principales dificultades documentadas.

8.2.1 Calidad de vida

Un metaanálisis que abarcó siete estudios e involucró a más de 5.000 jóvenes y sus padres reveló notables dificultades en la calidad de vida de los jóvenes con TDAH comparados con sus pares sin el trastorno. Las áreas escolares, emocionales y sociales estaban considerablemente deterioradas. Además, se encontró que la calidad de vida de estos jóvenes empeoraba progresivamente en los ámbitos emocional y escolar a medida que crecían, en comparación con los jóvenes neurotípicos (Lee et al., 2016).

Un metaanálisis que incluyó diecisiete estudios con un total de 647 familias (más de 2.300 participantes) investigó la calidad de vida de los padres con hijos diagnosticados con TDAH comparados con aquellos sin esta condición. Los resultados mostraron que los padres del primer grupo experimentaron una disminución moderada en su calidad de vida en comparación con los del segundo grupo (Dey et al., 2019).

8.2.2 Afectación emocional y social

Un estudio de más de 8.600 jóvenes de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (NHIS por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos encontró que aquellos con TDAH mostraban cuatro veces más probabilidades de tener un alto nivel de problemas emocionales y de

conducta, y tres veces más probabilidades de tener un alto nivel de problemas con sus compañeros. También encontró que tenían entre ocho a diez veces más probabilidades de manifestar un alto nivel de afectación en la vida familiar, en la relación con pares, en el aprendizaje en el aula y en actividades de ocio (Strine et al., 2006).

Asimismo, un metaanálisis encontró que los niños con TDAH presentaban impedimentos de moderados a severos para socializar con sus compañeros. También tenían dificultades moderadas en habilidades sociales –como compartir, cooperar y esperar turnos– en el reconocimiento de señales sociales, en identificar problemas y en generar soluciones (Ros y Graziano, 2018).

Un estudio sobre 64.000 niños confirmó que aquellos con TDAH tenían 2.8 veces más probabilidades de participar en el acoso escolar (Benedict et al., 2015).

8.2.3 Riesgo de lesiones

Un estudio de cohorte nacional de más de 50.000 jóvenes con TDAH y un número igual de controles emparejados por edad, sexo y comorbilidad, extraídos de la Base de Datos de Investigación del Seguro Nacional de Salud de Taiwán, informó que padecer TDAH estaba asociado con una probabilidad mayor de lesiones por quemaduras. Para aquellos menores de 6 años, el riesgo se duplicó respecto de los controles. Para los jóvenes entre 6 y 17 años, el aumento en el riesgo fue aproximadamente del 70 %. No se encontraron diferencias significativas entre niños y niñas (Yeh et al., 2020).

Un metaanálisis de nueve estudios encontró que aquellos con TDAH tenían el triple de riesgo de envenenamiento accidental comparado con los controles (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018).

Un estudio estadounidense de más de 8.000 atletas de secundaria y universitarios (principalmente jugadores de fútbol masculino) encontró que aquellos con TDAH tenían tres veces más probabilidades de haber sufrido tres o más conmociones cerebrales reportadas (Nelson et al., 2016).

8.2.4 Crimen y delincuencia

Un estudio de la población danesa que utilizó registros nacionales encontró que, en comparación con otros jóvenes, aquellos diagnosticados con TDAH tenían más del doble de probabilidades de ser condenados por delitos y tres veces más probabilidades de ser encarcelados. Después de ajustar por otros factores de riesgo, aquellos con TDAH tenían un 60 % más de probabilidades de haber sido condenados por algún delito y un 70 % más de probabilidades de haber sido encarcelados (Mohr-Jensen et al., 2019).

Un metaanálisis reveló que la prevalencia del

TDAH en adolescentes en centros de detención juvenil era notablemente alta, y superaba el 17 %. Este porcentaje se observó tanto en varones, con datos recopilados de 24 estudios que incluyeron a más de 24.000 individuos, como en mujeres, analizadas en 13 estudios con más de 3.900 individuos. Esta tasa es considerablemente mayor en comparación con la prevalencia en la población general (Beaudry et al., 2021).

Un estudio que se valió de los registros nacionales daneses examinó los delitos violentos contra jóvenes de 7 a 18 años, entre un total de 678.000 individuos. Los niños con TDAH tenían 2.7 veces más probabilidades de ser víctimas de delitos violentos que sus pares típicamente desarrollados, después de ajustar por factores de riesgo de confusión (Christoffersen, 2019).

8.2.5 Impacto académico

Los niños y adolescentes con TDAH tienen una mayor tasa de repetición de grados comparada con la de sus pares (Michanie et al., 1993; Biederman et al., 1996; Michanie et al., 2007).

Un estudio de una muestra estadounidense de casi 30.000 adultos encontró que aquellos con TDAH tenían el doble de probabilidades de no haberse graduado de la escuela secundaria a tiempo, después de ajustar por otros trastornos psiquiátricos (Breslau et al., 2011).

Un estudio de cohorte de más de 750.000 niños escoceses que utilizó registros nacionales vinculados reportó que los niños con TDAH mostraban tres veces más probabilidades que sus compañeros de tener un bajo rendimiento educativo, más del doble de probabilidades de abandonar la escuela antes de los 16 años y ocho veces más probabilidades de tener un historial de necesidades educativas especiales. Estos resultados fueron ajustados por variables socioeconómicas y otros trastornos psiquiátricos (Fleming et al., 2017).

8.2.6 Consumo de sustancias

Un metaanálisis de doce estudios que cubrían a más de 5.400 personas encontró que aquellas con TDAH tenían casi tres veces más probabilidades de ser dependientes de la nicotina. Combinando once estudios con casi 2.400 participantes, aquellos con TDAH tenían entre un 40 % y un 50 % más de probabilidades de desarrollar un trastorno por consumo de drogas o alcohol que aquellos sin el trastorno (Lee et al., 2011; Luderer et al., 2021).

Un estudio sueco de más de medio millón de personas encontró una asociación de más de tres veces entre el TDAH y trastornos por consumo de drogas, después de ajustar por sexo y educación de los padres (Sundquist et al., 2015).

8.2.7 Otros resultados

Estudios de 2.7 millones de niñas de Dinamarca (Ostergaard et al., 2017), 380.000 de Suecia (Skoglund et al., 2019) y 7.500 de Taiwán (Hua et al., 2020) encontraron que aquellas con TDAH tenían más probabilidades de tener embarazos adolescentes que aquellas sin el trastorno.

Un estudio longitudinal de aproximadamente 15.000 adolescentes estadounidenses informó que aquellos con TDAH tenían una reducción del 12 % en el empleo y una reducción del 34 % en los ingresos en comparación con sus hermanos sin TDAH (Fletcher, 2014).

Un estudio realizado en Dinamarca con una muestra nacional de más de 675.000 jóvenes de entre 7 y 18 años mostró que aquellos diagnosticados con TDAH tenían 3.7 veces más probabilidades de ser reportados como víctimas de delitos sexuales en comparación con sus pares sin este diagnóstico (Christoffersen, 2022).

9. TDAH en la adolescencia

La adolescencia constituye una etapa crucial en el desarrollo humano y presenta desafíos específicos para los individuos diagnosticados con TDAH. Durante este período, se producen cambios significativos respecto de lo físico, lo emocional y lo social, al tiempo que continúa el desarrollo cerebral (especialmente en regiones relacionadas con la función ejecutiva, el control de impulsos y la regulación emocional). Luego, las dificultades típicamente asociadas con el TDAH pueden exacerbarse en la adolescencia debido a la convergencia de todos estos factores.

Las funciones ejecutivas son aquellas habilidades mentales que colaboran en la organización, la planificación y el control de los impulsos. En los pacientes adolescentes diagnosticados con TDAH, los problemas en estas funciones se vuelven más evidentes. El cerebro aún no ha completado su crecimiento, lo que significa que la parte responsable del control de los impulsos no está plenamente desarrollada. Además, el sistema límbico, que está involucrado en las emociones, no tiene un freno adecuado debido a la inmadurez de la corteza cerebral. Como resultado, esto puede hacer que sea especialmente difícil para las personas jóvenes con TDAH manejar la organización, la planificación y el control de los impulsos.

Antiguamente, se creía que el TDAH estaba confinado exclusivamente a la infancia. Sin embargo, ahora se reconoce de manera amplia que persiste hasta la adolescencia e incluso hasta la adultez.

Diferentes estudios indican que entre el 45 % y el 85 % de los niños diagnosticados con TDAH continúan experimentando síntomas durante la adolescen-

cia, mientras que entre el 50 % y el 60 % continúan manifestándolos en la adultez (Roy et al., 2016).

Si bien se sabe que, al tratarse de un trastorno del neurodesarrollo, su persistencia se explica por su complejísima combinación de factores genéticos y ambientales, distintos estudios han intentado discernir cuáles eran los factores que prevalecían en aquellos pacientes en los que el TDAH perdura con expresión sintomatológica más evidente. En este sentido, la persistencia del TDAH durante la adolescencia ha sido objeto de estudio en diversas investigaciones. Los hallazgos sugieren que la presencia de comorbilidades –tales como el trastorno de conducta oposicionista desafiante, la ansiedad y los trastornos del ánimo depresivo– que surgieron durante la infancia, junto con la presencia de trastornos mentales en los progenitores, son factores de gran relevancia para la continuidad del TDAH más allá de la infancia.

9.1 Prevalencia

Luego del análisis de 53 estudios transversales, se ha determinado que los valores de prevalencia en niños de entre 3 y 12 años es del 7.6 %, y en la etapa adolescente (es decir, entre los 12 y los 18 años) se constata una prevalencia del 5.6 % (Salari et al., 2023).

9.2 Transición del TDAH desde la infancia hacia la adolescencia

Al considerar el TDAH –un trastorno con un reconocido origen biológico–, es natural suponer que aquellos que presentaron síntomas en la infancia continuarán siendo sintomáticos durante la adolescencia. Sin embargo, algunos jóvenes pueden haber sido asintomáticos en etapas anteriores y manifestar síntomas por primera vez durante la adolescencia. Varias situaciones pueden explicar esta aparición tardía: a) niños con alto potencial cognitivo que han mantenido un buen desempeño académico durante la infancia, con bajos niveles de hiperactividad e impulsividad, pero que, ante los mayores requisitos de organización y planificación en la escuela secundaria, fallan y evidencian el TDAH; b) niños cuyos padres han supervisado constantemente sus tareas (es decir, los llamados "padres helicóptero") y que compensan así sus dificultades académicas durante la primaria; c) niños con alta capacidad emocional y habilidades sociales que han logrado adaptarse utilizando estas fortalezas; y d) niños que presentan un trastorno por déficit de atención sin hiperactividad ni impulsividad, que han fracasado en el aprendizaje, pero cuyos problemas han sido atribuidos erróneamente a trastornos del aprendizaje

puros debido al desconocimiento de los profesionales tratantes sobre la existencia del TDAH.

Curiosamente, en ocasiones son los mismos adolescentes quienes, tras investigar en internet, piden a sus padres que los acompañen a ser evaluados porque sospechan que padecen este trastorno.

9.3 Sintomatología propia del adolescente con TDAH

Las manifestaciones sintomáticas del TDAH en la adolescencia no varían significativamente de lo observado en la infancia; no obstante, el impacto de los síntomas durante esta etapa genera complicaciones considerables.

A medida que aumentan las demandas académicas y sociales, los síntomas de falta de atención se vuelven más prominentes y comienzan a interferir con el rendimiento académico y con las relaciones entre los compañeros. En la adolescencia, la hiperactividad a menudo se vuelve menos grave y puede manifestarse como inquietud en las manos o movimiento constante de miembros inferiores mientras se debe permanecer quieto o sentado. Los síntomas de falta de atención e impulsividad continúan y pueden causar un empeoramiento de los desafíos académicos, organizacionales y relacionales.

Los adolescentes con TDAH también tienen más probabilidades de tener conductas impulsivas y riesgosas, incluido el uso de sustancias y la actividad sexual sin protección.

Por tanto, las dificultades de los pacientes jóvenes con TDAH se correlacionan con una clínica más compleja en la medida que estos crecen. Por ejemplo:

- Las dificultades atencionales llevan a disminuir el rendimiento académico con tal intensidad que muchos jóvenes repiten años de secundaria, rinden infinidad de materias al finalizar el ciclo lectivo o requieren de múltiples profesores auxiliares para poder llevar adelante la carga académica. Más aún, esto puede conducir a una acentuación del ausentismo de los adolescentes con TDAH en la escuela, profundizando de este modo el fracaso escolar (Trampush et al., 2009).
- El TDAH ha sido vinculado con una serie de comportamientos que aumentan el riesgo de accidentes y transgresiones a las normas de manejo. Entre ellos se incluyen la impulsividad, la distracción y la dificultad para mantener la atención en tareas monótonas o prolongadas. Estas características pueden tener un impacto fuertemente negativo en

la seguridad vial, tanto para los adolescentes recién licenciados como para aquellos que llevan más tiempo conduciendo.

Diferentes investigaciones han demostrado que, durante el primer mes de conducir, los adolescentes con TDAH tienen un 62 % más de probabilidades de estar involucrados en un accidente automovilístico que sus pares sin TDAH. Esta diferencia puede atribuirse a la impulsividad característica del trastorno, que resulta en decisiones precipitadas o conductas de riesgo al volante.

En los primeros cuatro años de tener una licencia de conducir, los jóvenes con TDAH enfrentan un riesgo continuo de accidentes y violaciones de las normas de tránsito: tienen un 37 % más de probabilidades de sufrir un accidente, el doble de probabilidades de conducir bajo la influencia del alcohol y un 150 % más de probabilidades de recibir una infracción por alcohol, drogas o violaciones de tránsito en comparación con sus compañeros sin TDAH (Yoo et al., 2021; Curry et al., 2019).

- La impulsividad y la limitada capacidad de prever situaciones a mediano y largo plazo en adolescentes con TDAH se asocian a una mayor incidencia de embarazos no planificados. Más precisamente, en comparación con la población sin TDAH, los adolescentes con este trastorno poseen el doble de probabilidades de experimentar un embarazo no deseado. Un estudio encontró que los adolescentes con TDAH tenían un 27 % más de riesgo de embarazo (índice de riesgo de 1,27) en comparación con sus pares sin TDAH. Además, el uso prolongado de medicamentos para el TDAH se relacionó con una reducción del riesgo de embarazo posterior (índice de riesgo de 0,72) (Mao-Hsiu et al., 2021).

9.4 Pautas para el diagnóstico del adolescente con sospecha de TDAH

La evaluación de adolescentes que podrían presentar TDAH debe integrarse rutinariamente en la entrevista clínica de aquellos individuos que muestran dificultades de conducta, fracaso escolar o transgresión de normas sociales y/o familiares (Peterson, 2024). Es esencial subrayar que, aunque el diagnóstico de TDAH es clínico, es necesario realizar ciertas pruebas para diferenciarlo de otros trastornos con presentaciones clínicas similares. Además, estas pruebas permiten identificar las fortalezas y debilidades del paciente, lo cual es crucial para planificar una intervención psicoterapéutica efectiva.

Las pautas específicas de búsqueda de TDAH en

la adolescencia (Brahmbhatt et al., 2016; CADDRA, 2020) son:

- Entrevista clínica con los padres para evaluar el funcionamiento en el hogar.
- Entrevista clínica con el paciente para evaluar síntomas propios del TDAH y de las posibles comorbilidades psicopatológicas.
- Colectar información de profesores, del departamento de orientación escolar y de boletines de calificaciones durante la etapa primaria y secundaria. Esto se realiza con el fin de evaluar el funcionamiento en el colegio.
- Valorar si cumple los criterios diagnósticos del DSM-5 o la CIE-11.
- Realizar cuestionarios autoaplicados de TDAH tanto a los padres, a los profesores y al paciente adolescente. Estos cuestionarios se pueden ver en: <https://www.caddra.ca/public-information/adolescents/forms/>

Además, es importante completar la evaluación clínica con:

- Pruebas de visión y audición
- Pruebas de atención (de rendimiento continuo o CPT por sus siglas en inglés, de Stroop, de caras)
- Evaluación del cociente intelectual (CI)
- Evaluación pedagógica y pruebas de aprendizaje
- Estudio neuropsicológico y pruebas de función ejecutiva
- Perfil tiroideo.

9.5 Comorbilidades frecuentes que se deben investigar en el adolescente con TDAH

En todas las edades, el TDAH es un trastorno altamente comórbido. Particularmente, en los jóvenes se encuentra que en muchos casos las comorbilidades son la causa por las que las familias consultan. En este sentido, las dificultades de conducta o los trastornos del ánimo pueden constituir las razones que motivan a las familias a pedir ayuda. Al realizar el proceso de anamnesis clínica, se pueden hallar conjuntamente signos compatibles con el TDAH en su historia infantil que se continúan como un trastorno subyacente a la dificultad que los trajo a la consulta.

Los trastornos de conducta oposicionista desafiante, los trastornos de aprendizaje, el autismo, los cuadros de ansiedad, los trastornos del ánimo y el síndrome de Tourette son comorbilidades propias de la etapa infantil que persisten en la etapa adolescente. A estas patologías se suman los trastornos de personalidad y el uso de sustancias, que son propios de la edad adulta también.

Las diferentes comorbilidades impactan signifi-

cativamente en la calidad de vida de los adolescentes con TDAH y, en consecuencia, en la de sus familias. Un estudio que evaluó las comorbilidades en una población sueca de pacientes con TDAH encontró que los adolescentes con este trastorno presentaban las siguientes comorbilidades: autismo (29.4 %), trastornos de ansiedad (7.4 %), trastornos afectivos (2.9 %), trastornos oposicionistas desafiante (5.5 %), trastornos de aprendizaje (4.4 %) y trastornos por tics (3.3 %). Sin embargo, como es habitual en la población infantojuvenil, las comorbilidades tienden a presentarse de manera múltiple y resultan en combinaciones como "TDAH + autismo + trastornos de ansiedad", "TDAH + autismo + tics" y "TDAH + autismo + oposicionismo" (Elwin et al., 2020).

En los varones con TDAH, la comorbilidad más frecuentemente encontrada fue el autismo; no obstante, en la población de sexo femenino, las comorbilidades predominantes fueron los trastornos de ansiedad y los trastornos del humor. La asociación de conducta oposicionista y los trastornos de aprendizaje no mostraron diferencias entre ambos sexos (Elwin et al., 2020).

Una de las comorbilidades que presenta mayores dificultades para el diagnóstico diferencial es el trastorno bipolar (TB). Este trastorno y el TDAH son altamente comórbidos, y sus sintomatologías pueden ser difíciles de distinguir a simple vista. La coexistencia de TB y TDAH genera dudas y controversias sobre si deben ser considerados como cuadros comórbidos o como entidades clínicas separadas. En la adolescencia, cuando se añaden los síntomas propios de esta etapa, que a menudo puede ser un período de difícil tránsito, la diferenciación clínica se vuelve aún más complicada.

Según estudios recientes (Edinoff et al., 2021), se estima que alrededor del 20 % de los casos presentan comorbilidad. Además, los niños diagnosticados con TDAH tienen una mayor probabilidad de recibir un diagnóstico de TB más adelante en su vida. La presencia de TDAH junto con el TB agrava el curso de la enfermedad y muestra un inicio más temprano, episodios más frecuentes y un período de estabilidad emocional más corto.

El trastorno por uso de sustancias (TUS) en la etapa adolescente es una comorbilidad que preocupa y genera controversias al momento de evaluar los tratamientos pertinentes. En general, la población adolescente con TDAH tiene mayor vulnerabilidad al consumo de sustancias que la población adolescente sin este trastorno. Los niños con TDAH tienen significativamente más probabilidades de haber consumido

alguna vez nicotina y otras sustancias, pero no alcohol (Lee et al., 2011). Otro metaanálisis que incluyó trece estudios plantea que el TDAH infantil se asoció con el trastorno por consumo de alcohol en la edad adulta temprana (OR = 1.35; IC 95 % = 1.11-1.64) y con el uso de nicotina en la adolescencia media (OR = 2.36; IC 95 % = 1.71-3.27) (Charach et al., 2011).

La coexistencia del TDAH y del TUS es un tema de interés debido a sus implicaciones clínicas y terapéuticas, ya que la población con TDAH presenta un riesgo dos a tres veces mayor que la población sin TDAH.

Un estudio que evaluó el conocimiento y uso de sustancias en una población con TDAH mostró que el 20.8 % de la muestra informó haber consumido marihuana en el último año y muchos de estos participantes supuestamente la eligieron porque pensaron que les ayudaría con los síntomas del trastorno o los efectos secundarios de los medicamentos, lo que sugiere una subestimación de los riesgos del consumo de marihuana (Harstad et al., 2017). Un metaanálisis de casi 4.000 adolescentes en tratamiento por uso de sustancias reveló que el 24 % de ellos también fueron diagnosticados con TDAH (Özgen et al., 2021).

Esta conexión puede explicarse en parte por factores de vulnerabilidad comunes, incluidas predisposiciones genéticas y disfunciones asociadas en los sistemas inhibitorios y de recompensa del cerebro. Las anomalías en estos sistemas pueden contribuir tanto al desarrollo del TDAH como al uso de sustancias. Además, los síntomas del TDAH y sus consecuencias pueden aumentar el riesgo de problemas de adicción, especialmente en individuos con trastorno de oposición desafiante y trastorno de conducta concurrentes. Estos trastornos pueden incrementar la impulsividad, la dificultad para controlar los impulsos y la búsqueda de sensaciones novedosas, lo que conduce a comportamientos de riesgo como el uso de sustancias.

La conexión entre el TDAH y el TUS es compleja y multifacética, e implica una combinación de factores genéticos, neurobiológicos y ambientales. Comprender esta relación es crucial para desarrollar estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento efectivo para aquellos que presentan ambos trastornos.

Es fundamental destacar que, en esta etapa, se debe comenzar a evaluar los trastornos de personalidad en la búsqueda de comorbilidades. Un estudio que ha investigado una población adolescente informa que aquellos diagnosticados con TDAH tienen un mayor riesgo de padecer trastornos de personalidad en la adolescencia tardía que aquellos sin TDAH. En su totalidad, la comorbilidad de los trastornos de

personalidad presenta una prevalencia del 21.6 %, y se reparte entre el trastorno límite de personalidad (TLP), personalidad antisocial, evitativa y narcisista. Estos resultados sugieren que el TDAH es un riesgo de trastorno de personalidad en la adultez (Korsgaard et al., 2016). Se ha encontrado que la personalidad límite es altamente comórbida con el TDAH en la adolescencia. Un estudio ha demostrado que el 11 % de los participantes de esta muestra de 85 adolescentes con TDAH padecían TLP. Además, los adolescentes con TLP y TDAH mostraron una mayor prevalencia de trastornos disruptivos (Speranza et al., 2011). El TDAH comórbido influye en la presentación clínica de los adolescentes con TLP y se asocia con tasas más altas de trastornos disruptivos, con una tendencia hacia una mayor probabilidad de trastornos de personalidad del grupo B y con mayores niveles de impulsividad, especialmente del tipo atencional.

En síntesis, en la adolescencia, es esencial buscar comorbilidades del TDAH de la misma manera que en otras etapas de la vida. El diagnóstico de TDAH en adolescentes a menudo puede surgir a través de la identificación inicial de otro trastorno, por lo que es crucial considerar esta posibilidad en casos de trastornos de conducta disruptiva, jóvenes con historial de bajo rendimiento académico o cambios de humor frecuentes, entre otros síntomas.

9.6 Tratamiento del TDAH en el adolescente

Los adolescentes, como todos los que padecen TDAH en cualquier etapa de la vida, deben ser valorados en su globalidad y es fundamental diseñar el tratamiento más adecuado para su situación y condición del momento. No obstante, se deben respetar algunos pasos que son específicos del abordaje en este período y que han demostrado efectividad y seguridad a largo plazo.

Las diversas guías de tratamiento coinciden en la necesidad de un enfoque interdisciplinario para el abordaje del TDAH en adolescentes, similar al aplicado en la etapa infantil. En efecto, las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con TDAH entre los 12 y los 18 años no difieren significativamente de las aplicadas a niños más pequeños. Sin embargo, es crucial tener en cuenta algunas consideraciones específicas que a continuación se mencionan.

1. Incluir al adolescente en las decisiones del tratamiento, proporcionando previamente una explicación detallada sobre su diagnóstico de TDAH y el impacto que este tiene en su vida cotidiana. Es fundamental evaluar en profundidad cómo el TDAH afecta su calidad de vida y sus posibilidades de éxi-

to, con el fin de establecer una alianza terapéutica efectiva. Dado que, en general, los adolescentes son traídos a la consulta por iniciativa de los padres más que por su propia demanda, involucrarlos en el proceso posibilitará la adherencia al tratamiento a mediano y largo plazo, y convertirá al joven en un participante activo en su propio manejo terapéutico.

2. Según la Guía Canadiense para el Tratamiento y Manejo del TDAH (CADDRA, 2020), la adherencia a la medicación y a las intervenciones psicosociales puede ser notablemente baja durante la adolescencia. En este sentido, diferentes estudios indican que entre el 48 % y el 90 % de los adolescentes abandonan sus medicamentos, a pesar de que el uso de una dosis diaria de liberación prolongada mejora la adherencia. La psicoeducación se presenta como una herramienta invaluable para fomentar la adherencia, al involucrar al adolescente como un participante activo en su tratamiento. Conocer el grado de aceptación individual del diagnóstico puede ayudar a determinar la necesidad de intervenciones específicas para abordar la resistencia. Además, la utilización de técnicas de entrevista motivacional puede ser eficaz para aquellos adolescentes que no cumplen con el tratamiento.
3. Al momento de planificar el tratamiento, es necesario evaluar:
 - a. Situación académica y riesgo de repitencia.
 - b. Presencia de embarazo y fecha de última menstruación.
 - c. Métodos anticonceptivos utilizados.
 - d. Hábitos recreaciones (uso de alcohol, tabaco, THC, etc.).
 - e. Comorbilidad con uso de sustancias.
 - f. Si conduce automóvil, moto o bicicleta por la calle.
 - g. La práctica de deportes habituales de riesgo.
4. Realizar psicoeducación parental y escolar (Wolraich et al., 2019).
5. Evaluar la inclusión de un fármaco para el TDAH (NICE Guide, 2018).

1. Incluir una revisión de la salud física que contenga:

- a. Un historial médico que contemple las condiciones que pueden constituir contraindicaciones para medicamentos específicos.
- b. La medicación actual.
- c. Altura y peso, medidos y registrados en comparación con el rango normal para edad, altura y sexo.
- d. Pulso y presión arterial basales, medidos con un manguito del tamaño adecuado y comparados con el rango normal para la edad.

e. Una evaluación cardiovascular.

f. No es necesario un electrocardiograma (ECG) antes de comenzar con estimulantes o atomoxetina, a menos que la persona posea alguna de las características de la recomendación que se explicitan en el punto 1.2 o una condición coexistente que esté en tratamiento con un medicamento que pueda suponer un mayor riesgo cardíaco.

2. Una opinión de un cardiólogo pediátrico antes de comenzar con medicamentos para el TDAH si se corrobora alguna de las siguientes condiciones:

- a. Antecedentes de enfermedad cardíaca congénita o cirugía cardíaca previa.
- b. Historia de muerte súbita en un familiar de primer grado, menor de 40 años, sugestiva de una enfermedad cardíaca.
- c. Dificultad para respirar durante el esfuerzo en comparación con sus compañeros.
- d. Desmayos por esfuerzo o en respuesta a un susto o ruido.
- e. Palpitaciones rápidas, regulares y que comienzan y desaparecen repentinamente. En este contexto, los golpes fugaces ocasionales suelen ser ectópicos y no necesitan investigación.
- f. Dolor en el pecho que sugiere origen cardíaco.
- g. Signos de insuficiencia cardíaca.
- h. Soplo escuchado en el examen cardíaco.

9.7 Abordaje farmacoterapéutico del TDAH en la adolescencia

El abordaje farmacoterapéutico del adolescente no difiere esencialmente del de la niñez, y se utilizan estimulantes –tales como el metilfenidato y la lisdexamfetamina, con probada efectividad y seguridad– o fármacos no estimulantes como la atomoxetina y la guanfacina (Mechler et al., 2022). No obstante, se debe tener en cuenta los siguientes ítems:

- Trabajar con el adolescente la necesidad de mantener el tratamiento en forma sostenida los siete días de la semana, ya que suelen discontinuarlo para salir a bailar o beber alcohol.
- Psicoeducarlos sobre los riesgos potenciales de combinar los medicamentos con otras sustancias o bebidas alcohólicas.
- Confeccionar una lista de efectos secundarios posibles para que sean los pacientes los que se comuniquen directamente con el profesional de la salud, y que no sea a través de los padres solamente.
- Si se elige el metilfenidato, es aconsejable utilizar el de liberación prolongada, una dosis al día.
- Evaluar con el adolescente si su comportamiento

nocturno, especialmente cuando sale o conduce, podría beneficiarse de la administración de metilfenidato antes de las salidas de fin de semana.

Tal como se ve en la *Tabla 2*, las diferentes guías y consensos proponen la utilización de: a) los fármacos estimulantes en la primera línea de tratamiento; y b) los fármacos no estimulantes como segunda línea de tratamiento (o bien en algunas condiciones particulares).

En la adolescencia, los estimulantes en su presentación de liberación prolongada son la primera línea de tratamiento para el TDAH. La atomoxetina, por su parte, suele indicarse en pacientes con TDAH comórbido con trastorno de ansiedad o trastorno obsesivo compulsivo (TOC), dado el potencial ansiógeno de los estimulantes.

Los efectos adversos y el manejo de los fármacos en adolescentes no difieren significativamente de los contemplados para niños y adultos.

Finalmente, es fundamental entender que el TDAH es un trastorno que afecta la vida de los pacientes en todas sus áreas y durante todos los días de la semana, por lo que es necesario administrar los medicamentos de manera continua, todos los días del año.

Conclusiones

El TDAH, reconocido desde el siglo XIX por síntomas como la hiperactividad y la falta de atención, es uno de los trastornos psiquiátricos infantiles más comunes, afecta aproximadamente al 5 % de los niños y persiste en la edad adulta. Actualmente, el DSM-5 clasifica al TDAH como un trastorno del neurodesarrollo, definiendo subtipos y adaptando criterios para diversas edades.

Para una evaluación psiquiátrica efectiva, es fundamental incluir preguntas específicas con el fin de detectar la presencia de TDAH. Este proceso de evaluación debe incorporar entrevistas con los padres y el niño o adolescente, así como recoger información de los maestros sobre el comportamiento y rendimiento académico del paciente. Además, es crucial descartar condiciones clínicas no psiquiátricas que puedan simular o empeorar el TDAH. También se deben considerar comorbilidades psiquiátricas, problemas de aprendizaje y el uso problemático de sustancias en la adolescencia, factores que complican el pronóstico y exigen tratamientos específicos.

En los adultos, el TDAH presenta un importante componente genético, con una heredabilidad gemelar alta, similar a la observada en el TDAH infantil. La complejidad de su arquitectura poligénica, que abarca tanto variantes comunes (SNP) como raras (CNV), dificulta la identificación de sus causas biológicas. La neurobiología del TDAH es multifacética e implica la interacción compleja de diversos neurotransmisores, estructuras cerebrales y redes neuronales. Algunas investigaciones indican que el TDAH podría ser el resultado de disfunciones tanto corticales como subcorticales, las cuales varían según el individuo y el desarrollo.

El TDAH se manifiesta a través de un conjunto de síntomas distintivos y bien definidos que evolucionan con las etapas del desarrollo del individuo. Este trastorno afecta no solo el rendimiento académico, sino también una amplia gama de aspectos en la vida del paciente y su entorno familiar, lo que se evidencia en un profundo impacto en la funcionalidad y el bienestar general. Para llevar a cabo un abordaje efectivo del TDAH en adolescentes, es fundamental diferen-

Tabla 2. Abordaje farmacoterapéutico del TDAH en la adolescencia

Fármaco	Dosis comerciales	Dosis de inicio	Titulación	Dosis máxima recomendada
Primera línea	Estimulantes de liberación prolongada			
Metilfenidato de liberación prolongada	118 mg, 27 mg, 36 mg y 54 mg	18 mg	18 mg por semana, hasta 1mg/kg/día	72 mg/día o 2 mg/kg/día
Segunda línea	Los agentes adyuvantes son psicoestimulantes de acción corta, cuyo uso está indicado para: a) determinadas actividades; b) mejorar la acción de las formulaciones de acción prolongada temprano o tarde en el día, o temprano en la noche; y c) cuando los agentes de acción prolongada tienen un costo económico excesivo para la familia.			
Metilfenidato de liberación inmediata	10 mg	5 mg	5 a 10 mg por semana hasta 1mg/día	60 mg/día o 2 mg/kg/día
Tercera línea	Pueden utilizarse en monoterapia o bien <i>off label</i> (es decir, prescritos como terapia complementaria al metilfenidato)			
Atomoxetina	10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg y 60 mg	0.5 mg/kg/día	Hasta 1.3 mg/kg/día. Subir cada 15 días	Hasta 1.4 mg/kg /día, con una dosis máxima de 100 mg/día

Nota. Tomado de CADDRA - Canadian ADHD Resource Alliance: Canadian ADHD Practice Guidelines, 4.1 Edition, Toronto ON; CADDRA, 2020.

ciar entre los síntomas del trastorno y los comportamientos típicos de esta etapa del desarrollo. Resulta clave, para asegurar una valoración precisa, identificar signos previos no diagnosticados así como también el diagnóstico diferencial con trastornos. Además, el manejo farmacoterapéutico debe integrarse en un plan que promueva la concienciación sobre las características del TDAH y desarrolle estrategias de manejo a largo plazo para estos jóvenes.

Conflictos de intereses: los autores declaran haber recibido honorarios como consultores, investigadores o conferencistas con el siguiente detalle: Andrea Abadi de Adium, Raffo, Teva, Tecnofarma, Asofarma y Gador; Marcelo Cetkovich-Bakmas de Bagó, Janssen, Lundbeck, Teva, Raffo, GSK, Baliarda, Pfizer, Astra Zéneca, Sanofi, Tecnofarma y Boehringer Ingelheim; Hernán Klijan de Raffo, Lundbeck, Baliarda, TEVA y Bagó; Norma Echarri de Bagó, Raffo y Teva; Alicia Lischinsky y Pablo López no refieren; Claudio Michanie de Bagó, Raffo, Teva, Lilly, Janssen y Novartis; Tomás Maresca de Abbott, Asofarma, Aspen, Bagó, Baliarda, Eurofarma, Gador, Lilly, Pfizer, Raffo, Sigfried y Teva; Carolina Remedi, Osvaldo Rovere y Fernando Torrente no refieren; Marcela Waisman Campos de Abbott, Ariston, Bagó, Baliarda, Raffo, Roemmers, Temis y Teva; Gerardo Maraval de Raffo, Teva y Bagó; Teresa Torralva, Diego Cansenso y Amalia Dellamea no refieren; Andrea López Mato de Eli Lilly, Gador, Bagó, Lundbeck, Raffo, Janssen, Abbott y Elea; Gustavo Vazquez de AbbVie, Allergan, Janssen, Otsuka/Lundbeck, NeonMind Biosciences Inc., Asofarma, Elea-Phoenix, Eurofarma, Gador, Psicofarma, Raffo, Siegfried, Sunovion, Tecnofarma y Tecnoquímica; Alejo Corrales de Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bagó, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda, Casasco y honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aarhus, Dinamarca.

Referencias bibliográficas

- Ahrens, A., Hyötyläinen, T., Petrone, J., Igelström, K., George, C., Garrett, T., Orešič, M., Triplett, E. y Ludvigsson, J. (2024). Infant microbes and metabolites point to childhood neurodevelopmental disorders. *Cell*, 187(8), 1853–1873. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.035>
- Alexander, L. y Farrelly, N. (2018). Attending to adult ADHD: a review of the neurobiology behind adult ADHD. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 35(3), 237–244. <https://doi.org/10.1017/ipm.2017.78>
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (2nd ed.)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC.
- Arcos-Burgos, M., Jain, M., Acosta, M.T., Shively, S., Stanescu, H., Wallis, D., Domené, S., Vélez, J., Karkera, J., Balog, J., Berg, K., Kleta, R., Gahl, W. A., Roessler, E., Long, R., Lie, J., Pineda, D., Londoño, A., Palacio, J., Arbelaz, A., ... Muenke, M. (2010). A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry*, 15(11), 1053–1066. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.6>
- Arnsten, A. (2009). Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction. *CNS Drugs*, 23(Suppl1), 33–41. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923000-00005>
- Arnsten, A. y Rubia, K. (2012). Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(4), 356–367. [doi: 10.1016/j.jaac.2012.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.008)
- Arrondo, G. et al. (2022). Associations between mental and physical conditions in children and adolescents: an umbrella review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 137, 104662. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104662>
- Asherson, P., Akehurst, R., Kooij, J. J., Huss, M., Beusterien, K., Sasané, R., Gholizadeh, S., Hodgkins, P. (2012). Under diagnosis of adult ADHD: cultural influences and societal burden. *Journal of Attention Disorders*, 16(5 Suppl):20S–38S. <https://doi.org/10.1177/1087054711435360>
- Aufdenblatten, M., Baumann, M., Raio, L., Dick, B., Frey, B., Schneider, H., Surbek, D., Hoche, B. y Mohaupt, M. (2009). Prematurity is related to high placental cortisol in preeclampsia. *Pediatric Research*, 65(2), 198–202. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31818d6c24>
- Bale, T. (2016). The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 459–464. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/tbale>
- Banishes, T., Becker, K., Döpfner, M., Holtmann, M., Rösler, M., Romanos, M. (2017). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(9), 149–159. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0149>
- Barry, T., Lyman, R., Grofer Klinger, L. (2002). Academic Underachievement and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Negative Impact of Symptom Severity on School Performance. *Journal of School Psychology*, 40(Issue 3), 259–283. [https://doi.org/10.1016/S0022-4405\(02\)00100-0](https://doi.org/10.1016/S0022-4405(02)00100-0)
- Becker, S., Langberg, J., Vaughn, A. y Epstein, J. (2012). Clinical utility of the Vanderbilt ADHD diagnostic parent rating scale comorbidity screening scales. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 33(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318245615b>
- Beaudry, G., Yu, R., Långström, N. y Fazel, S. (2021). An updated systematic review and meta-regression analysis: Mental disorders among adolescents in juvenile detention and correctional facilities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 60(1), 46–60. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.01.015>
- Benedict, F., Vivier, P. y Gjelsvik, A. (2015). Mental health and bullying in the United States among children aged 6 to 17 years. *Journal of Interpersonal Violence*, 30, 782–795. <https://doi.org/10.1177/0886260514536279>
- Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., et al. (1996). A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Archives of General Psychiatry*, 53(5), 437–446. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830050073012>
- Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Curtis, S., Chen, L., Marrs, A., Ouellette, C., Moore, P. y Spencer, T. (1996). Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(3), 343–351. <https://doi.org/10.1097/00004583-199603000-00016>
- Biederman, J., Newcorn, J. y Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 148(5), 564–577. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.5.564>

- Biederman, J., Petty, C., Evans, M., Small, J. y Faraone, S. (2010). How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Research*, 177(3), 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.12.010>
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Wilens, T. E., Frazier, E., Johnson, M.A. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *American Journal of Psychiatry*, 159(1):36-42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.36>.
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular Psychiatry*, 21(7):872-84. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.74>.
- Erratum in: *Molecular Psychiatry*, (11):1643. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.128>
- Breslau, J., Miller, E., Joanie Chung, W., Schweitzer, J. (2011). Childhood and adolescent onset psychiatric disorders, substance use, and failure to graduate high school on time. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 295–301. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.014>
- Brinksma, D., Hoekstra, P., van den Hoofdakker, B., de Bildt, A., Buitelaar, J., Hartman, C. y Dietrich, A. (2017). Age-dependent role of pre- and perinatal factors in interaction with genes on ADHD symptoms across adolescence. *Journal of Psychiatric Research*, 90, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.014>
- Brahmbhatt, K., Hilty, D. M., Hah, M., Han, J., Angkustsiri, K., Schweitzer, J. B. (2016). Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Adolescence in the Primary Care Setting: A Concise Review. *Journal of Adolescent Health*, 59(2):135-43. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.03.025>.
- Brown, T. (2013). *A New Understanding of ADHD in Children and Adults. Executive Function Impairments*. New York, Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203067536>
- Buitelaar, J., Meer, van der, D. y Richards, J. (2019). Understanding the essentials of the ADHD neurobiology. In L. A. Rohde, J. K. Buitelaar, M. Gerlach, & S. V. Faraone (Eds.), *The World Federation of ADHD Guide*, 17–41. <https://www.adhd-federation.org/publications/adhd-guide.html>
- Bull-Larsen, S. y Mohajeri, M. (2019). The potential influence of the bacteria microbiome on the development and progression of ADHD. *Nutrients*, 11(11), E2805. <https://doi.org/10.3390/nu11112805>
- CADDRA-Canadian ADHD Resource Alliance: *Canadian ADHD Practice Guidelines, 4.1 Edition*. (2020). Toronto ON, CADDRA.
- Castellanos, F., Margulies, D., Kelly, C., Uddin, L., Ghaffari, M., Kirsch, A., ... Milham, M. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63(3), 332-337. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.025>
- Castellanos, F. Proal, E. (2012). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.007>
- Castle, L., Aubert, R., Verbrugge, R., Khalid, M., Epstein, R. (2007). Trends in medication treatment for ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 10(4), 335-42. <https://doi.org/10.1177/1087054707299597>.
- Cantwell, D. (1972). Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Archives of General Psychiatry*, 27(3), 414–417. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750270114018>
- Caye, A., Swanson, J., Coghill, D., Rohde, L. (2019). Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular Psychiatry*, 24(3), 390-408. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>.
- Cetkovich-Bakmas, M., Abadi, A., Camino, S., García Bonetto, G., Herbst, L., Marengo, E., Torrente, F., Maresca, T., Bustin, J., Morra, C., Corral, R., Sotelo, D., Strejilevich, S., Pessio, J., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G., & Corrales, A. (2022). Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Primera Parte: introducción, método de trabajo y generalidades [Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section1: introduction and general concepts]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 33(158, oct.-dic.), 56–88. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.319>.
- Challis, J., Newnham, J., Petraglia, F., Yeganegi, M., Bocking, A. (2013). Fetal sex and preterm birth. *Placenta*, 34(2), 95-99. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.007>
- Chandra S., Biederman J., Faraone S. V. (2021). Assessing the validity of the age at onset criterion for diagnosing ADHD in DSM-5. *Journal of Attention Disorders*, 25(2), 143–153. <https://doi.org/10.1177/1087054716629717>
- Chang, Z., Lichtenstein, P., Asherson, P. y Larsson, H. (2013). Developmental twin study of attention problems: high heritabilities throughout development. *JAMA Psychiatry*, 70(3), 311–318. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.287>
- Charach, A., Yeung, E., Climans, T., Lillie, E. (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(1), 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.09.019>.
- Cherkasova, M. V., Roy, A., Molina, B. S. G., Scott, G., Weiss, G., Barkley, R. A., Biederman, J., Uchida, M., Hinshaw, S. P., Owens, E. B., Hechtman, L. (2022). Review: Adult Outcome as Seen Through Controlled Prospective Follow-up Studies of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Followed Into Adulthood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 61(3):378-391. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.05.019>
- Christoffersen, M. (2019). Violent crime against children with disabilities: A nation wide prospective birth cohort-study. *Child Abuse & Neglect*, 98, 104150. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2019.104150>
- Christoffersen, M. (2022). Sexual Crime Against Schoolchildren With Disabilities: A Nationwide Prospective Birth Cohort Study. *Journal of Interpersonal Violence*, 37(3-4), NP2177– NP2205. <https://doi.org/10.1177/0886260520934442>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXI, Suplemento especial, 1-40.
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Hönig, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXII(154), 49–85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Abadi, A., Camino, S., García Bonetto, G., Márquez Lopez Mato, A., Marengo, E., Abraham, E., Maresca, T., Bagnati, P., Dellamea, A., Canseco, D., Morra, C., Corral, R., Sotelo, D., Strejilevich, S., Pessio, J., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Rebok, F., & Vázquez, G. (2024). Actualización en el uso y el manejo del litio en neuropsiquiatría. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 34(162, oct.-dic.), 38–82. <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.504>
- Cortese, S., Ferrin M., Brandeis D., Holtmann M., Aggensteiner P., Daley D., Santosh P., Simonoff E., Stevenson J., Stringaris A., Sonuga-Barke E. J.; European ADHD Guidelines Group (EAGG). (2016). Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(6):444-55. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.03.007>.
- Cuffe, S., Visser, S., Holbrook, J., Danielson, M., Geryk, L., Wolraich, M. y McKeown, R. (2020). ADHD and psychiatric comorbidity: Functional outcomes in a school-based sample of children. *Journal of Attention Disorders*, 24(9), 1345–1354. <https://doi.org/10.1177/1087054715613437>
- Curry, A., Yerys, B., Metzger, K., Carey, M. y Power, T. (2019). Traffic Crashes, Violations, and Suspensions Among Young Drivers With ADHD. *Pediatrics*, 143(6), e20182305. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2305>
- de la Peña, J., de la Peña, I., Custodio, R., Botanas, C., Kim, H. y Cheong, J. (2018). Exploring the validity of proposed transgenic animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Molecular Neurobiology*, 55, 3739-3754. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0608-1>

- Demontis, D., Walters, G. B., Athanasiadis, G., Walters, R., Therrien, K., Nielsen, T.T., Farajzadeh, L., Voloudakis, G., Bendl, J., Zeng, B., Zhang, W., Grove, J., Als, T. D., Duan, J., Satterstrom, F. K., Bybjerg-Grauholm, J., Bækved-Hansen, M., Gudmundsson, O. O., Magnusson, S. H., Baldursson, G., Davidsdottir, K., Haraldsdottir, G. S., Agerbo, E., Hoffman, G. E., Dalsgaard, S., ... Borglum, A. D. (2023). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*, 55(2):198-208. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01285-8>.
- Erratum in: *Nature Genetics*. 2023, 55(4):730. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01350-w>.
- Demontis, D., Walters, R., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækved-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., Gudmundsson, O., ... Neale, B. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63–75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>.
- Dey, M., Paz Castro, R., Haug, S. y Schaub, M. (2019). Quality of life of parents of mentally-ill children: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 28(5), 563–577. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000409>
- Dooley, N., Healy, C., Cotter, D., Clarke, M. y Cannon, M. (2023). Predicting childhood ADHD-linked symptoms from prenatal and perinatal data in the ABCD cohort. *Development and Psychopathology*, 36(2), 979-992. <https://doi.org/10.1017/s0954579423000238>
- Edinoff, A., Appgar, T., Rogers, J., et al. (2021). Attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: diagnosis, treatments, and clinical considerations: a narrative review. *Psychiatry International*, 3(1), 17–28. <https://doi.org/10.3390/psychiaryint3010002>
- Elwin, M., Elvin, T., Larsson, J-O. (2020). Symptoms and level of functioning related to comorbidity in children and adolescents with ADHD: across-sectional registry study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13034-020-00336-4>
- Faraone, S., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J., Ramos-Quiroga, J., ...Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease primers*, 1, 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>.
- Faraone, S. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 255-270. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001>
- Faraone, S. et al. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 128, 2021, Pages 789-818 <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>.
- Faraone, S., Bellgrove, M., Brikell, I. et al. (2024). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease primers*, 10, 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00495-0>
- Faraone, S., Biederman, J., Keenan, K. y Tsuang, M. (1991). Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients. *Psychological Medicine*, 21(1), 109–121. <https://doi.org/10.1017/s0033291700014707>
- Faraone, S., Biederman, J. y Monuteaux, M. (2000). Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic epidemiology*, 18(1), 1–16. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2272\(200001\)18:1<1::AID-GEPI1>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2272(200001)18:1<1::AID-GEPI1>3.0.CO;2-X)
- Faraone, S., Rostain, A., Blader, J., Busch, B., Childress, A., Connor, D. y Newcorn, J. (2019). Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - Implications for clinical recognition and intervention. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 60(2), 133–150. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12899>
- Faraone, S., Sergeant, J., Gillberg, C. y Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry*, 2(2), 104–113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525089/pdf/wpa020104.pdf>
- Faraone, S., Larsson, H., Chang, Z., D'Onofrio, B. y Lichtenstein, P. (2014). The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychological Medicine*, 44(10), 2223–2229. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002493>
- Fleming, M., Fitton, C., Steiner, M., McLay, J., Clark, D., King, A., Mackay, D., Pell, J. (2017). Educational and Health Outcomes of Children Treated for Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatrics*, 171(7):e170691. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0691>.
- Fletcher, J. M (2014). The effects of childhood ADHD on adult labor market outcomes. *Health Economics*, 23(2):159-81. <https://doi.org/10.1002/hec.2907>.
- Franckx, W., Oldehinkel, M., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D., Hartman, C., Hoekstra, P., ...Mennes, M. (2015). The executive control network and symptomatic improvement inattention- deficit/hyperactivity disorder. *Cortex*, 73, 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.08.012>
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Billow, A., Buitelaar, J., Cormand, B., Faraone, S., Ginsberg, Y., Haavik, J., Kuntsi, J., Larsson, H., Lesch, K., Ramos-Quiroga, J., Réthelyi, J., Ribases, M., Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1059–1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>
- Franke, B., Faraone, S., Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C., Ramos-Quiroga, J., Mick, E., Grevet, E., Johansson, S., Haavik, J., Lesch, K., Cormand, B., Reif, A. y International Multicentre persistent ADHD Collaboration (2012). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Molecular Psychiatry*, 17(10), 960–987. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.138>.
- Franke, B., Neale, B. y Faraone, S. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Humangenetics*, 126(1), 13–50. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0663-4>
- Franke, B., Vasquez, A., Johansson, S., Hoogman, M., Romanos, J., Boreatti-Hümmer, A., Heine, M., Jacob, C., Lesch, K., Casas, M., Ribases, M., Bosch, R., Sánchez-Mora, C., Gómez-Barros, N., Fernández-Castillo, N., Bayés, M., Halmøy, A., Hallelund, H., Landaas, E., Fasmer, O. B., ... Reif, A. (2010). Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 656–664. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.170>
- Fusar-Poli, P., Rubia, K., Rossi, G., Sartori, G. y Balottin, U. (2012). Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169(3), 264–272. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11060940>
- Galbally, M., Watson, S., Lappas, M., de Kloet, E., van Rossum, E., Wyrwoll, C., Mark, P. y Lewis, A. (2021). Fetal programming pathway from maternal mental health to infant cortisol functioning: The role of placental 11β-HSD2 mRNA expression. *Psychoneuroendocrinology*, 127,105197. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105197>
- Ginsberg, Y., Quintero, J., Anand, E., Casillas, M., Upadhyaya, H. (2014). Underdiagnosis of attention-deficit/ hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Primary Care Companion CNS Disorders*, 16(3):PCC.13r01600. <https://doi.org/10.4088/PCC.13r01600>.
- Grañana, N., Richaudeau, A., Robles Gorriti, C., O'Flaherty, M., Scotti, M., et al. (2011). Evaluación de déficit de atención con hiperactividad: la escala SNAP IV adaptada a la Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 29(5), 344-349. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9530>
- Greven, C., Bralten, J., Mennes, M., O'Dwyer, L., van Hulzen, K., Rommelse, N., ... Buitelaar, J. (2015). Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/ hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 490-499. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3162>

- Grevet, E., Marques, F., Salgado, C., Fischer, A., Kalil, K., Victor, M., Garcia, C., Sousa, N., Belmonte-de-Abreu, P. y Bau, C. (2007). Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 114(12), 1631–1636. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0797-2>
- Glover, V., O'Connor, T. y O'Donnell, K. (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.008>
- Gosling, C., Cortese, S., Konofal, E., Lecendreu, M. y Faraone, S. (2023). Association of Parent-Rated Sleep Disturbances with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms: 9-Year Follow-up of a Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 62(2), 244–252. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.05.013>
- Gottlieb, G. y Halpern, C. (2002). A relational view of causality in normal and abnormal development. *Development and Psychopathology*, 14(3), 421–435. <https://doi.org/10.1017/s0954579402003024>
- Harstad, E., Wisk, L., Ziemnik, L., et al. (2017). Substance Use among Adolescents with ADHD: Reasons for Use, Knowledge of Risks, and Provider Messaging/Education. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 38(6), 417–423. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000461>
- Hartman, C., Larsson, H., Vos, M. et al. (2023). Anxiety, mood, and substance use disorders in adult men and women with and without attention-deficit/hyperactivity disorder: a substantive and methodological overview. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 151(1):105209. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105209
- Hartman, C. (2023). Epidemiology of ADHD coming of age and a plea for prospective research on causes and consequences of ADHD throughout the lifespan in multidisciplinary team science. *Journal of Child Psychology and Psychiatry advances (JCPP advances)*, 3(2), e12178. <https://doi.org/10.1002/jcv2.12178>
- Hawi, Z., Cummins, T. D., Tong J, Johnson, B., Lau, R., Samarrai, W., Bellgrove, M. A. (2015). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 20(3):289-97. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.183>
- Hinshaw, S., Nguyen, P., O'Grady, S. y Rosenthal, E. (2022). Annual research review: attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63, 484–496. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13480>
- Hua, M., Huang, K., Hsu, J., Bai, Y., Su, T., Tsai, S., Li, C., Lin, W., Chen, T., Chen, M. (2020). Early Pregnancy Risk Among Adolescents With ADHD: A Nationwide Longitudinal Study. *Journal of Attention Disorders*, 25(9), 1199–1206. <https://doi.org/10.1177/1087054719900232>
- Hsiao, E., McBride, S., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E., McCue, T., Codelli, J., Chow J, Reisman, S., Petrosino, J. et al. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7),1451-1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
- Kessler, R., Adler, L., Berglund, P., Green, J., McLaughlin, K., Fayyad, J., Zaslavsky, A. (2014). The effects of temporally secondary co-morbid mental disorders on the associations of DSM-IV ADHD with adverse outcomes in the US National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A). *Psychological Medicine*, 44(8), 1779–1792. <https://doi.org/10.1017/s0033291713002419> [P]
- Kieling, C., Buchweitz, C., Caye, A., Silvani, J., Ameis, S., Brunoni, A., Cost, K., Courtney, D., Georgiades, K., Merikangas, K., Henderson, J., Polanczyk, G., Rohde, L., Salum, G. y Szatmari, P. (2024). Worldwide Prevalence and Disability From Mental Disorders Across Childhood and Adolescence Evidence From the Global Burden of Disease Study. *JAMA Psychiatry*, 81(4): 347-356. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.5051>
- Kim, J., Kim, J., Lee, J., Jeong, G., Lee, E., Lee, S., Lee, K., Kronbichler, A., Stubbs, B., Solmi, M., Koyanagi, A., Hong, S., Dragioti, E., Jacob, L., Brunoni, A., Carvalho, A., Radau, J., Thompson, T., Smith, L., ... Fusar-Poli, P. (2020). Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: An umbrella review. *The Lancet Psychiatry*, 7(11), 955–970. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30312-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30312-6)
- Kittel-Schneider, S. et al. (2022). Non-mental diseases associated with ADHD across the lifespan: Fidgety Philipp and Pippi Long stocking at risk of multimorbidity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 1157–1180. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.035>
- Kooij, J., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balazs, J., ... Asherson, P. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry*, 56(1), 14-34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>
- Korsgaard, H., Torgersen, S., Wentzel-Larsen, T., Ulberg, R. (2016). Personality disorders and Axis I comorbidity in adolescent outpatients with ADHD. *BMC Psychiatry*, 16,175. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0871-0>
- Kovacs, M. y Devlin, B. (1998). Internalizing disorders in childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39(1), 47–63. <https://doi.org/10.1017/S0021963097001765>
- Kuntsi, J., Rijdsdijk, F., Ronald, A., Asherson, P. y Plomin, R. (2005). Genetic influences on the stability of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from early to middle childhood. *Biological Psychiatry*, 57(6), 647–654. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.032>
- Kwon, E. y Kim, Y. (2017). What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & Gynecology Science*, 60(6), 506–519. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.506>
- Larsson, J., Larsson, H. y Lichtenstein, P. (2004). Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(10), 1267–1275. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000135622.05219.bf>
- Lee, S., Humphreys, K., Flory, K., Liu, R., Glass, K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 31(3),328-341. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.01.006>
- Lee, Y., Yang, H., Chen, V., Lee, W., Teng, M., Lin, C. y Gossop, M. (2016). Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and childself-report using PedsQL. *Research in Developmental Disabilities*, 51–52, 160–172. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.009>
- Leffa, D., Caye, A., Rohde, L. (2022). ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, 57, 1-18. https://doi.org/10.1007/7854_2022_329. PMID: 35397064.
- Lidsky, T. y Schneider, J. (2003). Lead neurotoxicity in children: Basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126(1), 5–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awg014>
- Li, L., Yao, H., Zhang, L., Garcia-Argibay, M., DuRietz, E., Brikell, I., Solmi, M., Cortese, S., Ramos-Quiroga, J., Ribasés, M., Chang, Z. y Larsson, H. (2023). Attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with increased risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *JCPP Advances*, 3(3):e12158. <https://doi.org/10.1002/jcv2.12158>
- Luderer, M., Ramos Quiroga, J. A., Faraone, S. V., Zhang James, Y., Reif, A. (2021). Alcohol use disorders and ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128:648-660. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.010>
- Erratum in: *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 130:227. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.026>
- Luman, M., Tripp, G. y Scheres, A. (2010). Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(5), 744-754. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.021>
- Mao, A. y Findling, R. (2014). Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide to diagnosis in primary care. *Postgraduate Medicine*, 126(5):42-51. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2799>
- Mao-Hsiu, H., Kai-Lin, H, Mu-Hong, C. (2021). Early Pregnancy Risk Among Adolescents With ADHD: A Nationwide Longitudinal Study. *Journal of Attention Disorders*, 25(9), 1199-1206. <https://doi.org/10.1177/1087054719900232>

- Marees, A., Smit, D., Abdellaoui, A., Nivard, M., van den Brink, W., Denys, D., Galama, T., Verwij, K. y Derks, E. (2021). Genetic correlates of socio-economic status influence the pattern of shared heritability across mental health traits. *Nature Human Behaviour*, 5(8), 1065–1073. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01053-4>
- Marshall, P., Hoelzle, J., Nikolas, M. (2019). Diagnosing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in young adults: A qualitative review of the utility of assessment measures and recommendations for improving the diagnostic process. *The Clinical Neuropsychologist*, 35(1), 165-198. <https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1696409>.
- Martínez, A., Muenke, M. y Arcos-Burgos, M. (2011). From the black widow spider to human behavior: Latrophilins, a relatively unknown class of G protein-coupled receptors, are implicated in psychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 156B(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31137>
- Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., & Häge, A. (2022). Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & therapeutics*, 230, 107940. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107940>
- Mei, S., Chen, W., Chen, S., Hu, Y., Dai, X., Liu, X. (2022). Evaluation of the Relationship Between BDNF Val66Met Gene Polymorphism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13:888774. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.888774>
- Meinzer, M., LeMoine, K., Howaed, A., et al. (2020). Childhood ADHD and Involvement in Early Pregnancy: Mechanisms of Risk. *Journal of Attention Disorders*, 24(14), 1955–1965. <https://doi.org/10.1177/1087054717730610>
- Meyer, U., Yee, B. y Feldon, J. (2007). The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist*, 13(3), 241-256. <https://doi.org/10.1177/1073858406296401>
- Michanie, C., Kunst, G., Margulies, D., Yakhkind, A. (2007). Symptom prevalence of ADHD and ODD in a pediatric population in Argentina. *Journal of Attention Disorders*, 11, 363–367. <https://doi.org/10.1177/1087054707299406>
- Michanie, C., Marquez, M., Steimberg L., et al. (1993). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, criterios actuales-estudio de comorbilidad. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 4, 231–238.
- Miller, M., Arnett, A., Shephard, E., Charman, T., Gustafsson, H., Joseph, H., Karalunas, S., Nigg, J., Polanczyk, G., Sullivan, E. y Jones, E. (2023). Delineating early developmental pathways to ADHD: Setting an international research agenda. *JCPP advances*, 3(2), e12144. <https://doi.org/10.1002/jcv2.12144>
- Mill, J. y Petronis, A. (2008). Pre-and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 49(10), 1020–1030. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01909.x>
- Mohr-Jensen, C., Müller Bisgaard, C., Boldsen, S. y Steinhausen, H. (2019). Attention- deficit/hyperactivity disorder in childhood and adolescence and the risk of crime in young adulthood in a Danish nationwide study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58, 443–452. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.016>
- Morales-Hidalgo, P., Hernández-Martínez, C., Vera, M., Voltas, N., Canals, J. (2017). Psychometric properties of the Conners-3 and Conners Early Childhood Indexes in a Spanish school population. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 17(1), 85-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2016.07.003>
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K. y Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1154-1163. [doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11020281](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020281)
- National Collaborating Centre for Mental Health. (2018). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. British Psychological Society
- Copyright (c) National Institute for Health and Care Excellence 2018. Leicester, UK.
- Nelson, L., Guskiewicz, K., Marshall, S., Hammeke, T., Barr, W., Randolph, C., McCrea, M. (2016). Multiple self-reported concussions are more prevalent in athletes with ADHD and learning disability. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 26, 120–127. <https://doi.org/10.1097/JSM.000000000000207>
- Nieoullon, A. y Coquerel, A. (2003). Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Current Opinion in Neurology*, 16, S3-S9. PMID: 15129844.
- Nigg, J. (2022). Parsing ADHD with temperament traits. *Current Directions in Psychological Science*, 31(4), 324–332. <https://doi.org/10.1177/09637214221098079>
- Nigg, J., Sibley, M., Thapar, A. y Karalunas, S. (2020). Development of ADHD: Etiology, Heterogeneity, and Early Life Course. *Annual Review of Developmental Psychology*, 2(1), 559–583. <https://doi.org/10.1146/annurev-devpsych-060320-093413>
- Oakes, L. y Rakison, D. (2020). *Developmental cascades: Building the infant mind*. Oxford University Press.
- O'Malley, K. y Nanson, J. (2002). Clinical implications of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 349–354. <https://doi.org/10.1177/0706743702047004>
- Organización Mundial de la Salud y Fondo de las Naciones Unidas para los Niños. (2023). Global report on children with developmental disabilities: from the margins to the mainstream. <https://www.unicef.org/media/145016/file/Global-report-on-children-withdevelopmental-disabilities-2023.pdf>
- Ortiz, N., Parsons, A., Whelan, R., Brennan, K., Agan, M., O'Connell, R., ... Garavan, H. (2015). Decreased frontal, striatal and cerebellar activation in adults with ADHD during an adaptive delay discounting task. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 75(3), 326-338. <https://doi.org/10.55782/ane-2015-2038>
- Ostergaard, S., Dalsgaard, S., Faraone, S., Munk-Olsen, T., Laursen, T. (2017). Teenage Parenthood and Birth Rates for Individuals with and without Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56, 578–584 e573. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.05.003>
- Özgen, H., Spijkerman, R., Noack, M., et al. (2021). Treatment of Adolescents with Concurrent Substance Use Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 3908. <https://doi.org/10.3390/jcm10173908>
- Perugi, G., Pallucchini, A., Rizzato, S., Pinzone, V., De Rossi, P. (2019). Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(12):1457-1470. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1618270>
- Peterson, B. S., Trampush, J., Maglione, M., Bolshakova, M., Rozelle, M., Miles, J., Pakdaman, S., Brown, M., Yagyu, S., Motala, A., Hempel, S. (2024) Treatments for ADHD in *Children and Adolescents: A Systematic Review*. *Pediatrics*, 153(4): e2024065787. <https://doi.org/10.1542/peds.2024-065787>.
- Plichta, M. y Scheres, A. (2014). Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.012>
- Pliszka, S. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 894–921. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318054e724>
- Polanczyk, G., Willcutt, E., Salum, G., Kieling, C. y Rohde, L. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43,434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Ramos-Quiroga, J.-A., Sánchez-Mora, C., Casas, M., García-Martínez, I., Bosch, R., Nogueira, M., Corrales, M., Palomar, G., Vidal, R., Coll-Tané,

- M., Bayés, M., Cormand, B., & Ribasés, M. (2014). Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 49, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.022>
- Ribasés, M., Bosch, R., Hervás, A., Ramos-Quiroga, J., Sánchez-Mora, C., Bielsa, A., Gastaminza, X., Guijarro-Domingo, S., Nogueira, M., Gómez-Barros, N., Kreiker, S., Gross-Lesch, S., Jacob, C. P., Lesch, K., Reif, A., Johansson, S., Plessen, K., Knappskog, P., Haavik, J., Estivill, X., ... Cormand, B. (2009). Case-control study of six genes asymmetrically expressed in the two cerebral hemispheres: association of BAIAP2 with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 66(10), 926–934. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.024>
- Ros, R. y Graziano, P. (2018). Social functioning in children with or at risk for attention deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 47, 213–235. <https://doi.org/10.1080/15374416.2016.1266644>
- Roy, A., Hechtman, L., Arnold, E., Sibley, M. (2016). Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results from the MT. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(11), 937–944.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.027>
- Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Magallón, S., Aznárez-Sanado, M., Álvarez Zallo, N., Luis, E., ... y Arrondo, G. (2018). Risk of poisoning in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 7584. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25893-9>
- Rutter, M. (1999). Psychosocial adversity and child psychopathology. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 174(6), 480–493. <https://doi.org/10.1192/bjp.174.6.480>
- Salari, N., et al. (2023). The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, 49, 48. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>
- Sapkale, B., Sawal, A. (2023). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Causes and Diagnosis in Adults: A Review. *Cureus*, 15(11), e49144. <https://doi.org/10.7759/cureus.49144>
- Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S. y Gennarelli, M. (2012). Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(10), 1003–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.015>
- Schachar, R. (1986). *Hyperkinetic syndrome: Historical development of the concept*. En E. Taylor (Ed.), *The overactive child*. London: Spastics International Medical Publications.
- Sedky, K., Bennett, D. S., Carvalho, K. S. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 18(4):349–56. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.12.003>
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Greenstein, D., De Rossi, P. y Sharp, W. (2013). Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 74(8), 599–606.0. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.007>
- Sigurdardottir, H., Kranz, G., Rami-Mark, C., James, G., Vanicek, T., Gryglewski, G., Kautzky, A., Hienert, M., Traub-Weidinger, T., Mitterhauser, M., Wadsak, W., Hacker, M., Rujescu, D., Kasper, S. y Lanzemberger, R. (2016). Effects of norepinephrine transporter gene variants on NET binding in ADHD and healthy controls investigated by PET. *Human Brain Mapping*, 37(3), 884–895. <https://doi.org/10.1002/hbm.23071>
- Skoglund, C., Kopp Kallner, H., Skalkidou, A., Wikstrom, A., Lundin, C., Hesselman, S., Wikman, A., Sundstrom Poromaa, I. (2019). Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Teenage Birth Among Women and Girls in Sweden. *JAMA Netw Open*, 2(10): e1912463e1912463. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12463>
- Sibley, M. H., Kuriyan, A. B., Evans, S. W., Waxmonsky, J. G., Smith, B.H. (2014). Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: an updated systematic review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 34(3):218–32. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.02.001>
- Slobodin, O. y Masalha, R. (2020). Challenges in ADHD care for ethnic minority children: a review of the current literature. *Transcultural Psychiatry*, 57, 468–483. <https://doi.org/10.1177/1363461520902885>
- Smith, S., Fredborg, B. y Kornelsen, J. (2019). Atypical functional connectivity associated with autonomous sensory meridian response: An examination of five resting-state networks. *Brain Connectivity*, 9(6), 508–518. <https://doi.org/10.1089/brain.2018.0618>
- Soliva, J. (2011). Neuroimaging in the diagnosis of ADHD: where we are and where we are going. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, 5(4), 307–318. <https://doi.org/10.1517/17530059.2011.577413>
- Solmi, M., et al. (2021). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*, 27, 281–295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
- Sonuga-Barke, E. y Fairchild, G. (2012). Neuroeconomics of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential influences of medial, dorsal, and ventral prefrontal brain networks on suboptimal decision making? *Biological Psychiatry*, 72(2), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.004>
- Spencer, T., Biederman, J. y Wilens, T. (1999). Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. *Pediatric Clinics of North America*, 46, 915–927. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70163-2
- Speranza, M., Revah-Levy, A., Cortese, S., et al. (2011). ADHD in adolescents with borderline personality disorder. *BMC Psychiatry*, 11, 158. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-158>
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M., Mundy, E., Faraone, S. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39, 1432–1437. <https://doi.org/10.1097/00004583-200011000-00018>
- Still, G. (2006). Some abnormal psychological conditions in children: excerpts from three lectures. *Journal of Attention Disorders*, 10(2), 126–36. <https://doi.org/10.1177/1087054706288114>
- Strine, T., Lesesne, C., Okoro, C., McGuire, L., Chapman, D., Balluz, L. y Mokdad, A. (2006). Emotional and behavioral difficulties and impairments in everyday functioning among children with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Preventing Chronic Disease*, 3, A52. PMID: 16539793 PMCID: PMC1563970
- Sundquist, J., Ohlsson, H., Sundquist, K., Kendler, K. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for drug use disorder: a population-based follow-up and co-relative study. *Psychological Medicine*, 45, 977–983. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001986>
- Sundre, G., Choudhuri, S., Szekely, E., Bonner, T., Goduni, E., Sharp, W. y Shaw, P. (2017). Estimating the Heritability of Structural and Functional Brain Connectivity in Families Affected by Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*, 74(1), 76–84. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3072>
- Tannock, R. (2002). Cognitive correlates of ADHD. En P. S. Jensen & J. R. Cooper (Eds.), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of Science. Best Practices* (pp. 8–1–8–2). Kingston, NJ: Civic Research Institute.
- Trampush, J., Miller, C., Newcorn, J. (2009). The Impact of Childhood ADHD on Dropping Out of High School in Urban Adolescents/Young Adults. *Journal of Attention Disorders*, 13(2), 127–136. <https://doi.org/10.1177/1087054708323040>
- van Ewijk, H., Heslenfeld, D., Zwiers, M., Buitelaar, J. y Oosterlaan, J. (2012). Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1093–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.01.003>
- Van Veen, M., Kooij, J., Boonstra, A., Gordijn, M. y Van Someren, E. (2010). Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biological psychiatry*, 67(11), 1091–1096. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.032>
- van Stralen J. (2016). Emotional dysregulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 8(4):175–187. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0199-0>

- Volkow, N., Wang, G., Tomasi, D., Kollins, S., Wigal, T., Newcorn, J., ... Swanson, J. (2012). Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience*, 32(3), 841-849. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4461-11.2012>
- Vos, M. y Hartman, C. (2022). The decreasing prevalence of ADHD across the adult lifespan confirmed. *Journal of Global Health*, 12, 03024. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.03024>
- Weinstock, M. (2005). The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain, Behavior and Immunity*, 19(4), 296-308. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.09.006>
- Wilens, T., Biederman, J., Mick, E., Faraone, S., Spencer, T. (1997). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 475-482. <https://doi.org/10.1097/00005053-199708000-00001>
- Wolraich, M., Brown, L., Brown, R., DuPaul, G., Earls, M., Feldman, H., ... Visser, S. (2011). ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 128, 1007- 1022. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2528>
- Wolraich, M. et al. (2019). Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 144(4), e20192528. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2528>
- Erratum in: *Pediatrics*. 2020, 145(3): e20193997. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3997>
- World Health Organization. (1992). International classification of diseases (ICD). Geneva: Author.
- World Health Organization. (2018). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th Revision). Geneva: Author.
- World Health Organization. (2022). CIE-11. *Clasificación internacional de enfermedades*. (11.a Revisión). Geneva: Author.
- Wozniak, J., Spencer, T., Biederman, J., Kwon, A., Monuteaux, M., Rettew, J. y Lail, K. (2004). The clinical characteristics of unipolar vs. bipolar major depression in ADHD youth. *Journal of Affective Disorders*, 82(Suppl 1), S59-S69. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.05.013>
- Wüstner, A., Otto, C., Schlack, R., Hölling, H., Klasen, F., Ravens-Sieberer, U. (2019). Risk and protective factors for the development of ADHD symptoms in children and adolescents: Results of the longitudinal BELLA study. *PLoS ONE*, 14(3), e0214412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214412>
- Yeh, J., Hou, T., Tseng, W., Chen, V., Yang, Y., Kuo, T., ... Lee, M. (2020). Association between attention deficit hyperactivity disorder and risk of burn injury: A propensity-matched cohort study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 1249-1255. <https://doi.org/10.2147/NDT.S242153>
- Yoo, H., Han, J., Kim, J. et al. (2021). Association between attention deficit hyperactivity disorder and aggression subscales in adolescents. *Brain and Behavior*, 11, e02030. <https://doi.org/10.1002/brb3.2030>
- Young, S., Adamo, N., Ásgeirsdóttir, B.B., et al. (2020). Females with ADHD: An expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in girls and women. *BMC Psychiatry*, 20, 404. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02707-9>
- Young, J. y Goodman, D. (2016). Adult attention-deficit/hyperactivity disorder diagnosis, management, and treatment in the DSM-5 era. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 18(6), 26599. <https://doi.org/10.4088/PCC.16r02000>
- Youssef, N. A., Ege, M., Angly, S. S., Strauss, J. L., Marx, C. E. (2011). Is obstructive sleep apnea associated with ADHD? *Annals of Clinical Psychiatry*, 23(3):213-24. PMID: 21808754.
- Zhou, K., Dempfle, A., Arcos-Burgos, M., Bakker, S. C., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J., Castellanos, FX, Doyle, A, Ebstein, R. P., Ekholm, J., Forabosco, P., Franke, B., Freitag, C., Friedel, S., Gill, M., Hebebrand, J., Hinney, A., ... Asherson, P. (2008). Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B. Neuropsychiatric Genetics*, 147B(8):1392-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.3087>